

# Povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom u pretilih adolescenata

---

**La Grasta Sabolić, Lavinia**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Kinesiology / Sveučilište u Zagrebu, Kineziološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:117:907456>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Kinesiology, University of Zagreb - KIFoREP](#)





Sveučilište u Zagrebu

KINEZIOLOŠKI FAKULTET

Lavinia La Grasta Sabolić

**POVEZANOST KARDIORESPIRATORNE  
SPOSOBNOSTI S INZULINSKOM  
OSJETLJIVOSTI I BETA STANIČNOM  
FUNKCIJOM U PRETILIH  
ADOLESCENATA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2022.



University of Zagreb

FACULTY OF KINESIOLOGY

Lavinia La Grasta Sabolić

**ASSOCIATION OF  
CARDIORESPIRATORY FITNESS WITH  
INSULIN SENSITIVITY AND BETA CELL  
FUNCTION IN OBESE ADOLESCENTS**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2022.



Sveučilište u Zagrebu

KINEZIOLOŠKI FAKULTET

Lavinia La Grasta Sabolić

**POVEZANOST KARDIORESPIRATORNE  
SPOSOBNOSTI S INZULINSKOM  
OSJETLJIVOSTI I BETA STANIČNOM  
FUNKCIJOM U PRETILIH  
ADOLESCENATA**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Maja Cigrovski Berković

Zagreb, 2022.



University of Zagreb

FACULTY OF KINESIOLOGY

Lavinia La Grasta Sabolić

**ASSOCIATION OF  
CARDIORESPIRATORY FITNESS WITH  
INSULIN SENSITIVITY AND BETA CELL  
FUNCTION IN OBESE ADOLESCENTS**

DOCTORAL THESIS

Supervisor:

Associate Professor Maja Cigrovski Berković, PhD

Zagreb, 2022.

## Informacije o mentorici

**Izv. prof. dr. sc. Maja Cigrovski Berković, dr.med.,** specijalistica je interne medicine sa subspecijalizacijom iz endokrinologije i dijabetologije. Njezina su područja stručnog interesa šećerna bolest, hipoglikemije, bolesti štitnjače i neuroendokrini tumori probavnog sustava i gušterače. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2000. godine. Radi na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i kliničku farmakologiju Kliničke bolnice Dubrava, gdje je voditeljica Odjela za endokrinologiju, jedinice za polikliničko-konzilijarnu djelatnost i dnevne bolnice. Tijekom subspecijalističkog usavršavanja boravila je u Perugii, Italija, na Klinici za endokrinologiju i dijabetes te kao dobitnica međunarodne stipendije Etwiler International Scholarship u International Diabetes Centre, Minnesota, SAD. Objavila je veći broj znanstvenih radova iz područja endokrinologije i dijabetesa te je autor i koautor nekoliko sveučilišnih priručnika iz područja endokrinologije i dijabetesa. Sudjelovala je i predavala na velikom broju međunarodnih stručnih skupova iz područja endokrinologije. Voditeljica je kolegija posvećenog Endokrinim tumorima na poslijediplomskom studiju Medicinskog fakultetu u Zagrebu, a suradnica je u dodiplomskoj i poslijediplomskoj nastavi na Kineziološkom fakultetu u Zagrebu. Članica je Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma, Hrvatskog društva za bolesti štitnjače, European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), CEDA (Central European Diabetes Association). Izv. prof. dr. sc. Maja Cigrovski Berković, dr. med. članica je ekspertnog tima uključena u Erasmus+ projekt Sport& Diabetes i članica upravnog odbora projekta CA21116 – Identification of biological markers for prevention and translational medicine in pancreatic cancer u sklopu COST akcije.

## Zahvale

Ova doktorska disertacija za mene predstavlja puno više od istraživanja kojim se stječe akademska titula doktora znanosti. Ona je ostvarenje projekta zasnovanog na vlastitom kliničkom iskustvu, koji je unatoč brojnim poteškoćama, u konačnici uspješno realiziran. Ta me spoznaja ispunjava zadovoljstvom i pruža mi poticaj za buduće profesionalne izazove.

Sretna sam što su se mom pozivu na suradnju odazvali motivirani i kvalitetni suradnici, koji su, svaki na svoj način, doprinijeli istraživačkom procesu, na čemu im od srca zahvaljujem.

Neizmjereno sam zahvalna svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Maji Cigrovski Berković na neiscrpoj energiji, pozitivnom ozračju i podršci tijekom izrade ove disertaciji te na nesebičnoj pomoći i korisnim savjetima prilikom konačnog oblikovanja rada.

Najiskrenije zahvaljujem i dr. sc. Ani Tripalo Batoš, bez čije nevjerojatne kolegijalnosti, entuzijazma, radnog elana i stručnosti ne bih uspjela realizirati važan segment ovog rada.

Zahvaljujem i svojim dragim kolegicama, doc. dr. sc. Orjeni Žaji na poticaju, razumijevanju i podršci te prof. dr. sc. Gordani Stipančić, prim. dr. Mariji Požgaj Šepec, prim. dr. sc. Bernardici Valent Morić, prim. dr. sc. Ivani Trutin i dr. Mariji Spajić, bez čije pomoći bih istraživanje teže privela kraju.

Također, toplo zahvaljujem na susretljivosti i profesionalnosti djelatnicima Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu, osobito magistrama sestrinstva Danijeli Nožinić i Ivani Stanić, medicinskoj sestri Ivi Dojčić, prvostupnicama sestrinstva Mireli Passero, Ani Borošak, Aleksandri Horvatić i Jadranki Pavlić, fizioterapeutu Borisu Valjanu te magistrama nutricionzima Vedrani Škoro Rendulić, Ivani Đurkan, Iris Tadić, Anamariji Švagelj i Petri Mamić.

Silno sam zahvalna i svim sudionicima istraživanja, adolescentima i njihovim roditeljima, koji su otvorena srca i s punim povjerenjem pristali na suradnju.

U mnogim je trenucima moj privatni život bio podređen profesionalnom, pa je tako i vrijeme posvećeno izradi ove disertacije bilo uskraćeno mojoj obitelji. Stoga želim zahvaliti suprugu Zoranu, sinu Janu i sestrični Vanji na strpljenju, razumijevanju i podršci.

Naposlijetku, doktorsku disertaciju posvećujem svojim roditeljima uz koje sam se uvijek osjećala sigurno i voljeno. Oni su me podržali u odabiru medicine kao poziva, hrabрили

me i pomagali savjetima kad je bilo najpotrebnije. Vjerujem da bi bili silno sretni i ponosni da su danas uz mene...



## **Popis kratica**

AGA – primjeren za gestacijsku dob (prema engl. appropriate for gestational age)

Akt – protein kinaza B

Beep test – bip test ili 20mSRT (prema engl. 20-meter shuttle run test)

BIA – bioelektrična impedancijska analiza

c – centila

CDC – Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (prema engl. Center for Disease Control and Prevention)

COVID-19 – bolest uzrokovana SARS-CoV-2 virusom (prema eng. Coronavirus disease 2019)

CPET – ergospirometrija (prema engl. cardiopulmonary exercise testing)

CT – kompjutorizirana tomografija (prema engl. computed tomography)

DAG – diacilglicerol

DI – dispozicijski indeks

DXA – dvoenergetska rendgenska denzitometrija (prema eng. Dual-energy X-ray Absorptiometry)

FSIGTT – intravenski test tolerancije glukoze s čestim uzorkovanjem (prema engl. Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test)

GLUT - 4 – glukozni transporter 4

GSK3 – glikogen sintaza kinaza-3

GWAS – cijelogenomske studije povezanosti (prema engl. genome-wide association studies)

HbA1c – glikirani hemoglobin

HOMA-IR – homeostatski model procjene inzulinske rezistencije (prema engl. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)

IGI – inzulino geni indeks (prema engl. insulinogenic index)

IHTG – trigliceridi u jetrenim stanicama (prema engl. intrahepatic triglycerides)

IL-1 $\beta$  – interleukin-1 beta

IMCL – lipidi u mišićnim stanicama (prema engl. intramyocellular lipids)

IMM – indeks masne mase

INM – indeks nemasne mase

INSR – inzulinski receptor

IO – inzulinska osjetljivost

IOTF – Međunarodna radna skupina za pretilost (prema engl. International Obesity Task Force)

ISPAD – Međunarodno društvo za dječji i adolescentni dijabetes (prema engl. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes)

IR – inzulinska rezistencija

IRS – supstrat za inzulinski receptor

ISI – indeks inzulinske osjetljivosti (prema engl. insulin sensitivity index)

ITM – indeks tjelesne mase

JNK – c-Jun N-terminalna kinaza (prema engl. c-Jun N-terminal kinase)

KRS – kardiorespiratorna sposobnost

LGA – velik za gestacijsku dob (prema engl. large for gestational age)

MAPK – mitogen aktivirana protein kinaza

MET – metabolički ekvivalent

MKB – Međunarodna klasifikacija bolesti

MM – masna masa

MRI – magnetska rezonancija (prema engl. magnetic resonance imaging)

NEFA – neesterificirane masne kiseline (prema engl. non-esterified fatty acids)

NM – nemasna masa

NTG – normalna tolerancija glukoze (prema engl. NGT – normal glucose tolerance)

OB – opseg bokova

oDI – oralni dispozicijski indeks (prema engl. oral disposition index)

OGTT – test oralnog opterećenja glukozom (prema engl. oral glucose tolerance test)

OT – opseg trbuha

PD – predijabetes

PGN – poremećena glikemija natašte (engl. IFG – impaired fasting glucose)

PI3K – fosfoinozimid 3-kinaza (prema engl. phosphoinositide 3-kinase)

PK – piruvat karboksilaza

PKC – protein kinaza C

PMT – potkožno masno tkivo (eng. SAT – subcutaneous adipose tissue)

PTG – poremećena tolerancija glukoze (engl. IGT – impaired glucose tolerance)

RBP4 – retinol-vezujući protein 4 (prema engl. retinol binding protein 4)

RER – omjer respiratorne izmjene (prema engl. respiratory exchange ratio)

RPE – ocjena percipiranog napora (prema engl. ratings of perceived exertion)

RSF – rezervna srčana frekvencija

SD – standardna devijacija

SGA – malen za gestacijsku dob (prema engl. small for gestational age)

SF – srčana frekvencija

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. WHO – World Health Organization)

ŠB2 – šećerna bolest tip 2

TA – tjelesna aktivnost

TM – tjelesna masa

TNF- $\alpha$  – čimbenik nekoroze tumora-alfa (prema engl. tumor necrosis factor- $\alpha$ )

TSE – turbo spin eho (prema engl. turbo spin echo)

TV – tjelesna visina

VMT – visceralno masno tkivo (engl. VAT – visceral adipose tissue)

VO<sub>2</sub>max – maksimalni primitak kisika

VO<sub>2</sub>peak – vršni primitak kisika

6MWT – šestominutni test hodanja (prema engl. 6-minute walk test)

## SAŽETAK

Pretilost je povezana s inzulinskom rezistencijom i rizikom za razvoj disglukemije. Izrazito pretili adolescenti te oni s visokim udjelom visceralne masti češće razvijaju metaboličke poremećaje. Povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s metaboličkim rizikom u osoba s različitim stupnjevima pretilosti nije sustavno proučena. Nedostaju spoznaje o učincima kardiorespiratorne sposobnosti na inzulinsku rezistenciju u adolescenata s visokim stupnjem pretilosti, premda je broj takvih adolescenata u stalnom porastu.

Ciljevi ovog istraživanja bili su ispitati povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom u pretilih adolescenata, osobito u onih s teškom i vrlo teškom pretilosti, te istražiti je li ta povezanost uvjetovana isključivo visceralnom pretilosti.

U ovom prospektivnom, presječnom istraživanju sudjelovalo je 200 pretilih adolescenata u dobi od 10-18 godina, u kojih je uz antropometrijska mjerenja, određen sastav tijela bioelektričnom impedancijom, učinjen test oralnog opterećenja glukozom te procijenjena kardiorespiratorna sposobnost submaksimalnim testom na pokretnoj traci. Površine visceralnog i potkožnog masnog tkiva izmjerene su odgovarajućim alatima radiološkog sustava, na presječnom prikazu magnetske rezonance abdomena, u 90 pretilih adolescenata.

U ispitivanoj populaciji, ustanovljena je slaba negativna korelacija između kardiorespiratorne sposobnosti i homeostatskog modela procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR) te slaba pozitivna korelacija između kardiorespiratorne sposobnosti i indeksa inzulinske osjetljivosti (ISI). Upotrebom univarijatne analize varijance uz Bonferroni korekciju za višestruke usporedbe, utvrđen je statistički značajan glavni učinak kardiorespiratorne sposobnosti na inzulinsku osjetljivost, poglavito uz maksimalni primitak kisika iskazan u odnosu na ukupnu tjelesnu masu. Naknadne analize pokazale su da pretili adolescenti s lošom kardiorespiratornom sposobnosti imaju značajno viši HOMA-IR te niži ISI od adolescenata s dobrom kardiorespiratornom sposobnosti. Uz maksimalni primitak kisika iskazan u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, pretili adolescenti s dobrom kardiorespiratornom sposobnosti imali su viši oralni dispozicijski indeks od adolescenata s lošom kardiorespiratornom sposobnosti. Navedeni rezultati potvrđuju pozitivan učinak dobre kardiorespiratorne sposobnosti na inzulinsku osjetljivost i beta staničnu funkciju u pretilih adolescenata. Dvosmjernom analizom

kovarijance utvrđeno je da teško/vrlo teško pretili adolescenti imaju viši HOMA-IR od blago pretilih i uz dobru i uz lošu kardiorespiratornu sposobnost. Istovremeno, HOMA-IR se nije razlikovao između teško/vrlo teško pretilih adolescenata s dobrom i blago pretilih s lošom kardiorespiratornom sposobnosti. Ovi rezultati pokazuju da na inzulinsku osjetljivost utječu i stupanj pretilosti i kardiorespiratorna sposobnost. Uz upotrebu omjera površine visceralnog masnog tkiva i kvadrata tjelesne visine kao indikatora visceralne pretilosti, serijom regresijskih analiza potvrđeno je da je povezanost kardiorespiratorne sposobnosti iskazane u odnosu na ukupnu tjelesnu masu i inzulinske osjetljivosti posredovana visceralnom pretilosti.

Sveukupno, rezultati istraživanja pokazuju da je za razinu inzulinske rezistencije u pretilih adolescenata, osim stupnja pretilosti važna i kardiorespiratorna sposobnost. Stoga bi procjena kardiorespiratorne sposobnosti trebala predstavljati sastavni dio dijagnostičke obrade, a podizanje kardiorespiratorne sposobnosti važan segment terapijskog pristupa pretilim adolescentima.

***Ključne riječi:*** kardiorespiratorna sposobnost, inzulinska osjetljivost, beta stanična funkcija, visceralno masno tkivo, pretili adolescenti

## SUMMARY

Obesity is associated with insulin resistance and risk of dysglycemia. Extremely obese adolescents and those with high proportion of visceral fat more often develop metabolic disorders. The association of cardiorespiratory fitness with metabolic risk in individuals with varying degrees of obesity has not been systematically studied. There is a lack of knowledge about the effects of cardiorespiratory fitness on insulin resistance in adolescents with severe obesity, although the number of such adolescents is continuously increasing.

The objectives of this study were to investigate the association of cardiorespiratory fitness with insulin sensitivity and beta cell function in obese adolescents, especially in those with severe and morbid obesity, and to explore whether this association relies entirely on visceral adiposity.

This prospective, cross-sectional study included 200 obese adolescents, 10-18 years of age, in which anthropometric measurements, bioelectrical impedance for body composition, oral glucose tolerance test and submaximal treadmill test for cardiorespiratory fitness assessment were performed. Visceral and subcutaneous adipose tissue areas were measured with appropriate radiological system tools on cross-sectional magnetic resonance images of the abdomen in 90 obese adolescents.

In the study population, a weak negative correlation between cardiorespiratory fitness and the homeostatic model of insulin resistance assessment (HOMA-IR) and a weak positive correlation between cardiorespiratory fitness and insulin sensitivity index (ISI) was found. A statistically significant main effect of cardiorespiratory fitness on insulin sensitivity was determined by univariate analysis of variance with Bonferroni correction for multiple comparisons, especially with maximal oxygen uptake expressed relative to total body mass. Subsequent analyzes showed that obese adolescents with poor cardiorespiratory fitness have significantly higher HOMA-IR and lower ISI than adolescents with good cardiorespiratory fitness. With maximal oxygen uptake expressed relative to lean body mass, obese adolescents with good cardiorespiratory fitness had higher oral disposition index than adolescents with poor cardiorespiratory fitness. These results confirm positive effect of good cardiorespiratory fitness on insulin sensitivity and beta cell function in obese adolescents. The two-way analysis of covariance confirmed that severely/morbidly obese adolescents have higher HOMA-IR than

mildly obese, with either good or poor cardiorespiratory fitness. At the same time, HOMA-IR did not differ between severely/morbidly obese adolescents with good and mildly obese with poor cardiorespiratory fitness. These results show that insulin sensitivity is influenced not only by the degree of obesity but also by the level of cardiorespiratory fitness. With the ratio of visceral adipose tissue surface area and body height squared as indicator of visceral obesity, a series of regression analyzes confirmed that the relationship between cardiorespiratory fitness expressed relative to total body mass and insulin sensitivity is mediated by visceral obesity.

Overall, the results of this study show that cardiorespiratory fitness is important determinant of insulin resistance in obese adolescents, as well as the degree of obesity. Therefore, assessment of cardiorespiratory fitness should be an integral part of diagnostic procedure, while the improvement of cardiorespiratory fitness level should be an important part of therapeutic approach to obese adolescents.

***Key words:*** *cardiorespiratory fitness, insulin sensitivity, beta-cell function, visceral adipose tissue, obese adolescents*



# SADRŽAJ

1. UVOD U PROBLEM .....	1
1.1. Pretilost .....	2
1.1.1. Epidemiologija pretilosti .....	3
1.1.2. Čimbenici rizika za razvoj pretilosti.....	4
1.1.3. Klasifikacija pretilosti.....	6
1.1.4. Procjena sastava tijela, raspodjele masnog tkiva i visceralne pretilosti..	7
1.1.4.1. Određivanje sastava tijela.....	7
1.1.4.2. Klinički indeksi za praćenje sastava tijela tijekom rasta i razvoja..	10
1.1.4.3. Pokazatelji raspodjele masnog tkiva.....	11
1.1.4.4. Kvantifikacija visceralnog masnog tkiva.....	12
1.2. Inzulinska osjetljivost i rezistencija, beta-stanična disfunkcija, predijabetes i šećerna bolest tip 2.....	13
1.2.1. Mehanizmi inzulinskog djelovanja i rezistencije .....	15
1.2.2. Procjena inzulinske osjetljivosti i rezistencije te beta-stanične funkcije	17
1.2.3. Predijabetes i šećerna bolest tip 2.....	19
1.3. Tjelesna aktivnost.....	22
1.4. Kardiorespiratorna sposobnost.....	24
1.4.1. Čimbenici koji utječu na kardiorespiratornu sposobnost.....	26
1.4.2. Trendovi kretanja i postojanost kardiorespiratorne sposobnosti.....	27
1.4.3. Procjena kardiorespiratorne sposobnosti.....	28
1.5. Adolescencija.....	31
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA .....	33
3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA.....	34
3.1. Ispitanici.....	34
3.2. Metode istraživanja.....	35
3.2.1. Anamnestički podatci i klinički pregled.....	35
3.2.2. Laboratorijski test (test oralnog opterećenja glukozom).....	36
3.2.3. Procjena sastava tijela (BIA).....	38
3.2.4. Procjena kardiorespiratorne sposobnosti.....	39
3.2.5. Slikovna pretraga (MR abdomena).....	40
3.3. Protokol istraživanja.....	41
3.4. Metode obrade podataka.....	42

4. REZULTATI.....	43
4.1. Osnovna obilježja ispitanika.....	43
4.2. Deskriptivni pokazatelji ispitivanih obilježja.....	45
4.3. Zastupljenost predijabetesa i šećerne bolesti tip 2 u ispitanika.....	51
4.4. Povezanost kardiorespiratorne sposobnosti (KRS) s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom u ukupnom uzorku ispitanika.....	54
4.4.1. Povezanost razine KRS s homeostatskim modelom procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR).....	55
4.4.2. Povezanost razine KRS s indeksom inzulinske osjetljivosti (ISI).....	56
4.4.3. Povezanost razine KRS s oralnim dispoziციjskim indeksom (oDI).....	57
4.5. Povezanost KRS s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom u različitim stupnjevima pretilosti .....	58
4.5.1. Povezanost razine KRS i stupnja pretilosti s HOMA-IR.....	58
4.5.2. Povezanost razine KRS i stupnja pretilosti s ISI.....	59
4.5.3. Povezanost razine KRS i stupnja pretilosti s oDI.....	61
4.6. Povezanost KRS s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom uz različit stupanj centralne pretilosti .....	62
4.6.1. Povezanost razine KRS i kategorije omjera opsega trbuha i tjelesne visine (OT/TV) s HOMA-IR.....	62
4.6.2. Povezanost razine KRS i kategorije OT/TV s ISI.....	63
4.6.3. Povezanost razine KRS i kategorije OT/TV s oDI.....	64
4.7. Povezanost KRS s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom uz različit sastav tijela.....	66
4.7.1. Povezanost razine KRS i kategorije udjela masne mase (%MM) s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom.....	66
4.7.1.1. Povezanost razine KRS i kategorije %MM s HOMA-IR.....	66
4.7.1.2. Povezanost razine KRS i kategorije %MM s ISI.....	68
4.7.1.3. Povezanost razine KRS i kategorije %MM s oDI.....	69
4.7.2. Povezanost razine KRS i kategorije indeksa nemasne mase (INM) s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom.....	71
4.7.2.1. Povezanost razine KRS i kategorije INM s HOMA-IR.....	71
4.7.2.2. Povezanost razine KRS i kategorije INM s ISI.....	72
4.7.2.3. Povezanost razine KRS i kategorije INM s oDI.....	74

4.7.3. Povezanost razine KRS i kategorije omjera masne i nemasne mase (MM/NM) s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom.....	75
4.7.3.1. Povezanost razine KRS i kategorije MM/NM s HOMA-IR.....	75
4.7.3.2. Povezanost razine KRS i kategorije MM/NM s ISI.....	76
4.7.3.3. Povezanost razine KRS i kategorije MM/NM s oDI.....	77
4.8. Povezanost KRS s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom nakon prilagodbe za visceralnu pretilost.....	79
4.8.1. KRS kao prediktor HOMA-IR nakon prilagodbe za omjer površine visceralnog i potkožnog masnog tkiva (pVMT/pPMT).....	80
4.8.2. KRS kao prediktor ISI nakon prilagodbe za pVMT/pPMT.....	82
4.8.3. KRS kao prediktor HOMA-IR nakon prilagodbe za omjer površine visceralnog masnog tkiva i kvadrata tjelesne visine (pVMT/TV <sup>2</sup> ).....	84
4.8.4. KRS kao prediktor ISI nakon prilagodbe za pVMT/TV <sup>2</sup> .....	86
5. RASPRAVA.....	88
6. ZAKLJUČAK.....	106
6.1. Ključni nalazi istraživanja.....	107
6.2. Nedostaci istraživanja.....	108
6.3. Znanstveni i praktični doprinos istraživanja.....	108
7. POPIS LITERATURE.....	110
8. ŽIVOTOPIS.....	148
9. POPIS OBJAVLJENIH RADOVA.....	149

## 1. UVOD U PROBLEM

Pretilost je definirana prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva, s posljedično štetnim učinkom na zdravlje (WHO, 2021). Budući da višak tjelesne masti značajno povećava rizik za pojavu šećerne bolesti tipa 2 (ŠB2), kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije, nealkoholne masne bolesti jetre, osteoartritis, opstruktivne apneje u spavanju, nekih zloćudnih bolesti i demencije, globalni porast prevalencije pretilosti predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema današnjice (Blüher, 2019; Bibiloni, Pons i Tur, 2013). Razvoj pretilosti je, kao rezultat kronične neravnoteže između energetske unosa i potrošnje, potaknut ponajprije lošim prehrambenim navikama, nedostatkom tjelesne aktivnosti (TA) i sjedilačkim načinom života, a doprinose mu još stres i nedostatak sna (Kumar i Kelly, 2017; Geiker i sur., 2018).

Inzulinska rezistencija (IR) je čvrsto povezana s pretilošću te ima središnju ulogu u razvoju predijabetesa (PD) i ŠB2 (Reaven, 1988; Ros Pérez i Medina-Gómez, 2011; Taylor, 2012). Prema uvriježenom patogenetskom konceptu, pretilost inducira IR (Ye, 2013; Nyambuya i sur., 2019; Wondmkun, 2020), dok prema alternativnom modelu hiperinzulinemija pogoduje razvoju pretilosti (Czech, 2017; Astley i sur. 2018; Noakes, 2018). Patofiziološki mehanizmi koji povezuju pretilost, IR i poremećeni metabolizam glukoze izuzetno su složeni i još uvijek nedovoljno razjašnjeni, ali nedvojbeno uključuju kroničnu upalu niskog stupnja koja zahvaća različita tkiva (Petersen i Shulman, 2018; Wu i Ballantyne, 2020; McLaughlin i sur., 2017; Fryk i sur., 2021). Utvrđeno je da je raspodjela masnog tkiva važnija odrednica IR od njegove ukupne količine, pri čemu je osobito značajno intraabdominalno, visceralno i ektopično nakupljanje masnog tkiva (Caprio, Perry i Kursawe, 2017; Shulman, 2014; Cruz, Bergman i Goran, 2002).

TA je, uz pravilnu prehranu, ključna u prevenciji i liječenju pretilosti, PD i ŠB2 (Rush i Simmons, 2014; Jadhav i sur., 2017; Klimek i sur., 2019). Redovita TA može i samostalno, bez restrikcije kalorijskog unosa i gubitka tjelesne mase, smanjiti IR (Duncan i sur., 2003; Kim i Park, 2013; Iaccarino i sur., 2021). Povoljan učinak TA na inzulinsku osjetljivost (IO) (Plasqui i Westerterp, 2007; Shaibi, Roberts i Goran, 2008; Bird i Hawley, 2017; Haapala i sur., 2020) te pozitivna povezanost TA i kardiorespiratorne sposobnosti (KRS) utvrđeni su kako u odrasloj, tako i u dječjoj dobi (Nayor i sur., 2021; Raghuveer i sur., 2020).

Istraživanja pokazuju da je loša KRS prediktor IR (Alduhishy, 2015; Vella, Van Guilder i Dalleck, 2016; Clarke i sur., 2020), a dovodi se u vezu i s narušenom kompenzacijskom sposobnošću beta stanica gušterače (Solomon i sur., 2015). Kao poveznice KRS i IR, najčešće se spominju količina visceralnog i intrahepatičnog masnog tkiva (Lee i sur., 2006; Lee i sur., 2021; Sabag i sur. 2021), no moguće je da KRS djeluje na metabolički rizik i neovisno o tjelesnoj masi, odnosno visceralnoj pretilosti (Lee i sur. 2005; Maggio i sur., 2015; González-Gil i sur. 2022). Zanimljivo je, da već malo poboljšanje KRS u odraslih osoba s izrazito lošom KRS, rezultira značajnim zdravstvenim dobrobitima (Ross i sur., 2016). U mladih je KRS važan pokazatelj zdravlja (Raghuveer i sur., 2020), a sve je izvjesnije da intervencije koje promoviraju unaprijeđenje KRS u ranoj životnoj dobi, smanjuju rizik za razvoj pretilosti i kardiom metaboličkih bolesti u kasnijem životu (García-Hermoso i sur., 2020).

Tijekom adolescencije se, uslijed pubertetom uvjetovanih promjena hormonskog okružja, razvija fiziološka rezistencija na inzulin (Moran i sur., 1999; Goran i Gower, 2001). Ona se dodatno pogoršava nakupljanjem masnog tkiva, zbog čega pretili adolescenti predstavljaju skupinu s povećanim rizikom za razvoj PD i ŠB2. Do poremećaja u metabolizmu glukoze dolazi kad se kompenzacijska sposobnost beta stanica gušterače iscrpi, pa se pojačanim lučenjem inzulina više ne može prevladati IR (D'Adamo i Caprio, 2011).

Istraživanja o povezanosti KRS, kardiom metaboličkog rizika, IO i beta stanične funkcije u pretilih adolescenata bijele rase su malobrojna (Cristi-Montero i sur., 2021; Lee i sur. 2006; Maggio i sur. 2015), a spoznaje o utjecaju KRS na IR i metabolizam glukoze u adolescenata s teškom i vrlo teškom pretilosti nepotpune (Nyström i sur. 2017). Također je nejasno je li loša KRS neovisni prediktor IR (Maggio i sur. 2015) ili se radi o indirektnoj povezanosti posredovanoj ukupnom količinom masnog tkiva i visceralne masti (Lee i sur. 2021).

## **1.1. Pretilost**

Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB, 10. revizija), pretilost je bolest čija prevalencija u djece i adolescenata globalno raste ili je stabilno visoka (Lobstein i Brinsden, 2019). Pretila djeca obično odrastaju u pretile odrasle ljude, opterećene kardiom metaboličkim i psihosocijalnim komorbiditetom, uz skraćen životni vijek (Horesh i sur., 2021; Biro i Wien,

2010). Višak masnog tkiva može ugroziti zdravlje već tijekom adolescencije (Caprio, Santoro i Weiss, 2020; Leong i sur., 2020), pri čemu je jedna od mogućih komplikacija i disglukemija (Saleh i sur., 2022).

### **1.1.1. Epidemiologija pretilosti**

Ukoliko se ne poduzmu značajnije intervencije usmjerene na prevenciju i liječenje prekomjernog nakupljanja masnog tkiva u ranoj životnoj dobi, pretilost će globalno i dalje biti vodeći javnozdravstveni problem (Pandita i sur., 2016).

Procijenjeno je da će broj pretila djece i adolescenata u dobi od 5 - 19 godina porasti s aktualnih 158 milijuna na oko 254 milijuna do 2030. godine, pri čemu će u više od 40 zemalja svijeta njihov broj biti veći od milijun (Lobstein i Brinsden, 2019). Pred nepunih pedeset godina, u navedenoj dobnoj skupini bilo je manje od 1% pretilih, dok ih je 2016. među djevojčicama bilo 5,6%, a među dječacima 7,8% (NCD Risk Factor Collaboration, 2017). U većini zemalja s visokim i srednje visokim dohotkom, udio pretila djece i adolescenata viši je u dječaka, nego u djevojčica.

Prevalencija prekomjerne tjelesne mase i pretilosti u Europi je također visoka, ali uz zamjetan trend stabilizacije. U razdoblju od 1999. do 2006. godine učestalost pretilosti u dobnoj skupini od 2 - 13 godina procijenjena je na 4,2%, a u razdoblju od 2011. do 2016. godine na 6,3% (Garrido-Miguel i sur., 2019). Nažalost, COVID-19 pandemija pridonijela je pozitivnoj dinamici prirasta tjelesne mase u dječjoj populaciji, osobito u skupini već pretila djece (Vogel i sur., 2022).

Izrazita pretilost u djece i adolescenata sve je češća. Porast prevalencije teške i vrlo teške pretilosti bio je osobito izražen u razdoblju nakon 1980. godine te nešto usporen, ali i dalje zamjetan nakon 2000. godine (Pinhas-Hamiel i sur., 2022). U SAD je teška pretilost prisutna u 4-6% djece i adolescenata (Kelly i sur., 2013), u Meksiku u 5,2% djece u dobi od 6 - 12 godina (Jimenez Cruz, Bacardi-Gascon i Jones, 2007), a u Australiji u 2,5% djece u dobi od 7 - 15 godina (Garnett i sur., 2016). Prema podacima iz 21 europske zemlje, za dobnu skupinu od 6 - 9 godina, učestalost teške pretilosti kreće se od 1% u Švedskoj i Moldaviji, do 5,5% na Malti, a u većini zemalja je jedno od četvero pretila djece izrazito pretilo (Spinelli i sur., 2019).

Prevalencija pretilosti u Hrvatskoj iznosi 11,6% za dječake te 6,1% za djevojčice dobne skupine 10 - 19 godina (NCD Risk Factor Collaboration, 2017). Prema rezultatima istraživanja „Europska inicijativa praćenja debljine u djece, Hrvatska 2018./2019. (CroCOSI)“, u dobi od 8 - 8,9 godina pretilo je 17,8% dječaka i 11,9% djevojčica ili ukupno 14,8% djece spomenutog uzrasta. Udio pretilih najviši je u kontinentalnoj regiji gdje iznosi 18,1%, potom slijedi jadranska regija s 13,8% te grad Zagreb s 8,9% (Musić Milanović, Lang Morović i Križan, 2021). Podataka o učestalosti teške i vrlo teške pretilosti u djece i mladih u Hrvatskoj nema.

### **1.1.2. Čimbenici rizika za razvoj pretilosti**

Međudjelovanje genetskih, epigenetskih i okolišnih čimbenika ključno je za razvoj pretilosti (Rohde i sur., 2019). Naime, biološka obilježja organizma, socioekonomske prilike i životno okruženje zajednički utječu na procese odlaganja i proliferacije masnog tkiva koje je izrazito heterogeno (Jebeile i sur., 2022). U kontekstu kardiometaboličkog zdravlja, presudnu ulogu ima bijelo masno tkivo čiji se anatomske odjeljci međusobno razlikuju prema staničnim i fiziološkim obilježjima (Lee, Wu i Fried, 2013).

Biološki uvjetovani čimbenici koji utječu na heterogenost i distribuciju masnog tkiva su genetska predispozicija, dob i spol (Kwok, Lam i Xu, 2016). U regulaciji tjelesne mase i energetske homeostaze postoji visok stupanj biološke raznolikosti, što omogućuje nekim osobama da održe primjerenu količinu masnog tkiva bez većeg truda, dok se drugi suočavaju s cjeloživotnim poteškoćama u ostvarenju tog cilja. Složeno međudjelovanje centralnih i perifernih mehanizama koji reguliraju unos hrane i energetske potrošnju, prema nekim istraživanjima, definira predodređenu tjelesnu masu i sastav tijela, zbog čega pri pokušaju mršavljenja dolazi do neposredne, a potom i dugoročne promjene u razinama hormona koji reguliraju apetit, sitost i bazalni metabolizam (Sumithran i sur., 2012; MacLean i sur., 2015; Greenway, 2015).

Među čimbenicima koji pogoduju razvoju pretilosti u djece, a odnose se na prenatalno razdoblje i prve godine života, najčešće se spominju prekonceptijska pretilost ili veliki prirast tjelesne mase majke u trudnoći, gestacijski dijabetes, povećana rodna masa te ubrzani prirast tjelesne mase tijekom dojenja (Woo Baidal i sur., 2016). U djece rođene male za gestacijsku dob (SGA), poremećeno fetalno programiranje i ubrzani postnatalni prirast tjelesne mase doprinose razvoju centralne pretilosti (Nam i Lee, 2018).

Važnu ulogu u nastanku pretilosti imaju prehrambeni čimbenici, osobito prekomjerna konzumacija energetski bogate, a mikronutrijentima siromašne hrane te nekontrolirani unos slatkih napitaka (Mahumud i sur., 2021). Veliki problem predstavlja i sveprisutno, neetično oglašavanje brze hrane (Mehta, 2021). Određene navike i specifični obrasci jedenja, primjerice grickanje između obroka, preskakanje doručka, vremenski raspored i brzina unosa hrane, veličina porcija i glikemijsko opterećenje, također mogu u manjoj ili većoj mjeri doprinijeti debljanju (Liberali, Kupek i Assis, 2020).

Nedostatak TA jedan je od čimbenika koji nedvojbeno potiču razvoj pretilosti (Sahoo i sur., 2015). Utvrđeno je da se razina TA smanjuje oko šeste te potom ponovno oko trinaeste godine života, izrazitije u djevojčica nego u dječaka (Farooq i sur., 2020; Steene-Johannessen i sur., 2020). Pretila djeca i adolescenti su, neovisno o dobi i spolu, tjelesno aktivni manje od preporučenih 60 minuta dnevno, a u usporedbi s vršnjacima primjerene tjelesne mase značajno manje vremena provode u umjerenoj ili žustroj TA (Elmesmari i sur., 2018). Tjelesna neaktivnost u adolescenciji snažno i neovisno predviđa razvoj pretilosti, osobito trbušne, u mladoj odrasloj dobi te doprinosi uspostavi začaranog kruga između pretilosti i tjelesne neaktivnosti (Pietiläinen i sur., 2008).

Da postoji povezanost između pretilosti i vremena kojeg djeca i adolescenti provedu pred ekranima televizora, mobilnih i „gaming“ uređaja, potvrđeno je presječnim i longitudinalnim istraživanjima (Badrić i Prskalo, 2011; Mitchell i sur., 2013; Lane, Harrison i Murphy, 2013). Mehanizmi kojima se objašnjava ova povezanost uključuju veću izloženost oglašavanju nezdrave i brze hrane, nesvjesno i nekontrolirano konzumiranje hrane pred ekranom, nedostatak vremena u kojem dijete može biti tjelesno aktivno, privikavanje na sedentarni način života te skraćenje razdoblja predviđenog za spavanje (Robinson i sur., 2017; Fang i sur., 2019).

Nedostatak sna povezuje se s pretilošću kako u odrasloj, tako i u dječjoj dobi (Kobayashi i sur., 2012; Li i sur., 2017). Međutim, moguće sastavnice povećanog rizika za razvoj pretilosti kao što su vrijeme spavanja i njegovo trajanje te kronotip, još uvijek nisu dovoljno istražene (Miller, Lumeng i LeBourgeois, 2015).

Sve je više dokaza da negativna iskustva u djetinjstvu koja uključuju zlostavljanje (osobito seksualno), zanemarivanje te obiteljsku disfunkcionalnost, kao i emocionalno jedenje, potiču razvoj pretilosti (Schroeder i sur., 2021; Wiss i Brewerton, 2020; Shiver i sur., 2020). Također, postoje brojne poveznice između stresa i pretilosti. Stres nerijetko potiče prekomjerno



jedenje i konzumaciju energetski bogate hrane, smanjuje tjelesnu aktivnost, narušava kvalitetu sna, pobuđuje fiziološke promjene u hipotalamičko-hipofizno-adrenalnoj osovini i crijevnoj mikrobioti. S druge strane, društvena stigma s kojom se susreću pretili osobe inducira mentalni stres i podiže razinu kortizola. Na taj način stres pogoduje razvoju pretilosti, a pretilost podržava kronični stres (Tomiyama, 2019).

Povećanje tjelesne mase može biti potaknuto i primjenom određenih skupina lijekova, među kojima se najčešće spominju antipsihotici i kortikosteroidi (van der Esch i sur., 2021; Foster i sur., 2006).

Današnji stil života djece i mladih nerijetko istovremeno uključuje više čimbenika koji pogoduju razvoju pretilosti. Primjerice, velik udio vremena pred ekranima udružen je s odgođenim početkom sna i skraćenim vremenom spavanja, a nedostatak sna pogoduje povećanom unosu hrane i nižoj razini TA.

### **1.1.3. Klasifikacija pretilosti**

Indeks tjelesne mase (ITM) se koristi kao statistička mjera uhranjenosti te mjera za procjenu pretilosti i njezino stupnjevanje. Prihvaćen je od Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i niza drugih institucija u svijetu, jednostavno se izračunava, a zahtijeva samo izmjeru tjelesne visine i mase (Mišigoj-Duraković, 2018). Premda nije idealan pokazatelj stanja uhranjenosti, prije svega u osoba s povećanom mišićnom masom, ITM ipak većinom dobro korelira s udjelom masnog tkiva, ako se u obzir uzmu dob, spol i rasa ispitanika (Jackson i sur., 2002). Stoga se ITM upotrebljava u svakodnevnom kliničkom radu, a zbog mogućnosti međunarodne usporedbe, često se koristi u različitim istraživanjima. Utvrđeno je da se s porastom ITM povećava kardiometabolički rizik (Soriano-Maldonado i sur., 2016; Sbaraini i sur., 2020), kao i rizik za višestruki kardiometabolički pobol (Kivimäki i sur., 2017).

ITM se izračunava na način da se tjelesna masa podijeli s kvadratom tjelesne visine.

$$\text{ITM} = \text{tjelesna masa (kg)} / \text{tjelesna visina}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

U odrasloj populaciji, prema ujednačenim kriterijima SZO i Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC),  $\text{ITM} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  označava prekomjernu tjelesnu masu, a  $\text{ITM} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  pretilost. ITM također omogućuje stupnjevanje pretilosti, pa ITM od 30 do  $< 35 \text{ kg/m}^2$  odgovara I. stupnju, ITM od 35 do  $< 40 \text{ kg/m}^2$  II. stupnju, a  $\text{ITM} \geq 40 \text{ kg/m}^2$  III. stupnju

pretilosti (NHLBI, Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults (US), 1998).

Dok su kod odraslih kategorije prekomjerne tjelesne mase i pretilosti definirane fiksnim vrijednostima ITM, kod djece i adolescenata se te vrijednosti do punoljetnosti mijenjaju, ovisno o dobi i spolu. Uz to, kriteriji kojima se definiraju prekomjerna tjelesna masa i pretilost nisu u pedijatrijskoj populaciji jedinstveni.

Prema krivuljama SZO, za procjenu stanja uhranjenosti u djece mlađe od 5 godina ne koristi se ITM, nego masa-za-visinu. Tako masa-za-visinu  $> 2$  standardne devijacije (SD) za dob i spol upućuje na prekomjernu tjelesnu masu, a  $> 3$  SD na pretilost. Za djecu stariju od 5 godina, ITM  $> 1$  SD za dob i spol odgovara prekomjernoj tjelesnoj masi, a  $> 2$  SD pretilosti (WHO, 2006).

Prema CDC centilnim krivuljama, djeca starija od 2 godine imaju prekomjernu tjelesnu masu ako im je ITM  $\geq 85.$  centile (c.) za dob i spol ili  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, a pretili su ako im je ITM  $\geq 95.$  c. za dob i spol ili  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (CDC, 2000). Moguće je i stupnjevanje pretilosti pri čemu za I. stupanj pretilosti vrijedi da je ITM  $\geq 95.$  c., a  $< 120\%$  vrijednosti 95. c. za dob i spol, za II. stupanj ili tešku pretilost da je ITM  $\geq 120\%$ , a  $< 140\%$  vrijednosti 95. c. za dob i spol i/ili  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, a za III. stupanj ili vrlo tešku pretilost da je ITM  $\geq 140\%$  vrijednosti 95. c. za dob i spol i/ili  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (Kelly i sur., 2013; Skinner i Skelton, 2014; Stanford i Kyle, 2018).

Kriteriji Međunarodne radne skupine za pretilost (IOTF) omogućuju povezivanje centilnih krivulja ITM za djecu i adolescente u dobi od 2 do 18 godina s graničnim vrijednostima ITM za prekomjernu tjelesnu masu ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) i pretilost ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) u odrasloj dobi (Cole i Lobstein, 2012).

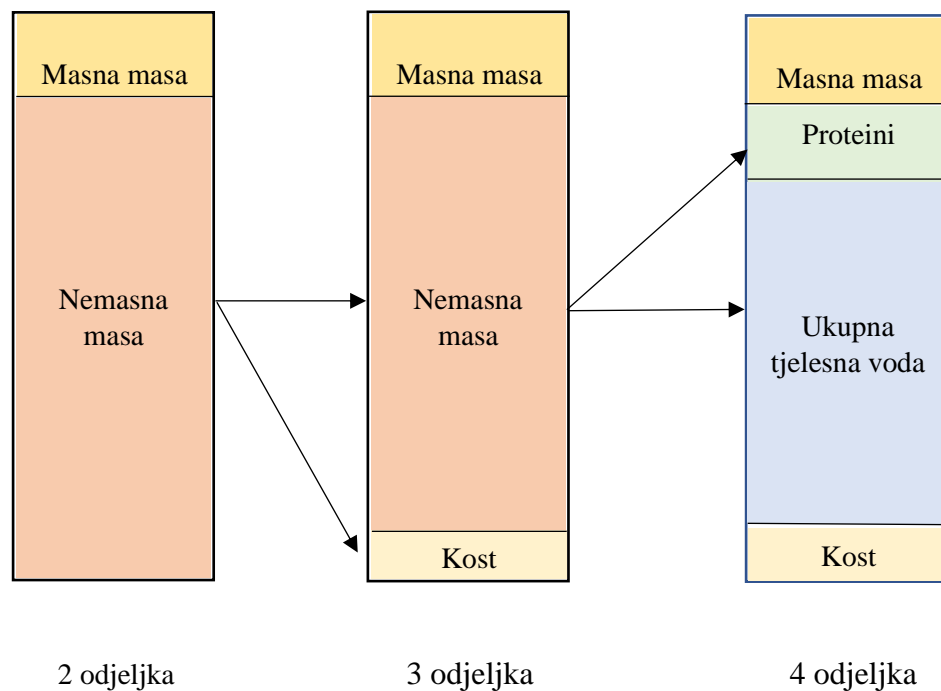
#### **1.1.4. Procjena sastava tijela, raspodjele masnog tkiva i visceralne pretilosti**

##### **1.1.4.1. Određivanje sastava tijela**

Osobe iste životne dobi, visine, mase i ITM, mogu imati različit oblik i sastav tijela te drugačije energetske potrebe i metabolički profil. ITM ne pruža pouzdanu informaciju o udjelu masne i nemasne tjelesne mase, što može biti osobito značajno tijekom razdoblja rasta i razvoja. Stoga je određivanje sastava tijela važno, kako na individualnom, tako i na istraživačkom planu,

jer predstavlja objektivnu metodu procjene nutritivnog statusa i funkcionalnog kapaciteta (Kuriyan, 2018).

Sastav tijela može se procjenjivati na razini atoma (ugljik, kalcij, kalij i vodik), molekula (voda, bjelančevine i masti), stanica (izvanstanična tekućina i stanična masa) ili tkiva (masno i nemasno tkivo) (Duren i sur., 2008), pri čemu se tijelo može podijeliti na dva, tri ili više odjeljaka (slika 1).



Slika 1. Sastav tijela prema modelu s dva, tri ili četiri odjeljka (Toomey i sur., 2015)

Premda postoje različite metode za procjenu sastava tijela, niti jedna od njih nije idealna i univerzalno primjenjiva, pa se ne može koristiti bez ograničenja tijekom svih životnih razdoblja (Lemos i Gallagher, 2017). Stoga je važno, uzimajući u obzir dob, stanje uhranjenosti, okolnosti i namjenu procjene, među postojećim, direktnim ili indirektnim metodama odabrati najprikladniju (Mišigoj-Duraković, Sorić i Duraković, 2014).

Metode koje se prema literaturi koriste za procjenu sastava tijela u pedijatrijskoj populaciji uključuju antropometrijska mjerenja, hidrodensitometriju, izotopnu diluciju, analizu bioelektričnom impedancijom, zračnu pletizmografiju, dvoenergetsku rendgensku

denzitometriju, analizu neutronske aktivacije, određivanje ukupne razine tjelesnog kalija i kvantitativnu magnetsku rezonanciju.

Za procjenu sastava tijela djece i adolescenata, u kliničkom radu i epidemiološkim istraživanjima, rutinski se koriste antropometrijska mjerenja koja su neinvazivna, jeftina i relativno jednostavna. Najčešće se mjeri tjelesna masa i visina uz izračun ITM, koji je visoko specifičan, ali nedovoljno osjetljiv u identifikaciji djece s prekomjernim udjelom masnog tkiva (Javed i sur., 2015). Kod mjerenja kožnih nabora, kaliperom se na nekoliko karakterističnih mjesta na tijelu određuje debljina potkožnog masnog tkiva te se pomoću odgovarajućih izračuna procjenjuje postotak tjelesne masti. Ova metoda, međutim, nije tehnički prikladna za pretilu djecu s visokim udjelom masnog tkiva, niti je u njih dovoljno informativna u pogledu raspodjele masnog tkiva (Watts i sur., 2006).

Hidrodensitometrija se temelji na Arhimedovom zakonu i zahtijeva potpuno uranjanje tijela u vodu. Uz pretpostavku dvokomponentnog modela s različitim gustoćama masne i nemasne tjelesne mase te uzimajući u obzir rezidualni plućni volumen, ovom se metodom može procijeniti ukupni postotak tjelesne masti (Borga i sur., 2018). Zbog vremenske zahtjevnosti, neophodnosti suradnje ispitanika te nekonformnosti, hidrodensitometrija nije u široj upotrebi. Na sličnom principu zasniva se i određivanje sastava tijela zračnom pletizmografijom, a dobivene prosječne vrijednosti postotka masnog tkiva ne odstupaju značajno od vrijednosti dobivenih upotrebom drugih metoda, kao što su mjerenje kožnih nabora i bioelektrična impedancija (Mijat i sur., 2016).

Bioelektrična impedancijska analiza (BIA) je metoda procjene sastava tijela koja se temelji na električnoj vodljivosti tijela (Khalil, Mohktar i Ibrahim, 2014), odnosno na mjerenju otpora kojeg prolasku izmjenične struje male jakosti pri fiksnoj ili multiplim frekvencijama pružaju različite sastavnice tijela (Kuriyan, 2018; Lemos i Gallagher, 2017). Nemasno tkivo, prije svega mišićno, sadržava velik udio vode i elektrolita, što ga čini dobrim električnim vodičem, dok masno tkivo sadržava malen udio vode, zbog čega djeluje kao otpornik protoku struje. Postotak nemasnog tkiva procjenjuje se na temelju pretpostavke da je hidracija nemasnog tkiva konstantna i iznosi 73% (Lemos i Gallagher, 2017). Premda se BIA često koristi u kliničkom i istraživačkom radu, a njezina funkcionalnost je značajno unaprijeđena mogućnošću segmentalne analize tijela, što je važno prilikom usporedbe ispitanika s različitim duljinom ekstremiteta i trupa te različitim oblikom tijela, pretpostavka konstantne hidracije i nadalje predstavlja potencijalni nedostatak ove metode. Ipak, zbog svoje jednostavnosti,

sigurnosti, neinvazivnosti i ekonomske isplativosti, BIA se široko koristi, a recentno publicirane prediktivne jednadžbe za skupinu pretila djece i adolescenata povećavaju točnost procjene sastava tijela u toj populaciji (Gutiérrez-Marín i sur., 2021; Kourkoumelis i sur., 2021).

Dvoenergetska apsorpcijometrija X zraka (DXA) je metoda koja se temelji na propuštanju dvaju snopova rendgenskih zraka različitih jakosti kroz tijelo, uz bilježenje signala iznad čitavog tijela ili pojedinih njegovih segmenata. Pri prolasku kroz tijelo, tkiva različite gustoće različito atenuiraju rendgenske zrake niže i više energije. Senzor bilježi neatenuirane, propuštene rentgenske zrake, a podaci se potom elektronički obrađuju. Doza zračenja je niska, a razlika energija propuštenih i apsorbiranih zraka omogućuje procjenu sastava tijela (masno tkivo, nemasno tkivo – mišići, kost). Pouzdanost procjene masnog tkiva ovom tehnikom smanjena je u izrazito pretilih osoba (Silva i sur., 2013; Horan i sur. 2015).

Izotopna dilucija omogućuje kvantifikaciju ukupne tjelesne vode koja se nalazi isključivo u nemasnom tkivu, a udio masnog tkiva se izračunava oduzimanjem nemasne od ukupne tjelesne mase. Analiza neutronske aktivacije omogućuje analizu kemijskog sastava tijela, no rijetko se koristi zbog skupoće i izloženosti zračenju. Elementarnu kompoziciju tijela moguće je procijeniti mjerenjem sadržaja ukupnog kalija u tijelu, što zahtijeva odgovarajuću opremu. Kvantitativna magnetska rezonancija (MR) je precizna metoda za neinvazivno mjerenje tjelesnog sastava i nije ovisna o hidraciji, no zbog skupoće, njezina je upotreba uglavnom ograničena na istraživački rad.

Kombinacijom različitih metoda moguće je preciznije definirati tjelesni sastav u pretilih osoba, kod kojih velika količina masnog tkiva može otežati analizu (Duren i sur., 2008). U longitudinalnom praćenju pojedinog ispitanika, naprotiv, zbog mogućih razlika u procjeni sastava tijela različitim metodama, preporučuje se korištenje uvijek iste metode (Kreissl i sur., 2019).

#### **1.1.4.2. Klinički indeksi za praćenje sastava tijela tijekom rasta i razvoja**

U skladu s adipocentričnom paradigmom pretilosti, postotak masne mase (MM) inicijalno je korišten kao zlatni standard za procjenu pretilosti, iako ne uzima u obzir tjelesnu visinu (TV), proporcije i nemasnu masu (NM). S vremenom je, međutim, postalo jasno da su i NM, omjer masne i nemasne mase (MM/NM) te ograničenost kapaciteta za pohranu masti važni

prediktori morbiditeta i mortaliteta u pretilih osoba (Bosy-Westphal i Müller, 2021). MM i NM često su se interpretirale u kontekstu dobi, spola i tjelesne mase, pri čemu se zanemarivala TV (Heymsfield i sur., 2011). Problem takvog pristupa proizlazi iz činjenice da primjerice visoka i pothranjena osoba može imati slične vrijednosti MM i NM kao niska, primjereno uhranjena osoba. Stoga su stvoreni klinički relevantni indeksi koji u obzir uzimaju TV, a to su indeks masne mase (IMM) - masna masa/visina<sup>2</sup> i indeks nemasne mase (INM) - nemasna masa/visina<sup>2</sup> (VanItallie i sur., 1990). Kombinirana upotreba INM i %MM ili INM i ITM, omogućuje istraživanje povezanosti masnog i nemasnog tkiva sa zdravstvenim rizicima.

Pretilost utječe na rast i pubertetski razvoj, pa su pretila djeca obično viša od svojih vršnjaka (Chung, 2017). Zbog toga su upravo IMM i INM pogodni za praćenje promjene sastava tijela tijekom rasta i razvoja te prirasta tjelesne mase (Wells, 2000; Chung, 2015).

Poznato je da je udio MM u djevojčica i dječaka sličan do puberteta, a potom se sve više razlikuje jer se u mladića taj udio smanjuje, a u djevojaka povećava (Mc Carthy i sur., 2006). IMM i INM se u djevojčica povećavaju s dobi. U pretilih djevojčica trend je sličan, ali uz značajno viši IMM i tek nešto viši INM u odnosu na primjereno uhranjenu populaciju vršnjakinja. U dječaka IMM ostaje relativno stabilan, dok se INM povećava s dobi. I ovdje su promjene s rastućom dobi slične u pretilih dječaka, ali su vrijednosti IMM značajno više, a INM tek nešto više (McManus i Mellecker, 2012).

Publicirane su referentne vrijednosti IMM, INM i MM/NM koje u obzir uzimaju dob, spol, rasnu i etničku pripadnost (Weber i sur., 2013; Wells, 2014; Shypailo i Wong, 2020; Gätjens i sur., 2021), što omogućuje praćenje promjene sastava tijela tijekom rasta i razvoja te olakšava interpretaciju individualnih vrijednosti.

Podatci o referentnim vrijednostima IMM i INM dostupni su i za hrvatsku djecu u dobi od 11 - 18 godina, što olakšava praćenje ove populacije na nacionalnoj razini te probir djece i adolescenata s visokim IMM i/ili niskim INM (Kasović i sur., 2021). Prema tom istraživanju, dječaci imaju u usporedbi s djevojčicama u promatranim dobnim skupinama niži IMM i viši INM. U dječaka se IMM blago smanjuje do 14. godine, nakon čega se uočava porast u dobi od 15 - 18 godina. U djevojčica se IMM postepeno povećava od 11 - 18 godina. INM se u dječaka tijekom promatranog razdoblja povećava, dok je u djevojčica relativno stabilan.

#### **1.1.4.3. Pokazatelji raspodjele masnog tkiva**

Opseg trbuha (OT) je pokazatelj centralne pretilosti, obilježene odlaganjem masnog tkiva u predjelu trbuha, kako intraabdominalno, tako i subkutano. OT ne korelira nužno s količinom visceralnog masnog tkiva (VMT) koje je smješteno intraabdominalno i oblaže trbušne organe. Prema uputama SZO, OT se mjeri na sredini između donjeg ruba rebrenog luka i grebena bočne kosti, u stojećem stavu, na kraju izdisaja, nerastezljivom mjernom trakom (WHO, 1995). Nedavno su objavljene međunarodne, dobno i spolno specifične granične vrijednosti OT za djecu i adolescente starosti od 6 - 18 godina, što olakšava prepoznavanje centralne pretilosti u pedijatrijskoj populaciji (Xi i sur., 2020).

Neka istraživanja sugeriraju da je omjer OT i TV (OT/TV) kao pokazatelj trbušne pretilosti snažnije povezan s kardiovaskularnim rizikom od ITM i OT (Savva i sur., 2000; Hara i sur., 2002; Kahn, Imperatore i Cheng, 2005), a druga to opovrgavaju (Freedman i sur., 2007; Sardinha i sur., 2016). Granična vrijednost OT/TV koja ukazuje na centralnu pretilost u žena i muškaraca odrasle dobi iznosi 0,5, dok su predložene granične vrijednosti za djecu donekle različite, primjerice 0,48 za dječake i 0,47 za djevojčice u dobi od 8 - 16 godina (Nambiar, Hughes i Davies, 2010) te  $\geq 0,55$  za djecu u dobi od 2 - 18 godina, neovisno o spolu (Mehta, 2015).

Omjer opsega trbuha i bokova (OT/OB) koristi se kao pokazatelj raspodjele masnog tkiva između gornjeg i donjeg segmenta tijela. Vrijednost ovog omjera  $\geq 0,95$  za muškarce i  $\geq 0,85$  za žene povezana je s povećanim metaboličkim rizikom, dok granične vrijednosti za djecu nisu definirane.

Uz isti ITM, OT, OT/TV i OT/OB, u djece i adolescenata postoje značajne spolne i rasne razlike u raspodjeli trbušnog masnog tkiva na visceralni i potkožni segment, što treba uzeti u obzir kod procjene zdravstvenih rizika povezanih s pretilošću (Lee i sur., 2008).

#### **1.1.4.4. Kvantifikacija visceralnog masnog tkiva**

Premda postoji nekoliko načina kvantifikacije VMT, u praksi se najčešće koriste metode koje nisu vremenski i tehnički zahtjevne (antropometrijska mjerenja ili BIA), no ozbiljan im je

nedostatak što omogućuju samo indirektnu procjenu količine visceralne masti.

Kompjutoriziranom tomografijom (CT), koja zbog zračenja nije prikladna za pedijatrijsku populaciju i magnetskom rezonancijom (MRI) abdomena, moguće je izravno lokalizirati i kvantificirati visceralno i potkožno masno tkivo (PMT). Zlatni standard predstavlja volumetrijska MRI procjena (određivanje ukupnog volumena VMT), koja je skupa i vremenski zahtjevna. Stoga se češće određuje površina VMT na presječnoj MR slici, što može poslužiti kao surogat za procjenu ukupnog volumena VMT (Maislin i sur., 2012).

U literaturi još uvijek ne postoji suglasje o optimalnom segmentu lumbalne kralježnice na razini kojeg presječni slikovni prikaz pruža najbolju mogućnost mjerenja površine i volumetrijske procjene VMT i PMT, osobito u pretilih ispitanika (Sun i sur., 2021; Maislin i sur., 2012; Demerath i sur., 2007; Linder i sur., 2016). U djece i adolescenata, presječni slikovni prikazi rađeni su na različitim razinama lumbalne (L) i sakralne (S) kralježnice - na razini L2-L3 kralješaka u djevojčica i L1-L2 ili L5-S1 kralješaka u dječaka (O'Connor, Ryan i Foley, 2015), L2 kralješka (Marunowski i sur., 2021), L3-L4 kralješaka (Eloi i sur., 2017) te 5 cm i 10 cm iznad L4-L5 kralješaka (Brown, Kuk i Lee, 2015).

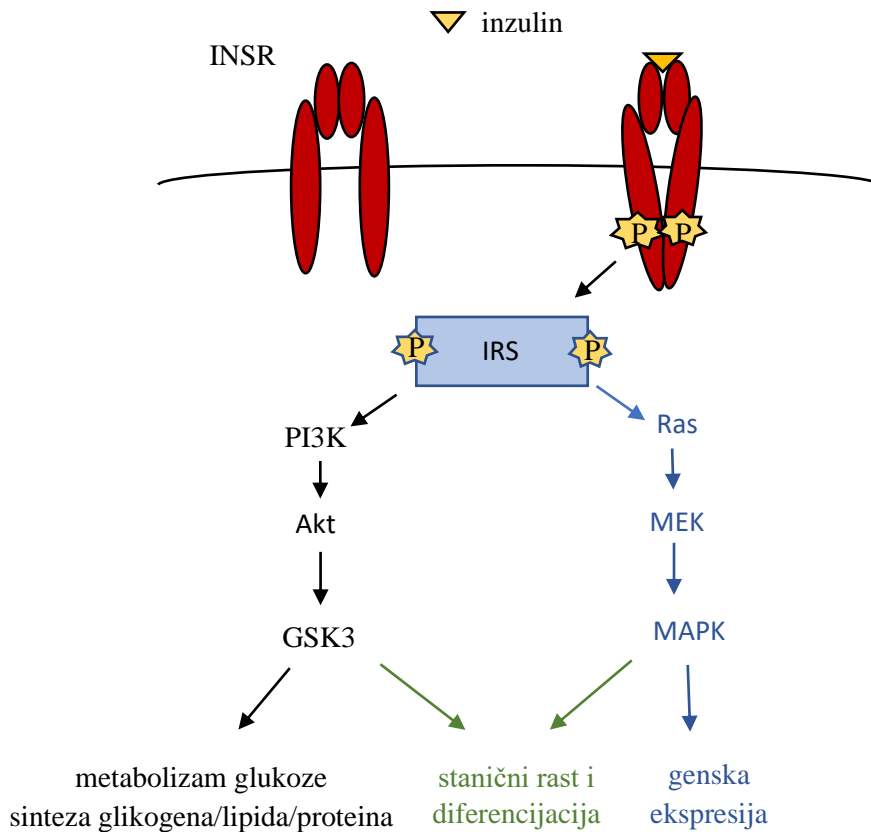
Nedavno su izrađene i spolno specifične centilne krivulje za VMT i PMT u djece starosti 6-18 godina (Marunowski i sur., 2021; Maislin i sur., 2021). Naime, utvrđeno je da djevojčice imaju, u usporedbi s dječacima, više masnog tkiva, ali manje VMT (Verduin i sur., 2016). Dječaci imaju veći omjer VMT/PMT od djevojčica, što pokazuje da su skloniji intraabdominalnom nakupljanju masnog tkiva. Pretili dječaci i djevojčice imaju, u usporedbi s vršnjacima i vršnjakinjama primjerene tjelesne mase, više VMT i PMT (Benfield i sur., 2008).

## **1.2. Inzulinska osjetljivost i rezistencija, beta stanična disfunkcija, predijabetes i šećerna bolest tip 2**

Inzulin je peptidni hormon koji sudjeluje u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Ima snažan anabolički učinak, a proizvode ga beta stanice Langerhansovih otočića gušterače. Inzulin je građen od dva aminokiselinska lanca (lanac A ima 21 aminokiselinu, a lanac B 30 aminokiselina), koja su međusobno povezana s dva disulfidna mosta. Svoje učinke ostvaruje vezivanjem za inzulinske receptore (INSR). Oni su građeni od dvije izvanstanične alfa-podjedinice i dvije transmembranske beta-podjedinice, a smješteni su na membranama ciljnih stanica. Kao što je pojednostavljeno prikazano na slici 2 (Chiu i Cline, 2010), inzulin se veže



na alfa-podjedinice, što dovodi do autofosforilacije beta-podjedinica, s domenama koje funkcioniraju kao tirozin kinaze. Posljedično dolazi do aktivacije složenih unutarstaničnih signalnih puteva i kaskadnih reakcija, što u konačnici polučuje brojne metaboličke učinke (De Meyts, 2016).



Slika 2. Prikaz aktivacije inzulinskog receptora i unutarstanične kaskadne signalizacije

INSR – inzulinski receptor, P - fosforilacija, IRS - supstrat za inzulinski receptor, PI3K - fosfoinozimid 3-kinaza, Akt - protein kinaza B, GSK3 - glikogen sintaza kinaza-3, Ras i MEK - serin/treonin kinaze, MAPK - mitogen aktivirana protein kinaza

(Chiu i Cline, 2010)

Inzulinska osjetljivost (IO) i rezistencija (IR) opisuju osjetljivost, odnosno rezistenciju određenih tkiva i organa na djelovanje inzulina (Barazzoni i sur., 2018). U stanju IR potrebna je viša koncentracija inzulina za postizanje očekivanog fiziološkog učinka, dok se u stanju IO taj isti učinak ostvaruje uz znatno nižu koncentraciju cirkulirajućeg inzulina. IO i IR su povezane, pa bolja osjetljivost znači manju rezistenciju i obrnuto.

Inzulin djeluje primarno na metabolizam glukoze, zbog čega viša razina glukoze u krvi, bez obzira na to potječe li iz endogenog ili egzogenog izvora, dovodi do snažnijeg izlučivanja inzulina. Skeletni mišići, jetra i masno tkivo ciljna su mjesta inzulinskog djelovanja, a njihova osjetljivost na inzulin nije nužno podjednaka. Povišene razine inzulina mogu biti potrebne za ulazak glukoze u mišićne stanice (periferna IR), supresiju glukoneogeneze i održavanje normale razine glikemije natašte (jetrena IR) te sprječavanje lipolize (IR masnog tkiva) (Gastaldelli, Gaggini i DeFronzo, 2017).

Još krajem prošlog stoljeća Reaven je izložio koncept prema kojem IR, zbog posljedične hiperinzulinemije, pogoduje razvoju disglukemije, hipertenzije i dislipidemije (Reaven, 1995).

Da bi se u pretilih osoba s izraženom IR razvila disglukemija, nužan preduvjet je nedostatna funkcija beta stanica gušterače. Naime, do pojave predijabetesa i ŠB2 dolazi ako beta stanice izgube kompenzacijsku sposobnost, pa ne mogu osigurati dovoljno inzulina za prevladavanje postojeće IR. Razlog tome može biti poremećaj beta stanične funkcije (Cohrs i sur., 2020) i/ili deficit beta stanične mase (Saisho, 2015).

U stanju IR, relativnoj su hiperinzulinemiji izložena sva tkiva i organi. Zbog prekomjerne aktivacije metaboličkih puteva reguliranih inzulinom, a nezahvaćenih rezistencijom, može doći do razvoja arterijske hipertenzije (pojačana reapsorpcija natrija u bubrezima, stimulacija simpatičke aktivnosti određenih moždanih jezgara), ovarijske hiperandrogenemije (pojačana sinteza androgena u teka stanicama ovarija u sindromu policističnih jajnika) i dislipidemije (pojačana sinteza lipoproteina vrlo male gustoće, smanjena sinteza lipoproteina visoke gustoće u jetri) (Ighbariya i Weiss, 2017).

### **1.2.1. Mehanizmi inzulinskog djelovanja i rezistencije**

Za održavanje glukozne homeostaze, presudni su učinci koje inzulin ostvaruje u ciljnim stanicama, vezanjem za transmembranski INSR. Premda je početna aktivacija signalnih puteva slična, učinci inzulina se u stanicama skeletnih mišića, jetre i bijelog masnog tkiva razlikuju, što se objašnjava činjenicom da su distalni signalni putevi različiti i tkivno specifični (Petersen i Shulman, 2018).

Aktivacija INSR-a u stanicama skeletnih mišića rezultira translokacijom vezikula koje sadrže glukozni transporter-4 (GLUT-4) i njihovim spajanjem s vanjskom membranom, čime

se omogućuje ulazak glukoze u stanice (Huang i Czech, 2007). Posljedično dolazi do povećanja unutarstanične proizvodnje glukoza-6-fosfata i sinteze glikogena.

U jetrenim stanicama inzulin izravno potiče sintezu glikogena te posredno, transkripcijskim mehanizmima, regulira glukoneogenezu, *de novo* lipogenezu i anabolizam proteina (Cherrington, Edgerton i Sindelar, 1998).

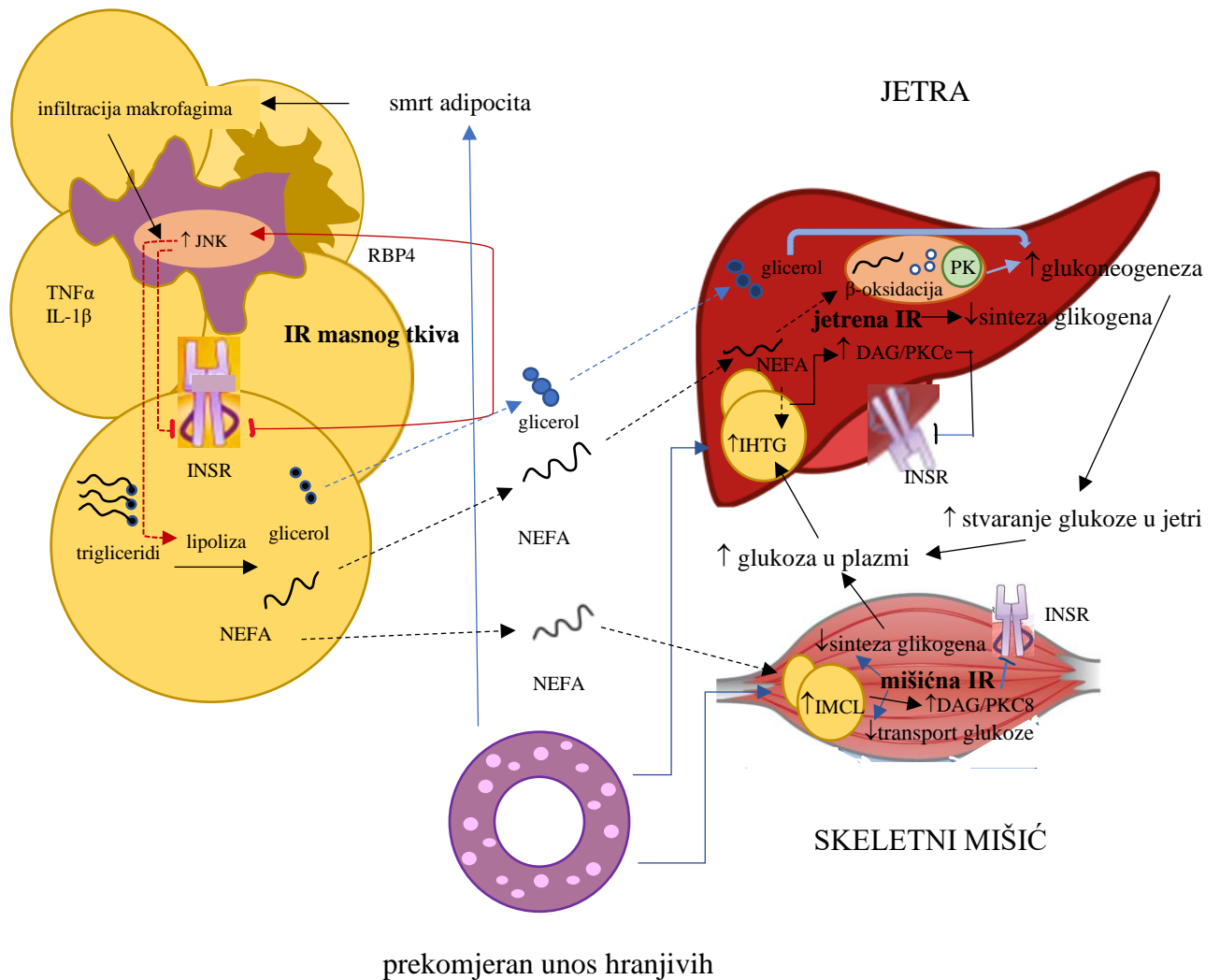
Ključni učinci inzulina u masnom tkivu svode se na supresiju lipolize i stimulaciju ulaska glukoze u adipocite (DiPilato i sur., 2015).

Premda su mehanizmi djelovanja inzulina složeni, molekularno biološka podloga IR još je složenija i nije u potpunosti razjašnjena, no pretpostavlja se da uključuje oksidativni stres, subkliničku upalu, mutacije INSR, stres endoplazmatskog retikuluma i mitohondrijsku disfunkciju (Yaribeygi i sur., 2019).

U pretilih je osoba IR uglavnom povezana s postreceptorskim poremećajima i smanjenjem broja INSR, a smatra se da je glavni pokretač svih mehanizama povezanih s rezistencijom kronična, prekomjerna opskrba hranjivim tvarima i suvišak adenozin trifosfata (Petersen i Shulman, 2018; Ye, 2013). Kako je prikazano na slici 3, dugoročno prevelik unos nutrijenata rezultira ektopičnim nakupljanjem masti u skeletnoj muskulaturi i jetri te dovodi do razvoja IR. Nutritivni višak opterećuje i adipocite, potiče njihovu otpornost na inzulin i apoptozu. Porast razine retinol vezujućeg proteina 4 (RBP4) i drugih proupalnih adipokina doprinosi nakupljanju makrofaga u masnom tkivu. Upalna signalizacija u makrofagima, koja uključuje i aktivaciju c-Jun N-terminalne kinaze (JNK), pobuđuje parakrine medijatore upale kao što su čimbenik nekoroze tumora-alfa (TNF- $\alpha$ ) i interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ). Oni pak, izravno ili neizravno (ometanjem inzulinskih signalnih putova u masnim stanicama) potiču lipolizu. Povećana lipoliza pospješuje promet neesterificiranih masnih kiselina (NEFA) i glicerola, stimulira glukoneogenezu, potiče nakupljanje triglicerida i jetrenu IR te narušava sintezu glikogena, čime se u konačnici u jetri povećava proizvodnja glukoze. Dugoročno povećana lipoliza također olakšava nakupljanje masti u mišićnim stanicama čime inducira mišićnu IR. Smanjeni ulazak glukoze u mišiće povećava njezinu dostupnost, što dodatno potiče intrahepatično nakupljanje triglicerida i pogoršava jetrenu IR (Petersen i Shulman, 2018). Sveukupno, mehanizmi koji doprinose razvoju IR uključuju nutrijentima inducirano nakupljanje toksičnih metabolita (diacilglicerola, ceramida, acilkarnitina, aminokiselina razgranatih lanca), preopterećenje intracelularnih metaboličkih putova (stres endoplazmatskog

retikulumu, oksidativni stres) te upalni odgovor na nutritivnim stresom uvjetovanu staničnu toksičnost.

## BIJELO MASNO TKIVO



Slika 3. Objedinjen, shematski prikaz mehanizama koji potiču nastanak tkivne IR

INSR - inzulinski receptor; RBP4 - retinol vezujući protein 4; JNK - c-Jun N-terminalna kinaza; TNF- $\alpha$  - čimbenik nekroze tumora-alfa; IL-1 $\beta$  - interleukin-1 $\beta$ ; NEFA - neesterificirane masne kiseline; PK - piruvat karboksilaza; IHTG - trigliceridi u jetrenim stanicama; DAG - diacilglicerol; PKC - protein kinaza C; IMCL - lipidi u mišićnim stanicama (Petersen i Shulman, 2018)

### 1.2.2. Procjena inzulinske osjetljivosti i rezistencije te beta stanične funkcije

Premda postoji nekoliko metoda za procjenu IO i IR *in vivo*, zlatnim standardom se još uvijek smatra hiperinzulinemična euglikemična „clamp“ tehnika. Ona zahtijeva primjenu inzulinske infuzije podešene prema tjelesnoj površini ili tjelesnoj masi (TM), uz istovremenu primjenu glukozne infuzije kojom se održava zadana, preprandijalna razina glikemije. Brzina glukozne infuzije u stanju dinamičke ravnoteže odražava IO (DeFronzo, Tobin i Andres, 1979).

Intravenski test tolerancije glukoze s čestim uzorkovanjem (FSIGTT), upotpunjen matematičkim modelom (MINMOD), procjenjuje IO i prvu fazu inzulinskog odgovora na temelju analize kretanja razina glukoze i inzulina u krvi, a zasniva se na pretpostavci hiperboličnog odnosa između IO i inzulinske sekrecije. Umnožak navedenih varijabli pokazatelj je beta stanične funkcije i naziva se dispozicijski indeks (DI). FSIGTT kao dinamički test zahtijeva intravensku primjenu bolusa glukoze, uz učestalo periodičko uzorkovanje krvi tijekom 180 minuta (Nittala i sur, 2006).

Zbog vremenske zahtjevnosti, složenosti i skupoće navedenih metoda, one se rijetko koriste i ne smatraju se prikladnima za određivanje IO i beta stanične funkcije u rutinskom kliničkom radu ili epidemiološkim istraživanjima (Roberts, Hevener i Barnard, 2013).

Oralni test opterećenja glukozom (OGTT) primarno je namijenjen otkrivanju poremećaja u metabolizmu glukoze te s aspekta utvrđivanja disglikemije i ekonomske isplativosti predstavlja optimalan izbor (Wu, Kazzi i Lee, 2012). Test se izvodi natašte i zahtijeva peroralni unos glukoze koja se dozira prema tjelesnoj masi, a na temelju višekratnog određivanja glikemije i inzulina tijekom OGTT-a koji obično traje 120 minuta, može se također procijeniti IO (Matsuda i DeFronzo, 1999), lučenje inzulina i beta stanična funkcija. Pokazatelj beta stanične funkcije je oralni dispozicijski indeks (oDI) koji odgovara umnošku IO i lučenja inzulina, a koristan je u procjeni rizika za razvoj ŠB2, osobito u pojedinaca s još održanim normalnim podnošenjem glukoze (Utzschneider i sur., 2009).

Najjednostavniji i u praksi najšire korišten surogatni model procjene IR, koji se dobiva računski na temelju vrijednosti glikemije i inzulina određenih natašte, je homeostatski model procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR) (Matthews i sur., 1985). HOMA-IR umjereno korelira s IR procijenjenom hiperinzulinemičnom euglikemičnom „clamp“ tehnikom (Schwartz i sur., 2008).

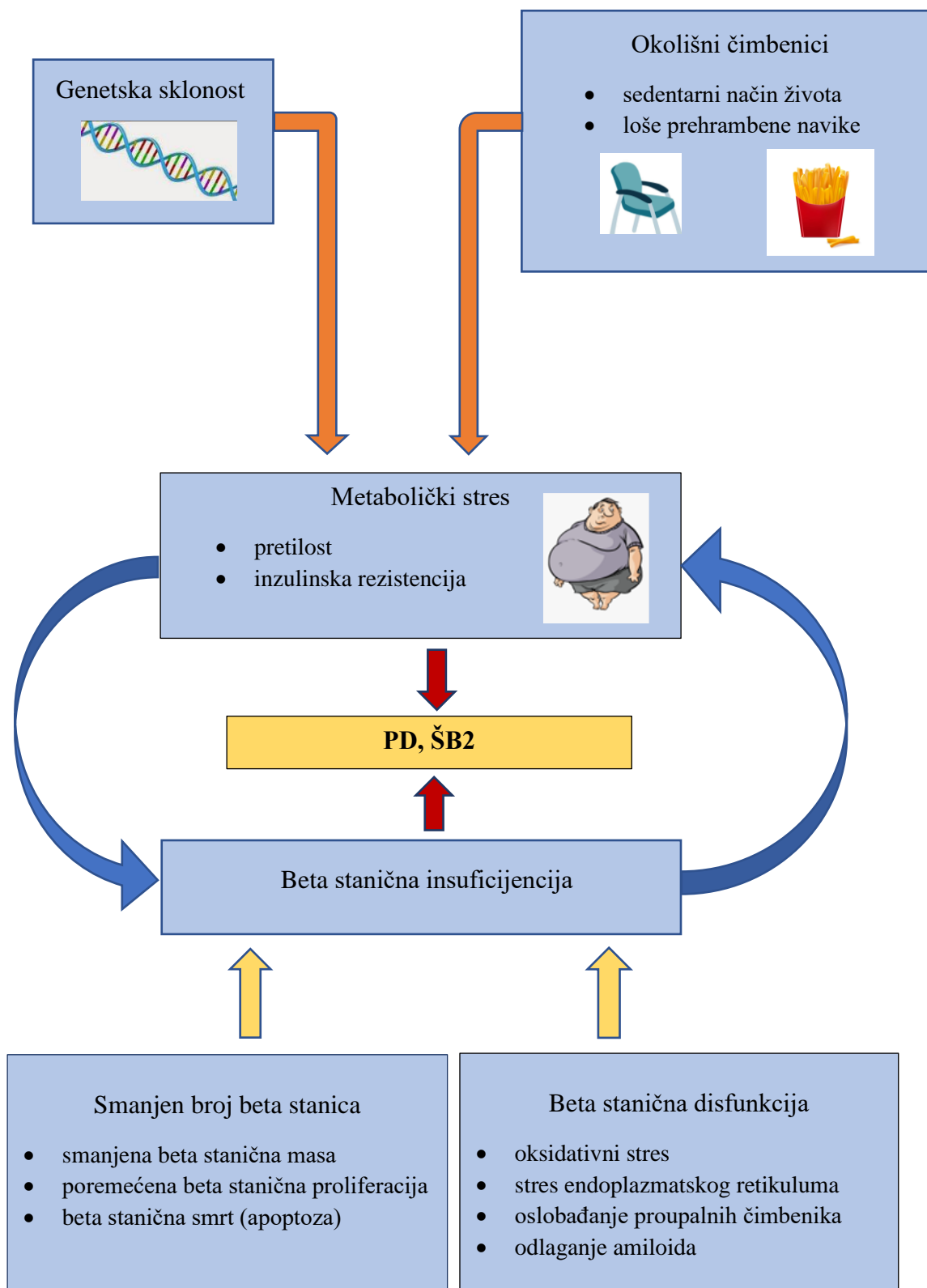
U novije vrijeme, kao potencijalni biomarkeri IO, spominju se adipokini, miokini i hepatokini, čije bi određivanje moglo omogućiti precizniju, a možda i personaliziranu procjenu IR (Park, Park i Sweeney, 2015).

### **1.2.3. Predijabetes i šećerna bolest tip 2**

U procesu prelaska normalne tolerancije glukoze (NTG) u PD i ŠB2, ključnu ulogu imaju periferna IR i disfunkcija beta stanica gušterače (slika 4).

Tijesna povezanost globalne epidemije pretilosti i ŠB2, objašnjava se činjenicom da pretilost potiče razvoj IR (Barazzoni i sur., 2018). Tome u najvećoj mjeri doprinose loše prehrambene navike (Adeva-Andanyi sur., 2019) i nedostatak TA (Hamburg i sur., 2007). Identificirano je najmanje devet molekularnih mehanizama koji povezuju tjelesnu neaktivnost s IR, a to su genetska modulacija prijenosnika inzulinskog signala, narušavanje beta stanične funkcije, povećanje rizika za dislipidemiju i pretilost, mitohondrijska disfunkcija, pojačanje oksidativnih oštećenja, modulacija izražaja/funkcije spolnih hormona, smanjenje vaskularne mreže i kapilarizacije, povećanje produkcije ceramida te indukcija kronične upale niskog intenziteta (Yaribeygi i sur., 2021). Premda su životne navike snažno povezane s IR, sve je jasnije da je individualni rizik za razvoj IR uvjetovan i genetskim čimbenicima. Cijelogenomske studije povezanosti (GWAS) identificirale su približno 88 lokusa koji se dovode u vezu s rizikom za razvoj ŠB2, pri čemu manji broj lokusa utječe na IR, dok je veći broj primarno povezan s inzulinskom sekrecijom i beta staničnom funkcijom (Mohlke i Boehnke, 2015).

Višestruka metabolička naprezanja beta stanica gušterače i oslobađanje upalnih staničnih posrednika, čine podlogu za razvoj poremećaja sinteze i sekrecije inzulina. Naime, uslijed disfunkcije i propadanja beta stanica uvjetovanih složenim mehanizmima (genetska sklonost, oksidativni stres, stres endoplazmatskog retikuluma, oslobađanje proupalnih čimbenika, odlaganje amiloida), nije više moguće osigurati primjerenu razinu cirkulirajućeg inzulina koja bi bila dostatna za prevladavanje IR, što u konačnici rezultira hiperglikemijom (Park i Woo, 2019).



Slika 4. Pojednostavljeni prikaz razvoja PD i ŠB2

Hiperglikemija je stanje u kojem je koncentracija glukoze u krvi povišena, a ovisno o stupnju hiperglikemije koja perzistira, može se raditi o PD ili ŠB.

PD obuhvaća intermedijarna stanja disglukemije, između normoglikemije i dijabetesa, a klinički predstavlja „tihu“, asimptomatsko stanje visokog rizika za razvoj ŠB2 i kardiovaskularnih bolesti. Utvrđeno je, naime, da do 70% osoba s PD tijekom života razvije ŠB2. Također, mikro i makrovaskularne komplikacije pojavljuju se češće u osoba s PD nego u njihovih normoglikemičnih vršnjaka (Perreault i Færch, 2014). PD uključuje izolirano poremećenu glikemiju natašte (PGN), izolirano poremećenu toleranciju glukoze (PTG) ili kombinaciju navedenih poremećaja (PGN+PTG), što ga čini vrlo heterogenim entitetom (Færch, 2015).

ŠB2 se u pedijatrijskoj populaciji javlja uglavnom u pretilih adolescenata, od kojih većina ima snažno pozitivnu obiteljsku anamnezu i/ili su intrauterino bili izloženi gestacijskom dijabetesu (Shah i Nadeau, 2020). Klinički je obilježena IR, uz često prisutnu hipertenziju, hiperlipidemiju, akantozu, masnu infiltraciju jetre i sindrom policističnih jajnika (Pulgaron i Delamater, 2014). Najnovije istraživanje pokazuje da pretilost u adolescenciji također povećava rizik obolijevanja od ŠB tipa 1 u mladoj odrasloj dobi, prije svega u genetski predisponiranih osoba (Twig, 2022).

Prema smjernicama Međunarodnog društva za dječji i adolescentni dijabetes (ISPAD) (Mayer-Davis i sur., 2018), a s obzirom na vrijednost glukoze natašte, definirane su sljedeće kategorije glikemije:

- $< 5,6$  mmol/l = normalna glikemija natašte (NGN)
- $5,6 - 6,9$  mmol/l = poremećena glikemija natašte (PGN)
- $\geq 7,0$  mmol/l = ŠB

Odgovarajuće kategorije definirane temeljem vrijednosti glikemije 2 sata nakon opterećenja glukozom u OGTT-u su:

- $< 7,8$  mmol/l = normoglikemija
- $7,8 - 11$  mmol/l = poremećena tolerancija glikemije (PTG)
- $\geq 11,1$  mmol/l = ŠB

Vrijednostima glikiranog hemoglobina (HbA1c) definiraju se kategorije glikemije na sljedeći način:



- < 5,7% = normoglikemija
- 5,7 - 6,4% = PD
- $\geq$  6,5% = ŠB.

### 1.3. Tjelesna aktivnost

TA se najčešće definira kao bilo koji pokret tijela koji se izvodi aktivacijom skeletnih mišića i zahtijeva potrošnju energije (Caspersen, Powell i Christenson, 1985). Prema ovoj definiciji TA se u svakodnevnom životu može provoditi na poslu ili u školi, prilikom putovanja s jednog mjesta na drugo, obavljanjem kućanskih poslova ili u slobodno vrijeme kroz igru, rekreaciju ili sport. Ako je TA planirana, strukturirana i ponavljana te ima za cilj poboljšanje ili održavanje tjelesne spremnosti, radi se o tjelesnom vježbanju.

Pri procjeni TA, treba uzeti u obzir vrstu (aerobne aktivnosti, aktivnosti jačanja mišića i kostiju, vježbe ravnoteže i fleksibilnosti), trajanje (minute, sati), intenzitet (sedentarna, blaga, umjerena, žustra, gotovo maksimalna/maksimalna - tablica 1) i učestalost aktivnosti (dnevna, tjedna, mjesečna).

Brojni su dokazi koji podupiru zdravstvene dobrobiti redovite TA i tjelesnog vježbanja, uključujući značajno smanjenje rizika za prijevremenu smrt te uspješnost primarne i sekundarne prevencije više od 25 kroničnih bolesti i stanja, među kojima su ŠB, kardiovaskularne bolesti, zloćudne bolesti, arterijska hipertenzija, pretilost, depresija i osteoporoza (Warburton, Nicol i Bredin, 2006; Pedersen i Saltin, 2015). Također, TA predstavlja moćan alat u promicanju zdravog razvoja tijekom dječje i adolescentne dobi jer optimizira mišićnu snagu i fleksibilnost, održava primjerenu tjelesnu masu, potiče postizanje vršne koštane mase, unaprjeđuje kardiovaskularno, neuromuskularno i mentalno zdravlje te pospješuje kognitivne sposobnosti i akademska postignuća, san i raspoloženje (Kumar, Robinson i Till, 2015). Novija istraživanja potvrdila su ulogu TA u smanjenju rizika za IR i metabolički sindrom u pedijatrijskoj populaciji, iako nisu uključivala istovremenu promjenu prehrambenih navika (Huus i sur., 2016; Skrede i sur., 2017). Pokazalo se, naime, da TA povoljno djeluje na sastav tijela i IR, čak i bez smanjenja ITM (Whooten, Kerem i Stanley, 2019).

Tablica 1. Klasifikacija TA prema intenzitetu u djece i adolescenata starosti 8 do 18 godina (Raghuveer i sur., 2020)

Intenzitet TA	Opis	Primjer	Parametri procjene (prosječne vrijednosti)
sedentarna	budno stanje – sjedeći, ležeći položaj	gledanje televizije, igranje video igara, čitanje	<1.5 MET-a <40% SFmax <20% RSF <20% VO <sub>2</sub> max
blaga	lagana aerobna aktivnost koja ne dovodi do ubrzanog disanja pa se može provoditi bez prekida bar 60 min	pranje posuđa, pisanje domaće zadaće	1,5 - 4 MET-a 40 - 63% SFmax 20 - 39% RSF 20 - 45% VO <sub>2</sub> max
umjerena	aerobna aktivnost koja se može provoditi uz neprekidan razgovor	plivanje, tenis	4 - 6 MET-a 64 - 76% SFmax 40 - 59% RSF 46 - 63% VO <sub>2</sub> max
žustra	aerobna aktivnost tijekom koje se ne može razgovarati, a može se provoditi bez prekida do 30 minuta	brza vožnja bicikla, natjecateljski sportovi	6 - 9 MET-a 77 - 95% SFmax 60 - 89% RSF 64 - 90% VO <sub>2</sub> max
gotovo maksimalna / maksimalna	aktivnost koja se ne može provoditi duže od 10 minuta	sprint	≥ 9 MET-a ≥ 96% SFmax ≥ 90% RSF ≥ 91% VO <sub>2</sub> max

MET- metabolički ekvivalent (omjer potrošnje energije tijekom aktivnosti i potrošnje energije u mirovanju; 1 MET odgovara potrošnji energije u mirovanju, relativnom primitku kisika od 3,5 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> i kalorijskoj potrošnji od 1 kcal·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>); SFmax. - maksimalna srčana frekvencija (SFmax = 220 - dob); RSF - rezervna srčana frekvencija (RSF = SFmax – SF u mirovanju); VO<sub>2</sub>max - maksimalni primitak kisika

Na temelju dosadašnjih istraživanja, preporuke SZO za djecu i adolescente u dobi od 5 - 17 godina su:

- svakodnevno provoditi umjerenu do žustru, pretežno aerobnu TA, u trajanju od najmanje 60 minuta dnevno
- uključiti žustru aerobnu aktivnost i vježbe za jačanje mišića i kostiju, najmanje 3 dana u tjednu (Chaput i sur., 2020).

Premda je općepoznato da TA osigurava brojne zdravstvene dobrobiti, prema aktualnim preporukama, čak je 81% adolescenata u svijetu u dobi od 11 - 17 godina nedovoljno tjelesno aktivno (Guthold i sur., 2020). Udio nedovoljno aktivnih adolescenata značajno se razlikuje među pojedinim državama i bitno je veći u djevojčica nego u dječaka. Na temelju dosadašnjih istraživanja provedenih u Hrvatskoj, može se zaključiti da postoji visok udio nedovoljno aktivne djece i adolescenata, osobito među djevojčicama i srednjoškolcima, gdje je taj udio najviši (Jurakić i Heimer, 2012; Peršun, 2021). Iz navedenog proizlazi potreba žurnog razvoja i implementacije nacionalnog programa usmjerenog na povećanje razine TA djece i adolescenata. Treba, međutim, istaknuti da se klinički relevantne zdravstvene dobrobiti mogu ostvariti već malim pomacima u smislu povećanja TA (Warburton i Bredin, 2017), pri čemu je i malo aktivnosti bolje od potpune neaktivnosti (Kumar, Robinson i Till, 2015).

Na tragu spomenutog, SZO zaključuje da je:

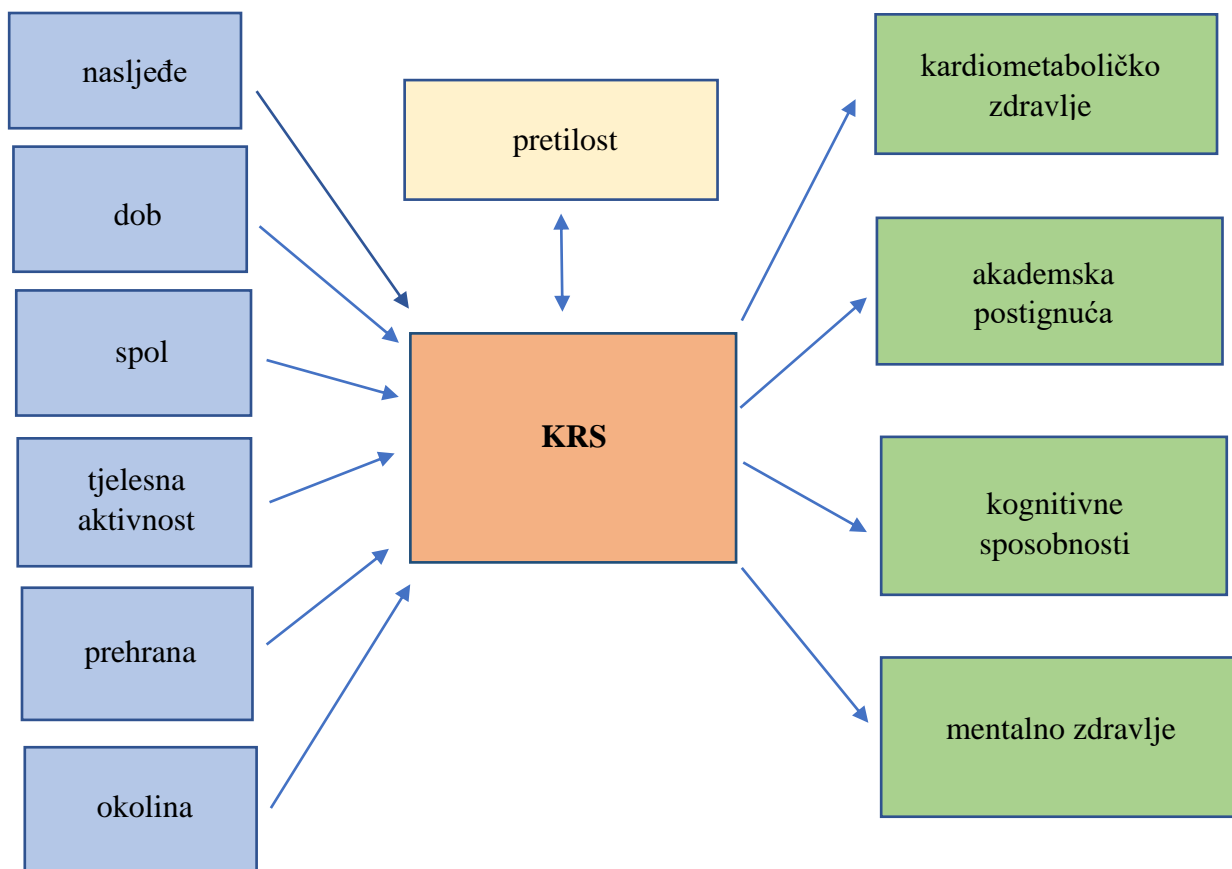
- provođenje bilo kakve TA bolje od potpunog izostanka aktivnosti
- i manja razina TA od preporučene korisna za zdravlje
- moguće započeti s minimalnom TA, pa postepeno povećavati učestalost, intenzitet i trajanje aktivnosti
- važno osigurati sigurno okruženje te poticati aktivnosti u kojima djeca i adolescenti uživaju, a koje su primjerene njihovoj dobi i psihofizičkim sposobnostima (Chaput i sur., 2020).

#### **1.4. Kardiorespiratorna sposobnost**

KRS se definira sposobnošću kardiorespiratornog sustava da dopremi kisik mitohondrijima skeletnih mišića, kako bi se tijekom kontinuirane TA proizvela potrebna energija (Caspersen, Powell i Christenson, 1985).

TA, tjelesno vježbanje i KRS međusobno su povezani. TA se prvenstveno odnosi na ponašanje, dok KRS predstavlja sposobnost da se određena aerobna aktivnost izvrši. Tjelesno vježbanje unaprjeđuje KRS putem strukturnih i funkcionalnih prilagodbi koje povećavaju srčani indeks (Rowland i sur., 2002) i omogućuju uspješniji transport kisika.

KRS je objektivni pokazatelj zdravstvenog stanja, kojeg je moguće pratiti kroz vrijeme i uspoređivati među populacijama. Loša KRS je snažan, neovisan prediktor kardiovaskularnih bolesti i sveukupne smrtnosti u odraslih osoba (Ross i sur., 2016). U adolescenata se KRS povezuje s kardiovaskularnim pobolom u kasnijem životu (Hogstrom, Nordstrom i Nordstrom, 2014), kognitivnim sposobnostima i akademskim postignućima (Santana i sur., 2017) te mentalnim zdravljem (Lubans i sur., 2016) (slika 5). Sustavni pregled literature i meta-analiza sugeriraju da razina KRS u mladosti i njezino poboljšanje mogu biti povezani s manjim rizikom za razvoj pretilosti i kardiometaboličkih bolesti u kasnijem životu (García-Hermoso i sur., 2020).



Slika 5. Čimbenici koji utječu na KRS i obilježja na koja utječe KRS u mladim (Raghuver i sur., 2020)

### 1.4.1. Čimbenici koji utječu na KRS

Čimbenici koji utječu na KRS mogu biti nepromjenjivi, biološki uvjetovani (genetski ustroj, dob, spol, rasna/etnička pripadnost) i promjenjivi (TA, sedentarno ponašanje, pretilost, prehrambene navike, socioekonomski status i okolišni uvjeti) (slika 5).

Istraživanja o genetski uvjetovanim razlikama u KRS za djecu nedostaju, ali je u odraslih utvrđeno da se individualni odgovori na tjelesno vježbanje razlikuju, pa kod nekih ljudi uz redovito vježbanje dolazi do značajnog, a kod drugih tek do minimalnog povećanja KRS (Bouchard, Rankinen i Timmons, 2011; Williams i sur., 2017). Također, razlike u odgovoru na aerobni trening 2,5 puta su veće između različitih obitelji nego unutar istih obitelji (Bouchard i sur., 1999). Nisu, međutim, utvrđeni specifični geni, kojima bi se mogle objasniti spomenute razlike.

U pedijatrijskoj se populaciji, s porastom dobi u oba spola povećava i KRS, premda nešto sporije u djevojčica nego u dječaka (Armstrong i Welsman, 2019; Ortega i sur., 2011). Ujedno, bez obzira na dob, dječaci imaju viši maksimalni primitak kisika ( $VO_2\max$ ) od djevojčica, čak i nakon prilagodbe za nemasnu tjelesnu masu (Winsley i sur., 2009).

Rasne/etničke razlike u KRS su još uvijek nedovoljno razjašnjene, premda većina autora sugerira njihovo postojanje u pedijatrijskoj populaciji (Shaibi, Ball i Goran, 2006; Lang i sur., 2018; Bansal i sur., 2019), ali ih u većoj mjeri povezuje s drugim čimbenicima kao što su životni stil i socioekonomski status.

Zanimljivo je da i prijevremeno rođenje negativno utječe na KRS, moguće zbog manjeg plućnog volumena (Ferreira, Gbatu i Boreham, 2017; Edwards i sur., 2015).

Općenita je pretpostavka da tjelesno aktivna djeca imaju bolju KRS. Međutim, istraživanja su pokazala da je povezanost između uobičajene TA i KRS u mladih slaba do umjerena (Ruiz i sur., 2006), a od većeg je značaja za KRS jedino žustra TA (Gralla i sur., 2019). To se objašnjava činjenicom da je KRS dijelom genetski uvjetovana, da je uobičajena TA rijetko žustra ili dovoljno dugog trajanja, uz napomenu da postoje brojni izazovi i poteškoće u procjeni TA i KRS, što može maskirati njihovu povezanost.

Nije jasno utvrđeno postoji li ili ne povezanost između sedentarnog ponašanja i KRS u dječjoj dobi, jer su rezultati različitih studija proturječni (Santos i sur., 2014; Denton i sur., 2013). Ipak, prema do sada objavljenim publikacijama, malo je dokaza koji ukazuju na to da bi

sedentarno ponašanje bilo povezano s KRS u mladih, nakon prilagodbe za objektivno definiranu razinu TA (Raghuver i sur., 2020).

Pretili adolescenti imaju lošiju KRS u usporedbi s vršnjacima primjerene tjelesne mase (Pate i sur., 2006). S druge strane, KRS može modificirati ITM, na što ukazuje istraživanje u kojem je bolja bazalna KRS štitila latino dječake od progresije pretilosti (15% veći bazalni VO<sub>2</sub>max rezultirao je 1,4 kg manjim prirastom masnog tkiva nakon četiri godine) (Byrd-Williams i sur., 2008). Zanimljivo je i istraživanje koje sugerira da udio masnog tkiva i KRS imaju zajedničku nasljednu osnovu (Schnurr i sur., 2016).

Dokazano je da način prehrane također utječe na KRS (Shikany i sur., 2013; Zaqout i sur., 2016). To se objašnjava utjecajem nutrijenata na stvaranje energije u mitohondrijima, što je ključno za učinkovitost skeletnih mišića, pa time i za KRS (Gonzalez-Freire i sur., 2018). Tjelesno vježbanje i prehrana bogata omega-3 masnim kiselinama i polifenolima najznačajniji su izvanjski čimbenici koji potiču mitohondrijske bioenergetske puteve, modulirajući broj i funkcionalnu sposobnost mitohondrija.

Učinak socioekonomskih čimbenika na KRS potvrdu ima u istraživanjima koja povezuju slabiji socioekonomski status s lošijom KRS u mladih (Bai i sur., 2016; Lang i sur., 2018).

#### **1.4.2. Trendovi kretanja i postojanost KRS**

U proteklim se desetljećima, u djece i adolescenata globalno bilježi trend pogoršanja KRS, premda nakon 2000. godine dolazi do stabilizacije, sa zanemarivim promjenama u razdoblju do 2014. godine (Tomkinson, Lang i Tremblay, 2019). Nepovoljan se trend povezuje s pretilošću, sedentarnim načinom života, smanjenjem vremena kojeg djeca i mladi provode u umjerenom ili žustroj TA te s društveno-ekonomskim promjenama. Zanimljivo je, da je u susjednoj Sloveniji u razdoblju od 2003. do 2013. godine negativan trend preokrenut, što korelira s primjenom progresivne nacionalne strategije usmjerene na poboljšanje tjelesne spremnosti u djece školske dobi (Morrison i sur., 2021).

Dosadašnja istraživanja većinom sugeriraju nisku do umjerenu razinu postojanosti KRS tijekom različitih životnih razdoblja (od djetinjstva do adolescencije, od adolescencije do

odrasle dobi, u odrasloj dobi ) (Sorić, 2012; Sorić i sur., 2014; Trudeau i sur., 2003; Van Oort i sur., 2013; Blasquez Shigaki i sur., 2020).

### 1.4.3. Procjena KRS

Postoje različiti testovi i protokoli pomoću kojih se mjeri ili procjenjuje KRS, a većina ih se temelji na rastućem stupnju opterećenja (tablica 2). Progresivni testovi kod kojih se mjeri KRS izlažu ispitanika maksimalnom opterećenju, a provode se u laboratorijskim uvjetima, uz sofisticiranu opremu kojom se prate respiratorni plinovi (potrošnja O<sub>2</sub> i produkcija CO<sub>2</sub>), krvni tlak, srčana frekvencija i elektrokardiogram. Validirani testovi kod kojih se ispitanik izlaže submaksimalnom opterećenju procjenjuju KRS pomoću jednadžbi ili nomograma, a koriste se u laboratorijskim ili terenskim uvjetima (Heyward, 2010).

Kao pokazatelj funkcionalne sposobnosti kardiorespiratornog sustava, koristi se maksimalni primitak kisika (VO<sub>2</sub>max), koji označava najveću količinu kisika koju organizam može iskoristiti u mišićima u jedinici vremena. Glavnim kriterijem za utvrđivanje VO<sub>2</sub>max smatra se postizanje platoa u primitku kisika, usprkos daljnjem povećanju intenziteta opterećenja. Vršni primitak kisika (VO<sub>2</sub>peak) označava najvišu vrijednost primitka kisika koja je postignuta u određenom testu i ne mora nužno odgovarati VO<sub>2</sub>max. Primitak kisika ovisi o srčanoj funkciji, izmjeni plinova u plućima, vezanju kisika za hemoglobin te sposobnosti mišića da preuzmu kisik iz cirkulacije.

Procjena je li postignut VO<sub>2</sub>max temelji se na objektivnim (srčana frekvencija (SF) ili omjer respiratorne izmjene (RER)) i subjektivnim pokazateljima (ocjena percipiranog napora (RPE)). U djece i adolescenata, kriteriji za postizanje VO<sub>2</sub>max su:

- subjektivni osjećaj iscrpljenosti  
i/ili
- srčana frekvencija >195/min  
i/ili
- omjer respiratorne izmjene (RER) > 1,02  
i/ili
- postignuti plato primitka kisika (Rowland, 1996).

Tablica 2. Usporedba testova za procjenu KRS (Raghuuver i sur, 2020)

Test	Opis	Mogućnost procjene KRS	Ograničenja	Preporuke za primjenu
Ergospirometrija (CPET) uz analizu resp. plinova	rastuće opterećenje do maksimuma ili iscrpljenja	+++	sofisticirana oprema	zlatni standard za mjerenje VO <sub>2</sub> max
Beep test (20mSRT)	istrčavanje 20-m dionica, uz sve kraće vrijeme između zvučnih signala	++	20-m staza	modificirani protokoli za zatvoreni prostor
Test trčanja (2400 m)	što brže istrčavanje zadane dionice	++	motivacija, veličina tijela	pogodan za školsku djecu
Step test	sve brže penjanje na i spuštanje s klupice određene visine	+	upitna valjanost testa	mogućnost izvođenja u malom prostoru
6-minutni test hodanja (6MWT)	prelazak što veće udaljenosti što bržim hodom	+/-	loša valjanost za zdravu populaciju	pogodan za osobe s niskom funkcionalnom sposobnošću
Upitnici	odgovaranje na pitanja	+/-	velika pogrška u procjeni VO <sub>2</sub> max	populacijska (epidemiološka) istraživanja

KRS - kardiorespiratorna sposobnost; CPET - ergospirometrija (prema engl. cardiopulmonary exercise testing); 20mSRT – beep test (prema engl. 20-m shuttle run test); 6MWT – šestominutni test hodanja (prema engl. 6-minute walk test); VO<sub>2</sub>max – maksimalni primitak kisika



Djeca i adolescenti s prekomjernom tjelesnom masom obično teže podnose tjelesna opterećenja, jer je za pomicanje njihove ukupne tjelesne mase potreban veći napor. Poteškoće vezane uz izvođenje sportske aktivnosti ili tjelesno vježbanje mogu u pretilih adolescenata oslabiti motivaciju za testiranje, a rana pojava umora i bolova učiniti RPE neprikladnim pokazateljem maksimalnog opterećenja (Marinov, Kostianev i Turnovska, 2002). Kod SF u obzir treba uzeti činjenicu da je ona u izrazito pretilih adolescenata bazalno viša, a u opterećenju postiže niže maksimalne vrijednosti u usporedbi s vršnjacima primjerene tjelesne mase (Norman i sur., 2005). Dodatni problem može biti i narušena plućna funkcija sa smanjenim ekspiracijskim rezervnim volumenom i funkcionalnim rezidualnim kapacitetom, zbog manje rastezljivosti pluća i prsnog koša (Thivel i Aucouturier, 2015). Uz to, utvrđeno je da je vršni RER značajno promijenjen u pretilih adolescenata (Marinus i sur., 2017). Stoga ne čudi podatak da je uz prethodno navedene kriterije za postizanje  $VO_2max$ , svega 18 od ukupno 62 pretila djeteta koja su bila podvrgnuta testiranju uspjelo ostvariti  $VO_2max$  (Breithaupt, Colley i Adamo, 2012). Korištenje validiranih submaksimalnih testova predstavlja zbog toga korisnu i pouzdanu alternativu za procjenu  $VO_2$  u pretile djece i adolescenata (Noonan i Dean, 2000). Jedan od validiranih, jednostavnih i rutinski vrlo primjenjivih submaksimalnih protokola za pretile adolescente izvodi se na način da nakon 4-minutnog zagrijavanja hodom po pokretnoj traci uz nagib od 0%, ispitanici nastave hodati po traci sljedeće 4 minute istom brzinom uz nagib od 5%. SF se bilježi u mirovanju i na kraju testa. Na temelju te dvije vrijednosti, uz primjenu jednadžbe koja uključuje spol, tjelesnu masu (kg) i tjelesnu visinu (cm), procjenjuje se  $VO_2$  (Nemeth i sur., 2009).

$VO_2max$  i  $VO_2peak$  izražavaju se u apsolutnim ( $L \cdot min^{-1}$ ) ili relativnim vrijednostima ( $mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$  tjelesne mase ili  $mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$  nemasne mase), što može biti od osobitog značaja u pretilih adolescenata. Prema nekim opažanjima, pretili adolescenti u usporedbi s vršnjacima primjerene tjelesne mase imaju slične apsolutne, ali niže relativne vrijednosti primitka kisika ( $mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$  nemasne mase) (Hansen i sur., 2014), dok je prema drugima maksimalni primitak kisika iskazan kao apsolutna vrijednost oko 27% viši u 12 - 16 godišnjih pretilih adolescenata, a podjednak u pretilih adolescenata i njihovih vršnjaka primjerene tjelesne mase ukoliko se iskaže kao relativna vrijednost, prilagođena nemasnoj tjelesnoj masni (Lazzer i sur., 2005).

Na temelju rezultata meta-analize (7 istraživanja na ukupno 9280 djece i adolescenata u dobi od 8 do 19 godina iz 14 zemalja), utvrđeno je da dječaci s  $KRS < 42 mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$  i

djevojčice s KRS  $<35 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  imaju 5,7 odnosno 3,6 puta veću vjerojatnost za prisutnost čimbenika kardiovaskularnog rizika (inzulinska rezistencija, dislipidemija, pretilost, visok arterijski krvni tlak) (Ruiz i sur., 2016). Prema prethodno navedenim graničnim vrijednostima i rezultatima europskog istraživanja (2 779 165 izvedenih procjena, u djece i adolescenata u dobi od 9 do 17 godina iz 30 europskih zemalja), 78% dječaka i 83% djevojčica ima zadovoljavajuću KRS, uz smanjenje postotka s rastućom dobi (Tomkinskon i sur., 2018). Nedavno su objavljene i prve referentne vrijednosti KRS za populaciji pretile djece i adolescenata u dobi od 8 - 20 godina (Johansson i sur., 2020).

## 1.5. Adolescencija

Riječ adolescencija potiče iz latinskog jezika, a izvedena je iz glagola *adolescere*, što znači rasti, dozrijevati. Premda ne postoji univerzalno prihvaćena definicija adolescencije, njezine su sastavne odrednice razvoj i odrastanje te prijelaz iz djetinjstva u odraslu dob. SZO definira adolescenciju kao jedinstveni period ljudskog života, koji je osobito važan u kontekstu budućeg zdravlja, a traje od 10. - 19. godine života (WHO, 2022). Neki adolescenciju izjednačuju s pubertetom te poistovjećuju s tjelesnim promjenama koje rezultiraju reproduktivnom zrelošću, dok drugi u prvom redu ističu psihosocijalne aspekte sazrijevanja vezane uz razdoblje između 12. i 20. godine života. Najčešće se ipak podrazumijeva da adolescencija obuhvaća s jedne strane biološki rast i razvoj, a s druge psihosocijalno sazrijevanje, koje u konačnici završava preuzimanjem adultnih društvenih uloga.

Proteklih desetljeća bilježi se trend sve ranijeg ulaska u pubertet te sve kasnijeg završetka formalnog obrazovanja, zapošljavanja, zasnivanja obitelji i ostvarivanja roditeljstva. Stoga prema nekim autorima prijelazno razdoblje između djetinjstva i odrasle dobi danas zauzima duži vremenski period i proteže se od 10. - 24. godine života (Sawyer i sur., 2018). Pri tom se najčešće dijeli na ranu adolescenciju (10 - 14 godina), kasnu adolescenciju (15 - 19 godina) i mladu odraslu dob (20 - 24 godine) (Das i sur, 2017). Spomenuta su životna razdoblja obilježena tjelesnim i spolnim sazrijevanjem, razvojem identiteta, postizanjem sposobnosti apstraktnog rasuđivanja, stjecanjem vještina potrebnih za preuzimanje društvenih uloga odraslih te postizanjem ekonomske neovisnosti.

Prehrambene se potrebe u razdoblju adolescencije povećavaju zbog ubrzanog rasta i promjene sastava tijela tijekom puberteta. Istovremeno, brojni čimbenici kao što su potreba za

neovisnošću, utjecaj vršnjaka i medija, zaokupljenost slikom o sebi, povećana mobilnost te zahtjevnije školske obaveze, utječu na prehrambene navike i obrasce hranjenja (Das i sur., 2017). Nažalost, loše prehrambene navike usvojene tijekom adolescencije nerijetko se zadržavaju u odrasloj dobi.

Tijekom adolescencije usvajaju se također obrasci ponašanja vezani uz TA i sedentarni način života. U različitim je istraživanjima potvrđeno da se TA tijekom adolescencije smanjuje (Dumith i sur., 2011). Tome doprinosi sve veći broj obaveza i nedostatak vremena (Sember i sur., 2020; Duffey i sur., 2021), manjak motivacije i pojava novih interesa (Litt, Iannotti i Wang, 2011). Prevalencija sedentarnog ponašanja u europskih adolescenata je izuzetno visoka (76,8% u 2017.), pri čemu nema značajne razlike između djevojčica i dječaka (López-Fernández i sur., 2021). Čak i studenti kineziologije, premda zadovoljavaju kriterije propisane od strane SZO vezane uz preporučenu razinu tjelesne aktivnosti i provode manje vremena u sjedećem položaju u odnosu na opću populaciju, ipak previše vremena provedu sjedeći (Škovran i sur., 2020).

Loše prehrambene navike, nedostatak TA i sedentarni način života međusobno su povezani i doprinose prekomjernom debljanju adolescenata (Fernandes i sur., 2011; Fletcher i sur., 2018). U pretilih su adolescenata razine cirkulirajućeg inzulina i vrijednosti HOMA-IR značajno više nego u vršnjaka primjerene tjelesne mase (Thota i sur., 2017). Štoviše, pretilost je najznačajniji čimbenik rizika za IR, bez obzira na dob, spol, rasnu ili etničku pripadnost (Lee i sur., 2006), a IR je pak čvrsto povezana sa zabrinjavajućim trendom pojave PD i ŠB2 u ranoj životnoj dobi (Caprio, Perry i Kursawe, 2017). Utvrđeno je da pretili adolescenti, u usporedbi s jednako pretilim odraslim ljudima, imaju izraženiju IR, što može objasniti raniji početak i agresivniji tijek ŠB2, raniju pojavu komplikacija te slabiji terapijski odgovor na lijekove koji povećavaju osjetljivost na inzulin (Arslanian i sur., 2018). Stoga su sve intervencije usmjerene na sprječavanje pretilosti i IR u adolescenata ključne za zdravlje u kasnijem životu.

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

### **Primarni cilj:**

Ispitati povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom u pretilih adolescenata.

### **Sekundarni ciljevi:**

1. Istražiti povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom u adolescenata s različitim stupnjevima pretilosti.
2. Utvrditi postoji li izravna povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s inzulinskom osjetljivošću.

Sukladno ciljevima istraživanja, postavljene su sljedeće hipoteze:

### **Prva hipoteza:**

Dobra kardiorespiratorna sposobnost pozitivno utječe na inzulinsku osjetljivost i beta staničnu funkciju u pretilih adolescenata.

### **Druga hipoteza:**

Postoje statistički značajne razlike u inzulinskoj osjetljivosti i beta staničnoj funkciji između adolescenata s dobrom i lošom kardiorespiratornom sposobnosti, kako u skupini s blagom, tako i u skupini s teškom/vrlo teškom pretilosti.

### **Treća hipoteza:**

Povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s inzulinskom osjetljivošću je izravna i ne ovisi isključivo o količini visceralne masti.

### 3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

#### 3.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 200 adolescenata, koje su zbog pretilosti liječnici obiteljske medicine ili pedijatri uputili na pregled u Kliniku za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice. Svi su ispitanici obrađeni ambulantno ili hospitalizirani u razdoblju od veljače 2019. do srpnja 2022. godine.

Od ukupnog broja ispitanika, 121 (60,5%) je ženskog, a 79 (39,5%) muškog spola. Svi sudionici istraživanja zadovoljavaju sljedeće uključne kriterije:

- dob od 10 - 18 godina
- prisutnost puberteta
- $ITM \geq 95$ . c. za dob i spol prema CDC krivuljama (CDC, 2000).

U istraživanje nisu uključeni ispitanici:

- s kroničnim bolestima koje onemogućuju procjenu KRS
- s kroničnim bolestima koje utječu na TM ili sastav tijela (hipotireoza, hiperkortizolizam, klinički sindromi povezani s pretilošću)
- s već dijagnosticiranim poremećajem u metabolizmu glukoze
- koji uzimaju lijekove s učinkom na metabolizam glukoze ili sastav tijela.

Prema stupnju pretilosti, adolescenti su klasificirani u skupine s blagom (71 ispitanik, 35,5%) i teškom/vrlo teškom pretilosti (129 ispitanika, 64,5%), a prema tercilima razine KRS u skupine s lošom, osrednjom i dobrom KRS.

Potrebna veličina uzorka izračunata je pomoću računalnog programa GPower 3.1. Pokazalo se da je, uz pretpostavku o umjerenoj veličini efekta, za računanje višesmjernih ANOVA s interakcijskim i glavnim efektima, potrebno 200 ispitanika za postizanje statističke snage  $> 0,80$ .

Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom te odobreno od Povjerenstva za znanstveni rad i etiku Kineziološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičkog povjerenstava KBC-a Sestre milosrdnice.

Svi adolescenti i njihovi roditelji/zakonski skrbnici informirani su o istraživanju i načinu upotrebe prikupljenih podataka te su prije uključanja adolescenti dali pismenu suglasnost za sudjelovanje u istraživanju, a roditelji/zakonski skrbnici potpisali informirani pristanak. Svima je naglašeno da je sudjelovanje u istraživanju dobrovoljno te da odbijanje sudjelovanja ni na koji način ne utječe na buduće praćenje i liječenje adolescenata.

### **3.2. Metode istraživanja**

U svih su ispitanika prikupljeni anamnestički podatci, izvršen je klinički pregled i uzorkovana venska krv natašte za laboratorijske pretrage koje se uobičajeno rade u sklopu dijagnostičke obrade pretilosti. Svim je sudionicima učinjen test oralnog opterećenja glukozom (OGTT) te je za potrebe istraživanja procijenjen sastav tijela i kardiorespiratorna sposobnost, a dio ispitanika je podvrgnut slikovnoj obradi (MR abdomena). Adolescenti kod kojih su utvrđena odstupanja u laboratorijskim nalazima, po potrebi su dodatno obrađeni i liječeni.

#### **3.2.1. Anamnestički podatci i klinički pregled**

Učinjen je uvid u dostupnu medicinsku dokumentaciju, a anamnestički su strukturiranim intervjuom prikupljeni podatci o životnoj i gestacijskoj dobi, porođajnoj masi i dužini, dosadašnjim bolestima, bavljenju sportom, uzimanju lijekova, ŠB majke u trudnoći i ŠB2 u užoj obitelji.

Prema podatku o porođajnoj masi, ispitanici su podijeljeni u tri skupine (Voigt i sur., 2006):

- mali za gestacijsku dob (SGA) – porođajna masa < 10. c. (za ovu je skupinu prikupljen i podatak o prirastu mase tijekom prve 2 godine života)
- primjereni za gestacijsku dob (AGA) – porođajna masa od 10. – 90. c.
- veliki za gestacijsku dob (LGA) – porođajna masa > 90. c. za gestacijsku dob.

U okviru kliničkog pregleda izmjereni su TV, TM i OT, a prilikom mjerenja ispitanici su bili odjeveni u donje rublje i bosu. Za mjerenje TV korišten je stadiometar (Harpندن, Holtain Ltd., UK), s preciznošću od 0,1 cm. TM je izmjerena pomoću digitalnog analizatora sastava tijela (MC-780, Tanita), metodom BIA, uz preciznost od 0,1 kg. OT je mjereno na sredini između

rebrenog luka i grebena bočne kosti, savitljivom, nerastezljivom mjernom trakom, s preciznošću od 0,1 cm.

ITM izračunat je na način da je TM ispitanika u kilogramima podijeljena s kvadratom njihove TV u metrima ( $ITM (kg/m^2) = TM (kg) / TV^2 (m^2)$ ).

Stupnjevi pretilosti određeni su prema ITM na sljedeći način:

- stupanj I ili blaga pretilost:  $ITM \geq 95.$  c., a  $< 120\%$  95. c. za dob i spol
- stupanj II ili teška pretilost:  $ITM \geq 120\%$ , a  $< 140\%$  95. c. za dob i spol i/ili  $\geq 35$   $kg/m^2$
- stupanj III ili vrlo teška pretilost:  $ITM \geq 140\%$  95. c. za dob i spol i/ili  $\geq 40$   $kg/m^2$ .

Stupanj pubertetskog razvoja određen je prema Tanneru, na temelju:

- izgleda dojki kod djevojčica (I. stupanj – infantilni stadij, bez palpabilnog žljezdanog tkiva, II. stupanj – stadij pupoljka, žljezdano tkivo palpabilno ispod bradavice, III. stupanj – mala, izdignuta dojka glatkih kontura, žljezdano tkivo palpabilno oko bradavice, IV. stupanj – sekundarno uzdignuće bradavice iznad konture dojke, V. stupanj – potpuno razvijena dojka glatkih kontura)
- volumena testisa kod dječaka (I. stupanj – testisi volumena  $<4$  ml ili dužine  $<2,5$  cm, II. stupanj – testisi volumena 4-8 ml ili dužine 2,5-3,3 cm, III. stupanj – testisi volumena 9-12 ml ili dužine 3,4-4 cm, IV. stupanj – testisi volumena 15-20 ml ili dužine 4,1-4,5 cm, V. stupanj – testisi volumena  $>20$  ml ili dužine  $>4,5$  cm) (Emmanuel i Bokor, 2021).

### **3.2.2. Laboratorijski test (test oralnog opterećenja glukozom)**

OGTT je u svih ispitanika učinjen u jutarnjim satima, natašte, 10-12 sati nakon posljednjeg obroka. Najprije je uspostavljen periferni venski put i uzet uzorak krvi za određivanje glukoze i inzulina (0'). Potom je ispitanik popio u vodi otopljenu glukozu (1,75 g/kg TM, do maksimalno 75 g), nakon čega su kroz već uspostavljen venski put u još četiri navrata prikupljeni uzorci krvi za određivanje glukoze i inzulina (30', 60', 90' i 120' nakon unosa otopljene glukoze).

Vrijednosti glukoze određene su u plazmi pomoću automatskog biokemijskog analizatora Abbott Architect c8000 (Abbott Laboratories) metodom uz heksokinazu te iskazane u mmol/l, a inzulin je određen u serumu ECLIA metodom (Cobas e601, Roche Diagnostics) i iskazan u mIU/l.

Prema vrijednostima glikemije natašte i 2 sata nakon opterećenja glukozom, procijenjeno je ima li ispitanik NTG, PD ili ŠB2 (Mayer-Davis i sur., 2018).

Adolescenti s NTG imali su glikemiju:

- natašte < 5,6 mmol/l i 2 h nakon opterećenja glukozom < 7,8 mmol/l.

U skupinu s PDB ubrojeni su adolescenti koji su imali:

- PGN – glikemiju natašte 5,6 - 6,9 mmol/l ili
- PTG – glikemiju 2 h nakon opterećenja glukozom 7,8 - 11 mmol/l ili
- PGN + PTG – glikemiju natašte 5,6 – 6,9 mmol/l i glikemiju 2 h nakon opterećenja glukozom 7,8 - 11 mmol/l.

Adolescentima je dijagnosticirana ŠB2 ako su imali glikemiju:

- natašte  $\geq 7,0$  mmol/l ili
- 2 h nakon opterećenja glukozom  $\geq 11,1$  mmol/l ili
- natašte  $\geq 7,0$  mmol/l i 2 h nakon opterećenja glukozom  $\geq 11,1$  mmol/l.

Na temelju vrijednosti glikemije i inzulina u OGTT-u, prema sljedećim formulama izračunati su:

- indeks inzulinske osjetljivosti (ISI) prema Matsudi, kao pokazatelj sveukupne (jetrene i mišićne) IO (Matsuda i DeFronzo, 1999)

$$\text{ISI} = \frac{10\,000}{(\text{glukoza } 0' \times \text{inzulin } 0' \times \text{prosječna glukoza } 0'-120' \times \text{prosječni inzulin } 0'-120')^{0.5}}$$

- inzulinogeni indeks (IGI), kao pokazatelj prve faze inzulinskog odgovora na podražaj glukozom (Goedcke i sur., 2009)

$$\text{IGI} = \Delta \text{ inzulin } 30' - 0' / \Delta \text{ glukoza } 30' - 0'$$



- oralni dispozicijski indeks (oDI), kao pokazatelj beta stanične funkcije (Utzschneider i sur., 2009)

$$oDI = ISI \times IGI$$

U formulama za ISI i IGI, glukoza se iskazuje u mg/dl, a inzulin u mIU/l (stoga su sve vrijednosti glukoze iz mmol/l pretvorene u mg/dl, na način da su pomnožene s 18).

Također, na temelju vrijednosti glukoze i inzulina natašte, izračunat je i surogat IR, HOMA-IR prema formuli (Matthews i sur., 1985):

$$HOMA-IR = \frac{\text{glukoza } 0' \text{ (mmol/l)} \times \text{inzulin } 0' \text{ (mIU/l)}}{22,5}$$

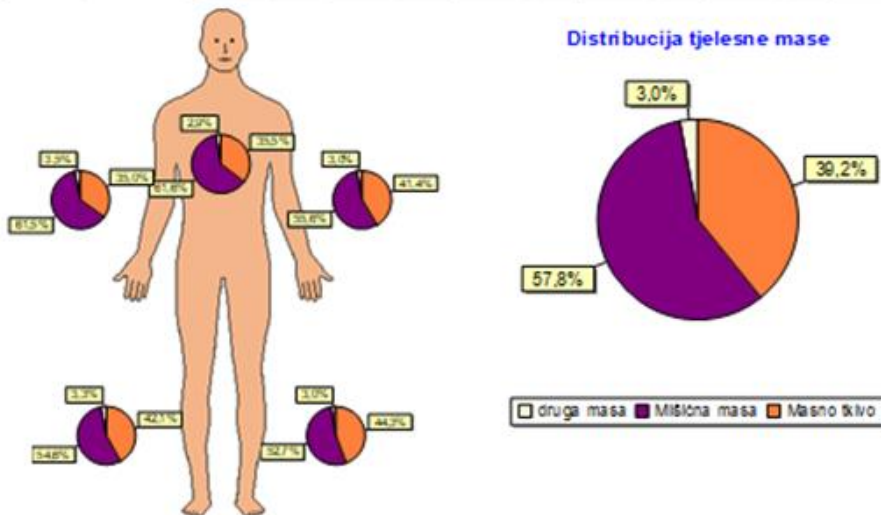
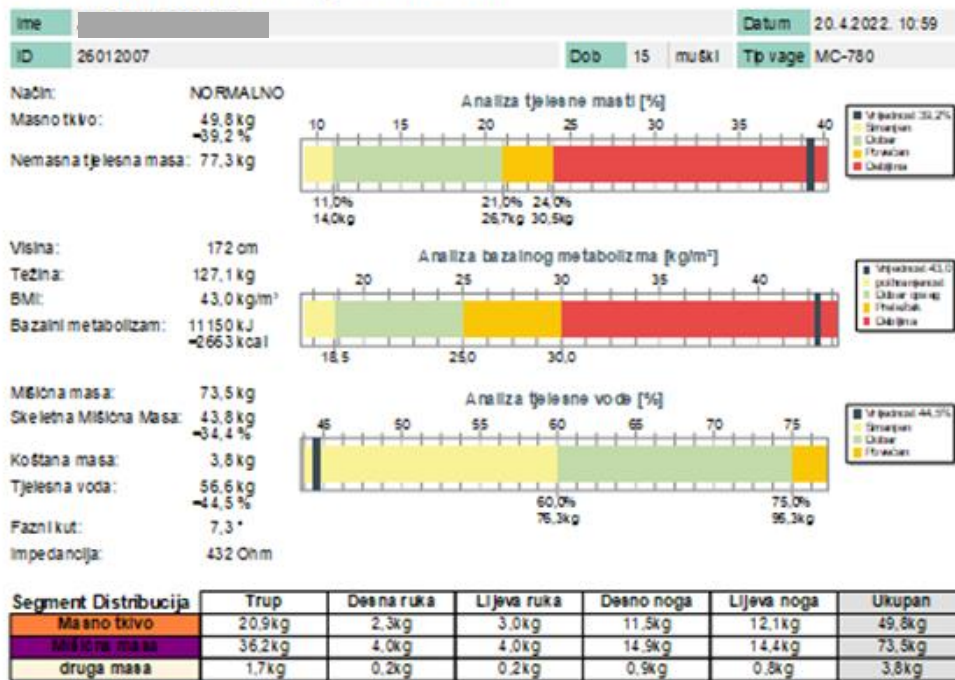
### 3.2.3. Procjena sastava tijela (BIA)

Sastav tijela određen je pomoću profesionalnog segmentnog analizatora koji radi na principu bioelektrične impedancije (analizator MC-780, Tanita).

Prije mjerenja, u analizator su uneseni podatci o dobi, spolu i TV. Mjerenje je izvršeno u stojećem položaju, u skladu s naputcima proizvođača.

Prikupljeni su podatci o TM, ITM, masi i postotku masnog tkiva, nemasnoj masi tijela, masi mišića, koštanoj masi, masi ukupne tjelesne vode i bazalnom metabolizmu (slika 6). Za izračun su korištene formule koje su predefinirano uključene u programski paket uređaja.

## Analizator sastava tijela MC-780



Slika 6. Ogladni prikaz podataka prikupljenih segmentnim analizatorom na principu BIA

### 3.2.4. Procjena kardiorespiratorne sposobnosti

KRS ispitanika procijenjena je testom submaksimalnog opterećenja na pokretnoj traci, prema validiranom protokolu za pretila adolescente (Nemeth i sur., 2009).

Tijekom 4 minutnog zagrijavanja, ispitanici su hodali brzinom od 5 km/h po traci uz nagib od 0%, a zatim su istom brzinom hodali naredne 4 minute uz nagib od 5%. Srčana frekvencija zabilježena je u mirovanju (SF 0') te nakon 4 minute hoda uz nagib od 5% (SF 4').

Za izračun  $VO_2\max$  korištena je formula:

$$VO_2\max \text{ (ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{)} = - 1772,81 + 318,64 \times \text{spol} (\check{Z} = 0, M = 1) + 18,34 \times TM \text{ (kg)} + 24,45 \times TV \text{ (cm)} - 8,74 \times SF \text{ 4}' - 0,15 \times TM \text{ (kg)} \times (SF \text{ 4}' - 0') + 4,41 \times \text{brzina (mph)}^* \times (SF \text{ 4}' - 0')$$

\* 1 milja na sat (mph) = 1,61 km/h

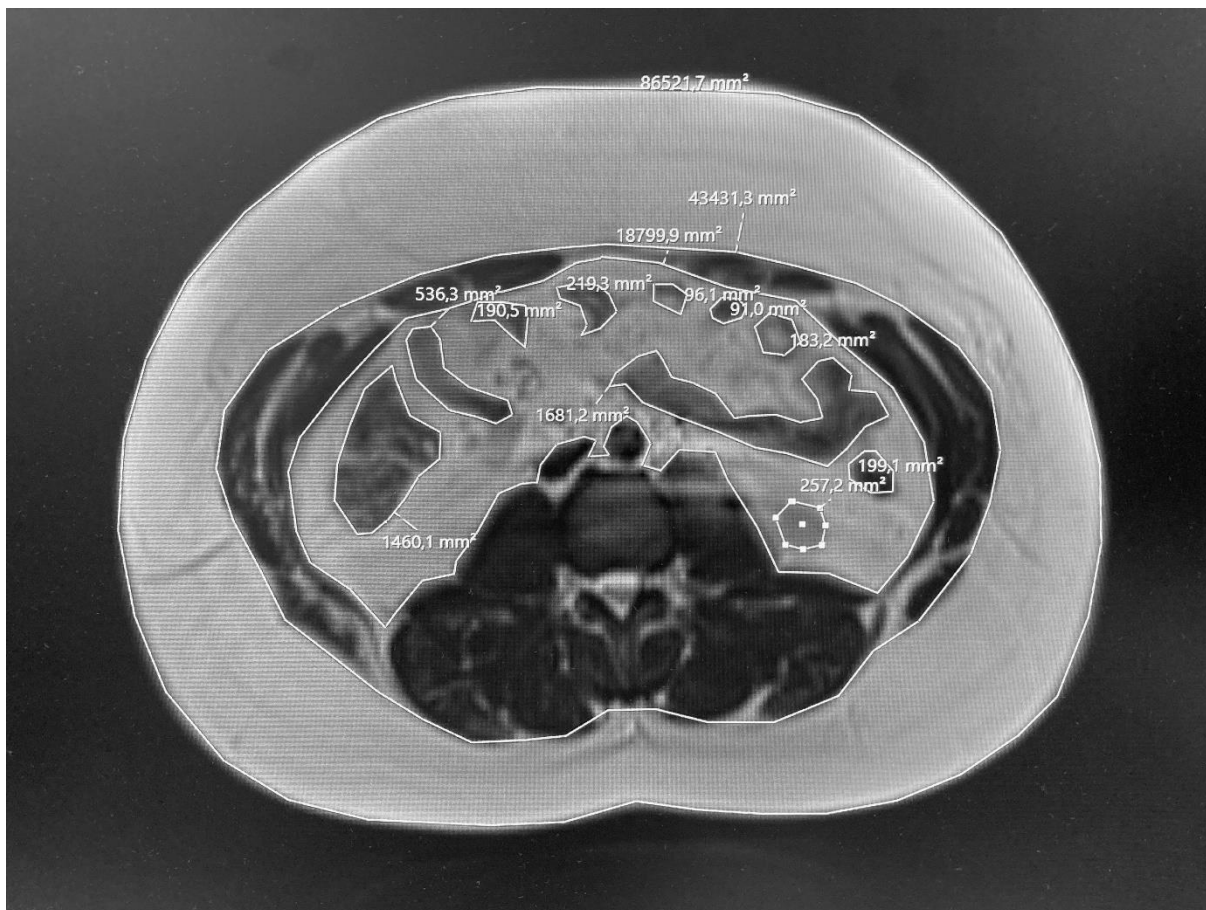
$VO_2\max$  je osim apsolutne vrijednosti ( $l\cdot\text{min}^{-1}$ ) također iskazan u odnosu na ukupnu ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}TM$ ) i nemasnu masu ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}NM$ ).

KRS je prema tercilama dobivenih vrijednosti  $VO_2\max$  kategorizirana kao loša, osrednja ili dobra.

### 3.2.5. Slikovna pretraga (MR abdomena)

Svi slikovni prikazi abdomena snimljeni su na istom uređaju za magnetsku rezonanciju jačine 1,5 T (Avanto Magnetom 1,5 T, Siemens), u TSE (turbo spin echo) T2W (T2 otežanoj) sekvenci, TR (time repetition) 7000, TE (time echo) 84, FOV (field of view) 500 mm, matriks 512x512, u aksijalnom smjeru, debljine sloja 10 mm bez čimbenika udaljenosti, primjenom zavojnice za abdomen. Za naknadnu obradu sloja korišten je PACS sustav (Sectra IDS7, Švedska, Linköping) i njegovi alati.

Mjerenja su vršena uvijek na istom sloju, u razini drugog lumbalnog kralješka, bez prisutnosti tkiva jetre. Poluautomatski se mjerila površina ukupnog visceralnog i potkožnog masnog tkiva alatom za mjerenje površine. Potkožno masno tkivo uključivalo je područja signala masti pod kožom te uz leđne mišiće, a visceralno masno tkivo područja signala masti unutar trbušne šupljine, isključujući masno tkivo unutar trbušnih i leđnih mišića i masno tkivo koje se proteže izvan stražnjeg obrisa tijela kralješka. Ručno se ocrtavala svaka površina. Nakon postavljanja ocrtanih oznaka, svaka se još jedanput vizualno provjeravala.



Slika 7. Presječni MRI prikaz abdomena ispitanika s ocrtanim i izmjerenim površinama VMT i PMT (u mm<sup>2</sup>)

### 3.3. Protokol istraživanja

Sva mjerenja i dijagnostički postupci učinjeni su prije bilo kakve terapijske intervencije, nakon što su roditelji/zakonski skrbnici potpisali informirani pristanak, a adolescenti suglasnost za sudjelovanje u istraživanju.

Od svakog ispitanika prikupljeni su anamnestički podatci, učinjen je klinički pregled te je dogovoren termin dijagnostičke obrade. Predviđenog dana, ispitanik je došao natašte radi laboratorijske obrade, a potom je upućen na analizu sastava tijela BIA. Naposljetku je submaksimalnim testom opterećenja procijenjen VO<sub>2</sub>max. U zasebnom terminu, u Klinici za dječje bolesti Zagreb učinjena je MRI abdomena radi kvantifikacije VMT. Cjelokupna obrada dovršena je unutar 10 dana od mjerenja antropometrijskih parametara ispitanika.

Provođenje istraživanja bilo je otežano COVID-19 pandemijom i restriktivnim epidemiološkim mjerama, zbog čega je u konačnici MRI abdomena učinjen u 90 ispitanika.

### **3.4. Metode obrade podataka**

Podatci su statistički obrađeni SPSS programskim paketom (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Deskriptivnim pokazateljima opisane su karakteristike uzorka te ispitivane varijable. Normalnost distribucija provjerena je Shapiro Wilk testom. Za kontinuirane varijable koje su normalno distribuirane prikazana je aritmetička sredina i standardna devijacija, a za varijable koje statistički značajno odstupaju od normalne raspodjele medijan i interkvartilno raspršenje. Za kategorijske varijable prikazane su frekvencije i postotak ispitanika. Razlike između dviju skupina ispitanika (blaga i teška/vrlo teška pretilost), provjerene su t-testom za nezavisne uzorke za sve ispitivane parametre. Izračunat je Spearmanov koeficijent korelacije kao mjera povezanosti između kontinuiranih varijabli. Za nominalne varijable korišteni su  $\chi^2$ -testovi. Utjecaj KRS na IO i beta staničnu funkciju ispitan je serijom jednosmjernih ANOVA, dok su razlike između skupina adolescenata s blagom i teškom/vrlo teškom pretilosti ispitane višesmjernim ANOVA analizama s Bonferroni korekcijom za višestruke usporedbe, uz kontrolu dobi, spola i stupnja puberteta (ANCOVA). Provedene su serije linearnih regresijskih analiza, kako bi se utvrdila povezanost KRS s IO i beta staničnom funkcijom te provjerila medijatorska uloga visceralne pretilosti, odnosno ispitala samostalnost učinka KRS na IO. Prihvaćena razina značajnosti za sve statističke analize je  $p < 0,05$ .

## 4. REZULTATI

Rezultati istraživanja izneseni su na način da su najprije prikazana osnovna obilježja i deskriptivni pokazatelji za sve ispitanike, potom zasebno za ispitanice i ispitanike te za skupine podijeljene prema stupnju pretilosti, nakon čega slijede rezultati statističkih analiza uz provjeru hipoteza.

### 4.1. Osnovna obilježja ispitanika

U istraživanje je uključeno 200 pretilih adolescenata u pubertetu, u dobi od 10 - 18 godina, od čega 121 djevojka (60,5%) i 79 mladića (39,5%). Prosječna dob ispitanika iznosi  $14,54 \pm 1,9$  godina. Djevojke su prosječne dobi  $14,73 \pm 1,97$ , a mladići  $14,24 \pm 1,77$  godina (tablica 3).

Tablica 3. Dob ispitanika za ukupni uzorak i prema spolu

Dob (godine)					
	raspon	medijan	SV	SD	
ukupno (n = 200)	10,0 - 18,0	14,70	14,54	1,90	
djevojke (n = 121)	10,0 - 18,0	15,10	14,73	1,97	p* = 0,073
mladići (n = 79)	10,1 - 17,5	14,30	14,24	1,77	

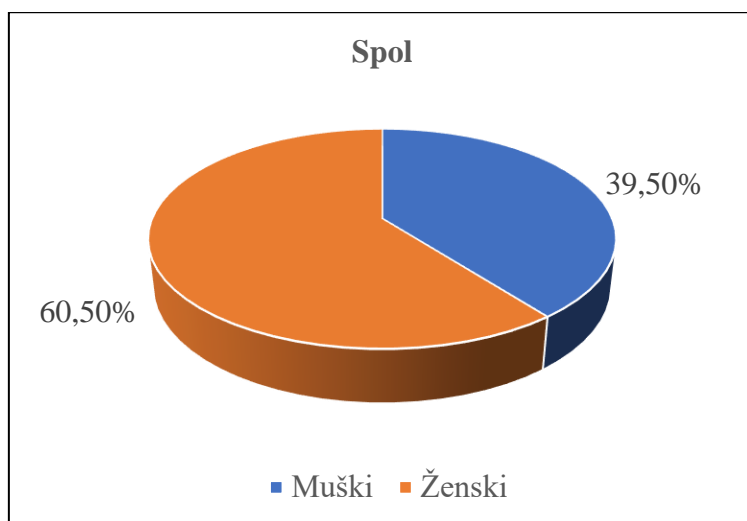
*Legenda: SV - srednja vrijednost; SD - standardna devijacija; p – razina značajnosti;*

*\*t-test za nezavisne uzorke*

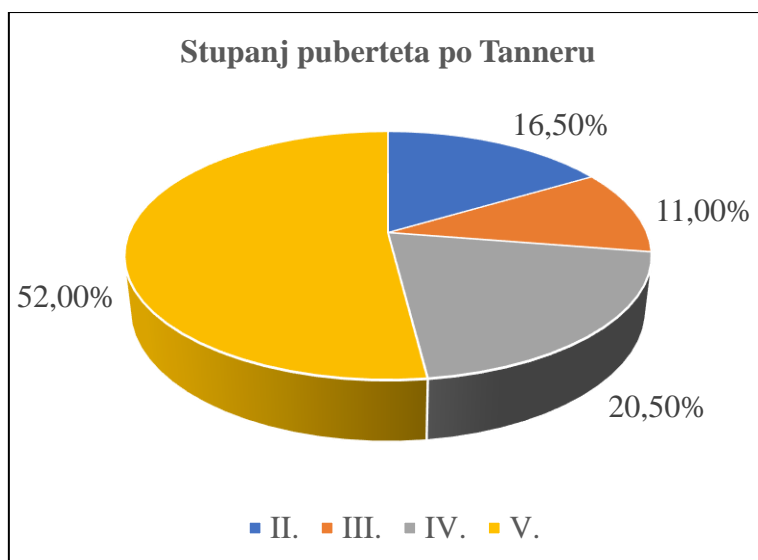
Struktura čitavog uzorka prema spolu, stupnju puberteta i stupnju pretilosti prikazana je na slici 8, dok je raspodjela prema stupnju puberteta i stupnju pretilosti, za ukupni uzorak te zasebno za adolescentice i adolescente, vidljiva u tablici 4.

Većina ispitanika je u uznapredovalom pubertetu IV. i V. stupnja po Tanneru (72,5%), a prevladavaju ispitanici s teškom i vrlo teškom pretilosti (64,5%).

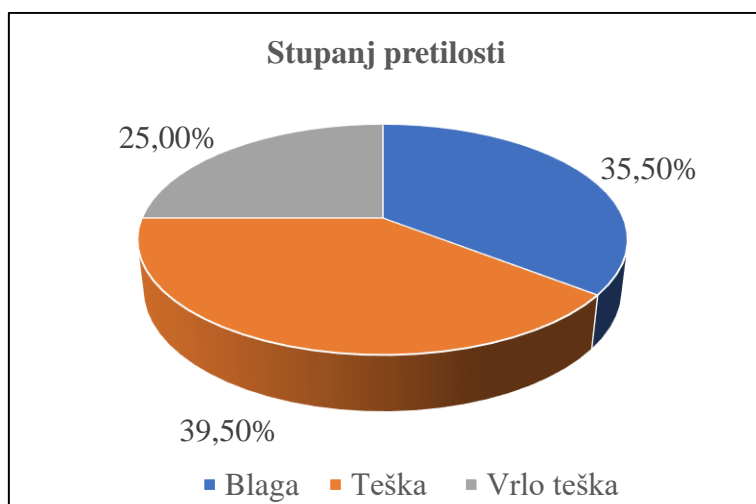
a)



b)



c)



Slika 8. Raspodjela ispitanika prema spolu (a), stupnju puberteta (b) i stupnju pretilosti (c)

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema stupnju puberteta i stupnju pretilosti – ukupni uzorak i prema spolu

Varijabla	Ukupno n (%)	Djevojke n (%)	Mladići n (%)	P*
Stupanj puberteta				
II.	33 (16,5)	7 (5,8)	26 (32,9)	<0,001
III.	22 (11,0)	9 (7,4)	13 (16,5)	
IV.	41 (20,5)	21 (17,4)	20 (25,3)	
V.	104 (52,0)	84 (69,4)	20 (25,3)	
Stupanj pretilosti				
blaga	71 (35,5)	54 (44,6)	17 (21,5)	0,004
teška	79 (39,5)	42 (34,7)	37 (46,8)	
vrlo teška	50 (25,0)	25 (20,7)	25 (31,6)	

*Legenda: n - broj ispitanika, % - postotak ispitanika; P – razina značajnosti*

*\* $\chi^2$ - test*

Više je adolescentica nego adolescenata u uznapredovalom pubertetu IV. i V. stupnja. Blago pretilih je više među djevojkama, a teško i vrlo teško pretilih među mladićima.

#### **4.2. Deskriptivni pokazatelji ispitivanih obilježja**

U tablici 5 prikazani su deskriptivni pokazatelji ispitivanih obilježja za ukupni uzorak ispitanika te normalnost distribucije za ispitivane varijable.

U tablici 6 prikazani su deskriptivni pokazatelji visceralne pretilosti za ispitanike kod kojih je učinjen MR abdomena (n = 90) te normalnost distribucije za ispitivane varijable.



Tablica 5. Deskriptivni pokazatelji i normalnost distribucije za ispitivane varijable – svi ispitanici

Varijable	SV	SD	Medijan	1.kvartil	3.kvartil	Min	Maks	P*
TV (cm)	167,39	9,51	167,65	160,50	174,08	139,20	188,20	0,471
TM (kg)	97,28	18,34	95,45	84,92	108,10	56,20	169,70	0,029
OT (cm)	107,30	11,19	107,00	100,00	114,00	84	150	0,001
OT/TV	0,64	0,06	0,63	0,60	0,68	0,52	0,89	<0,001
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	34,70	5,02	34,00	31,00	37,43	24,70	54,40	<0,001
ITM SDS	2,30	0,33	2,29	2,04	2,52	1,60	3,65	0,004
MM (kg)	38,77	12,71	36,75	29,63	44,63	15,20	86,40	<0,001
MM (%)	39,24	7,18	39,10	34,23	43,63	20,20	66,00	0,103
IMM (kg/m <sup>2</sup> )	13,82	4,19	13,00	11,10	15,68	6,00	30,30	<0,001
NM (kg)	58,86	11,17	58,25	49,95	65,50	30,70	88,20	0,134
INM (kg/m <sup>2</sup> )	20,94	2,79	20,65	19,00	22,48	12,20	38,90	<0,001
MM/NM	0,67	0,22	0,64	0,52	0,78	0,25	1,94	<0,001
VO <sub>2</sub> max (l·min <sup>-1</sup> )	2,65	0,51	2,59	2,26	3,01	1,59	4,14	0,026
VO <sub>2</sub> max (ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> TM)	27,46	4,26	27,43	24,56	30,70	17,15	39,80	0,828
VO <sub>2</sub> max (ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> NM)	45,33	5,74	44,64	41,27	49,15	33,11	70,47	0,001
GUK 0' (mmol/l)	5,01	0,43	5,00	4,70	5,30	3,90	6,20	0,219
GUK 120' (mmol/l)	6,45	1,41	6,35	5,50	7,20	3,70	12,60	<0,001
Inzulin 0' (mIU/l)	29,44	17,13	25,65	17,93	36,68	5,90	140,00	<0,001
Inzulin 120' (mIU/l)	149,90	123,95	117,50	72,70	182,60	15,70	1000,00	<0,001
HOMA-IR	6,66	4,07	5,81	4,06	8,11	1,18	34,22	<0,001
ISI	1,78	0,93	1,63	1,11	2,27	0,37	5,57	<0,001
IGI	3,18	2,18	2,63	1,79	3,76	0,24	13,21	<0,001
oDI	5,09	4,25	3,99	2,60	6,27	0,43	44,07	<0,001

*Legenda: SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Min – najmanja vrijednost, Maks – najveća vrijednost, TV – tjelesna visina, TM – tjelesna masa, OT – opseg trbuha, ITM – indeks tjelesne mase, MM – masna masa, IMM – indeks masne mase, NM – nemasna masa, INM – indeks nemasne mase, VO<sub>2</sub>max – maksimalni primitak kisika, GUK – glukoza u krvi, HOMA-IR – homeostatski model procjene inzulinske rezistencije, ISI – indeks inzulinske*

osjetljivosti, IGI – inzulinogeni indeks, oDI – oralni dispozijski indeks, P – razina značajnosti  
\*Shapiro-Wilk test

Tablica 6. Deskriptivni pokazatelji visceralne pretilosti i normalnost distribucije za ispitivane varijable – ispitanici s MR-om abdomena

Varijable	SV	SD	Medijan	1.kvartil	3.kvartil	Min	Maks	P*
pVMT (cm <sup>2</sup> )	119,10	42,38	115,05	86,65	130,98	59,10	301,80	<0,001
pPMT (cm <sup>2</sup> )	395,06	119,83	365,10	323,33	446,90	192,60	769,70	<0,001
pVMT/pPMT	0,31	0,09	0,30	0,24	0,37	0,13	0,55	0,014
pVMT/pAbdomena	0,15	0,03	0,15	0,13	0,17	0,09	0,25	0,031
pVMT/TV <sup>2</sup> (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	42,69	14,57	41,02	31,16	49,28	18,64	105,89	<0,001

Legenda: SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, Min – najmanja vrijednost, Maks – najveća vrijednost, pVMT – površina visceralnog masnog tkiva, pPMT – površina potkožnog masnog tkiva, pAbdomena – površina abdomena, TV<sup>2</sup> – kvadrat tjelesne visine, P – razina značajnosti

\*Shapiro-Wilk test

U tablici 7 prikazani su deskriptivni pokazatelji zasebno za ispitanice i ispitanike te značajnost razlika s obzirom na spol.

S obzirom da većina varijabli značajno odstupa od normalne raspodjele, posebna je pažnja posvećena provjeri homogenosti varijanci. Za usporedbu je korišten t-test za nezavisne uzorke, a ako je Levenov test homogenosti varijanci bio statistički značajan, očitavana je korigirana vrijednost t-testa i pripadajući p.

Tablica 7. Deskriptivni pokazatelji – zasebno za ispitanice i ispitanike te značajnost razlika s obzirom na spol

Varijable	Djevojke			Mladići			P*
	SV	SD	Medijan	SV	SD	Medijan	
TV (cm)	164,91	8,93	165,70	171,20	9,16	172,10	<b>&lt;0,001</b>
TM (kg)	94,55	18,69	92,40	101,61	17,02	102,40	<b>0,009</b>
Pubertet (stupanj po Tanneru)	4,50	0,87	5,00	3,43	1,19	4,00	<b>&lt;0,001</b>
OT (cm)	105,44	11,15	104,00	110,13	10,70	108,00	<b>0,004</b>
OT/TV	0,64	0,07	0,63	0,64	0,06	0,63	0,767
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	34,61	4,98	33,90	34,84	5,10	34,20	0,757
ITM SDS	2,20	0,31	2,16	2,45	0,31	2,45	<b>&lt;0,001</b>
MM (kg)	38,88	12,31	37,10	38,61	13,39	36,10	0,884
MM (%)	40,86	6,48	40,10	36,77	7,54	36,10	<b>&lt;0,001</b>
IMM (kg/m <sup>2</sup> )	14,36	4,13	13,50	12,97	4,18	12,30	<b>0,021</b>
NM (kg)	54,75	8,42	55,60	65,15	11,96	65,50	<b>&lt;0,001</b>
INM (kg/m <sup>2</sup> )	20,26	2,14	20,10	21,98	3,32	21,60	<b>&lt;0,001</b>
MM/NM	0,72	0,22	0,67	0,60	0,21	0,56	<b>&lt;0,001</b>
VO <sub>2</sub> max (l·min <sup>-1</sup> )	2,37	0,33	2,37	3,07	0,44	3,11	<b>&lt;0,001</b>
VO <sub>2</sub> max (ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> TM)	25,74	3,47	25,92	30,10	4,03	30,69	<b>&lt;0,001</b>
VO <sub>2</sub> max (ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> NM)	43,80	5,38	43,41	47,69	5,49	48,29	<b>&lt;0,001</b>
GUK 0' (mmol/l)	4,97	0,43	5,00	5,06	0,41	5,10	0,154
GUK 120' (mmol/l)	6,52	1,43	6,40	6,33	1,39	6,20	0,364
Inzulin 0' (mIU/l)	31,53	19,61	29,40	26,24	11,83	24,20	<b>0,018</b>
Inzulin 120' (mIU/l)	165,61	122,53	121,00	114,33	70,81	101,30	<b>&lt;0,001</b>
HOMA-IR	7,14	4,65	6,39	5,94	2,84	5,45	<b>0,025</b>
ISI	1,75	0,99	1,55	1,84	0,83	1,70	0,485
IGI	3,08	1,99	2,69	3,33	2,45	2,55	0,426
oDI	4,62	2,99	3,77	5,31	3,55	4,10	0,140
pVMT (cm <sup>2</sup> )	113,01	41,95	109,00	129,13	41,78	121,80	0,080
pPMT (cm <sup>2</sup> )	375,90	118,74	350,65	426,63	116,52	405,10	<b>0,051</b>
pVMT/pPMT	0,31	0,09	0,29	0,32	0,10	0,30	0,813
pVMT/pAbdomena	0,15	0,03	0,15	0,16	0,04	0,16	0,553
pVMT/TV <sup>2</sup> (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	41,72	14,60	40,53	44,27	14,59	41,41	0,424

Legenda: SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, TV – tjelesna visina, TM – tjelesna masa, OT – opseg trbuha, ITM – indeks tjelesne mase, MM – masna masa, IMM –

*indeks masne mase, NM – nemasna masa, INM – indeks nemasne mase, VO<sub>2</sub>max – maksimalni primitak kisika, GUK – glukoza u krvi, HOMA-IR - homeostatski model procjene inzulinske rezistencije, ISI – indeks inzulinske osjetljivosti, IGI – inzulinogeni indeks, oDI – oralni dispozicijski indeks, pVMT – površina visceralnog masnog tkiva, pPMT – površina potkožnog masnog tkiva, pAbdomena – površina abdomena, TV<sup>2</sup> – kvadrat tjelesne visine, P – razina značajnosti*

\* *t-test za nezavisne uzorke*

U tablici 8 prikazani su deskriptivni pokazatelji zasebno za ispitanike s blagom, teškom i vrlo teškom pretilosti te značajnost razlika između navedenih skupina.

Za varijable za koje je Levenov test homogenosti varijanci pokazao statistički značajno odstupanje (ITM, MM, IMM, MM/NM, VO<sub>2</sub>max u ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>NM, ISI, IGI, pVMT, pPMT, pVMT/TV<sup>2</sup>), korišten je neparamterijski Kruskal-Wallis test, dok je za ostale varijable korištena jednosmjerna ANOVA.

Skupine adolescenata s blagom, teškom i vrlo teškom pretilosti međusobno se razlikuju prema većini izmjerenih varijabli. Smjer razlike vidljiv je prema prosječnim vrijednostima, a značajnost je očitana na temelju *post hoc* testa (Scheffe, p<0.05).

Dobiveni rezultati pokazuju da se sve tri skupine međusobno razlikuju prema ITM, ITM SDS, MM, MM%, IMM, INM, MM/NM i VO<sub>2</sub>max (ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>TM) i to na način da vrijednosti varijabli rastu od skupine s blagom prema skupini s vrlo teškom pretilosti.

Ispitanici s blagom i teškom pretilosti imaju u odnosu na ispitanike s vrlo teškom pretilosti nižu početnu vrijednost inzulina natašte, niži HOMA-IR, viši ISI te nižu pVMT, pPMT i pVMT/TV<sup>2</sup>.

TM je značajno viša u adolescenata s teškom i vrlo teškom pretilosti u odnosu na adolescente s blagom pretilosti.

Naposlijetku, ispitanici s blagom pretilosti imaju manje vrijednosti OT, OT/TV, NM i IGI te više vrijednosti VO<sub>2</sub>max (ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>NM) u usporedbi s ispitanicima iz skupine vrlo teško pretilih.

Tablica 8. Deskriptivni pokazatelji – skupine s različitim stupnjem pretilosti i značajnost razlika između skupina

Varijable	Blaga pretilost		Teška pretilost		Vrlo teška pretilost		P*
	SV	SD	SV	SD	SV	SD	
TV (cm)	166,65	9,49	168,11	10,10	167,32	8,64	0,646
TM (kg)	88,51	15,29	99,38	18,59	106,52	16,64	<b>&lt;0,001</b>
OT (cm)	102,42	10,05	107,00	16,82	110,39	18,37	<b>0,017</b>
OT/TV	0,61	0,05	0,64	0,10	0,66	0,11	<b>0,019</b>
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	30,65	2,29	34,34	2,54	41,02	4,44	<b>&lt;0,001</b>
ITM SDS	1,97	0,19	2,35	0,15	2,68	0,24	<b>&lt;0,001</b>
MM (kg)	30,95	6,69	37,09	8,65	52,53	13,68	<b>&lt;0,001</b>
MM (%)	35,88	5,44	38,69	6,60	44,89	6,97	<b>&lt;0,001</b>
IMM (kg/m <sup>2</sup> )	11,05	2,10	13,32	2,93	18,53	4,15	<b>&lt;0,001</b>
NM (kg)	55,14	8,71	59,04	11,50	63,85	11,92	<b>&lt;0,001</b>
INM (kg/m <sup>2</sup> )	19,61	1,73	20,99	2,23	22,75	3,68	<b>&lt;0,001</b>
MM/NM	0,57	0,13	0,65	0,22	0,84	0,24	<b>&lt;0,001</b>
VO <sub>2</sub> max (l·min <sup>-1</sup> )	2,55	0,44	2,66	20,54	2,77	0,53	0,064
VO <sub>2</sub> max (ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> TM)	29,68	3,53	27,69	3,83	23,95	3,60	<b>&lt;0,001</b>
VO <sub>2</sub> max (ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> NM)	46,48	4,46	45,38	5,90	43,63	6,71	<b>0,003</b>
GUK 0'	4,99	0,41	4,99	0,47	5,05	0,38	0,708
GUK 120'	6,47	1,42	6,39	1,27	6,49	1,61	0,914
Inzulin 0'	25,00	12,80	28,45	16,22	37,31	21,11	<b>&lt;0,001</b>
Inzulin 120'	145,05	123,60	136,56	91,54	160,09	109,00	0,258
HOMA-IR	5,78	3,09	6,31	3,68	8,49	5,23	<b>0,001</b>
ISI	1,95	1,00	1,88	0,97	1,39	0,61	<b>0,002</b>
IGI	2,89	1,72	2,98	2,24	3,92	2,54	<b>0,019</b>
oDI	4,90	3,13	4,93	3,58	4,83	2,82	0,985
pVMT (cm <sup>2</sup> )	98,98	23,43	108,37	31,17	149,11	50,73	<b>&lt;0,001</b>
pPMT (cm <sup>2</sup> )	313,02	63,41	363,17	83,17	501,93	120,84	<b>&lt;0,001</b>
pVMT/pPMT	0,33	0,10	0,31	0,10	0,30	0,09	0,611
pVMT/pAbdomena	0,15	0,03	0,15	0,03	0,16	0,04	0,689
pVMT/TV <sup>2</sup> (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	35,99	8,05	39,14	11,47	52,64	17,14	<b>&lt;0,001</b>

Legenda: SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, TV – tjelesna visina, TM – tjelesna masa, OT – opseg trbuha, ITM - indeks tjelesne mase, MM – masna masa, IMM –

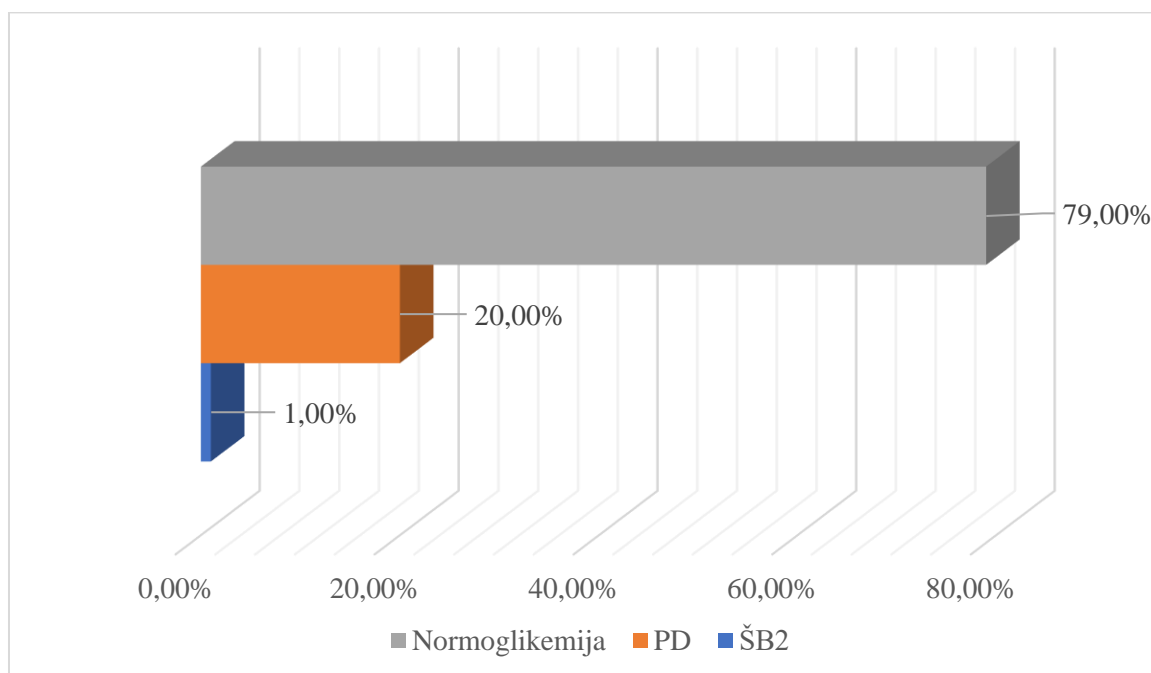
indeks masne mase, *NM* – nemasna masa, *INM* – indeks nemasne mase, *VO<sub>2</sub>max* – maksimalni primitak kisika, *GUK* – glukoza u krvi, *HOMA-IR* - homeostatski model procjene inzulinske rezistencije, *ISI* – indeks inzulinske osjetljivosti, *IGI* – inzulinogeni indeks, *oDI* – oralni dispozicijski indeks, *pVMT* – površina visceralnog masnog tkiva, *pPMT* – površina potkožnog masnog tkiva, *pAbdomena* – površina abdomena, *TV<sup>2</sup>* – kvadrat tjelesne visine, *P* – razina značajnosti

\* ANOVA/ Kruskal Wallis

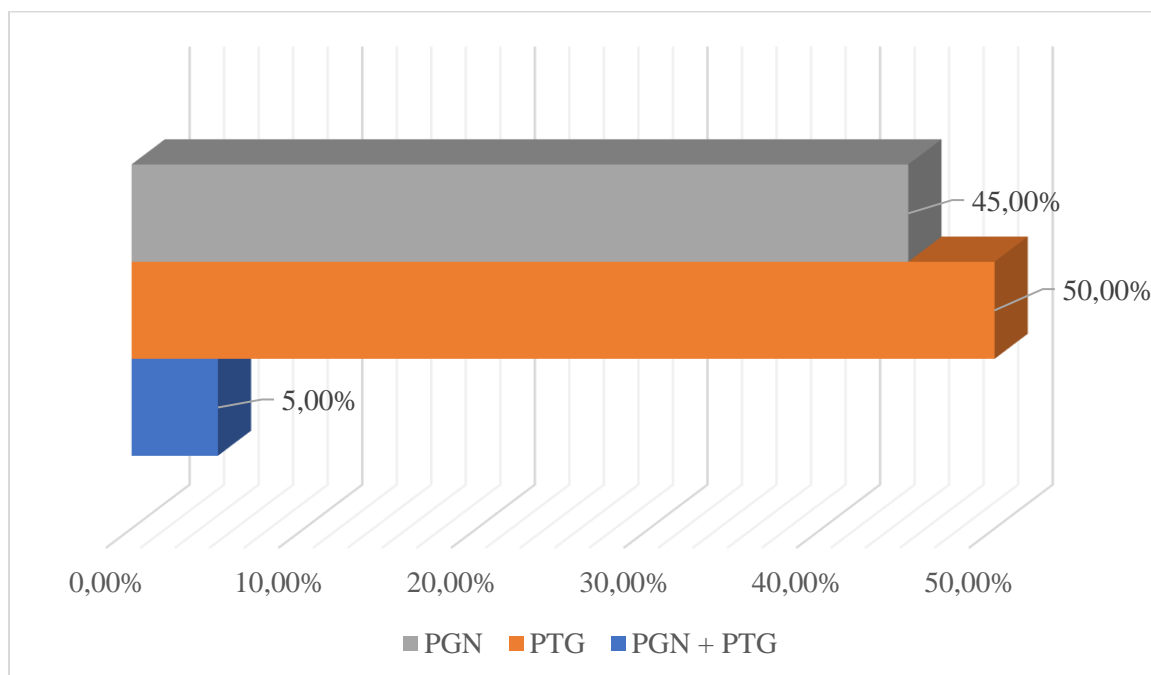
Budući da se blago pretili ispitanici razlikuju ili od vrlo teško pretilih ili od teško i vrlo teško pretilih istovremeno, a teško i vrlo teško pretili rijetko se međusobno razlikuju, u nastavku su teško i vrlo teško pretili ispitanici kategorizirani kao jedinstvena skupina.

#### 4.3. Zastupljenost predijabetesa i šećerne bolesti tip 2 u ispitanika

Ukupno 42 ispitanika (21,0%) ima disglukemiju, od čega 40 ispitanika (20,0%) ima PD, a 2 (1,0%) ŠB2 (slika 9). Oba ispitanika sa ŠB2 ženskog su spola. Među ispitanicima s PD, 18 ih ima PGN, 20 PTG, a 2 kombinaciju PGN i PTG (slika 10), što znači da u ukupnom uzorku ispitanika 9% ima PGN, 10% PTG, a 1% PGN i PTG.



Slika 9. Zastupljenost PD i ŠB2 u ukupnom uzorku ispitanika



Slika 10. Udio ispitanika s PGN, PTG i PGN + PTG među ispitanicima s PD

Ispitanici s disglukemijom ne razlikuju se značajno od onih s normoglukemijom prema dobi, spolu, stupnju puberteta i stupnju pretilosti (tablica 9).

Također između ispitanika s disglukemijom i normoglukemijom nije utvrđena statistički značajna razlika s obzirom na prisutnost ŠB2 u užoj obitelji, rođenje iz trudnoće opterećene gestacijskim dijabetesom te neprimjerenost rodne mase za gestacijsku dob (SGA ili LGA) (tablica 9).

Ukupan broj ispitanika koji se prema vlastitom iskazu bavi sportom iznosi 19,5% te u ispitanika s disglukemijom iznosi 14,3%, a u onih s normoglukemijom 20,9% (tablica 9).

Tablica 9. Raspodjela ispitanika s normoglikemijom i disglukemijom prema dobi, spolu, stupnju puberteta, stupnju pretilosti, ŠB2 u obitelji, gestacijskom dijabetesu, primjerenosti rodne mase za gestacijsku dob te bavljenju sportom

Varijabla	Normoglikemija (n = 158)	Disglukemija (PD, ŠB2) (n = 42)	P
Dob (godine), SV ± SD	14,51 ± 1,93	14,64 ± 1,80	0,679♦
Spol (n, %), Ž / M	95 (60,1) / 63 (39,9)	26 (61,9) / 16 (38,1)	0,861*
Stupanj puberteta, SV ± SD	4,04 ± 1,17	4,19 ± 1,02	0,480♦
Stupanj pretilosti, (n, %) Blaga / Teška i vrlo teška	58 (36,7) / 100 (63,3)	13 (31) / 29 (69)	0,587*
ŠB2 u obitelji, (n, %) ≠ Da / Ne	87 (55,1) / 71 (44,9)	27 (65,9) / 14 (34,1)	0,288*
Gestacijski dijabetes, (n, %) ≠ Da / Ne	9 (5,7) / 148 (94,3)	4 (9,8) / 37 (90,2)	0,476*
AGA / SGA + LGA, (n, %) ≠	134 (86,5) / 21 (13,5)	34 (82,9) / 7 (17,1)	0,848*
Bavljenje sportom (n, %) Da / Ne	33 (20,9) / 125 (79,1%)	6 (14,3) / 36 (85,7)	0,389*

Legenda: PD – predijabetes, ŠB2 – šećerna bolest tip 2, Ž – ženski, M – muški, SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, n – broj, % - postotak, AGA – primjerene rodne mase za gestacijsku dob, SGA – male rodne mase za gestacijsku dob, LGA – velike rodne mase za gestacijsku dob; P – razina značajnosti

♦ t-test za nezavisne uzorke, \*  $\chi^2$ -test

≠ anamnestički podatak o ŠB2 u obitelji nije dostupan za 1 ispitanika, o gestacijskom dijabetesu za 2 ispitanika, o AGA / SGA + LGA za 4 ispitanika



#### 4.4. Povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom u ukupnom uzorku ispitanika

Za utvrđivanje međusobne povezanosti KRS iskazane apsolutnim ili relativnim  $VO_2max$  u odnosu na ukupnu (TM) ili nemasnu tjelesnu masu (NM) i pokazatelja IO, odnosno beta stanične funkcije, korišten je Spearmanov koeficijent korelacije, a rezultati analize prikazani su u tablici 10.

Tablica 10. Povezanost KRS iskazane maksimalnim primitkom kisika i pokazatelja inzulinske osjetljivosti te beta stanične funkcije

KRS	HOMA-IR	ISI	oDI
$VO_2max$ ( $l \cdot min^{-1}$ )	0,03	0,01	0,16*
$VO_2max$ ( $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1} TM$ )	<b>- 0,28**</b>	<b>0,22**</b>	0,11
$VO_2max$ ( $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1} NM$ )	<b>-0,21**</b>	0,18*	0,18*

\*  $p = 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

*Legenda: KRS – kardiorespiratorna sposobnost,  $VO_2max$  – maksimalni primitak kisika, TM – tjelesna masa, NM – nemasna masa, HOMA-IR – homeostatski model procjene inzulinske rezistencije, ISI – indeks inzulinske osjetljivosti, oDI – oralni dispozicijski indeks,*

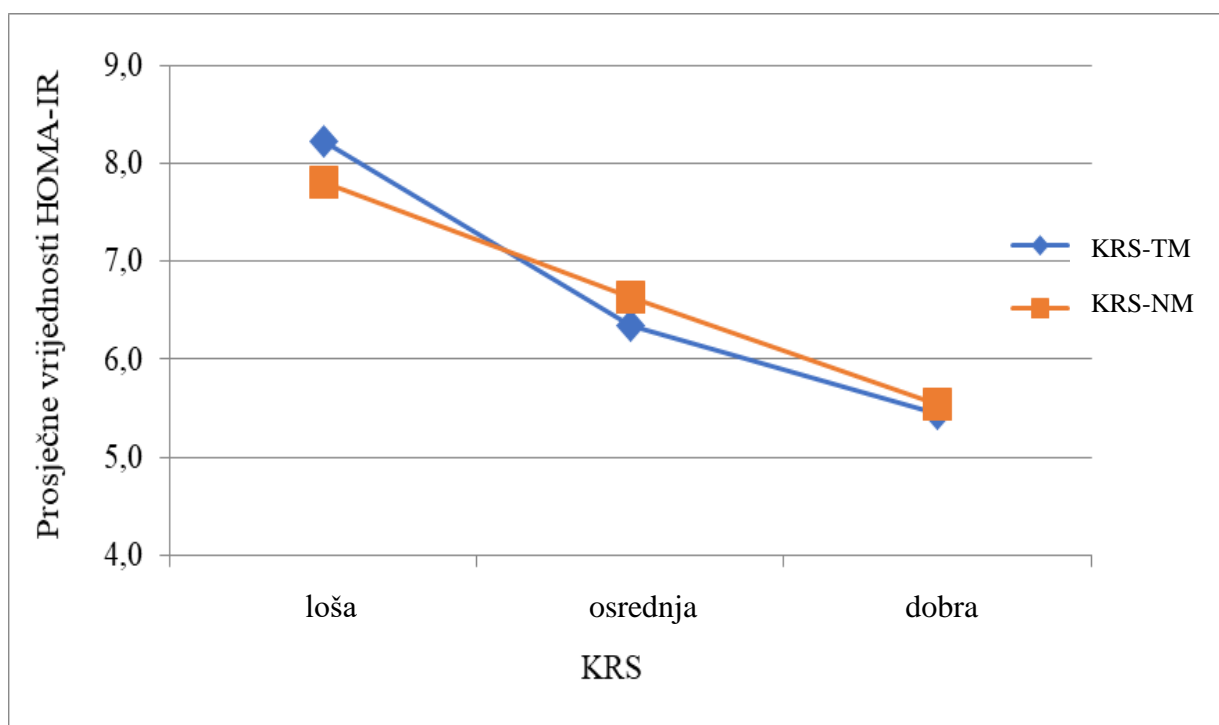
Iz prikazanih podataka vidljivo je da postoji slaba negativna povezanost KRS iskazane u odnosu na ukupnu (KRS-TM,  $r_s = - 0,28$ ,  $p < 0,01$ ) i nemasnu tjelesnu masu (KRS-NM,  $r_s = - 0,21$ ,  $p < 0,01$ ) s HOMA-IR, te slaba pozitivna povezanost KRS iskazane u odnosu na ukupnu tjelesnu masu (KRS-TM,  $r_s = 0,22$ ,  $p < 0,01$ ) s ISI.

KRS je prema tercilima vrijednosti  $VO_2max$  kategorizirana u skupine: dobra, osrednja i loša. Provedene su univarijatne analize varijance između tri razine KRS, uz kontrolu učinaka dobi i spola, kako bi se ispitala povezanost s pokazateljima IO i beta stanične funkcije. Korištena je Bonferroni korekcija za višestruke usporedbe.

#### 4.4.1. Povezanost razine KRS s HOMA-IR

Utvrđen je statistički značajan glavni učinak KRS-TM na HOMA-IR ( $F_{(2,200)} = 6,840$ ,  $p = 0,001$ ). Naknadne usporedbe pokazuju kako je HOMA-IR značajno viši u skupini adolescenata s lošom u odnosu na skupine adolescenata s osrednjom ( $p = 0,021$ ) i dobrom KRS-TM ( $p = 0,001$ ) (slika 11).

Utvrđen je, također, statistički značajan glavni učinak KRS-NM na HOMA-IR ( $F_{(2,200)} = 3,883$ ,  $p = 0,022$ ). Naknadne usporedbe pokazuju kako je HOMA-IR značajno viši u skupini adolescenata s lošom u odnosu na skupinu s dobrom KRS-NM ( $p = 0,018$ ) (slika 11).

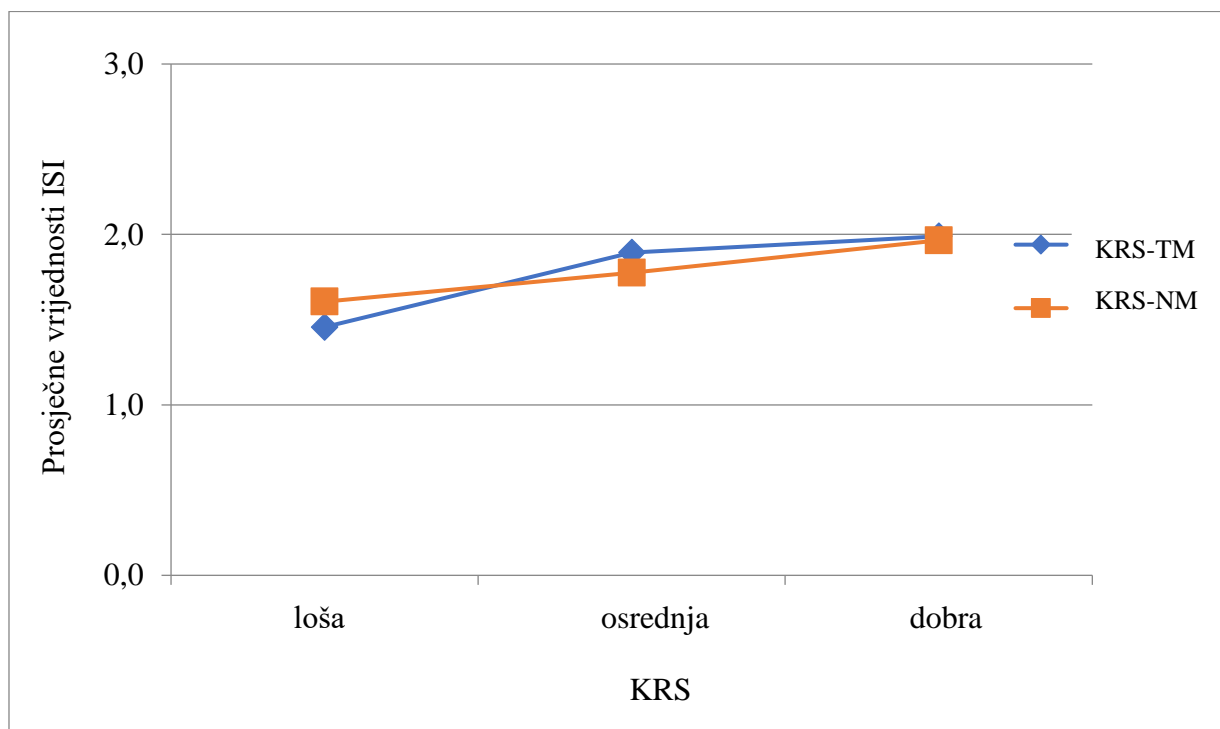


Slika 11. Odnos razina KRS i prosječnih vrijednosti HOMA-IR

#### 4.4.2. Povezanost razine KRS s ISI

Utvrđen je statistički značajan glavni učinak KRS-TM na ISI ( $F_{(2,200)} = 6,957$ ,  $p = 0,001$ ). Naknadne usporedbe pokazuju kako je ISI značajno viši u skupini adolescenata s dobrom u odnosu na skupinu s lošom KRS-TM ( $p = 0,002$ ) te u skupini adolescenata s osrednjom u odnosu na skupinu s lošom KRS-TM ( $p = 0,010$ ) (slika 12).

Nije utvrđen statistički značajan glavni učinak KRS-NM na ISI ( $F_{(2,200)} = 2,407$ ,  $p = 0,093$ ) (slika 12).



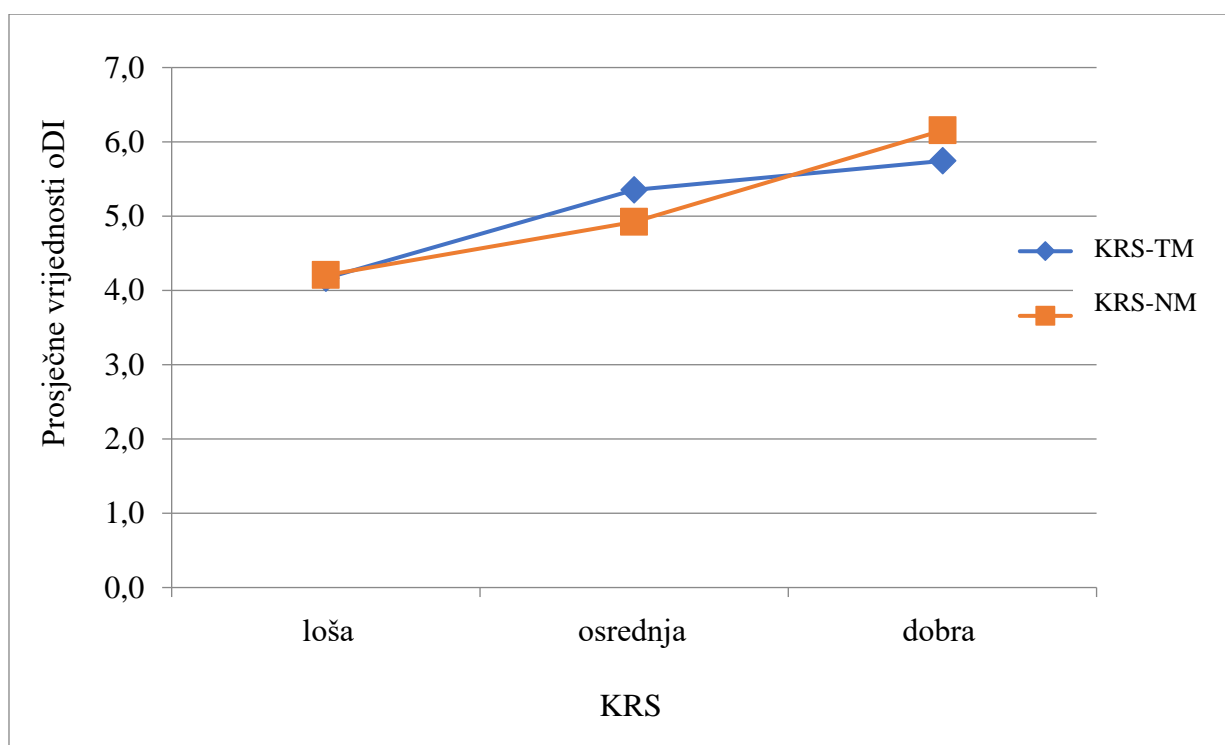
Slika 12. Odnos razina KRS i prosječnih vrijednosti ISI

#### 4.4.3. Povezanost razine KRS s oDI

Nije utvrđen statistički značajan glavni učinak KRS-TM na oDI ( $F_{(2,199)} = 2,030$ ,  $p = 0,134$ ) (slika 13).

Utvrđen je statistički značajan glavni učinak KRS-NM na oDI ( $F_{(2,199)} = 3,091$ ,  $p = 0,048$ ). Naknadne usporedbe pokazuju kako je oDI značajno viši u skupini adolescenata s dobrom u odnosu na skupinu s lošom KRS ( $p = 0,042$ ) (slika 13).

Iz analize je isključen jedan ispitanik s ekstremnom vrijednosti oDI.



Slika 13. Odnos razina KRS i prosječnih vrijednosti oDI

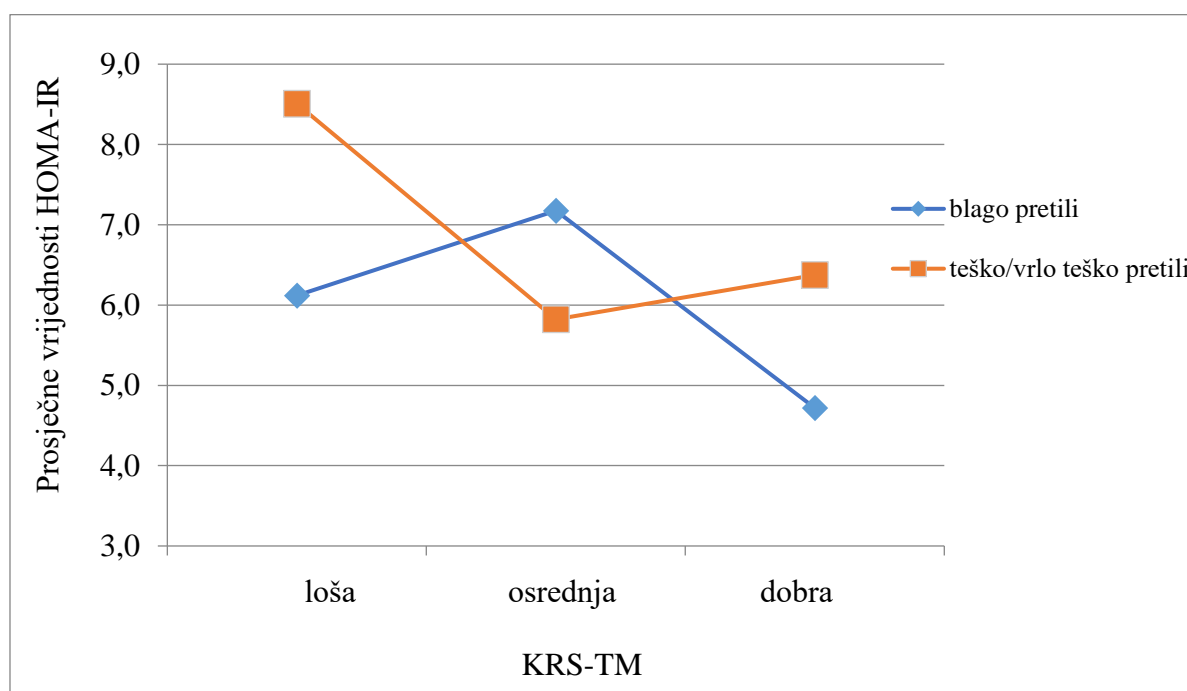
#### 4.5. Povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom u različitim stupnjevima pretilosti

Zbog uključivanja dodatne varijable, stupnja pretilosti (blaga i teška/vrlo teška pretilost), korištena je dvosmjerna analiza varijance, odnosno kovarijance, uz kontrolu utjecaja dobi i spola. Analize su učinjene za KRS iskazanu u odnosu na ukupnu (KRS-TM) i nemasnu tjelesnu masu (KRS-NM). Iz analize je isključen jedan ispitanik s ekstremnom vrijednosti oDI.

##### 4.5.1. Povezanost razine KRS i stupnja pretilosti s HOMA-IR

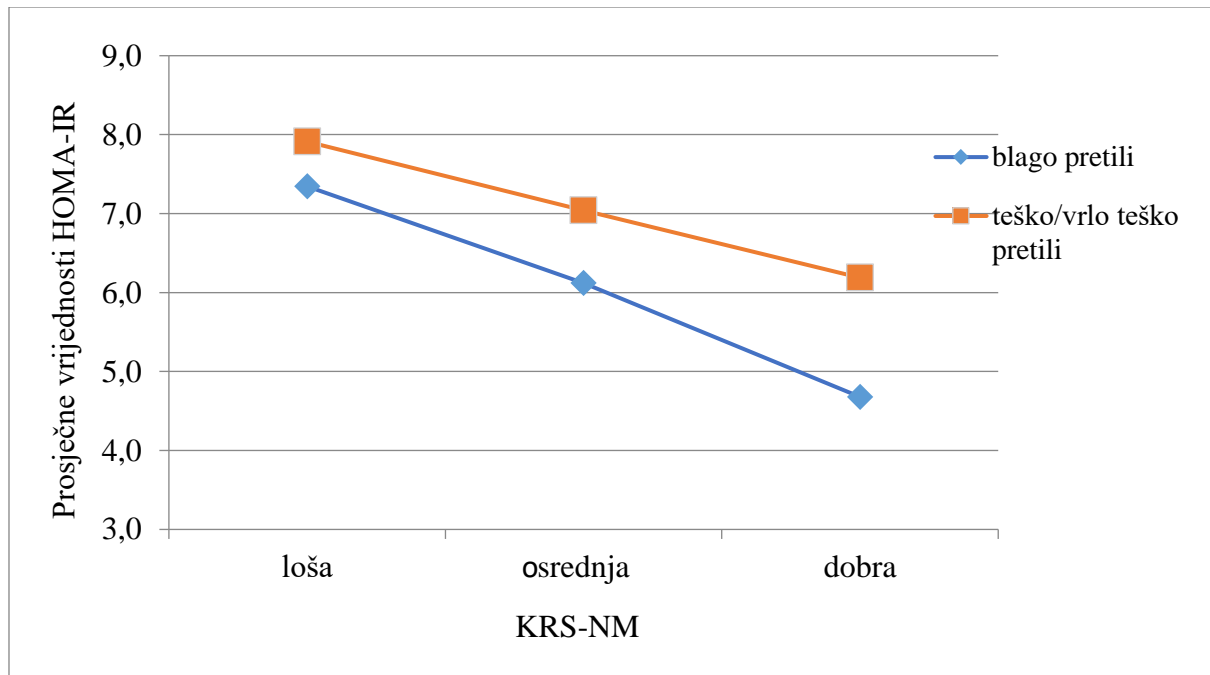
Pojedinačni glavni učinci razine KRS-TM ( $F_{(2,200)} = 1,249$ ,  $p = 0,289$ ) i stupnja pretilosti ( $F_{(1,200)} = 1,746$ ,  $p = 0,189$ ) na HOMA-IR nisu statistički značajni, no značajna je njihova međusobna interakcija ( $F_{(2,200)} = 3,292$ ,  $p = 0,039$ ).

Kako je prikazano na slici 14, blago pretili ispitanici imaju niži HOMA-IR od teško/vrlo teško pretilih i uz dobru i uz lošu KRS-TM. Kod teško/vrlo teško pretilih HOMA-IR je najviši uz lošu KRS-TM. HOMA-IR blago pretilih s lošom KRS-TM ne razlikuje se značajno od HOMA-IR teško/vrlo teško pretilih s dobrom KRS-TM.



Slika 14. Prosječne vrijednosti HOMA-IR s obzirom na razinu KRS-TM i stupanj pretilosti

Pojedinačni glavni učinak razine KRS-NM ( $F_{(2,200)} = 2,027$ ,  $p = 0,135$ ) na HOMA-IR nije statistički značajan, no granično je značajan utjecaj stupnja pretilosti ( $F_{(1,200)} = 3,846$ ,  $p = 0,051$ ), na način da blago pretili ispitanici imaju niži prosječni HOMA-IR u odnosu na teško/vrlo teško pretili. Međusobna interakcija razine KRS-NM i stupnja pretilosti nije statistički značajna ( $F_{(2,200)} = 0,167$ ,  $p = 0,846$ ) (slika 15).



Slika 25. Prosječne vrijednosti HOMA-IR s obzirom na razinu KRS-NM i stupanj pretilosti

#### 4.5.2. Povezanost razine KRS i stupnja pretilosti s ISI

S obzirom da dvosmjerna ANCOVA nije pokazala statistički značajne glavne učinke razine KRS-TM i stupnja pretilosti na ISI, ni interakciju između KRS-TM i stupnja pretilosti, kao niti statistički značajne glavne učinke razine KRS-NM i stupnja pretilosti na ISI ni interakciju između razine KRS-NM i stupnja pretilosti, rezultati su prikazani tablično (tablice 11 i 12).

Tablica 11. Prosječne vrijednosti ISI s obzirom na razinu KRS-TM i stupanj pretilosti te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-TM i pretilosti

	blago pretili		teško/vrlo teško pretili		F	P
	SV	SD	SV	SD		
loša	1,74	0,96	1,42	0,66	KRS-TM $_{(2,200)} = 2,311$ Pretilost $_{(1,200)} = 0,098$ KRS-TM x pretilost $_{(2,200)} = 2,359$	0,102
osrednja	1,73	1,08	2,00	1,15		0,754
dobra	2,15	0,92	1,79	0,64		0,097

Legenda: KRS-TM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti

Tablica 12. Prosječne vrijednosti ISI s obzirom na razinu KRS-NM i stupanj pretilosti te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-NM i pretilosti

	blago pretili		teško/vrlo teško pretili		F	P
	SV	SD	SV	SD		
loša	1,42	0,73	1,65	0,95	KRS-NM $_{(2,200)} = 2,281$ Pretilost $_{(1,200)} = 1,289$ KRS-NM x pretilost $_{(2,200)} = 1,869$	0,105
osrednja	2,03	1,14	1,57	0,68		0,258
dobra	2,11	0,88	1,86	0,94		0,157

Legenda: KRS-NM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti

### 4.5.3. Povezanost razine KRS i stupnja pretilosti s oDI

S obzirom da dvosmjerna ANCOVA nije pokazala statistički značajne glavne učinke razine KRS-TM i stupnja pretilosti na oDI, ni interakciju između KRS-TM i stupnja pretilosti, kao niti statistički značajne glavne učinke razine KRS-NM i stupnja pretilosti na oDI ni interakciju između razine KRS-NM i stupnja pretilosti, rezultati su prikazani tablično (tablice 13 i 14).

Tablica 13. Prosječne vrijednosti oDI s obzirom na razinu KRS-TM i stupanj pretilosti te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-TM i pretilosti

	blago pretili		teško/vrlo teško pretili		F	P
	SV	SD	SV	SD		
loša	3,97	2,91	4,19	2,35	KRS-TM $(_{2,199}) = 1,700$ Pretilost $(_{1,199}) = 0,743$ KRS-TM x pretilost $(_{2,199}) = 1,760$	0,186
osrednja	4,49	2,63	5,88	4,37		0,390
dobra	5,40	3,48	4,85	2,84		0,175

*Legenda: KRS-TM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti,*

Tablica 14. Prosječne vrijednosti oDI s obzirom na razinu KRS-NM i stupanj pretilosti te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-NM i pretilosti

	blago pretili		teško/vrlo teško pretili		F	P
	SV	SD	SV	SD		
loša	3,73	2,46	4,32	3,15	KRS-NM $(_{2,199}) = 2,929$ Pretilost $(_{1,199}) = 0,446$ KRS-NM x pretilost $(_{2,199}) = 0,250$	0,056
osrednja	4,71	2,63	5,10	3,04		0,505
dobra	5,67	3,76	5,50	3,68		0,779

*Legenda: KRS-NM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti,*



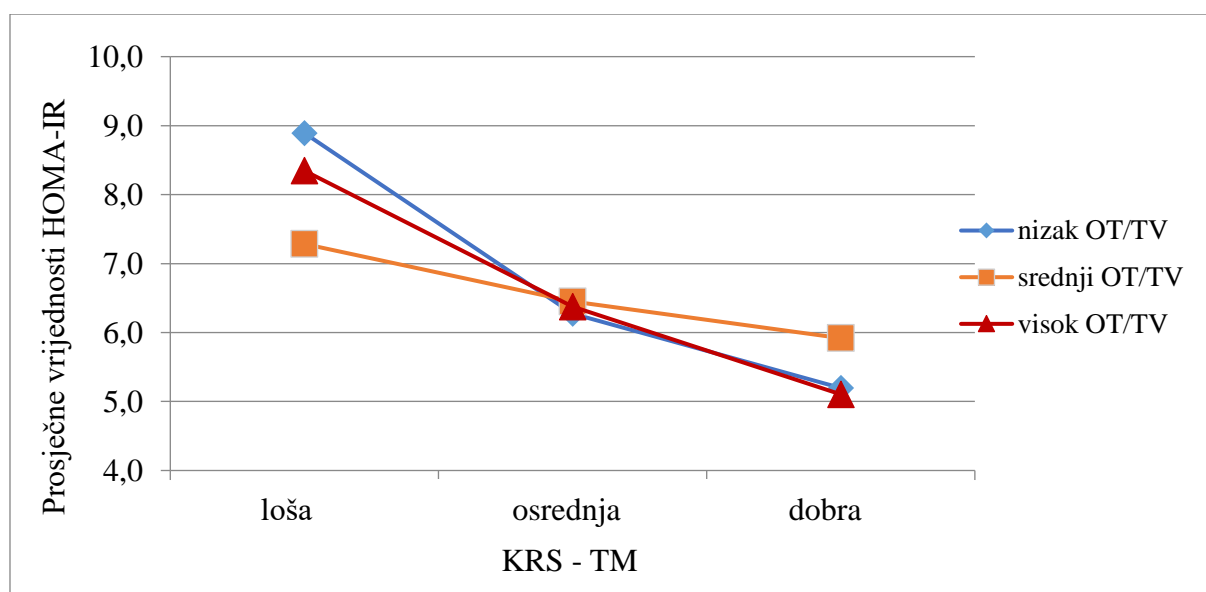
#### 4.6. Povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom uz različit stupanj centralne pretilosti

Uključivanje dodatne varijable, raspodjele masnog tkiva iskazane tercilima omjera opsega trbuha i tjelesne visine (OT/TV), zahtijeva seriju dvosmjernih analiza varijance, odnosno kovarijance, zbog kontrole eventualnog utjecaja dobi, spola i stupnja puberteta. Analize su učinjene za KRS-TM te za KRS-NM, a iz analize su isključena 2 ispitanika za koje nedostaju podatci o OT te jedan ispitanik s ekstremnom vrijednosti oDI.

##### 4.6.1. Povezanost razine KRS i kategorije OT/TV s HOMA-IR

Statistički je značajan samo glavni učinak razine KRS-TM na HOMA-IR ( $F_{(2,198)} = 5,436$ ,  $p = 0,005$ ). Bolja KRS-TM povezana je s nižim HOMA-IR, pri čemu su najniže prosječne vrijednosti HOMA-IR u skupini s dobrom KRS-TM (slika 16).

Glavni učinak kategorije OT/TV ( $F_{(2,198)} = 0,051$ ,  $p = 0,950$ ) nije statistički značajan, kao ni međusobna interakcija KRS-TM i OT/TV ( $F_{(4, 198)} = 0,601$ ,  $p = 0,663$ ) (slika 16).



Slika 16. Prosječne vrijednosti HOMA-IR s obzirom na razinu KRS-TM i kategoriju OT/TV

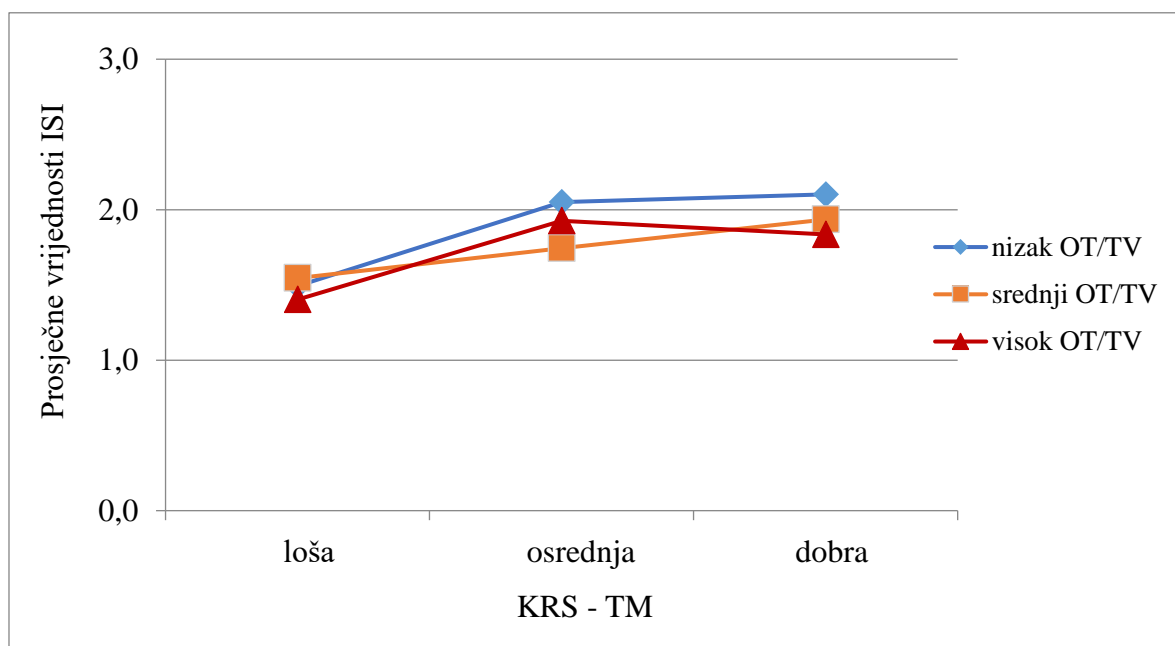
S obzirom da dvosmjerna ANCOVA nije pokazala statistički značajne glavne učinke razine KRS-NM i kategorije OT/TV na HOMA-IR, niti interakciju između KRS-NM i OT/TV, rezultati su prikazani tablično (tablica 15).

Tablica 15. Prosječne vrijednosti HOMA-IR s obzirom na razinu KRS-NM i kategoriju OT/TV te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-NM i OT/TV

	nizak OT/TV		srednji OT/TV		visok OT/TV		F	P
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
loša	8,89	6,98	6,20	3,70	8,06	4,35	KRS-NM $_{(2,198)} = 2,741$ OT/TV $_{(2,198)} = 0,459$ KRS-NM x OT/TV $_{(4,198)} = 2,318$	0,067
osrednja	6,01	3,41	6,54	3,11	7,76	4,12		0,632
dobra	4,83	2,25	6,58	3,45	5,35	2,49		0,059

Legenda: KRS-NM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, OT/TV – omjer opsega trbuha i tjelesne visine, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti

#### 4.6.2. Povezanost razine KRS i kategorije OT/TV s ISI



Slika 17. Prosječne vrijednosti ISI s obzirom na razinu KRS-TM i kategoriju OT/TV

Statistički je značajan samo glavni učinak KRS-TM na ISI ( $F_{(2,198)} = 4,264$ ,  $p = 0,008$ ). Bolja KRS-TM povezana je s višim vrijednostima ISI, a najviše prosječne vrijednosti ISI su u skupini s dobrom KRS-TM (slika 17).

Glavni učinak OT/TV na ISI nije statistički značajan ( $F_{(2,198)} = 0,418$ ,  $p = 0,659$ ), kao ni međusobna interakcija KRS-TM i OT/TV ( $F_{(4,198)} = 0,282$ ,  $p = 0,889$ ) (slika 17).

S obzirom da dvosmjerna ANCOVA nije pokazala statistički značajne glavne učinke razine KRS-NM i kategorije OT/TV na ISI, niti interakciju između KRS-NM i OT/TV, rezultati su prikazani tablično (tablica 16).

Tablica 16. Prosječne vrijednosti ISI s obzirom na razinu KRS-NM i kategoriju OT/TV te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-NM i OT/TV

	nizak OT/TV		srednji OT/TV		visok OT/TV		F	P
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
loša	1,51	0,82	1,78	0,92	1,57	1,04	KRS-NM $_{(2,198)} = 1,725$ OT/TV $_{(2,198)} = 1,173$ KRS-NM x OT/TV $_{(4,198)} = 1,238$	0,181
osrednja	2,03	1,04	1,78	0,95	1,48	0,75		0,312
dobra	2,19	0,92	1,74	0,67	1,93	1,10		0,296

*Legenda: KRS-NM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, OT/TV – omjer opsega trbuha i tjelesne visine, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti*

#### 4.6.3. Povezanost razine KRS i kategorije OT/TV s oDI

S obzirom da dvosmjerna ANCOVA nije pokazala statistički značajne glavne učinke razine KRS-TM i kategorije OT/TV na oDI, ni interakciju između KRS-TM i OT/TV, kao niti značajne glavne učinke razine KRS-NM i kategorije OT/TV na oDI, ni interakciju između KRS-NM i OT/TV, rezultati su prikazani tablično (tablice 17 i 18).

Tablica 17. Prosječne vrijednosti oDI s obzirom na razinu KRS-TM i kategoriju OT/TV te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-TM i OT/TV

	nizak OT/TV		srednji OT/TV		visok OT/TV		F	P
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
KRS-TM	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
loša	3,88	2,33	4,94	2,74	4,18	2,33	KRS- TM <sub>(2,198)</sub> = 1,405 OT/TV <sub>(2,198)</sub> = 1,091 KRS-TM x OT/TV <sub>(4,198)</sub> = 0,517	0,248
osrednja	5,72	4,16	5,43	3,67	4,91	3,96		0,338
dobra	5,44	3,32	5,25	3,05	4,42	3,33		0,723

*Legenda: KRS-TM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, OT/TV – omjer opsega trbuha i tjelesne visine, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti*

Tablica 18. Prosječne vrijednosti oDI s obzirom na razinu KRS-NM i kategoriju OT/TV te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-NM i OT/TV

	nizak OT/TV		srednji OT/TV		visok OT/TV		F	P
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
KRS-NM	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
loša	4,22	2,34	4,51	2,62	4,10	3,98	KRS- NM <sub>(2,198)</sub> = 2,119 OT/TV <sub>(2,198)</sub> = 1,180 KRS-NM x OT/TV <sub>(4,198)</sub> = 0,322	0,123
osrednja	4,85	2,75	5,55	3,43	4,56	2,28		0,310
dobra	6,13	4,50	5,63	3,50	4,83	2,72		0,863

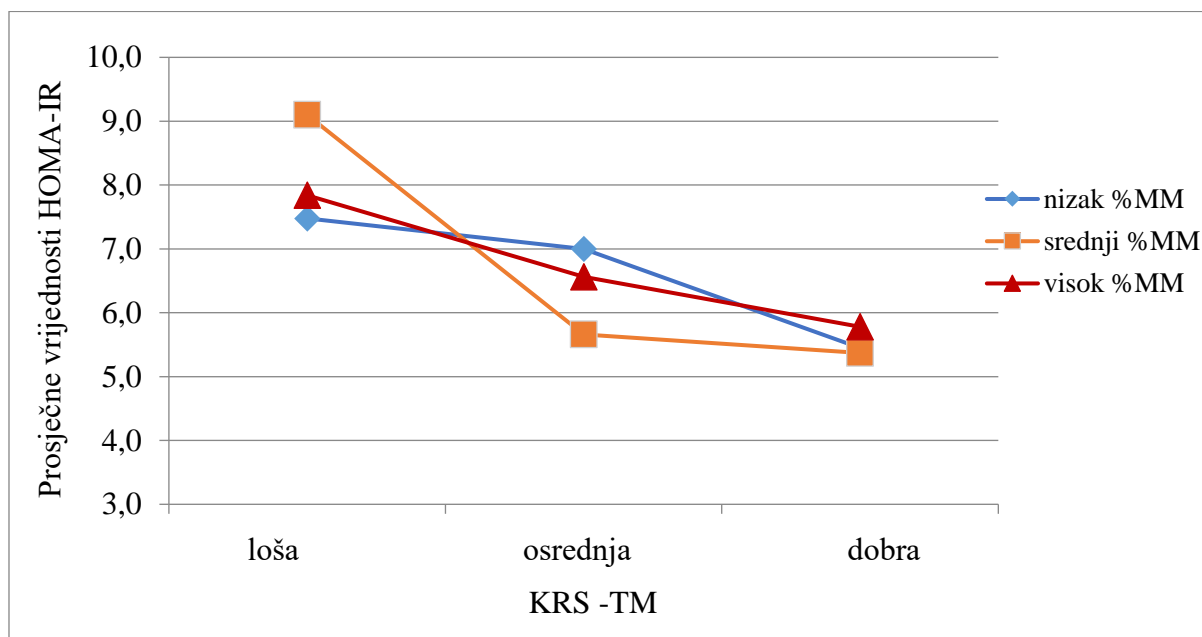
*Legenda: KRS-NM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, OT/TV – omjer opsega trbuha i tjelesne visine, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti*

#### 4.7. Povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom uz različit sastav tijela

Uključivanje dodatne varijable, sastava tijela iskazanog udjelom masne mase (% MM), indeksom nemasne mase (INM) te omjerom masne i nemasne mase (MM/NM), pri čemu je svaki od navedenih pokazatelja podijeljen u tercile, zahtijeva seriju dvosmjernih analiza varijance, odnosno kovarijance, zbog kontrole eventualnog utjecaja dobi, spola i stupnja puberteta. Iz analize je isključen jedan ispitanik s ekstremnom vrijednosti oDI.

##### 4.7.1. Povezanost razine KRS i kategorije %MM s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom

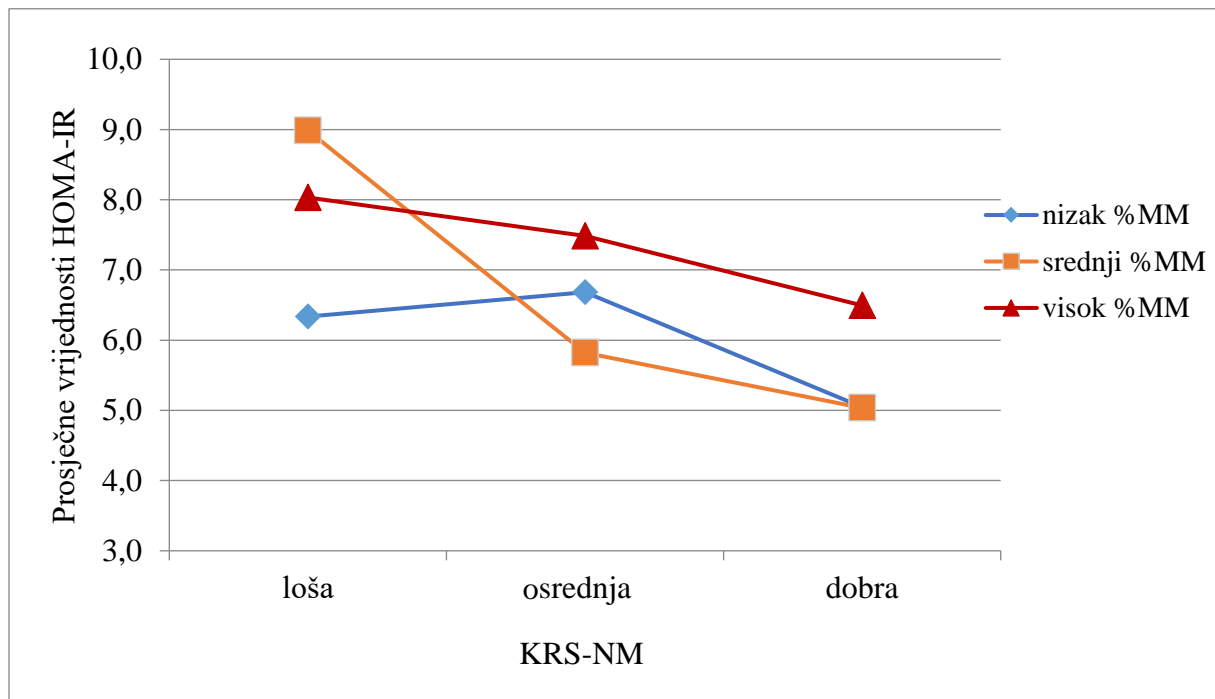
###### 4.7.1.1. Povezanost razine KRS i kategorije %MM s HOMA-IR



Slika 18. Prosječne vrijednosti HOMA-IR s obzirom na razinu KRS-TM i kategoriju %MM

Statistički je značajan samo glavni učinak razine KRS-TM na HOMA-IR i to na samoj granici statističke značajnosti ( $F_{(2,200)} = 2,981$ ,  $p = 0,053$ ). Bolja KRS-TM povezana je s nižim HOMA-IR, a najniže prosječne vrijednosti HOMA-IR su u skupini s dobrom KRS-TM (slika 18).

Glavni učinak %MM na HOMA-IR nije statistički značajan ( $F_{(2,200)} = 0,020$ ,  $p = 0,981$ ), kao ni međusobna interakcija KRS-TM i %MM ( $F_{(4,200)} = 0,630$ ,  $p = 0,642$ ) (slika 18).



Slika 19. Prosječne vrijednosti HOMA-IR s obzirom na razinu KRS-NM i kategoriju %MM

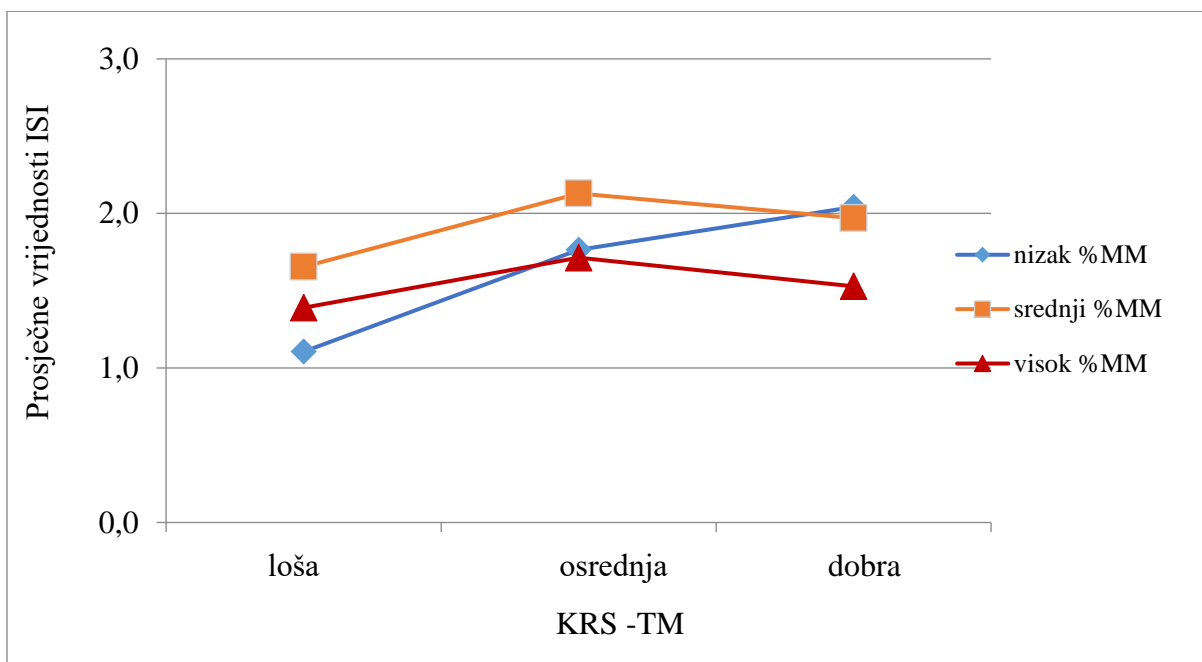
Statistički je značajan samo glavni učinak razine KRS-NM na HOMA-IR ( $F_{(2,200)} = 4,117$ ,  $p = 0,018$ ). Bolja KRS-NM povezana je s nižim HOMA-IR, a najniže prosječne vrijednosti su u skupini s dobrom KRS-NM (slika 19).

Glavni učinak %MM nije statistički značajan ( $F_{(2,200)} = 1,368$ ,  $p = 0,257$ ), kao ni međusobna interakcija KRS-NM i %MM ( $F_{(4,200)} = 1,519$ ,  $p = 0,198$ ) (slika 19).

#### 4.7.1.2. Povezanost razine KRS i kategorije %MM s ISI

Statistički je značajan samo glavni učinak razine KRS-TM na ISI ( $F_{(2,200)} = 3,400$ ,  $p = 0,035$ ). Bolja KRS-TM povezana je s višim vrijednostima ISI, a najviše prosječne vrijednosti ISI su u skupini s dobrom KRS-TM (slika 20).

Glavni učinak %MM nije statistički značajan ( $F_{(2,200)} = 1,669$ ,  $p = 0,191$ ), kao ni međusobna interakcija KRS-TM i %MM ( $F_{(4,200)} = 0,622$ ,  $p = 0,647$ ).

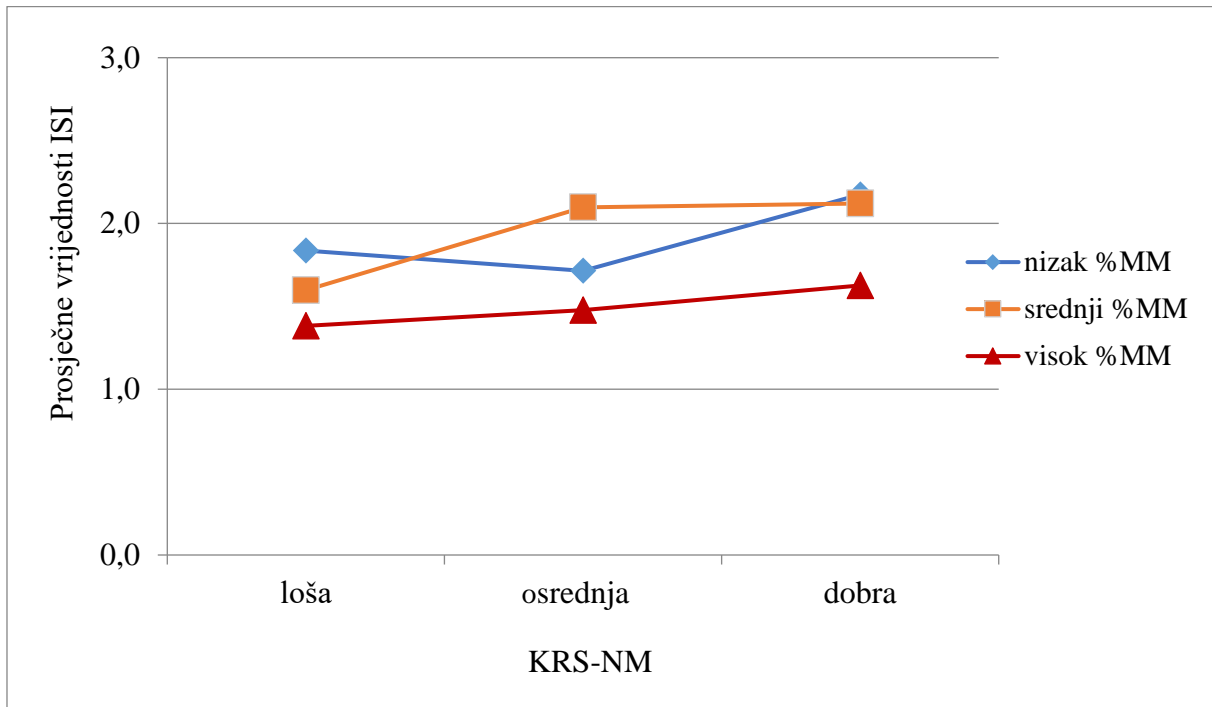


Slika 20. Prosječne vrijednosti ISI s obzirom na razinu KRS-TM i kategoriju %MM

Statistički je značajan glavni učinak KRS-NM na ISI ( $F_{(2,200)} = 3,132$ ,  $p = 0,045$ ). Bolja KRS-NM povezana je s višim vrijednostima ISI, a najviše prosječne vrijednosti ISI su u skupini s dobrom KRS-NM (slika 21).

Značajan je i glavni učinak %MM ( $F_{(2,200)} = 5,078$ ,  $p = 0,007$ ). Skupina s visokim %MM ima niže prosječne vrijednosti ISI (slika 21).

Interakcija između KRS-NM i %MM nije statistički značajna ( $F_{(4,200)} = 0,843$ ,  $p = 0,499$ ).



Slika 21. Prosječne vrijednosti ISI s obzirom na razinu KRS-NM i kategoriju %MM

#### 4.7.1.3. Povezanost razine KRS i kategorije %MM s oDI

S obzirom da dvosmjerna ANCOVA nije pokazala statistički značajne glavne učinke razine KRS-TM i %MM na oDI, ni interakciju između KRS-TM i %MM, kao niti značajne glavne učinke KRS-NM i %MM na oDI, ni interakciju između KRS-NM i %MM, rezultati su prikazani tablično (tablice 19 i 20).



Tablica 19. Prosječne vrijednosti oDI s obzirom na razinu KRS-TM i kategoriju %MM te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-TM i %MM

	nizak %MM		srednji %MM		visok %MM		F	P
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
loša	2,86	0,88	3,99	2,39	4,38	2,49	KRS-TM <sub>(2,199)</sub> = 2,102 %MM <sub>(2,199)</sub> = 1,757 KRS-TM x %MM <sub>(4,199)</sub> = 0,681	0,125
osrednja	4,59	4,23	6,07	3,58	5,18	3,77		0,175
dobra	4,87	2,86	6,00	3,96	3,78	1,05		0,606

*Legenda: KRS-TM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, %MM – udio masne mase, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti*

Tablica 20. Prosječne vrijednosti oDI s obzirom na razinu KRS-NM i kategoriju %MM te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-NM i %MM

	nizak %MM		srednji %MM		visok %MM		F	P
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
loša	4,15	3,83	3,90	2,31	4,59	2,86	KRS-NM <sub>(2,199)</sub> = 2,750 %MM <sub>(2,199)</sub> = 1,548 KRS-NM x %MM <sub>(4,199)</sub> = 1,398	0,067
osrednja	4,60	2,78	5,84	3,33	4,26	2,11		0,215
dobra	5,30	3,27	6,53	4,14	4,88	3,52		0,236

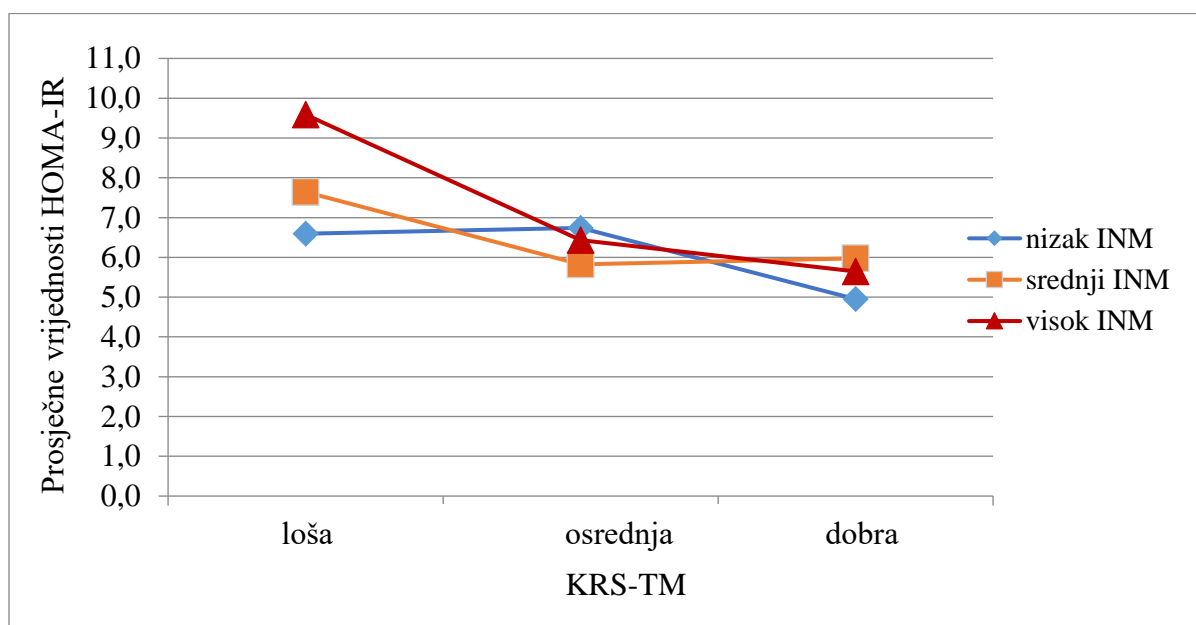
*Legenda: KRS-NM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, %MM – udio masne mase, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti*

## 4.7.2. Povezanost razine KRS i kategorije INM s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom

### 4.7.2.1. Povezanost razine KRS i kategorije INM s HOMA-IR

Statistički je značajan samo glavni učinak razine KRS-TM na HOMA-IR ( $F_{(2,200)} = 3,791$ ,  $p = 0,024$ ). Bolja KRS-TM povezana je s nižim HOMA-IR, a najniže prosječne vrijednosti HOMA-IR su u skupini s dobrom KRS-TM (slika 22).

Glavni učinak INM ( $F_{(2,200)} = 2,167$ ,  $p = 0,117$ ) nije statistički značajan, kao ni međusobna interakcija KRS-TM i INM ( $F_{(4,200)} = 1,099$ ,  $p = 0,358$ )



Slika 22. Prosječne vrijednosti HOMA-IR s obzirom na razinu KRS i kategoriju INM

S obzirom da dvosmjerna ANCOVA nije pokazala statistički značajne glavne učinke razine KRS-NM i kategorije INM na HOMA-IR, niti interakciju između KRS-NM i INM, rezultati su prikazani tablično (tablica 21).

Tablica 21. Prosječne vrijednosti HOMA-IR s obzirom na razinu KRS-NM i kategoriju INM te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-NM i INM

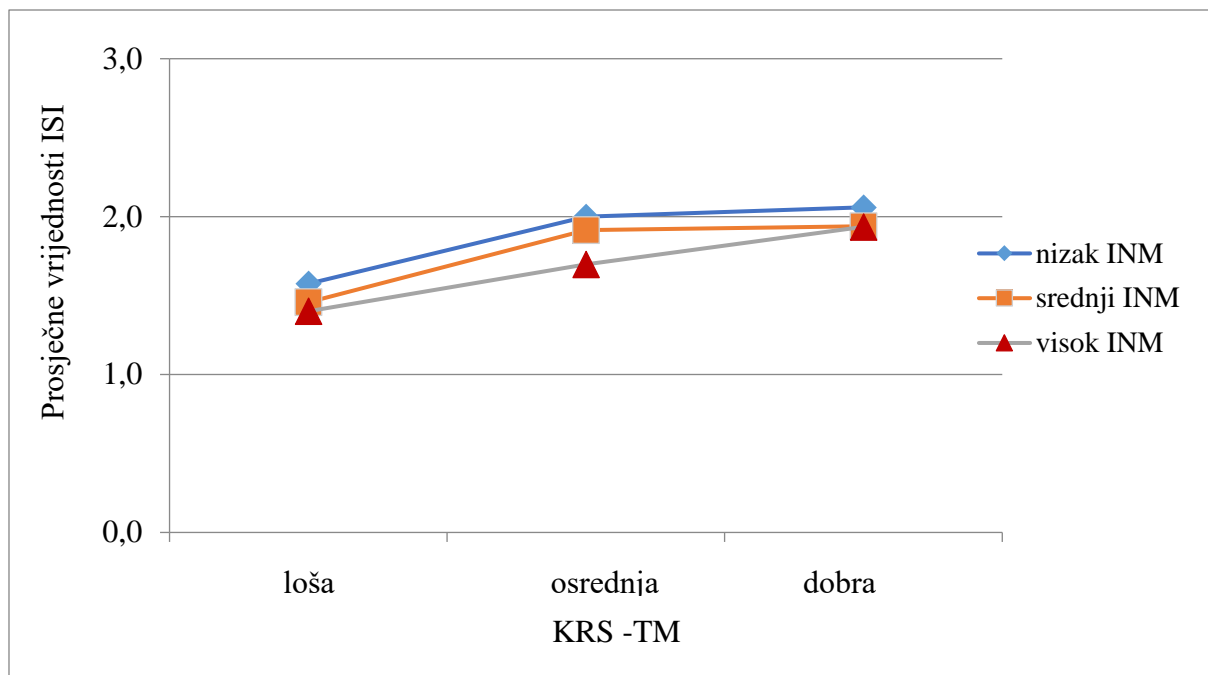
KRS-NM	nizak INM		srednji INM		visok INM		F	P
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
loša	6,76	0,25	7,46	3,49	8,17	6,61	KRS-NM $(_{2,200}) = 0,418$	0,659
osrednja	6,47	4,03	5,98	2,56	7,54	3,60	INM $(_{2,200}) = 0,951$	0,388
dobra	5,61	2,55	5,80	3,75	4,67	1,37	KRS-NM x INM $(_{2,200}) = 0,530$	0,714

*Legenda: KRS-NM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, INM – indeks nemasne mase, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti*

#### 4.7.2.2. Povezanost razine KRS i kategorije INM s ISI

Statistički je značajan samo glavni učinak razine KRS-TM na ISI ( $F_{(2,200)} = 4,639$ ,  $p = 0,011$ ). Bolja KRS-TM povezana je s višim vrijednostima ISI, a najviše prosječne vrijednosti ISI su u skupini s dobrom KRS-TM (slika 23).

Glavni učinak INM ( $F_{(2,200)} = 0,832$ ,  $p = 0,437$ ) nije statistički značajan, kao ni međusobna interakcija KRS-TM i INM ( $F_{(4,200)} = 0,092$ ,  $p = 0,985$ ).



Slika 23. Prosječne vrijednosti ISI s obzirom na razinu KRS-TM i kategoriju INM

S obzirom da dvosmjerna ANCOVA nije pokazala statistički značajne glavne učinke razine KRS-NM i kategorije INM na ISI, niti interakciju između KRS-NM i INM, rezultati su prikazani tablično (tablica 22).

Tablica 22. Prosječne vrijednosti ISI s obzirom na razinu KRS-NM i kategoriju INM te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-NM i INM

	nizak INM		srednji INM		visok INM		F	P
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
loša	1,69	0,12	1,58	1,04	1,62	0,82	KRS-NM $(_{2,200}) = 0,575$ INM $(_{2,200}) = 0,388$ KRS-NM x INM $(_{2,200}) = 0,734$	0,584
osrednja	1,95	1,11	1,85	0,85	1,48	0,73		0,679
dobra	1,96	1,00	1,89	0,63	2,16	1,12		0,570

Legenda: KRS-NM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, INM – indeks nemasne mase, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti

#### 4.7.2.3. Povezanost razine KRS i kategorije INM s oDI

S obzirom da dvosmjerna ANCOVA nije pokazala statistički značajne glavne učinke razine KRS-TM i kategorije INM na oDI, ni interakciju između KRS-TM i INM, kao niti statistički značajne glavne učinke razina KRS-NM i kategorija INM na oDI, ni interakciju između KRS-NM i INM, rezultati su prikazani tablično (tablice 23 i 24).

Tablica 23. Prosječne vrijednosti oDI s obzirom na razinu KRS-TM i kategoriju INM te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-TM i INM

KRS-TM	nizak INM		srednji INM		visok INM		F	P
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
loša	2,80	1,07	3,25	2,14	4,62	2,45	KRS-TM $(_{2,199}) = 1,267$ INM $(_{2,199}) = 2,910$ KRS-TM x INM $(_{2,199}) = 1,088$	0,284
osrednja	4,42	4,34	5,18	2,71	6,54	4,90		0,057
dobra	5,09	2,97	5,52	4,09	4,18	0,83		0,364

*Legenda: KRS-TM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, INM – indeks nemasne mase, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti*

Tablica 24. Prosječne vrijednosti oDI s obzirom na razinu KRS-NM i kategoriju INM te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-NM i INM

KRS-NM	nizak INM		srednji INM		visok INM		F	P
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
loša	3,12	3,80	4,39	3,72	4,10	2,26	KRS-NM $(_{2,199}) = 0,532$ INM $(_{2,199}) = 1,739$ KRS-NM x INM $(_{4,199}) = 0,458$	0,588
osrednja	4,50	2,63	5,29	3,07	5,06	2,94		0,179
dobra	5,59	3,82	6,05	3,96	4,21	1,69		0,766

*Legenda: KRS-NM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, INM – indeks nemasne mase, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti*

### 4.7.3. Povezanost razine KRS i kategorije MM/NM s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom

#### 4.7.3.1. Povezanost razine KRS i kategorije MM/NM s HOMA-IR

S obzirom da dvosmjerna ANCOVA nije pokazala statistički značajne glavne učinke razine KRS-TM i kategorije MM/NM na HOMA-IR, niti interakciju između KRS-TM i MM/NM, rezultati su prikazani tablično (tablica 25).

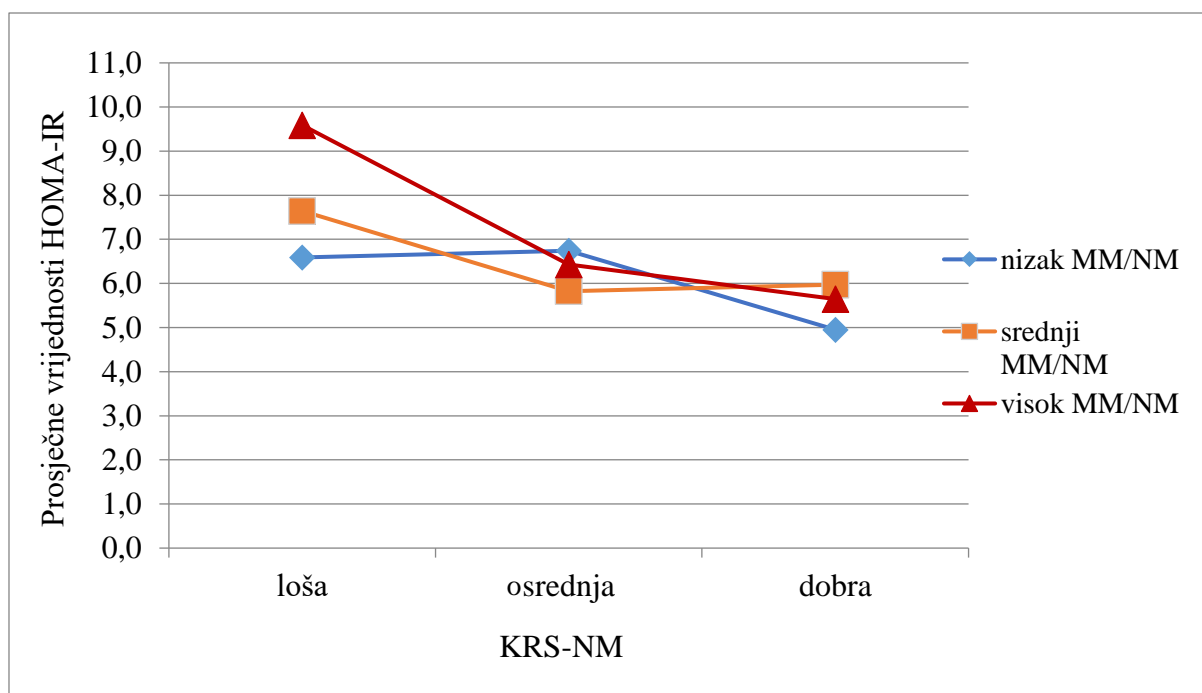
Tablica 25. Prosječne vrijednosti HOMA-IR s obzirom na razinu KRS-TM i kategoriju MM/NM te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-TM i MM/NM

KRS-TM	nizak MM/NM		srednji MM/NM		visok MM/NM		F	P
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
loša	6,37	2,75	9,46	8,04	7,84	3,27	KRS-TM $(_{2,200}) = 2,272$ MM/NM $(_{2,200}) = 0,231$ KRS-TM x MM/NM $(_{4,200}) = 1,221$	0,068
osrednja	6,94	3,65	5,60	3,35	6,56	2,90		0,794
dobra	5,51	3,31	5,24	2,23	5,78	0,87		0,303

*Legenda: KRS-TM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, MM/NM – omjer masne i nemasne mase, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti*

Statistički je značajan samo glavni učinak razine KRS-NM na HOMA-IR ( $F_{(2,200)} = 4,603$ ,  $p = 0,011$ ). Bolja KRS-NM povezana je s nižim HOMA-IR, a najniže prosječne vrijednosti HOMA-IR su u skupini s dobrom KRS (slika 24).

Glavni učinak kategorije MM/NM na HOMA-IR nije statistički značajan ( $F_{(2,200)} = 1,469$ ,  $p = 0,233$ ), kao ni međusobna interakcija KRS-NM i MM/NM ( $F_{(4,200)} = 2,090$ ,  $p = 0,084$ ) (slika 24).



Slika 24. Prosječne vrijednosti HOMA-IR s obzirom na razinu KRS-NM i kategoriju MM/NM

#### 4.7.3.2. Povezanost razine KRS i kategorije MM/NM s ISI

S obzirom da dvosmjerna ANCOVA nije pokazala statistički značajne glavne učinke razine KRS-TM i kategorije MM/NM na ISI, niti interakciju između KRS-TM i MM/NM, rezultati su prikazani tablično (tablica 26).

Tablica 26. Prosječne vrijednosti ISI s obzirom na razinu KRS-TM i kategoriju MM/NM te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-TM i MM/NM

	nizak MM/NM		srednji MM/NM		visok MM/NM		F	P
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
loša	1,59	1,10	1,56	0,79	1,39	0,62	KRS-TM <sub>(2,200)</sub> = 2,287 MM/MN <sub>(2,200)</sub> = 1,377 KRS-TM x MM/NM <sub>(4,200)</sub> = 0,539	0,104 0,255 0,707
osrednja	1,74	1,20	2,18	1,25	1,71	0,80		
dobra	2,02	0,83	2,03	0,87	1,53	0,33		

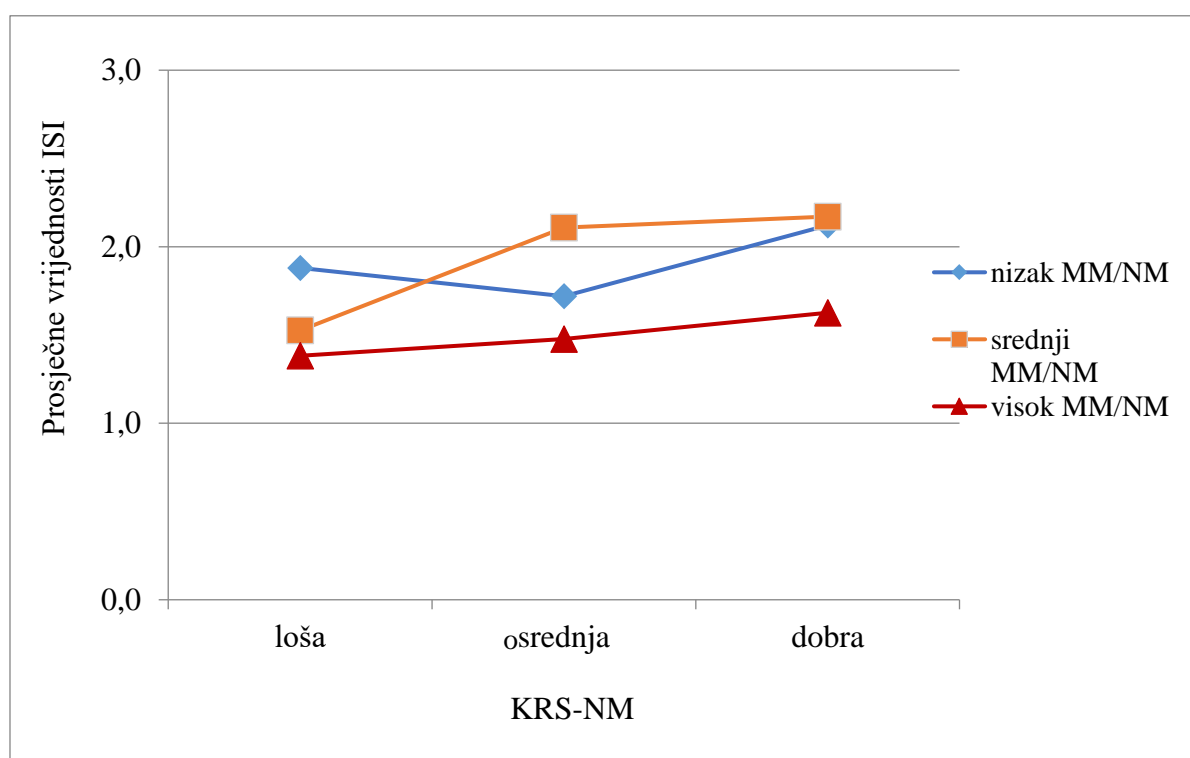
Legenda: KRS-TM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, MM/NM – omjer masne i nemasne mase, SV – srednja vrijednost, SD – standardna

devijacija,  $F$  –  $F$  omjer,  $P$  – razina značajnosti

Statistički je značajan glavni učinak razine KRS-NM na ISI ( $F_{(2,200)} = 3,296$ ,  $p = 0,038$ ). Bolja KRS-NM povezana je s višim prosječnim vrijednostima ISI, a najviše prosječne vrijednosti ISI su u skupini s dobrom KRS (slika 25).

Također, značajan je glavni učinak kategorije MM/NM na ISI ( $F_{(2,200)} = 5,040$ ,  $p = 0,007$ ). Visok MM/NM povezan je s nižim prosječnim vrijednostima ISI (slika 25).

Međusobna interakcija KRS-NM i MM/NM nije značajna ( $F_{(4,200)} = 1,123$ ,  $p = 0,347$ ).



Slika 25. Prosječne vrijednosti ISI s obzirom na razinu KRS-NM i kategoriju MM/NM

#### 4.7.3.3. Povezanost razine KRS i kategorije MM/NM s oDI

S obzirom da dvosmjerna ANCOVA nije pokazala statistički značajne glavne učinke razine KRS-TM i kategorije MM/NM na oDI, ni interakciju između KRS-TM i MM/NM, kao niti statistički značajne glavne učinke razine KRS-NM i kategorije MM/NM na oDI, niti interakciju između KRS-NM i MM/NM, rezultati su prikazani tablično (tablice 27 i 28).



Tablica 27. Prosječne vrijednosti oDI s obzirom na razinu KRS-TM i kategoriju MM/NM te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-TM i MM/NM

	nizak MM/NM		srednji MM/NM		visok MM/NM		F	P
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
loša	4,15	3,00	3,72	2,10	4,38	2,49	KRS -TM $_{(2,199)} = 1,542$ MM/MN $_{(2,199)} = 1,061$ KRS x MM/NM $_{(4,199)} = 0,204$	0,220
osrednja	4,42	4,07	6,34	3,58	5,18	3,77		0,348
dobra	4,96	2,84	5,82	4,04	3,78	1,05		0,310

*Legenda: KRS-TM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, MM/NM – omjer masne i nemasne mase, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti*

Tablica 28. Prosječne vrijednosti oDI s obzirom na razinu KRS-NM i kategoriju MM/NM te značajnost glavnih učinaka i interakcije između KRS-NM i MM/NM

	nizak MM/NM		srednji MM/NM		visok MM/NM		F	P
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
loša	4,28	3,84	3,72	2,05	4,59	2,86	KRS-NM $_{(2,199)} = 2,867$ MM/MN $_{(2,199)} = 1,177$ KRS-NM x MM/NM $_{(4,199)} = 1,536$	0,059
osrednja	4,55	2,73	5,95	3,36	4,26	2,11		0,310
dobra	5,48	3,19	6,37	4,25	4,88	3,52		0,194

*Legenda: KRS-NM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, F – F omjer, P – razina značajnosti*

#### **4.8. Povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s inzulinskom osjetljivošću nakon prilagodbe za visceralnu pretilost**

S ciljem provjere eventualne medijatorske uloge visceralne pretilosti, provedena je serija regresijskih analiza prema metodi Barona i Kennya (Baron i Kenny, 1986).

Medijacija je provjerena kroz tri regresijske analize. Ispitano je predviđa li nezavisna varijabla zavisnu varijablu, predviđa li nezavisna varijabla medijatorsku varijablu te predviđaju li nezavisna i medijatorska varijabla zajedno zavisnu varijablu.

Medijacija postoji ukoliko je nezavisna varijabla značajan prediktor zavisne varijable, nezavisna varijabla značajan prediktor medijatorske varijable te medijatorska varijabla značajan prediktor zavisne varijable.

Ako uz sva tri navedena uvjeta, uvođenjem medijatorske varijable nezavisna varijabla prestane biti značajan prediktor zavisne varijable, radi se o potpunoj medijaciji. Djelomična medijacija postoji ako se utjecaj nezavisne varijable na zavisnu smanji nakon uvođenja medijatorske varijable.

Analize su učinjene na način da je nezavisna varijabla KRS iskazana u odnosu na ukupnu (KRS-TM) i nemasnu tjelesnu masu (KRS-NM), medijatorske varijable su pVMT/pPMT i pVMT/TV<sup>2</sup>, a zavisne varijable HOMA-IR i ISI.

#### 4.8.1. KRS kao prediktor HOMA-IR nakon prilagodbe za pVMT/pPMT

KRS-TM je značajan prediktor HOMA-IR ( $p = 0,002$ ) i ostaje značajan nakon uvođenja medijatorske varijable pVMT/pPMT ( $p = 0,003$ ), no ne zadovoljava uvjet da značajno predviđa pVMT/pPMT (tablica 29).

Tablica 29. KRS-TM kao prediktor HOMA-IR te rezultati regresijskih analiza za provjeru medijatorske uloge pVMT/pPMT

	Model 1						
	B	SE	$\beta$	p	$R^2$	Model fit F	p
KRS-TM / HOMA-IR	-0,362	0,115	-0,317	<b>0,002</b>	0,091	9,862	0,002
	Model 2						
	B	SE	$\beta$	p	$R^2$	Model fit F	p
KRS-TM / pVMT/pPMT	0,004	0,002	0,184	0,082	0,023	3,100	0,082
	Model 3						
	B	SE	$\beta$	p	$R^2$	Model fit F	p
KRS-TM	-0,355	0,118	-0,311	<b>0,003</b>	0,081	4,931	0,009
pVMT/pPMT	-1,591	4,995	-0,033	0,751			

*Legenda: KRS-TM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, HOMA-IR - homeostatski model procjene inzulinske rezistencije, pVMT/pPMT - omjer površine visceralnog i potkožnog masnog tkiva, B - regresijski koeficijent, SE - standardna pogreška B,  $\beta$  – standardizirani beta koeficijent, p – razina značajnosti,  $R^2$  – koeficijent determinacije*

KRS-NM je značajan prediktor HOMA-IR samo uz  $p < 0,10$  ( $p = 0,069$ ) te ostaje značajan nakon uvođenja medijatorske varijable pVMT/pPMT ( $p = 0,066$ ), no ne zadovoljava uvjet da značajno predviđa pVMT/pPMT (tablica 30).

Tablica 30. KRS-NM kao prediktor HOMA-IR te rezultati regresijskih analiza za provjeru medijatorske uloge pVMT/pPMT

	Model 1						
	B	SE	$\beta$	p	Adj R <sup>2</sup>	Model fit F	p
KRS-NM / HOMA-IR	-0,129	0,070	-0,193	<b>0,069</b>	0,026	3,401	0,069
	Model 2						
	B	SE	$\beta$	p	Adj R <sup>2</sup>	Model fit F	p
KRS-NM / pVMT/pPMT	0,001	0,001	-0,019	0,860	0,011	0,031	0,860
	Model 3						
	B	SE	$\beta$	p	Adj R <sup>2</sup>	Model fit F	p
KRS-NM	-0,131	0,070	-0,195	<b>0,066</b>	0,024	2,180	0,129
pVMT/pPMT	-4,543	5,061	-0,094	0,372			

*Legenda: KRS-NM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, HOMA-IR - homeostatski model procjene inzulinske rezistencije, pVMT/pPMT - omjer površine visceralnog i potkožnog masnog tkiva, B - regresijski koeficijent, SE - standardna pogreška B,  $\beta$  – standardizirani beta koeficijent, p – razina značajnosti, AdjR<sup>2</sup> – prilagođeni koeficijent determinacije*

#### 4.8.2. KRS kao prediktor ISI nakon prilagodbe za pVMT/pPMT

KRS-TM je značajan prediktor ISI ( $p = 0,043$ ) i ostaje granično značajan nakon uvođenja medijatorske varijable pVMT/pPMT ( $p = 0,051$ ), no KRS ne zadovoljava uvjet da značajno predviđa pVMT/pPMT (tablica 31).

Tablica 31. KRS-TM kao prediktor ISI te rezultati regresijskih analiza za provjeru medijatorske uloge pVMT/pPMT

	Model 1						
	B	SE	$\beta$	p	$R^2$	Model fit F	p
KRS-TM / ISI	0,048	0,023	0,214	<b>0,043</b>	0,035	4,208	0,043
	Model 2						
	B	SE	$\beta$	p	$R^2$	Model fit F	p
KRS-TM / pVMT/pPMT	0,004	0,002	0,184	0,082	0,023	3,100	0,082
	Model 3						
	B	SE	$\beta$	p	$R^2$	Model fit F	p
KRS-TM	0,047	0,024	0,210	<b>0,051</b>	0,024	2,094	0,129
pVMT/pPMT	0,167	1,017	0,017	0,870			

*Legenda: KRS-TM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, ISI – indeks inzulinske osjetljivosti, pVMT/pPMT - omjer površine visceralnog i potkožnog masnog tkiva, B - regresijski koeficijent, SE - standardna pogreška B,  $\beta$  – standardizirani beta koeficijent, p – razina značajnosti,  $R^2$  – koeficijent determinacije*

KRS-NM nije značajan prediktor ISI ( $p = 0,437$ ), niti značajno predviđa medijatorsku varijablu pVMT/pPMT ( $p = 0,860$ ) (tablica 32).

Tablica 32. KRS-NM kao prediktor ISI te rezultati regresijskih analiza za provjeru medijatorske uloge pVMT/pPMT

	Model 1						
	B	SE	$\beta$	p	Adj R <sup>2</sup>	Model fit F	p
KRS-NM / ISI	0,011	0,014	0,083	0,437	0,004	0,608	0,437
	Model 2						
	B	SE	$\beta$	p	Adj R <sup>2</sup>	Model fit F	p
KRS-NM / pVMT/pPMT	0,001	0,001	-0,019	0,860	0,011	0,031	0,860
	Model 3						
	B	SE	$\beta$	p	Adj R <sup>2</sup>	Model fit F	p
KRS-NM	0,011	0,014	0,084	0,433	0,013	0,449	0,649
pVMT/pPMT	0,552	1,018	0,058	0,589			

*Legenda: KRS-NM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, ISI – indeks inzulinske osjetljivosti, pVMT/pPMT - omjer površine visceralnog i potkožnog masnog tkiva, B - regresijski koeficijent, SE - standardna pogreška B,  $\beta$  – standardizirani beta koeficijent, p – razina značajnosti, AdjR<sup>2</sup> – prilagođeni koeficijent determinacije*

#### 4.8.3. KRS kao prediktor HOMA-IR nakon prilagodbe za pVMT/TV<sup>2</sup>

KRS-TM je značajan prediktor HOMA-IR ( $p = 0,002$ ) te značajno predviđa medijatorsku varijablu pVMT/TV<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ).

KRS-TM ostaje značajan prediktor HOMA-IR nakon uvođenja medijatorske varijable ( $p = 0,010$ ), uz smanjenje regresijskog koeficijenta, pa se radi o djelomičnoj medijaciji (tablica 33).

Tablica 33. KRS-TM kao prediktor HOMA-IR te rezultati regresijskih analiza za provjeru medijatorske uloge pVMT/TV<sup>2</sup>

	Model 1						
	B	SE	$\beta$	p	R <sup>2</sup>	Model fit F	p
KRS-TM / HOMA-IR	-0,362	0,115	-0,317	<b>0,002</b>	0,091	9,862	0,002
	Model 2						
	B	SE	$\beta$	p	R <sup>2</sup>	Model fit F	p
KRS-TM / pVMT/TV <sup>2</sup>	-1,252	0,370	-0,339	<b>&lt;0,001</b>	0,105	11,441	0,001
	Model 3						
	B	SE	$\beta$	p	R <sup>2</sup>	Model fit F	p
KRS-TM	-0,324	0,123	-0,284	<b>0,010</b>	0,089	5,352	0,008
pVMT/TV <sup>2</sup>	0,031	0,033	0,100	0,357			

*Legenda: KRS-TM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, HOMA-IR - homeostatski model procjene inzulinske rezistencije, pVMT/TV<sup>2</sup> - omjer površine visceralnog masnog tkiva i kvadrata tjelesne visine, B - regresijski koeficijent, SE - standardna pogreška B,  $\beta$  – standardizirani beta koeficijent, p – razina značajnosti, R<sup>2</sup> – koeficijent determinacije*

KRS-NM je značajan prediktor HOMA-IR samo uz razinu značajnosti  $p < 0,10$  ( $p = 0,069$ ) i ostaje značajan nakon uvođenja medijatorske varijable  $pVMT/TV^2$  ( $p = 0,080$ ), ali ne zadovoljava uvjet da značajno predviđa  $pVMT/TV^2$  (tablica 34).

Tablica 34. KRS-NM kao prediktor HOMA-IR te rezultati regresijskih analiza za provjeru medijatorske uloge  $pVMT/TV^2$

	Model 1						
	B	SE	$\beta$	p	Adj R <sup>2</sup>	Model fit F	p
KRS-NM / HOMA-IR	-0,129	0,070	-0,193	0,069	0,026	3,401	0,069
	Model 2						
	B	SE	$\beta$	p	Adj R <sup>2</sup>	Model fit F	p
KRS-NM / $pVMT/TV^2$	-0,114	0,231	-0,053	0,622	0,003	0,245	0,622
	Model 3						
	B	SE	$\beta$	p	Adj R <sup>2</sup>	Model fit F	p
KRS-NM	-0,123	0,069	-0,183	0,080	0,072	3,365	0,039
$pVMT/TV^2$	0,058	0,032	0,186	0,075			

*Legenda: KRS-NM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, HOMA-IR - homeostatski model procjene inzulinske rezistencije,  $pVMT/TV^2$  - omjer površine visceralnog masnog tkiva i kvadrata tjelesne visine, B - regresijski koeficijent, SE - standardna pogreška B,  $\beta$  – standardizirani beta koeficijent, p – razina značajnosti, AdjR<sup>2</sup> – prilagođeni koeficijent determinacije*



#### 4.8.4. KRS kao prediktor ISI nakon prilagodbe za pVMT/TV<sup>2</sup>

KRS-TM je značajan prediktor ISI ( $p = 0,002$ ) te značajno predviđa medijatorsku varijablu pVMT/TV<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), no prestaje biti značajan prediktor ISI nakon uvođenja pVMT/TV<sup>2</sup> ( $p = 0,148$ ), pa se radi o potpunoj medijaciji (tablica 35).

Tablica 35. KRS-TM kao prediktor HOMA-IR te rezultati regresijskih analiza za provjeru medijatorske uloge pVMT/TV<sup>2</sup>

	Model 1						
	B	SE	$\beta$	p	R <sup>2</sup>	Model fit F	p
KRS-TM / ISI	0,048	0,023	0,214	<b>0,043</b>	0,035	4,205	0,043
	Model 2						
	B	SE	$\beta$	p	R <sup>2</sup>	Model fit F	p
KRS-TM / pVMT/TV <sup>2</sup>	-1,252	0,370	-0,339	<b>&lt;0,001</b>	0,105	11,441	0,001
	Model 3						
	B	SE	$\beta$	p	R <sup>2</sup>	Model fit F	p
KRS-TM	0,036	0,025	0,161	0,148	0,046	3,14	0,048
pVMT/TV <sup>2</sup>	-0,010	0,007	-0,157	0,158			

*Legenda: KRS-TM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, ISI - indeks inzulinske osjetljivosti, pVMT/TV<sup>2</sup> - omjer površine visceralnog masnog tkiva i kvadrata tjelesne visine, B - regresijski koeficijent, SE - standardna pogreška B,  $\beta$  – standardizirani beta koeficijent, p – razina značajnosti, R<sup>2</sup> – prilagođeni koeficijent determinacije*

KRS-NM nije značajan prediktor ISI ( $p = 0,437$ ), niti značajno predviđa  $pVMT/TV^2$  ( $p = 0,622$ ) (tablica 36).

Tablica 36. KRS-NM kao prediktor ISI te rezultati regresijskih analiza za provjeru medijatorske uloge  $pVMT/TV^2$

	Model 1						
	B	SE	$\beta$	p	Adj $R^2$	Model fit F	p
KRS-NM / ISI	0,011	0,014	0,083	0,437	0,004	0,608	0,437
	Model 2						
	B	SE	$\beta$	p	Adj $R^2$	Model fit F	p
KRS-NM / $pVMT/TV^2$	-0,114	0,231	-0,053	0,622	0,009	0,245	0,622
	Model 3						
	B	SE	$\beta$	p	Adj $R^2$	Model fit F	p
KRS	0,010	0,014	0,072	0,494	0,028	2,275	0,109
$pVMT/TV^2$	-0,013	0,006	-0,207	0,051			

*Legenda: KRS-NM – kardiorespiratorna sposobnost iskazana u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, ISI - indeks inzulinske osjetljivosti,  $pVMT/TV^2$  - omjer površine visceralnog masnog tkiva i kvadrata tjelesne visine, B - regresijski koeficijent, SE - standardna pogreška B,  $\beta$  – standardizirani beta koeficijent, p – razina značajnosti, Adj  $R^2$  – prilagođeni koeficijent determinacije*

## 5. RASPRAVA

U pretilo djece i adolescenata, temeljni se terapijski pristup zasniva na pokušaju promjene životnih navika, pri čemu se naglasak obično stavlja na modifikaciju prehrane s ciljem smanjenja tjelesne mase. Istovremeno se nedovoljno ističe važnost TA, premda je sve izvjesnije da se upravo povećanjem razine aktivnosti i unaprjeđenjem KRS mogu značajno smanjiti zdravstveni rizici (Gaesser i Angadi, 2021).

Na tragu spomenutog, osnovni cilj ovog istraživanja je utvrditi je li bolja KRS u pretilih adolescenata, osobito u onih s teškom i vrlo teškom pretilosti, povezana s boljom IO i beta staničnom funkcijom. Osim toga, želi se ispitati je li povezanost KRS s IO izravna ili posredovana visceralnom pretilosti.

U ovom je prospektivnom, presječnom istraživanju sudjelovalo manje mladića nego djevojaka (39,5% vs 60,5%). Takva spolna zastupljenost je u neskladu s podacima o prevalenciji pretilosti u hrvatskih adolescenata (NCD Risk Factor Collaboration, 2017), budući da je u spomenutoj populaciji udio pretilih mladića značajno veći od udjela pretilih djevojaka (11,6% vs 6,1%).

Ovaj paradoks moguće je dijelom objasniti činjenicom da djevojčice ulaze u pubertet ranije od dječaka, a jedan od ključnih kriterija za istraživanje bio je upravo prisutnost puberteta. Štoviše, prema novijim spoznajama, pretilost doprinosi još ranijem početku puberteta u djevojčica (Biro, Greenspan i Galvez, 2012), dok u dječaka za takvu tvrdnju trenutno nema dovoljno dokaza (Li i sur., 2017). U skladu s navedenim, u ovom je istraživanju prosječni stupanj puberteta po Tanneru značajno viši u ispitanica nego u ispitanika (4,50 vs 3,43,  $p < 0,001$ ), uz što je više djevojaka nego mladića u uznapredovalom pubertetu IV. i V. stupnja po Tanneru (86,8% vs 50,6%,  $p < 0,001$ ), dok se prosječna dob ispitanica i ispitanika značajno ne razlikuje (14,73 vs 14,24,  $p = 0,073$ ).

Ne treba zanemariti ni činjenicu da se neke djevojke na pregled javljaju zbog neredovitih menstruacija, pojačane dlakavosti i problema s tenom u okviru sindroma policističnih jajnika, koji je u 40-70% slučajeva povezan s prekomjernom tjelesnom masom, pretilošću i IR (Vatopoulou i Tziomalos, 2020).

Naposlijetku, nezadovoljstvo vlastitim izgledom zbog pretilosti izraženije je u djevojaka i žena (Weinberger i sur., 2016), što može predstavljati motiv za raniji odlazak k liječniku.

Prevalencija teške pretilosti u pedijatrijskoj populaciji se povećava (Pinhas-Hamiel i sur., 2022). U ranoj je školskoj dobi u mnogim zemljama Europe jedno od četvero pretile djece izrazito pretilo (Spinelli i sur., 2019). Ne postoje podatci o učestalost teške i vrlo teške pretilosti u hrvatskih adolescenata.

Od ukupnog broja sudionika ovog istraživanja, čak je 64,5% zadovoljilo kriterije za tešku ili vrlo tešku pretilost. Ovako visoka zastupljenost izrazito pretelih ispitanika može se objasniti činjenicom da se istraživanje provodilo u zdravstvenoj ustanovi tercijarne razine. Usporedbe radi, visok udio teško pretelih (45,3%) među djecom hospitaliziranom zbog pretilosti, zabilježen je i u retrospektivnom istraživanju provedenom u ustanovi tercijarne razine u Splitu (Šimunović i sur., 2016).

Udio ispitanika s teškom i vrlo teškom pretilosti, u ovom je istraživanju veći u adolescenata nego u adolescentica (78,4% vs 55,4%,  $p = 0,004$ ), što je u skladu s literaturnim podacima prema kojima je izrazita pretilost češća u dječaka nego u djevojčica (Kelly i sur., 2013; Pinhas-Hamiel i sur., 2022).

Mladići su viši (171,20 cm vs 164,91 cm,  $p < 0,001$ ) i imaju veću tjelesnu masu od djevojaka (101,61 kg vs 94,55 kg,  $p = 0,009$ ), veći OT (110,13 cm vs 105,44 cm,  $p = 0,004$ ), niži %MM (36,77% vs 40,86%,  $p < 0,001$ ), IMM (12,97 kg/m<sup>2</sup> vs 14,36 kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,021$ ) i MM/NM (0,60 vs 0,72,  $p < 0,001$ ) te višu NM (65,15 kg vs 54,75 kg,  $p < 0,001$ ) i INM (21,98 kg/m<sup>2</sup> vs 20,26 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), što je u skladu s očekivanjima utemeljenim na publiciranim podacima (Gätjens i sur., 2021).

Premda mladići, u usporedbi s djevojkama, imaju veće prosječne pVMT (129,13 cm<sup>2</sup> vs 113,01 cm<sup>2</sup>,  $p = 0,080$ ), razlika nije statistički značajna, dok je razlika u pPMT (426,63 cm<sup>2</sup> vs 375,90 cm<sup>2</sup>,  $p = 0,051$ ) na samoj granici statističke značajnosti.

U literaturi nailazimo na različite podatke o zastupljenosti VMT i PMT u djevojčica i dječaka. Prema istraživanju koje je rezultiralo izradom referentnih vrijednosti i spolno specifičnih percentilnih krivulja za MR-om mjerene pVMT i pPMT u djece i adolescenata starosti 6-18 godina, dječaci su u svim dobnim skupinama imali veće vrijednosti pVMT i pPMT od djevojčica (Marunowski i sur., 2021). U navedenom su istraživanju bili analizirani podatci za ukupno 262 ispitanika, no radilo se o djeci i adolescentima koji nisu bili pretili. U TODAY

studiji kojom je bilo obuhvaćeno 626 adolescenata u dobi od 11-17 godina sa ŠB2, uz denzitometrijsku kvantifikaciju VMT i PMT, djevojke su imale više PMT od mladića, dok razlika u količini VMT nije zabilježena (Dhaliwal i sur., 2019).

U ovom su istraživanju prosječne vrijednosti apsolutnog  $VO_2\max$  ( $3,07 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$  vs  $2,37 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,001$ ) i relativnog  $VO_2\max$  iskazanog u odnosu na ukupnu ( $30,10 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}\text{TM}$  vs  $25,74 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}\text{TM}$ ;  $p < 0,001$ ) i nemasnu tjelesnu masu ( $47,69 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}\text{NM}$  vs  $43,80 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}\text{NM}$ ,  $p < 0,001$ ) značajno više u adolescenata nego u adolescentica.

Slični su rezultati dobiveni u studiji provedenoj na nacionalno reprezentativnom uzorku američkih adolescenata starosti 12-18 godina, gdje su mladići u usporedbi s djevojkama imali više vrijednosti relativnog  $VO_2\max$  iskazanog u odnosu na ukupnu tjelesnu masu (Eisenmann, Laurson i Welk, 2011). Neki istraživači navode specifičnosti vezane uz  $VO_2\max$  u pretiloj pedijatrijskoj populaciji, koje se ne podudaraju s rezultatima ovog istraživanja. Primjerice, u pretile djece i adolescenata u dobi od 8-16 godina, nisu utvrđene spolne razlike u vrijednostima relativnog  $VO_2\max$  iskazanog u odnosu na ukupnu tjelesnu masu (Berndtsson i sur., 2007; Morinder i sur., 2009), ali su teško pretile djevojčice imale značajno više vrijednosti  $VO_2\max$  iskazanog u odnosu na nemasnu masu u usporedbi s dječacima (Morinder i sur., 2009). Ipak, treba uzeti u obzir da se radi o pojedinačnim istraživanjima, u kojima su  $VO_2\max$  i sastav tijela procijenjeni drugačijim testovima i metodama.

U ovom istraživanju, djevojke u usporedbi s mladićima imaju više prosječne vrijednosti HOMA-IR ( $7,14$  vs  $5,94$ ,  $p = 0,025$ ), inzulina natašte ( $31,53 \text{ mIU/l}$  vs  $26,24 \text{ mIU/l}$ ,  $p = 0,018$ ) i na kraju OGTT-a ( $165,61 \text{ mIU/l}$  vs  $114,33 \text{ mIU/l}$ ,  $p < 0,001$ ), dok se prosječne vrijednosti ISI značajno ne razlikuju ( $1,75$  vs  $1,84$ ,  $p = 0,485$ ).

Prema podacima iz literature, spolne razlike u IO tijekom adolescencije zabilježene su u nekim, ali ne u svim studijama. Hirschler i suradnici u svom istraživanju nisu dokazali postojanje značajne razlike u razini IR između djevojčica i dječaka (Hirschler i sur., 2009). Moran i suradnici uočili su da djevojčice tijekom svih stupnjeva puberteta imaju manju IO od dječaka, premda je razina značajnosti bila dosegnuta samo u kasnom pubertetu (Moran i sur., 1999). Slične je rezultate pokazalo i istraživanje u kojem je, u usporedbi s djevojčicama, u dječaka zabilježena značajno veća IO, ali tek krajem puberteta (Hoffman i sur., 2000). Podatci presječne studije koja je uključivala pretilu djecu i adolescente u dobi od 4-19 godina, pokazali su da je IR izraženija u djevojčica nego u dječaka, pri čemu se IO iskazana ISI smanjuje od 2. stupnja puberteta po Tanneru u djevojčica te od 3. - 4. stupnja puberteta po Tanneru u dječaka,

a vraća se na prepubertetske razine do kraja puberteta u oba spola (Brufani i sur., 2009). Autori ističu da su čimbenici koji ponajviše utječu na IO, izuzev dobi i stupnja puberteta, povećanje centralne pretilosti u djevojaka, nemasne mase u mladića te ukupnog masnog tkiva u oba spola.

Zaključno, većina se autora slaže da je IR izraženija u djevojaka, što se bar dijelom može objasniti ranijim nastupom puberteta. Rezultati ovog istraživanja na tragu su takvih razmišljanja. Zanimljivo je, da je za razliku od razdoblja adolescencije, IR u odrasloj dobi izraženija u muškaraca nego u žena, što se pokušava povezati s većom količinom visceralnog i intrahepatičnog masnog tkiva u muškaraca (Geer i Shen, 2009), odnosno s povoljnim učinkom estradiola u žena (Yan i sur., 2019).

U ovom istraživanju, skupine s blagom, teškom i vrlo teškom pretilosti, kao što je i očekivano, razlikuju se prema obilježjima povezanim s pretilošću, raspodjelom masnog tkiva i sastavom tijela, a to su ITM, ITM SDS, MM, %MM, IMM, NM, INM, MM/NM, pVMT, pPMT te pVMT/TV<sup>2</sup>. Prosječne vrijednosti svih navedenih obilježja povećavaju se od skupine blago pretilih do skupine vrlo teško pretilih ispitanika.

Ispitanici iz skupine blago pretilih imaju u usporedbi s ispitanicima iz skupine vrlo teško pretilih značajno više vrijednosti relativnog VO<sub>2</sub>max iskazanog u odnosu na ukupnu (29,68 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>TM vs 23,95 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>TM, p < 0,001) i nemasnu tjelesnu masu (46,48 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>NM vs 43,63 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>NM, p = 0,003). Dobiveni rezultati u skladu su s istraživanjima koja ukazuju na negativnu povezanost pretilosti i KRS (Petrovics i sur., 2020; Bonney, Ferguson i Smits-Engelsman, 2018; Pepera i sur., 2022).

U svjetlu činjenice da se u ovom istraživanju VO<sub>2</sub>max iskazan u odnosu na nemasnu masu značajno razlikuje između blago i vrlo teško pretilih ispitanika, treba spomenuti kako je skupina autora testirala hipotezu da se iskazivanjem VO<sub>2</sub>max u odnosu na nemasnu tjelesnu masu uklanjaju razlike u KRS između inače zdrave pretila djece i adolescenata s ITM ≥ 95. c. i njihovih vršnjaka s primjerenim ITM < 85. c. Premda je ovakav način iskazivanja VO<sub>2</sub>max umanjio razlike u KRS između pretilih ispitanika i onih s normalnom tjelesnom masom, prikupljeni rezultati ipak su sugerirali da pretila djeca i adolescenti imaju značajan rizik za slabiju KRS. Posebno je naglašeno da je VO<sub>2</sub>max, usprkos iskazivanju u odnosu na nemasnu masu, bio značajno niži u skupini s visokim ITM (Cooper i sur., 2016).

Istraživanja potvrđuju povezanost pretilosti iskazane ITM i HOMA-IR, kako u odraslih (Martinez i sur., 2017), tako i u djece (Lim i sur., 2015). Primjerice, na uzorku od 1247 ispitanika u dobi od 8-11 godina, utvrđeno je da HOMA-IR raste linearno s porastom ITM, u

spektru od pothranjene do izrazito pretilo djece (Nyström i sur., 2017). O povezanosti ITM i ISI u literaturi postoji manje podataka, s obzirom da je za izračunavanje ISI neophodno provođenje OGTT-a. Negativna korelacija između ITM i ISI utvrđena je u studiji u kojoj je sudjelovalo 165 pretilih adolescenata uključenih u multidisciplinarni program liječenja pretilosti (Wickham i sur., 2009).

U ovom je istraživanju utvrđeno da ispitanici s blagom i teškom pretilosti, u odnosu na ispitanike s vrlo teškom pretilosti, imaju niže prosječne vrijednosti HOMA-IR ( $p = 0,001$ ) i više prosječne vrijednosti ISI ( $p = 0,002$ ), što je u skladu s rezultatima koji ukazuju na pozitivnu povezanost ITM i HOMA-IR, odnosno negativnu povezanost ITM i ISI, kako je i opisano u prethodno navedenim istraživanjima.

Nešto drugačiji rezultati dobiveni su retrospektivnom analizom podataka prikupljenih iz medicinske dokumentacije 201 hospitaliziranog pretilog djeteta u dobi od 6-18 godina. Naime, između umjereno i teško pretilih nije utvrđena statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima HOMA-IR ( $p = 0,063$ ) i ISI ( $p = 0,163$ ). Ipak, u teško pretilih opisana je veća učestalost IR definirane HOMA-IR  $\geq 3,16$  (Šimunović i sur., 2016). U slično koncipiranom istraživanju, Kostovski i suradnici nisu zabilježili razliku u učestalosti IR između pretilih i teško pretilih ispitanika, koristeći istu graničnu vrijednost HOMA-IR (Kostovski i sur., 2018). U navedenim su istraživanjima, međutim, sudjelovala i djeca i adolescenti, dok su u ovo istraživanje bili uključeni samo adolescenti, u kojih su razlike u IR dodatno naglašene pubertetom.

Poznato je, da je smanjenje IO tijekom puberteta praćeno kompenzatorno povećanim lučenjem inzulina (Caprio i sur., 1989), što je potvrđeno presječnim i longitudinalnim istraživanjem (Marwitz i sur., 2020). Također, studija u kojoj je za procjenu IO korišten FSIGTT, otkrila je da je tijekom čitavog puberteta IO u prosjeku trostruko niža, a akutni inzulinski odgovor na podražaj glukozom trostruko viši u pretilo djece, nego u vršnjaka primjerene tjelesne mase (Kelsey i sur., 2020).

Stoga ne iznenađuje podatak da je u ovom istraživanju IGI, kao pokazatelj prve faze inzulinskog odgovora nakon podražaja glukozom, veći u ispitanika s vrlo teškom pretilosti koji imaju izraženiju IR, nego u blago pretilih ispitanika ( $p = 0,019$ ).

Nastavno na prethodno navedene rezultate, očekivano je da nije utvrđena statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima oDI između skupina s različitim stupnjem pretilosti ( $p = 0,985$ ). Naime, tijekom adolescencije većina pretilo djece uspijeva prevladati povišenu

razinu IR pojačanim lučenjem inzulina, a tek manji dio razvije disglukemiju, što je obično praćeno smanjenjem vrijednosti oDI (Sjaarda i sur., 2012).

U ovom istraživanju, disglukemija je zabilježena u 21% ispitanika, što je usporedivo s rezultatima recentnih studija provedenih u populaciji pretilih adolescenata (Esquivel Zuniga i DeBoer, 2021). Primjerice, prevalencija PD u pretilih američkih adolescenata u dobi od 12-18 godina iznosi 25,7% (Andes i sur., 2020), a u talijanskih adolescenata s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilosti 24,6% (Pedicelli i sur, 2022).

U ukupnom uzorku pretilih ispitanika u ovom istraživanju, 9% adolescenata ima PGN, 10% PTG, 1% PGN i PTG, a 1% ŠB2. Usporedimo li te podatke s podacima o pojavnosti disglukemije u već objavljenim studijama, nailazimo na slične rezultate. U istraživanju kojim su bila obuhvaćena 2083 adolescenta s prekomjernom tjelesnom masom i pretilosti, 3,4% ispitanika je imalo PGN, 9,4% PTG a 0,09% PGN i PTG (Pedicelli i sur, 2022). Prema studiji u koju su bila uključena 74 pretela ispitanika u dobi od 7-18 godina, PGN je zabilježena u 13,9%, PTG u 20,8%, a kombinacija PGN i PTG u 2,8% (Zdravković i sur., 2015). Studije probira ukazuju da se prevalencija ŠB2 u pretilih i izrazito pretilih europskih adolescenata kreće od 0,4% - 1% (Reinehr, 2013).

U ovom istraživanju nije uočena značajna razlika u pojavnosti disglukemije između adolescenata i adolescentica ( $p = 0,861$ ), dok je u istraživanju Menkea i suradnika u populaciji adolescenata starosti 12-19 godina te u istraživanju Andes i suradnika u pretilih adolescenata sličnog uzrasta, pojavnost PD bila viša u mladića nego u djevojaka (Menke, Casagrande i Cowie, 2016; Andes i sur., 2020). Istovremeno, većina studija koje se temelje na istraživanju opće populacije, navodi prevagu ženskog spola u djece i mladih sa ŠB2 (Huebschmann i sur, 2019). Oba ispitanika sa ŠB2 u aktualnom istraživanju, ženskog su spola.

Među ispitanicima s blagom pretilosti, njih 18,3% ima disglukemiju, a među ispitanicima s teškom/vrlo teškom pretilosti udio onih s disglukemijom iznosi 22,5%, što odgovara opažanju da učestalost disglukemije raste s povećanjem ITM, odnosno stupnja pretilosti (Gupta i Bansal, 2020; Pedicelli i sur, 2022).

Budući da je obiteljsko opterećenje ŠB značajan čimbenik rizika za razvoj ŠB2 (Shah i Nadeau, 2020), taj je podatak u svih ispitanika prikupljen anamnestički. U usporedbi s normoglikemičnim ispitanicima, obiteljska anamneza na ŠB2 nešto češće je pozitivna u ispitanika s disglukemijom (55,1% vs 65,9%), ali razlika između skupina nije statistički značajna ( $p = 0,288$ ). Također, nije uočena značajna razlika između normoglikemičnih i



disglikemičnih ispitanika s obzirom na podatak o gestacijskom dijabetesu majke ( $p = 0,476$ ), premda je gestacijski dijabetes čimbenik rizika za ranu pojavu ŠB2 (Blotsky i sur., 2019). Između ispitanika s normoglikemijom i disglikemijom nije zabilježena ni značajna razlika u pogledu neprimjerenosti porođajne mase za gestacijsku dob ( $p = 0,848$ ), koja se u slučaju LGA često vezuje uz gestacijski dijabetes. I djeca rođena kao SGA, osobito ona s brzim prirastom tjelesne mase tijekom dojenja, prema literaturi imaju veći rizik za razvoj metaboličkih poremećaja, uključujući i ŠB2 (Mericq i sur., 2017). Kod interpretacije rezultata ovog istraživanja valja uzeti u obzir da se radi o anamnestički prikupljenim podacima koji nisu potkrijepljeni medicinskom dokumentacijom, uz što je broj ispitanika koji su rođeni kao LGA ili SGA ( $n = 28$ ) nedostatan za donošenje valjanih zaključaka.

Premda TA u adolescenata može pomoći u prevenciji ŠB2 (Thomas i sur., 2009), a bavljenje sportom u odraslih ispitanika povezano je s manjim rizikom za razvoj PD (de Boer i sur., 2021), prema vlastitom iskazu, svega 19,5% pretilih sudionika ovog istraživanja bavi se sportom i to u skupini s disglikemijom njih 14,3%, a u skupini s normoglikemijom 20,9%. Zanimljivo je da istraživanje provedeno na slučajnom uzorku od 2200 djece uzrasta 9–16 godina pokazuje, kako upravo slabije sudjelovanje pretilih adolescenata u sportskim aktivnostima čini glavnu razliku u ukupnoj TA i dnevnoj potrošnji energije u odnosu na primjereno uhranjene vršnjake (Olds i sur., 2011).

Prekomjerna tjelesna masa, pretilost i povećan udio masne mase nedvojbeno su povezani s kardiometaboličkim rizikom u odrasloj dobi, no postoje osobe s viškom tjelesne masti koje su metabolički zdrave (Ortega i sur., 2013). Ta spoznaja pobuđuje zanimanje znanstvene zajednice, pri čemu se razmatra i moguća zaštitna uloga KRS. U dječjoj i adolescentnoj dobi također postoji jasna poveznica između pretilosti, IR i čimbenika kardiometaboličkog rizika, a više presječnih i longitudinalnih studija ukazuje na povezanost KRS u ranoj životnoj dobi s kardiometaboličkim rizikom u djetinjstvu i kasnijem životu (Ruiz i sur., 2007; Hogstrom, Nordstrom i Nordstrom, 2014; García-Hermoso i sur., 2020).

Budući da su i pretilost i KRS povezani s kardiometaboličkim rizikom, iskazivanje KRS u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, koja uključuje i masnu i nemasnu masu, može biti problematično. Naime, takav način iskazivanja KRS u osoba s povišenom tjelesnom masom, bez obzira radi li se o visokom udjelu masne ili nemasne mase, umanjuje vrijednost relativnog  $VO_2\max$  (Maciejczyk i sur., 2014). Istraživanje skupine autora pokazalo je, da nakon prilagodbe za nemasnu masu, masna masa ne utječe značajno na  $VO_2\max$  (Goran i sur., 2000). Štoviše, kod djece koja su bila podijeljena u skupine s primjerenom i prekomjernom tjelesnom

masom, vrijednosti apsolutnog  $VO_2\max$  bile su više ( $1,24 \pm 0,27$  vs  $1,56 \pm 0,40$ ), a relativnog  $VO_2\max$  iskazanog u odnosu na ukupnu tjelesnu masu značajno niže ( $44,2 \pm 3,2$  vs  $32,0 \pm 4,1$   $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}\text{TM}$ ) u skupini pretilih nego u skupini primjereno uhranjenih, dok između tih dviju skupina nije bilo značajne razlike kada je  $VO_2\max$  bio iskazan u odnosu na nemasnu masu ( $57,9 \pm 5,8$  vs  $59,2 \pm 4,9$   $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}\text{NM}$ ). U drugom dijelu istraživanja koje je provedeno na odraslim ispitanicama s prekomjernom tjelesnom masom, također je potvrđeno da je nemasna masa najснаžnija odrednica  $VO_2\max$ , budući da je prije i nakon gubitka tjelesne mase,  $VO_2\max$  iskazan u odnosu na nemasnu masu ostao nepromijenjen ( $43,8 \pm 4,9$  vs  $45,5 \pm 6,4$   $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}\text{NM}$ ) (Goran i sur., 2000). I drugi autori sugeriraju da je iskazivanje KRS u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, ispravniji način procjene  $VO_2\max$  u djece s različitim veličinom tijela i različitim tjelesnom masom (Ahn, McMurray i Harrell, 2013).

Stoga je u ovom istraživanju, uz usporedbu rezultata, KRS iskazana na oba načina, u odnosu na ukupnu i nemasnu tjelesnu masu.

U skladu s primarnim ciljem istraživanja, ispitana je povezanost KRS s IO i beta staničnom funkcijom.

U cjelokupnom uzorku pretilih ispitanika, utvrđena je slaba negativna povezanost HOMA-IR s  $VO_2\max$  iskazanim u odnosu na ukupnu ( $r_s = -0,28$ ,  $p < 0,01$ ) i nemasnu tjelesnu masu ( $r_s = -0,21$ ,  $p < 0,01$ ) te slaba pozitivna povezanost ISI s  $VO_2\max$  iskazanim u odnosu na ukupnu tjelesnu masu ( $r_s = 0,22$ ,  $p < 0,01$ ).

Slični su rezultati dobiveni u studijama provedenim u dječjoj i odrasloj dobi, pri čemu je KRS bila iskazana u odnosu na ukupnu i/ili nemasnu tjelesnu masu.

U presječnoj, multietničkoj studiji, u koju je bilo uključeno 1445 djece u dobi od 9-10 godina, ustanovljena je negativna povezanost  $VO_2\max$  i HOMA-IR. Povezanost je oslabila nakon prilagodbe za IMM, ali je i nadalje ostala statistički značajna, dok prilagodba za INM nije dodatno umanjila negativnu povezanost  $VO_2\max$  i HOMA-IR (Nightingale i sur., 2018). U 1710 djece prosječne dobi  $11,4 \pm 2,4$  godina,  $VO_2\max$  iskazan u odnosu na nemasnu i ukupnu tjelesnu masu te udio masne mase bili su u korelaciji s HOMA-IR kako slijedi:  $r = -0,076$ ,  $p < 0,002$ ;  $r = -0,264$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,420$ ,  $p < 0,001$  (Ahn, McMurray i Harrell, 2013). U 452 djece u dobi od 6 do 8 godina, KRS iskazana u odnosu na nemasnu tjelesnu masu nije pokazala povezanost s HOMA-IR ( $\beta = -0,065$ , 95% CI =  $-0,161$  do  $0,030$ ), dok je KRS iskazana u odnosu na ukupnu tjelesnu masu bila negativno povezana s HOMA-IR ( $\beta = -0,269$ , 95% CI =  $-0,359$  do  $-0,180$ ) (Haapala i sur., 2020). Izostanak značajne povezanosti između  $VO_2\max$

iskazane u odnosu na nemasnu masu i HOMA-IR utvrđen je također u presječnom istraživanju kojim je bilo obuhvaćeno 1784 ispitanika u dobi od 8-18 godina (931 djevojčica i 853 dječaka). Korelacija između VO<sub>2</sub>max iskazanog u odnosu na nemasnu masu i tjelesnih obilježja bila je slabija nego za apsolutni VO<sub>2</sub>max i VO<sub>2</sub>max iskazan u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, što je autore navelo na zaključak da bi se VO<sub>2</sub>max iskazan u odnosu na nemasnu masu mogao upotrebljavati bez prilagodbe za dob, spol ili masnu masu (McMurray, Hosick i Bugge, 2011). Ipak, potencijalni problem mogle bi predstavljati spolne razlike vezane uz razvoj mišićne mase tijekom adolescencije te precjenjivanje VO<sub>2</sub>max u osoba s velikom nemasnom tjelesnom masom.

Presječno istraživanje u pretilih odraslih osoba sa ili bez ŠB2 (n = 72, 46% muškaraca), pokazalo je negativnu povezanost KRS iskazane u odnosu na ukupnu tjelesnu masu (KRS-TM) i HOMA-IR (r = - 0,40, p < 0,001) (Sabag i sur., 2021). U 135 žena i 177 muškaraca, utvrđena je negativna korelacija između KRS-TM i HOMA-IR, bez statistički značajne razlike između žena (r = - 0,43, p < 0,0001) i muškaraca (r = - 0,54, p < 0,0001) te negativna korelacija između KRS-TM i razina glukoze (r = - 0,31, p = 0,0006), odnosno inzulina (r = - 0,32, p < 0,0001) tijekom 3-h OGTT-a (Chartrand i sur., 2020). U monozigotnih i dizigotnih blizanaca odrasle dobi, opisana je vrlo slaba negativna povezanost KRS iskazane u odnosu na nemasnu tjelesnu masu (KRS-NM) i HOMA-IR ( $\beta$  = - 0,15, 95% CI (-0,21, -0,09), p < 0,001) (Jukarainen i sur., 2017).

Rezultati ovog istraživanja, u skladu su s rezultatima prethodno opisanih studija jer potvrđuju slabu negativnu povezanost KRS-TM s HOMA-IR te slabu pozitivnu povezanost KRS-TM s ISI. U oba slučaja, povezanost dodatno slabi iskazivanjem KRS u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, jer se na taj način umanjuje utjecaj pretilosti, odnosno masne mase na HOMA-IR i ISI.

Iako je povezanosti KRS s pokazateljima IR slaba, treba istaknuti da ona dugoročno nije zanemariva. Naime, prospektivna, longitudinalna istraživanja ukazuju na negativnu povezanost KRS u djetinjstvu s razinom inzulina natašte i vrijednostima HOMA-IR u odrasloj dobi, sugerirajući da je KRS u razdoblju adolescencije važna za očuvanje IO u kasnijem životu. Tako je prospektivna studija, u koju je bilo uključeno 317 adolescenata u dobi od 15 godina koji su potom praćeni do najduže 12 godina, pokazala da su KRS i izometrijska mišićna snaga u adolescenciji negativno povezani s vrijednostima inzulina natašte i HOMA-IR u mladoj odrasloj dobi, neovisno o pretilosti. Za svaku + SD KRS u adolescenciji, vrijednosti inzulina

natašte i HOMA-IR u mladoj odrasloj dobi bile su 12,8% odnosno 13,3% niže (Grøntved i sur., 2013). U istraživanju s više od 2000 ispitanika, utvrđeno je da su KRS i mišićni fitness u djece uzrasta 7-15 godina, negativno povezani s vrijednostima inzulina natašte i HOMA-IR u istih ispitanika 20 godina kasnije. Povezanost je ostala statistički značajna nakon prilagodbe za opseg trbuha u dječjoj dobi (Fraser i sur., 2018).

Kako bi se detaljnije ispitala povezanost KRS s IO i beta staničnom funkcijom, ispitanici su u ovom istraživanju podijeljeni prema tercilima VO<sub>2</sub>max u skupine s lošom, osrednjom i dobrom KRS, iskazanom u odnosu na ukupnu i nemasnu tjelesnu masu.

Utvrđeno je da skupina adolescenata s lošom KRS ima značajno višu prosječnu vrijednost HOMA-IR od skupine adolescenata s dobrom KRS, kako za KRS-TM ( $p = 0,001$ ), tako i za KRS-NM ( $p = 0,018$ ). Također, prosječna vrijednost HOMA-IR viša je u skupini s lošom, u odnosu na skupinu s osrednjom KRS-TM ( $p = 0,021$ ).

Skupina adolescenata s dobrom KRS-TM ima značajno višu prosječnu vrijednost ISI od skupine s lošom KRS-TM ( $p = 0,002$ ), kao i skupina s osrednjom u odnosu na skupinu s lošom KRS-TM ( $p = 0,010$ ). Prosječne vrijednosti ISI ne razlikuju se značajno između skupina s različitim razinama KRS-NM ( $p = 0,093$ ).

Naposlijetku, skupine s različitim razinom KRS-TM ne razlikuju se prema prosječnim vrijednostima oDI ( $p = 0,134$ ), ali su prosječne vrijednosti oDI značajno više u skupini s dobrom, u odnosu na skupinu s lošom KRS-NM ( $p = 0,042$ ).

Dobiveni rezultati potvrđuju postojanje značajne razlike u prosječnim vrijednostima HOMA-IR između skupina s dobrom i lošom KRS-TM i KRS-NM te značajne razlike u prosječnim vrijednostima ISI između skupina s dobrom i lošom KRS-TM. Utvrđena je i razlika u prosječnim vrijednostima oDI između skupina s dobrom i lošom KRS-NM. Sveukupno, dobra kardiorespiratorna sposobnost pozitivno utječe na inzulinsku osjetljivost i beta staničnu funkciju u pretilih adolescenata, čime je potvrđena prva istraživačka hipoteza.

Na slične zaključke upućuje i analiza podataka prikupljenih za djecu s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilosti ( $n = 115$ , prosječna dob  $10,6 \pm 1,1$  godina, 54% djevojčice), temeljem koje su istraživači pokazali da djeca s dobrom KRS procijenjenom beep testom imaju niži HOMA-IR od djece s lošom KRS ( $2,2 \pm 0,1$  vs  $2,9 \pm 0,1$ ,  $p < 0,01$ ) (Medrano i sur., 2020). U 138 odraslih osoba s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilosti (prosječna dob  $43,6 \pm 8,9$  godina, ITM  $33,8 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>), u kojih je KRS-TM podijeljena u tercile, utvrđeno je da postoji

značajna razlika u prosječnim vrijednostima HOMA-IR i ISI između skupina s dobrom i lošom KRS-TM, ali samo u muškaraca (Haufe i sur., 2010). Rezultati ovog istraživanja, ipak su u najvećoj mjeri usporedivi s rezultatima studije u kojoj je sudjelovao daleko veći broj djece (920 primjerene tjelesne mase, 340 prekomjerne tjelesne mase i 450 pretilih). Istraživači su dokazali da se HOMA-IR progresivno povećava sa smanjenjem KRS, pri čemu se skupine s dobrom, osrednjom i lošom KRS-TM međusobno značajno razlikuju prema prosječnim vrijednosti HOMA-IR. Vrijednosti HOMA-IR bile su slične u skupinama s osrednjom i lošom KRS-NM, a značajno niže u skupini s dobrom KRS-NM (Ahn, McMurray i Harrell, 2013).

Pregledom dostupne literature, pronađene su samo dvije studije koje upućuju na moguću povezanost KRS i beta stanične funkcije u odrasloj dobi, u osoba koje već imaju kardiometaboličke komplikacije, dok slična ispitivanja u dječjoj dobi nisu nađena. Pozitivna povezanost VO<sub>2</sub>max i DI opisana je u istraživanju u kojem su sudjelovali odrasli ispitanici s različitim glikemijskim statusom (137 s NTG, 85 s PTG i 91 s ŠB2) (Solomon i sur., 2015) te u studiji u koju su bili uključeni odrasli ispitanici s metaboličkim sindromom (Ramos i sur., 2017). Uočena je povezanost između loše KRS i narušene beta stanične kompenzacije te prediktivnost dobre KRS za visoku beta staničnu kompenzaciju uz lošu IO (Solomon i sur., 2015). Razlike u prosječnim vrijednostima oDI između skupina s dobrom i lošom KRS-NM zamijećene u ovom istraživanju, zahtijevaju daljnje razmatranje u svjetlu pretpostavki utemeljenih na *in vivo* istraživanjima i *in vitro* modelima, prema kojima tjelesno vježbanje može povećati beta staničnu masu i funkciju (Curran i sur, 2020). Ipak, učinak tjelesnog vježbanja i KRS na poboljšanje beta-stanične funkcije, za sada je upitan (Kim i Jeon, 2020).

Među istraživanjima koja potvrđuju povezanost KRS i kardiometaboličkog rizika u dječjoj i adolescentnoj dobi, značajan je broj onih koja naglašavaju dominantnu ili medijatorsku ulogu pretilosti (Díez-Fernánde i sur., 2014; Ekelund i sur., 2007), osobito trbušne (Bailey i sur, 2015), dok druga zastupaju stav da su KRS i pretilost neovisno povezani s čimbenicima kardiovaskularnog rizika (Eisenmann i sur., 2005). Na temelju dosadašnjih spoznaja, čini se opravdanim prilikom razmatranja IR i kardiometaboličkog rizika u adolescenata u obzir uzeti i pretilost i KRS (Eisenmann i sur., 2007; Sasayama, Ochi i Adachi, 2015).

Premda se u mnogim zemljama opaža trend stabilizacije prevalencije pretilosti, broj teško pretile djece i adolescenata i dalje raste (Skinner i Skelton, 2014). Malo je, međutim, objavljenih radova u kojima je predmet interesa kardiometabolički rizik, odnosno IR u skupini izrazito pretilih adolescenata (Skinner i sur., 2015; Nyström i sur., 2017).

Stoga je sekundarni cilj ovog istraživanja ispitati povezanost razine KRS s IO i beta staničnom funkcijom u adolescenata s različitim stupnjem pretilosti, zbog čega su ispitanici dodatno podijeljeni u skupine s blagom i teškom/vrlo teškom pretilosti.

Pokazalo se da stupanj pretilosti utječe na HOMA-IR. Utvrđeno je, naime, da se prosječne vrijednosti HOMA-IR značajno razlikuju između blago i teško/vrlo teško pretelih ispitanika, na način da blago pretili imaju niži HOMA-IR od teško/vrlo teško pretelih, kako u skupini s dobrom, tako i u skupini s lošom KRS-TM. Također, blago pretili ispitanici imaju niži prosječni HOMA-IR u odnosu na teško/vrlo teško pretile, neovisno o razini KRS-NM.

Važnost razine KRS ogleda se u činjenici, da su kod teško/vrlo teško pretelih adolescenata prosječne vrijednosti HOMA-IR najviše upravo u skupini s lošom KRS-TM. Istovremeno, vrijednosti HOMA-IR teško/vrlo teško pretelih ispitanika s dobrom KRS-TM ne razlikuju se značajno od vrijednosti HOMA-IR blago pretelih ispitanika s lošom KRS-TM, što sugerira da dobra KRS ublažava nepovoljan učinak pretilosti na IR.

Slične rezultate navode autori studije u kojoj je na uzorku od 1247 djece u dobi od 8-11 godina, s različitim ITM (76 pothranjenih, 567 uredno uhranjenih, 341 preuhranjenih, 195 blago pretelih, 68 teško/vrlo teško pretelih), utvrđeno da dobra KRS procijenjena beep testom, umanjuje kardiometabolički rizik i IR iskazanu HOMA-IR, osobito u djece s višim ITM. S obzirom da u primjereno uhranjene djece, između skupina s dobrom i lošom KRS nisu zabilježene razlike u kardiometaboličkom riziku i HOMA-IR, ističe se kako je učinak KRS u dječjoj dobi važan upravo u pretile djece. Autori zaključuju da pretili ispitanici s dobrom KRS imaju manji kardiometabolički rizik i HOMA-IR od pretelih ispitanika s lošom KRS, pri čemu su najveće razlike uočene upravo u teško/vrlo teško pretile djece, iako razina statističke značajnosti nije dosegnuta, što se pripisuje relativno malom uzorku teško/vrlo teško pretelih (Nyström i sur., 2017).

Premda su sudionici istraživanja Nyström i suradnika mlađi od ispitanika ovog istraživanja (8-11 godina vs 10-18 godina), uz drugačiju klasifikaciju stupnjeva pretilosti (IOTF kriteriji vs CDC kriteriji) i različitost testova za procjenu KRS (beep test vs test submaksimalnog opterećenja na pokretnoj traci), rezultati oba istraživanja upućuju na važnost dobre KRS upravo u skupini teško/vrlo teško pretile djece i adolescenata.

Rezultati za ISI i oDI (za čiji se izračun koristi ISI), razlikuju se od onih za HOMA-IR. Naime, nisu uočene značajne razlike u prosječnim vrijednostima navedenih parametara niti s obzirom na stupanj pretilosti, niti s obzirom na razinu KRS. Premda je takav nalaz donekle

ne očekivan, treba uzeti u obzir da HOMA-IR i ISI kao pokazatelji IR i IO nisu istovjetni. HOMA-IR se temelji na izračunu koji koristi samo vrijednosti glikemije i inzulina natašte, dok je ISI pokazatelj koji proizlazi iz OGTT-a i uključuje vrijednosti glikemije i inzulina natašte te nakon opterećenja glukozom. Osim toga, HOMA-IR se većinom vezuje uz jetrenu, a ISI uz sveukupnu IR (Qureshi i sur., 2010).

Dobiveni rezultati ne potvrđuju postojanje statistički značajnih razlika u IO i beta staničnoj funkciji između adolescenata s dobrom i lošom KRS niti u skupini s blagom, niti u skupini s teškom/vrlo teškom pretilosti, čime se odbacuje druga hipoteza. Međutim, najviše prosječne vrijednosti HOMA-IR u skupini teško/vrlo teško pretilih adolescenata s lošom KRS-TM te izostanak razlike u vrijednostima HOMA-IR između blago pretilih ispitanika s lošom KRS-TM i teško/vrlo teško pretilih ispitanika s dobrom KRS-TM, ukazuju na važnost podizanja razine KRS u pretilih adolescenata, osobito u onih s teškom/vrlo teškom pretilosti.

Budući da se raspodjela masnog tkiva, u kontekstu centralne pretilosti, također smatra važnom odrednicom IR i kardiometaboličkog rizika, ispitanici su u daljnjoj analizi podijeljeni prema tercilima OT/TV u kategorije s niskim, srednjim i visokim OT/TV. Ustanovljeno je da se prosječne vrijednosti HOMA-IR, ISI i oDI ne razlikuju između ispitanika s različitom kategorijom OT/TV unutar skupina s istom razinom KRS. Pokazalo se, međutim, da razina KRS-TM utječe na vrijednosti HOMA-IR i ISI, na način da je bolja KRS-TM povezana s nižim HOMA-IR i višim ISI, pri čemu su prosječne vrijednosti HOMA-IR najniže, a prosječne vrijednosti ISI najviše u skupini s dobrom KRS-TM. Istovremeno, nije utvrđen učinak razine KRS-TM na oDI, niti KRS-NM na HOMA-IR, ISI i oDI.

Više istraživanja provedenih u dječjoj i adolescentnoj dobi ukazuje na povezanost centralne, abdominalne pretilosti iskazane OT/TV s kardiometaboličkim rizikom i IR, uz graničnu vrijednost OT/TV od 0,5. Primjerice, u presječnoj studiji koja je uključivala 534 djece u dobi od 10,4-17,6 godina, autori su pokazali da  $OT/TV \geq 0,5$  podiže izgleda za povećan kardiovaskularni rizik i u dječaka ( $p < 0,001$ ) i u djevojčica ( $p = 0,020$ ) (Buchan i Baker, 2017). U presječnom istraživanju kojim je bilo obuhvaćeno 3091 dijete (50% muškog spola) u dobi od 4-18 godina, uočeno je da su u skupini ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom i pretilosti, djeca s  $OT/TV < 0,5$ , imala 0,27 puta manju vjerojatnost za povišenu razinu HOMA-IR u usporedbi s djecom koja su imala  $OT/TV > 0,5$  (Mokha i sur., 2010). U velikom istraživanju u kojem je sudjelovalo 8091 adolescenata u dobi od 10-18 godina, ispitanici su bili podijeljeni u tri skupine: (1)  $OT/TV < 85.$  c., (2)  $OT/TV \geq 85.$  c. i  $< 95.$  c. te (3)  $OT/TV \geq 95.$  c. za dob i spol. Skupina s  $OT/TV \geq 95.$  c. imala je veći kardiometabolički rizik u odnosu na preostale

dvije skupine (Lee i sur., 2021). Naposljetku, 14 493 djece u dobi od 5-18 godina (sudionici Nacionalnog istraživanja o zdravlju i prehrani – NHANES u razdoblju od 1999.-2008. godine), razvrstano je u kategorije prema percentilima ITM (uredno uhranjeni, s prekomjernom tjelesnom masom i pretili), a potom dodatno stratificirano prema OT/TV (<0,5, 0,5 do <0,6,  $\geq 0,6$ ). Dok su djeca s prekomjernom tjelesnom masom i pretila djeca s OT/TV <0,5 imala kardimetabolički rizik sličan djeci iz skupine uredno uhranjenih, povećanje OT/TV bilo je udruženo s povišenjem kardimetaboličkog rizika, tako da je čak 69% pretilih s OT/TV  $\geq 0,6$  imalo povišen HOMA-IR (Khoury, Manlhiot i McCrindle, 2013).

Na temelju rezultata prethodno navedenih studija, očekivano je da kategorija OT/TV ostvaruje učinak na razinu IR, što se nije potvrdilo u ovom istraživanju. OT/TV najkorisniji je u probiru centralne pretilosti, prvenstveno u osoba s normalnom tjelesnom masom. Svi ispitanici u ovom istraživanju su pretili, što nije bio slučaj u istraživanjima Buchana i Bakera te Leea i suradnika. Također, svi ispitanici imaju OT/TV  $\geq 0,5$ , stoga kategorizacija skupina prema OT/TV nije učinjena prema istom principu kao u studiji Khourya, Manlhiota i McCrindlea. Povezanost bolje KRS-TM s nižim HOMA-IR i višim ISI, u svim kategorijama OT/TV, još jednom ukazuje na važnost dobre KRS-TM.

Osim pretilosti iskazane ITM i povećanim OT/TV, u kontekstu kardimetaboličkog rizika u literaturi se ističe i važnost sastava tijela, kako u odrasloj, tako i u dječjoj dobi. U presječnoj studiji u koju je bilo uključeno 5983 muškaraca i žena, u podjednakom omjeru, pokazalo se da se s povećanjem ITM značajno povećava i HOMA-IR, pri čemu je unutar svake kategorije ITM (pothranjeni, primjerenom uhranjeni, preuhranjeni, pretili), veći %MM bio udružen s višim razinama HOMA-IR. Temeljem navedenog, autori su zaključili da su i ITM i %MM povezani s IR (Martinez i sur., 2017). Cota i suradnici su u presječnom istraživanju provedenom u adolescenata s primjerenom tjelesnom masom u dobi od 10-19 godina pokazali da je povećan udio tjelesne masti ( $\geq 25\%$  u mladića,  $\geq 30\%$  u djevojaka) povezan s čimbenicima kardimetaboličkog rizika, uključujući i IR (Cota i sur., 2022).

Analiza prosječnih vrijednosti HOMA-IR i ISI s obzirom na kategorije %MM i razine KRS, uz kontrolu utjecaja dobi, spola i stupnja puberteta, pokazuje da je bolja razina KRS-TM i KRS-NM povezana s nižim HOMA-IR i višim ISI, na način da su vrijednosti HOMA-IR najniže, a vrijednost ISI najviše u skupini s dobrom KRS, u svim kategorijama %MM. Visok %MM povezan je s nižim prosječnim vrijednostima ISI u svim razinama KRS-NM, dok razine KRS i kategorije %MM ne utječu značajno na prosječne vrijednosti oDI.



Usporedbe radi, u studiji u kojoj je sudjelovalo 106 djece s prekomjernom tjelesnom masom i pretilosti prosječne dobi  $12,8 \pm 1,4$  godina, pokazalo se da su KRS-NM i %MM nezavisni prediktori IO iskazane HOMA-IR i vrijednošću inzulina natašte. KRS-NM bila je bolji prediktor HOMA-IR od %MM, ali samo u dječaka (Allen i sur., 2007).

Uzmu li se u razmatranje prosječne vrijednosti HOMA-IR i ISI, s obzirom na kategorije INM i razine KRS, uz kontrolu utjecaja dobi, spola i stupnja puberteta, bolja razina KRS-TM ponovno je povezana s nižim HOMA-IR i višim ISI, pri čemu su vrijednosti HOMA-IR najniže, a vrijednost ISI najviše u skupini s dobrom KRS-TM, za sve kategorije INM. Nije utvrđena značajnost učinka KRS-NM niti INM na HOMA-IR i ISI. Također, ni razine KRS, ni kategorije INM ne utječu značajno na prosječne vrijednosti oDI.

Pretraživanjem literature nisu pronađeni podaci o povezanosti INM i pokazatelja IO i beta stanične funkcije, a spominju se jedino niže vrijednosti %NM i više apsolutne vrijednosti NM u djece i adolescenata s IR (Córdoba-Rodríguez i sur., 2022), dok se viša mišićna masa (u odnosu na veličinu tijela) povezuje s boljom IO (Srikanthan i Karlamangla, 2011).

Naposlijetku, analizirane su prosječne vrijednosti HOMA-IR i ISI, s obzirom na kategorije MM/NM i razine KRS, uz kontrolu utjecaja dobi, spola i stupnja puberteta. Pokazalo se da je bolja razina KRS-NM povezana s nižim HOMA-IR i višim ISI, na način da su vrijednosti HOMA-IR najniže, a vrijednost ISI najviše u skupini s dobrom KRS-NM, neovisno o kategoriji MM/NM. Visok MM/NM povezan je s nižim prosječnim vrijednostima ISI, neovisno o razini KRS-NM. Nije utvrđena značajnost učinka KRS-TM na HOMA-IR i ISI. Također, ni razine KRS ni kategorije MM/NM ne utječu značajno na prosječne vrijednosti oDI.

Nisu pronađena istraživanja u kojima je ciljano razmatran odnos MM/NM i pokazatelja IR. Nailazi se na podatak da je u odraslih ispitanika u Kini utvrđena povezanost između MM/NM i rizika za nealkoholnu masnu bolest i fibrozu jetre, pri čemu se IR pokazala značajnim posrednikom te povezanosti kako u pretilih, tako i u osoba s primjerenom tjelesnom masom (Dai i sur., 2021). Premda NM nije istovjetna mišićnoj masi, zanimljivi su i rezultati presječne studije u kojoj je predmet interesa bio odnos mišićne i masne mase u 14 807 odraslih Koreanaca podijeljenih u 4 kategorije - niska mišićna/niska masna masa, niska mišićna/visoka masna masa, visoka mišićna/niska masna masa i visoka mišićna/visoka masna masa. Pokazalo se da je skupina s visokom mišićnom/niskom masnom masom imala niži HOMA-IR od skupine s niskom mišićnom/niskom masnom masom ( $p < 0.001$ ). Istovremeno, nije bila utvrđena statistički značajna razlika u HOMA-IR između skupina s niskom mišićnom/visokom masnom

i visokom mišićnom/visokom masnom masom u usporedbi s niskom mišićnom/niskom masnom masom. Iz navedenog, autori su izveli zaključak da i mišićna i masna masa utječu na IR, premda je nakupljanje trbušne masti udruženo s IR bez obzira na mišićnu masu (Kim i Park, 2018).

Zaključno, u provedenim analizama, u kojima je razmatran učinak razina KRS i kategorija OT/TV, %MM, INM i MM/NM na pokazatelje IO i beta-stanične funkcije, pokazalo se da upravo razine KRS značajno utječu na IO, što dodatno naglašava važnost dobre KRS u pretilih adolescenata.

Još uvijek nije potpuno razjašnjeno je li učinak KRS izravan ili posredan i ovisan o masnom tkivu. Neka istraživanja sugeriraju povoljan učinak dobre KRS na IO, neovisno o pretilosti (Kasa-Vubu i sur., 2005; Lee i sur., 2005; Allen i sur., 2007; Henderson i sur., 2012), dok druga ističu da je povezanost KRS i IO posredovana masnom masom te povoljan učinak dobre KRS pripisuju smanjenju udjela masnog tkiva (Ball i sur., 2004; Lee i sur., 2006; Díez-Fernández i sur., 2014; Bailey i sur., 2015; Lee i sur., 2021).

Povezanost KRS s visceralnim i potkožnim masnim tkivom, te njihov pojedinačni i zajednički utjecaj na IR i kardiometabolički rizik u dječjoj dobi, osobito u pretilih adolescenata, tek se istražuju.

U pilot studiji u koju su bili uključeni ispitanici prosječne dobi  $13,2 \pm 1.8$  godina (55% djevojke, 55% bijela rasa, 80% pretili i teško pretili), nije uočena negativna povezanost između KRS-NM i volumena visceralnog masnog tkiva, ali je uočena negativna povezanost između KRS-NM i potkožnog masnog tkiva ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ) (Fearnbach i sur., 2020). Za razliku od navedene pilot studije, u istraživanju djece s prekomjernom tjelesnom masom i pretilosti prosječne dobi  $10,7 \pm 1.1$  godina (55% djevojčica), veće pVMT i pPMT bile su povezane s višim HOMA-IR ( $p < 0,02$ ), dok je KRS-TM bila negativno povezana i s pVMT ( $\beta -0,264$ ,  $p = 0,012$ ) i s pPMT ( $\beta -0,403$ ,  $p < 0,001$ ). Također, djeca s dobrom KRS imala su manju pVMT i pPMT od djece s lošom KRS ( $p < 0,001$ ) (Medrano i sur., 2022).

Razlike i metodološka ograničenja dostupnih istraživanja doprinose različitosti rezultata i zaključaka. Stoga je sekundarni cilj ovog istraživanja ispitati povezanost KRS, visceralne pretilosti i IO, odnosno istražiti je li povezanost KRS i IO posredovana visceralnom pretilosti.

S ciljem provjere posredničke uloge visceralne pretilosti, provedena je serija regresijskih analiza. Kao pokazatelji visceralne pretilosti korišteni su omjeri površine

visceralnog i potkožnog masnog tkiva (pVMT/pPMT) te površine visceralnog masnog tkiva i kvadrata tjelesne visine (pVMT/TV<sup>2</sup>). Analize su provedene za ispitanike kojima je učinjen MR abdomena.

Utvrđeno je da je KRS-TM značajan prediktor HOMA-IR i ISI, ali nije značajan prediktor pVMT/pPMT. KRS-NM je prediktor HOMA-IR samo uz razinu značajnosti < 0,1, ali nije značajan prediktor pVMT/pPMT. Također, KRS-NM nije značajan prediktor ISI.

Dakle, ako se kao pokazatelj visceralne pretilosti koristi pVMT/pPMT, ne može se govoriti o medijaciji jer se pokazalo da KRS-TM i KRS-NM nisu prediktori pVMT/pPMT. Premda se VMT/PMT nerijetko koristi u procjeni kardiometaboličkog rizika, prema rezultatima ovog istraživanja pVMT/pPMT nije pokazatelj koji omogućuje procjenu zajedničkog učinka KRS i visceralne pretilosti na IO.

Ako se kao pokazatelj visceralne pretilosti koristi pVMT/TV<sup>2</sup>, KRS-TM je značajan prediktor HOMA-IR i ISI, ali i pVMT/TV<sup>2</sup>. Nakon uvođenja pVMT/TV<sup>2</sup> kao medijatorske varijable, KRS-TM ostaje značajan prediktor HOMA-IR uz smanjenje regresijskog koeficijenta, što ukazuje na djelomičnu medijaciju. Istovremeno, nakon uvođenja pVMT/TV<sup>2</sup> kao medijatorske varijable, KRS-TM prestaje biti značajan prediktor ISI, pa se radi o potpunoj medijaciji. KRS-NM je prediktor HOMA-IR samo uz razinu značajnosti < 0,1, ali nije značajan prediktor pVMT/TV<sup>2</sup>. Također, KRS-NM nije značajan prediktor ISI.

Dobiveni rezultati pokazuju da je KRS-TM značajan prediktor HOMA-IR i ISI, dok KRS-NM to nije. S obzirom da KRS-TM značajno predviđa i pVMT/TV<sup>2</sup>, može se zaključiti da je ovaj pokazatelj visceralne pretilosti pogodan za procjenu medijatorske uloge visceralne masti. Uvođenjem pVMT/TV<sup>2</sup> kao medijatorske varijable, pokazalo se da je učinak KRS-TM na HOMA-IR djelomično, a na ISI potpuno posredovan visceralnom pretilosti.

U konačnici, heterogenost dobivenih rezultata uvjetovana je upotrebom različitih pokazatelja visceralne pretilosti i različitog načina iskazivanja KRS. Povezanost KRS-TM i HOMA-IR je djelomično, a povezanost KRS-TM i ISI potpuno posredovana visceralnom pretilošću. Ovakvi rezultati odbacuju postavljenu hipotezu da je povezanost KRS s IO izravna te potvrđuju da je ona djelomično ili potpuno posredovana visceralnom pretilošću.

Medijacijska uloga VMT utvrđena je samo uz primjenu pVMT/TV<sup>2</sup> kao indikatora visceralne pretilosti. U nedavno objavljenoj publikaciji, navodi se da volumen VMT nije

idealni pokazatelj IR te se prednost daje upravo indikatoru visceralne pretilosti koji je korigiran za tjelesnu visinu (volumen VMT/TV<sup>3</sup>) (Machann i sur., 2020).

Isto tako, u usporedbi s KRS-NM, KRS-TM je snažnije povezana s HOMA-IR i ISI, što je vidljivo kroz rezultate cjelokupnog istraživanja. Snažnija povezanost može se objasniti uključenošću masne mase u ukupnu tjelesnu masu, pri čemu masna masa, sama po sebi nosi rizik za IR (Ahn, McMurray i Harrell, 2013; Haapala i sur., 2020).

## 6. ZAKLJUČAK

Pretilost je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema današnjice. Osobito zabrinjava visoka učestalost pretilosti u djece i adolescenata, jer je dokazano da ona narušava kardiometaboličko zdravlje već tijekom djetinjstva, a ujedno utire put razvoju kroničnih nezaraznih bolesti, uključujući i šećernu bolest tip 2, u odrasloj dobi.

Trenutne spoznaje o učincima kardiorespiratorne sposobnosti na inzulinsku osjetljivost u adolescenata s visokim stupnjem pretilosti su manjkave, premda je broj takvih adolescenata u stalnom porastu. Štoviše, u njihovu dijagnostičku obradu rijetko se uključuje procjena kardiorespiratorne sposobnosti, a terapijske preporuke za provođenje redovite tjelesne aktivnosti, uglavnom se propisuju lakonski.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na povezanost kardiorespiratorne sposobnosti i pokazatelja inzulinske osjetljivosti u pretilih adolescenata. Prosječne vrijednosti HOMA-IR i ISI, uz kardiorespiratornu sposobnost iskazanu u odnosu na ukupnu tjelesnu masu, razlikuju se između pretilih adolescenata s lošom i pretilih adolescenata s osrednjom, odnosno dobrom kardiorespiratornom sposobnosti. Također, prosječne vrijednosti HOMA-IR, uz kardiorespiratornu sposobnost iskazanu u odnosu na nemasnu masu, razlikuju se između pretilih adolescenata s lošom i pretilih adolescenata s dobrom kardiorespiratornom sposobnosti. Iz navedenog proizlazi da, u kontekstu inzulinske rezistencije, nije svejedno kakvu kardiorespiratornu sposobnost imaju pretili adolescenti. Loša kardiorespiratorna sposobnost povezana je s najvišim vrijednostima HOMA-IR i najnižim vrijednostima ISI. Vrijednosti oDI kao pokazatelja beta stanične funkcije gušterače, uz kardiorespiratornu sposobnost iskazanu u odnosu na nemasnu tjelesnu masu, razlikuju se između pretilih adolescenata s dobrom i pretilih adolescenata s lošom kardiorespiratornom sposobnosti.

Podjela pretilih adolescenata u skupine s blagom i teškom/vrlo teškom pretilosti, potvrdila je da i stupanj pretilosti i razina kardiorespiratorne sposobnosti imaju utjecaj na inzulinsku osjetljivost. Naime, prosječne vrijednosti HOMA-IR više su u teško/vrlo teško pretilih adolescenata nego u blago pretilih i uz dobru i uz lošu kardiorespiratornu sposobnost iskazanu u odnosu na ukupnu tjelesnu masu. Međutim, u isto vrijeme, prosječne vrijednosti HOMA-IR ne razlikuju se značajno između teško/vrlo teško pretilih adolescenta s dobrom i

blago pretilih adolescenata s lošom kardiorespiratornom sposobnosti. Dobiveni rezultati naglašavaju važnost dobre kardiorespiratorne sposobnosti u adolescenata s visokim stupnjem pretilosti.

Uz podjelu pretilih ispitanika prema stupnju centralne pretilosti iskazane omjerom opsega trbuha i kvadrata tjelesne visine te prema sastavu tijela iskazanom kategorijama udjela masne mase, indeksa nemasne mase i omjera masne i nemasne mase, također je potvrđena značajnost učinka kardiorespiratorne sposobnosti na inzulinsku osjetljivost.

Još uvijek se istražuje je li u povezanosti kardiorespiratorne sposobnosti s inzulinskom osjetljivošću ključna posrednička uloga visceralne pretilosti ili su posrijedi drugi patofiziološki mehanizmi. Uz omjer površine visceralnog masnog tkiva i kvadrata tjelesne visine kao indikatora visceralne pretilosti, u ovom je istraživanju potvrđena posrednička uloga visceralne pretilosti.

Posebno treba upozoriti na činjenicu da određene razlike i nepodudarnosti u rezultatima ovog, ali i drugih istraživanja, proizlaze iz različitosti iskazivanja kardiorespiratorne sposobnosti (u odnosu na ukupnu ili nemasnu tjelesnu masu), različitog odabira pokazatelja inzulinske osjetljivosti (HOMA-IR ili ISI), odnosno indikatora visceralne pretilosti ( $pVMT/pPMT$  ili  $pVMT/TV^2$ ), što otežava usporedbe među istraživanjima.

Zaključno, razina kardiorespiratorne sposobnosti povezana je s inzulinskom osjetljivošću u pretilih adolescenata, osobito u onih s visokim stupnjem pretilosti. Imajući u vidu dugoročne kardiometaboličke posljedice pretilosti i loše kardiorespiratorne sposobnosti, uključivanje takvih adolescenata u redovitu i organiziranu tjelesnu aktivnost trebao bi biti terapijski imperativ.

## **6.1. Ključni nalazi istraživanja**

- pretili adolescenti s dobrom kardiorespiratornom sposobnosti imaju bolju inzulinsku osjetljivost i beta staničnu funkciju od pretilih adolescenata s lošom kardiorespiratornom sposobnosti
- teško / vrlo teško pretili adolescenti s dobrom kardiorespiratornom sposobnosti imaju podjednaku inzulinsku osjetljivost kao blago pretili adolescenti s lošom kardiorespiratornom sposobnosti

- povezanost kardiorespiratorne sposobnosti i inzulinske osjetljivosti posredovana je visceralnom pretilosti

## **6.2. Nedostaci istraživanja**

Radi se o presječnom istraživanju, čime je onemogućeno utvrđivanje uzročne povezanosti između kardiorespiratorne sposobnosti i inzulinske osjetljivosti. Neki su podaci prikupljeni anamnestički, bez uvida u medicinsku dokumentaciju, što otvara mogućnost da su nepouzdana, bilo zbog neznanja ili lošeg prisjećanja (podatci o šećernoj bolesti u obitelji, gestacijskom dijabetesu majke i primjerenosti rodne mase za gestacijsku dob), bilo zbog sklonosti davanju poželjnih odgovora (podatak o bavljenju sportom). Sastav tijela određen je metodom bioelektrične impedancije, koja u značajnoj mjeri ovisi o stanju hidracije, koju za sve ispitanike nije bilo moguće u potpunosti kontrolirati. Premda je i intrahepatička mast povezana s inzulinskom rezistencijom, u ovom je istraživanju određivana samo površina visceralnog masnog tkiva.

## **6.3. Znanstveni i praktični doprinos istraživanja**

Rezultati ovog istraživanja doprinose utvrđivanju povezanosti kardiorespiratorne sposobnosti i inzulinske osjetljivosti u pretilih adolescenata, osobito u onih s visokim stupnjem pretilosti. Naime, dosadašnja istraživanja u adolescentnoj populaciji većinom su bila usmjerena na povezanost pretilosti i kardiometaboličkog rizika, a studije koje su proučavale povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s kardiometaboličkim rizikom i inzulinskom rezistencijom, uz rijetke izuzetke, tretirale su pretile adolescente kao homogenu skupinu. Izrazito pretilih adolescenata sve je više, a ovo je istraživanje pokazalo da upravo oni, uz dobru kardiorespiratornu sposobnost, imaju bolju inzulinsku osjetljivost.

Stoga bi, s praktičnog aspekta bilo važno u pretilih adolescenata provjeru kardiorespiratorne sposobnosti uključiti u dijagnostički protokol. Također, u terapijskom bi

pristupu trebalo, uz promjenu prehrane s ciljem smanjenja tjelesne mase, nastojati da se redovitim provođenjem tjelesne aktivnosti poboljša kardiorespiratorna sposobnost, pri čemu bi upravo izrazito pretili adolescenti od toga imati najveću korist.

Nova bi istraživanja tek trebala dati odgovor na pitanje kako strukturirati tjelesnu aktivnost da se u populaciji izrazito pretilih adolescenata postigne optimalan kardiometabolički učinak, a da pri tom propisana aktivnost bude provediva u realnom životu.



## 7. POPIS LITERATURE

1. Adeva-Andany, M.M., González-Lucán, M., Fernández-Fernández, C., Carneiro-Freire, N., Seco-Filgueira, M. i Pedre-Piñeiro, A.M. (2019). Effect of diet composition on insulin sensitivity in humans. *Clinical Nutrition ESPEN*, 33, 29-38.
2. Ahn, B., McMurray, R. i Harrell, J. (2013). Scaling of VO<sub>2</sub>max and its relationship with insulin resistance in children. *Pediatric Exercise Science*, 25(1), 43-51.
3. Alduhishy A. (2015). Cardiorespiratory fitness: a strong predictor of insulin resistance among high-risk patients developing type 2 diabetes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 47(5S), 122.
4. Allen, D.B., Nemeth, B.A., Clark, R.R., Peterson, S.E., Eickhoff, J. i Carrel, A.L. (2007). Fitness is a stronger predictor of fasting insulin levels than fatness in overweight male middle-school children. *Journal of Pediatrics*, 150, 383–387.
5. Andes, L.J., Cheng, Y.J., Rolka, D.B., Gregg, E.W. i Imperatore, G. (2020). Prevalence of prediabetes among adolescents and young adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatrics*, 174(2), e194498.
6. Armstrong, N. i Welsman, J. (2019). Development of peak oxygen uptake from 11-16 years determined using both treadmill and cycle ergometry. *European Journal of Applied Physiology*, 119, 801–812.
7. Arslanian, S., Kim, J.Y., Nasr, A., Bacha, F., Tfayli, H., Lee, S. i Toledo, F.G.S. (2018). Insulin sensitivity across the lifespan from obese adolescents to obese adults with impaired glucose tolerance: Who is worse off? *Pediatric Diabetes*, 19(2), 205-211.
8. Astley, C.M., Todd, J.N., Salem, R.M., Vedantam, S., Ebbeling, C.B., Huang, P.L., Ludwig, D.S., Hirschhorn, J.N. i Florez, J.C. (2018). Genetic evidence that carbohydrate-stimulated insulin secretion leads to obesity. *Clinical Chemistry*, 64, 192–200.
9. Badrić, M. i Prskalo, I. (2011). Participiranje tjelesne aktivnosti u slobodnom vremenu djece i mladih. *Napredak*, 152 (3-4), 479-494.
10. Bai, Y., Saint-Maurice, P.F., Welk, G.J., Allums-Featherston, K. i Candelaria, N. (2016). Explaining disparities in youth aerobic fitness and body mass index: relative impact of socioeconomic and minority status. *Journal of School Health*, 86, 787–793.

11. Bailey, D.P., Savory, L.A., Denton, S.J. i Kerr, C.J. (2015). The association between cardiorespiratory fitness and cardiometabolic risk in children is mediated by abdominal adiposity: the HAPPY study. *Journal of Physical Activity and Health*, 12(8), 1148-1152.
12. Ball, G.D., Shaibi, G.Q., Cruz, M.L., Watkins, M.P., Weigensberg, M.J. i Goran, M.I. (2004). Insulin sensitivity, cardiorespiratory fitness, and physical activity in overweight Hispanic youth. *Obesity Research*, 12(1), 77-85.
13. Bansal, N., Mahadin, D.R., Smith, R., French, M., Karpawich, P.P. i Aggarwal, S. (2019). Comparative cardiorespiratory fitness in children: racial disparity may begin early in childhood. *Pediatric Cardiology*, 40, 1183–1189.
14. Barazzoni, R., Gortan Cappellari, G., Ragni, M. i Nisoli, E. (2018). Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eating and Weight Disorders*, 23(2), 149-157.
15. Baron, R.M. i Kenny, D.A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51, 1173-1182.
16. Benfield, L.L., Fox, K.R., Peters, D.M., Blake, H., Rogers, I., Grant, C. i Ness, A. (2008). Magnetic resonance imaging of abdominal adiposity in a large cohort of British children. *International Journal of Obesity*, 32(1), 91-99.
17. Berndtsson, G., Mattsson, E., Marcus, C. i Larsson, U.E. (2007). Age and gender differences in VO<sub>2</sub>max in Swedish obese children and adolescents. *Acta Paediatrica*, 96(4), 567-571.
18. Bibiloni, M.M., Pons, A. i Tur, J.A. (2013). Prevalence of overweight and obesity in adolescents: a systematic review. *ISRN Obesity*, 2013, 392747.
19. Bird, S.R. i Hawley, J.A. (2017). Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport and Exercise Medicine*, 2, e000143.
20. Biro, F.M., Greenspan, L.C. i Galvez, M.P. (2012). Puberty in girls of the 21st century. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 25(5), 289-294.
21. Biro, F.M. i Wien, M. (2010). Childhood obesity and adult morbidities. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5), 1499S-1505S.

22. Blasquez Shigaki, G.L., Barbosa, C.C., Batista, M.B., Romanzini, C.L.P., Gonçalves, E.M., Serassuelo Junior, H. i Ronque, E.R.V. (2020). Tracking of health-related physical fitness between childhood and adulthood. *American Journal of Human Biology*, 32(4), e23381.
23. Blotsky, A.L., Rahme, E., Dahhou, M., Nakhla, M. i Dasgupta, K. (2019). Gestational diabetes associated with incident diabetes in childhood and youth: a retrospective cohort study. *Canadian Medical Association Journal*, 191(15), E410-E417.
24. Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5), 288-298.
25. Bonney, E., Ferguson, G. i Smits-Engelsman B. (2018). Relationship between body mass index, cardiorespiratory and musculoskeletal fitness among South African adolescent girls. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(6), 1087.
26. Borga, M., West, J., Bell, J.D., Harvey, N.C., Romu, T., Heymsfield, S.B. i Dahlqvist Leinhard, O. (2018). Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *Journal of Investigative Medicine*, 66(5), 1–9.
27. Bosy-Westphal, A. i Müller, M.J. (2021). Diagnosis of obesity based on body composition-associated health risks - time for a change in paradigm. *Obesity Reviews*, 22 (Suppl 2), e13190.
28. Bouchard, C., An, P., Rice, T., Skinner, J.S., Wilmore, J.H., Gagnon, J., Pérusse, L., Leon, A.S. i Rao, D.C. (1999). Familial aggregation of VO<sub>2</sub>max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *Journal of Applied Physiology*, 87(3), 1003-1008.
29. Bouchard, C., Rankinen, T. i Timmons, J.A. (2011). Genomics and genetics in the biology of adaptation to exercise. *Comprehensive Physiology*, 1(3), 1603–1648.
30. Breithaupt, P.G., Colley, R.C. i Adamo, K.B. (2012). Using the oxygen uptake efficiency slope as an indicator of cardiorespiratory fitness in the obese pediatric population. *Pediatric Exercise Science*, 24, 357-368.
31. Brown, R.E., Kuk, J.L. i Lee, S. (2015). Measurement site influences abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue in obese adolescents before and after exercise. *Pediatric Obesity*, 10(2), 98–104.

32. Brufani, C., Tozzi, A., Fintini, D., Ciampalini, P., Grossi, A., Fiori, R., Kiepe, D., Manco, M., Schiaffini, R., Porzio, O., Cappa, M. i Barbetti, F. (2009). Sexual dimorphism of body composition and insulin sensitivity across pubertal development in obese Caucasian subjects. *European Journal of Endocrinology*, 160(5), 769-775.
33. Buchan, D.S. i Baker, J.S. (2017). Utility of body mass index, waist-to-height-ratio and cardiorespiratory fitness thresholds for identifying cardiometabolic risk in 10.4-17.6-year-old children. *Obesity Research and Clinical Practice*, 11(5), 567-575.
34. Byrd-Williams, C.E., Shaibi, G.Q., Sun, P., Lane, C.J., Ventura, E.E., Davis, J.N., Kelly, L.A. i Goran, M.I. (2008). Cardiorespiratory fitness predicts changes in adiposity in overweight Hispanic boys. *Obesity (Silver Spring)*, 16, 1072–1077.
35. Caprio, S., Perry, R. i Kursawe, R. (2017). Adolescent obesity and insulin resistance: roles of ectopic fat accumulation and adipose inflammation. *Gastroenterology*, 152(7), 1638-1646.
36. Caprio, S., Plewe, G., Diamond, M.P., Simonson, D.C., Boulware, S.D, Sherwin, R.S. i Tamborlane, W.V. (1989). Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *Journal of Pediatrics*, 114, 963–967.
37. Caprio, S., Santoro, N. i Weiss, R. (2020). Childhood obesity and the associated rise in cardiometabolic complications. *Nature Metabolism*, 2(3), 223-232.
38. Caspersen, C.J., Powell, K.E. i Christenson, G.M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*, 100(2), 126–131.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2000). CDC growth charts. Dostupno na: [https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc\\_charts.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm) [22. travnja 2022.]
40. Chaput, J.P., Willumsen, J., Bull, F., Chou, R., Ekelun, U., Firth, J., Jago, R., Ortega, F.B. i Katzmarzyk, P.T. (2020). 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17 years: summary of the evidence. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 17(1), 141.

41. Chartrand, D.J., Larose, E., Poirier, P., Mathieu, P., Alméras, N., Pibarot, P., Lamarche, B., Rhéaume, C. i Després, J.P. (2020). Visceral adiposity and liver fat as mediators of the association between cardiorespiratory fitness and plasma glucose-insulin homeostasis. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 319(3), E548-E556.
42. Cherrington, A.D., Edgerton, D. i Sindelar, D.K. (1998). The direct and indirect effects of insulin on hepatic glucose production in vivo. *Diabetologia*, 41, 987–996.
43. Chiu, S.L. i Cline, H.T. (2010). Insulin receptor signaling in the development of neuronal structure and function. *Neural Development*, 5, 7.
44. Chung S. (2015). Body mass index and body composition scaling to height in children and adolescent. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 20(3), 125–129.
45. Chung S. (2017). Growth and puberty in obese children and implications of body composition. *Journal of Obesity and Metabolic Syndrome*, 26(4), 243-250.
46. Clarke, S.L., Reaven, G.M., Leonard, D., Barlow, C.E., Haskell, W.L., Willis, B.L., DeFina, L., Knowles, J.W. i Maron, D.J. (2020). Cardiorespiratory fitness, body mass index, and markers of insulin resistance in apparently healthy women and men. *American Journal of Medicine*, 133(7), 825-830.
47. Cohrs, C.M., Panzer, J.K., Drotar, D.M., Enos, S.J., Kipke, N., Chen, C., Bozsak, R., Schöniger, E., Ehehalt, F., Distler, M., Brennand, A., Bornstein, S.R., Weitz, J., Solimena, M. i Speier, S. (2020). Dysfunction of persisting  $\beta$  cells is a key feature of early type 2 diabetes pathogenesis. *Cell Reports*, 31(1), 107469.
48. Cole, T.J. i Lobstein, T. (2012). Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatric Obesity*, 7(4), 284-294.
49. Cooper, D.M., Leu, S.Y., Taylor-Lucas, C., Lu, K., Galassetti, P. i Radom-Aizik, S. (2016). Cardiopulmonary exercise testing in children and adolescents with high body mass index. *Pediatric Exercise Science*, 28(1), 98-108.
50. Córdoba-Rodríguez, D.P., Iglesia, I., Gomez-Bruton, A., Rodríguez, G., Casajús, J.A., Morales-Devia, H. i Moreno LA. (2022). Fat-free/lean body mass in children with insulin resistance or metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics*, 22(1):58.

51. Cota, B.C., Priore, S.E., Ribeiro, S.A.V., Juvanhol, L.L., de Faria, E.R., de Faria, F.R. i Pereira, P.F. (2022). Cardiometabolic risk in adolescents with normal weight obesity. *European Journal of Clinical Nutrition*, 76(6), 863-870.
52. Cristi-Montero, C., Courel-Ibáñez, J., Ortega, F.B., Castro-Piñero, J., Santaliestra-Pasias, A., Polito, A., Vanhelst, J., Marcos, A., Moreno, L.M. i Ruiz, J.R. (2021). Mediation role of cardiorespiratory fitness on the association between fatness and cardiometabolic risk in European adolescents: the HELENA study. *Journal of Sport and Health Science*, 10(3), 360-367.
53. Cruz, M.L., Bergman, R.N. i Goran, M.I. (2002). Unique effect of visceral fat on insulin sensitivity in obese Hispanic children with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25(9), 1631–1636.
54. Curran, M., Drayson, M.T., Andrews, R.C., Zoppi, C., Barlow, J.P., Solomon, T.P.J. i Narendran, P. (2020). The benefits of physical exercise for the health of the pancreatic  $\beta$ -cell: a review of the evidence. *Experimental Physiology*, 105(4), 579-589.
55. Czech, M.P. (2017). Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature Medicine*, 23(7), 804-814.
56. D’Adamo, E. i Caprio, S. (2011). Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. *Diabetes Care*, 34(Suppl 2), S161-S165.
57. Dai, H., Xiang, J., Hou, Y., Xuan, L., Wang, T., Li, M., Zhao, Z., Xu, Y., Lu, J., Chen, Y., Wang, W., Ning, G., Bi, Y. i Xu, M. (2021). Fat mass to fat-free mass ratio and the risk of non-alcoholic fatty liver disease and fibrosis in non-obese and obese individuals. *Nutrition and Metabolism*, 18(1), 21.
58. Das, J.K., Salam, R.A., Thornburg, K.L., Prentice, A.M., Campisi, S., Lassi, Z.S., Koletzko, B. i Bhutta, Z.A. (2017). Nutrition in adolescents: physiology, metabolism, and nutritional needs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1393(1), 21-33.
59. de Boer, W., Corpeleijn, E., Dekker, L., Mierau, J. i Koning, R. (2021). How is sport participation related to mortality, diabetes and prediabetes for different body mass index levels? *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 31(6), 1342-1351.

60. DeFronzo, R.A., Tobin, J.D. i Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *The American Journal of Physiology*, 237, E214–223.
61. Demerath, E.W., Shen, W., Lee, M., Choh, A.C., Czerwinski, S.A., Siervogel, R.M. i Towne, B. (2007). Approximation of total visceral adipose tissue with a single magnetic resonance image. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(2), 362–368.
62. De Meyts, P. (2016). The insulin receptor and its signal transduction network. U: Feingold, K.R., Anawalt, B. i Boyce, A. (ur.), *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA), MDText.com, Inc. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK378978/> [28. travnja 2022.]
63. Denton, S.J., Trenell, M.I., Plötz, T., Savory, L.A., Bailey, D.P. i Kerr, C.J. (2013). Cardiorespiratory fitness is associated with hard and light intensity physical activity but not time spent sedentary in 10-14 year old schoolchildren: the HAPPY study. *PLoS One*, 8, e61073.
64. Dhaliwal, R., Shepherd, J.A., El Ghormli, L., Copeland, K.C., Geffner, M.E., Higgins, J., Levitsky, L.L., Nadeau, K.J., Weinstock, R.S. i White, N.H. TODAY Study Group. (2019). Changes in visceral and subcutaneous fat in youth with type 2 diabetes in the TODAY study. *Diabetes Care*, 42(8), 1549-1559.
65. Díez-Fernández, A., Sánchez-López, M., Mora-Rodríguez, R., Notario-Pacheco, B., Torrijos-Niño, C. i Martínez-Vizcaíno, V. (2014). Obesity as a mediator of the influence of cardiorespiratory fitness on cardiometabolic risk: a mediation analysis. *Diabetes Care*, 37(3), 855-862.
66. DiPilato, L.M., Ahmad, F., Harms, M., Seale, P., Manganiello i V., Birnbaum, M.J. (2015). The role of PDE3B phosphorylation in the inhibition of lipolysis by insulin. *Molecular and Cellular Biology*, 35, 2752–2760.
67. Duffey, K., Barbosa, A., Whiting, S., Mendes, R., Yordi Aguirre, I., Tcymbal, A., Abu-Omar, K., Gelius, P. i Breda, J. (2021). Barriers and facilitators of physical activity participation in adolescent girls: a systematic review of systematic reviews. *Frontiers in Public Health*, 9, 743935.

68. Dumith, S.C., Gigante, D.P., Domingues, M.R. i Kohl, H.W. (2011). Physical activity change during adolescence: a systematic review and a pooled analysis. *International Journal of Epidemiology*, 40(3), 685-698.
69. Duncan, G.E., Perri, M.G., Theriaque, D.W., Hutson, A.D., Eckel, R.H. i Stacpoole, P.W. (2003). Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care*, 26, 557–562.
70. Duren, D.L., Sherwood, R.J., Czerwinski, S.A., Lee, M., Choh, A.C., Siervogel, R.M. i Cameron Chumlea, W. (2008). Body composition methods: comparisons and interpretation. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2(6), 1139–1146.
71. Edwards, M.O., Kotecha, S.J., Lowe, J., Watkins, W.J., Henderson, A.J. i Kotecha, S. (2015). Effect of preterm birth on exercise capacity: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*, 50, 293–301.
72. Eisenmann, J.C., Katzmarzyk, P.T., Perusse, L., Tremblay, A., Després, J.P. i Bouchard, C. (2005). Aerobic fitness, body mass index, and CVD risk factors among adolescents: the Québec family study. *International Journal of Obesity*, 29(9), 1077-1083.
73. Eisenmann, J.C., Laurson, K.R. i Welk, G.J. (2011). Aerobic fitness percentiles for U.S. adolescents. *American Journal of Preventive Medicine*, 41(4 Suppl 2), S106-110.
74. Eisenmann, J.C., Welk, G.J., Ihmels, M. i Dollman J. (2007). Fatness, fitness, and cardiovascular disease risk factors in children and adolescents. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(8), 1251-1256.
75. Ekelund, U., Anderssen, S.A., Froberg, K., Sardinha, L.B., Andersen, L.B. i Brage, S., European Youth Heart Study Group. (2007). Independent associations of physical activity and cardiorespiratory fitness with metabolic risk factors in children: the European youth heart study. *Diabetologia*, 50(9), 1832-1840.
76. Elmesmari, R., Martin, A., Reilly, J.J. i Paton J.Y. (2018). Comparison of accelerometer measured levels of physical activity and sedentary time between obese and non-obese children and adolescents: a systematic review. *BMC Pediatrics*, 18(1), 106.



77. Eloi, J.C., Epifanio, M., de Gonçalves, M.M., Pellicoli, A., Vieira, P.F., Dias, H.B., Bruscato, N., Soder, R.B., Santana, J.C., Mouzaki, M. i Baldisserotto, M. (2017). Quantification of abdominal fat in obese and healthy adolescents using 3 Tesla magnetic resonance imaging and free Software for image analysis. *PLoS One*, 12(1), e0167625.
78. Emmanuel, M. i Bokor, B.R. (2021). Tanner Stages. *StatPearls [Internet]*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing [13. lipnja 2022.]
79. Esquivel Zuniga, R. i DeBoer, M.D. (2021). Prediabetes in adolescents: prevalence, management and diabetes prevention strategies. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 14, 4609-4619.
80. Fang, K., Mu, M., Liu, K. i He, Y. (2019). Screen time and childhood overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *Child Care, Health and Development*, 45(5), 744-753.
81. Farooq, A., Martin, A., Janssen, X., Wilson, M.G., Gibson, A.M., Hughes, A. i Reilly, J.J. (2020). Longitudinal changes in moderate-to-vigorous-intensity physical activity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 21(1), e12953.
82. Færch, K., Johansen, N.B., Witte, D.R., Lauritzen, T., Jørgensen, M.E. i Vistisen, D. (2015). Relationship between insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction in subphenotypes of prediabetes and type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(2), 707-716.
83. Fearnbach, S.N., Johannsen, N.M., Martin, C.K., Katzmarzyk, P.T., Beyl, R.A., Hsia, D.S., Carmichael, O.T. i Staiano, A.E. (2020). A pilot study of cardiorespiratory fitness, adiposity, and cardiometabolic health in youth with overweight and obesity. *Pediatric Exercise Science*, 32(3), 124-131.
84. Fernandes, R.A., Christofaro, D.G.D., Casonatto, J., Kawaguti, S.S., Ronque, E.R.V., Cardoso, J.R., Freitas, I. F. i Oliveira, A.R. (2011). Cross-sectional association between healthy and unhealthy food habits and leisure physical activity in adolescents. *Jornal de Pediatria*, 87(3), 252-256.
85. Ferreira, I., Gbatu, P.T. i Boreham, C.A. (2017). Gestational age and cardiorespiratory fitness in individuals born at term: a life course study. *Journal of the American Heart Association*, 6(10), e006467.

86. Fletcher, E.A., McNaughton, S.A., Crawford, D., Cleland, V., Della Gatta, J., Hatt, J., Dollman, J. i Timperio, A. (2018). Associations between sedentary behaviours and dietary intakes among adolescents. *Public Health Nutrition*, 21(6), 1115–1122.
87. Foster, B.J., Shults, J., Zemel, B.S. i Leonard, M.B. (2006). Risk factors for glucocorticoid-induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 21(7), 973-80.
88. Fraser, B.J., Blizzard, .L, Schmidt, M.D., Juonala, M., Dwyer, T., Venn, A.J. i Magnussen C.G. (2018). Childhood cardiorespiratory fitness, muscular fitness and adult measures of glucose homeostasis. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 21(9), 935-940.
89. Freedman, D.S., Kahn, H.S., Mei, Z., Grummer-Strawn, L.M., Dietz, W.H., Srinivasan, S.R. i Berenson, G.S. (2007). Relation of body mass index and waist-to-height ratio to cardiovascular disease risk factors in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86, 33–40.
90. Fryk, E., Olausson, J., Mossberg, K., Strindberg, L., Schmelz, M., Brogren, H., Gan, L.M., Piazza, S., Provenzani, A., Becattini, B., Lind, L., Solinas, G. i Jansson, P.A. (2021). Hyperinsulinemia and insulin resistance in the obese may develop as part of a homeostatic response to elevated free fatty acids: a mechanistic case-control and a population-based cohort study. *EBioMedicine*, 65, 103264.
91. Gaesser, G.A. i Angadi, S.S. (2021). Obesity treatment: weight loss versus increasing fitness and physical activity for reducing health risks. *iScience*, 24(10), 102995.
92. García-Hermoso, A., Ramírez-Vélez, R., García-Alonso, Y., Alonso-Martínez, A.M. i Izquierdo, M. (2020). Association of cardiorespiratory fitness levels during youth with health risk later in life: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 174(10), 952–960.
93. Garnett, S.P., Baur, L.A., Jones, A.M. i Hardy, L.L. (2016). Trends in the prevalence of morbid and severe obesity in Australian children aged 7–15 years, 1985–2012. *PLoS One*, 11, e0154879.

94. Garrido-Miguel, M., Cavero-Redondo, I., Álvarez-Bueno, C., Rodríguez-Artalejo, F., Luis A. Moreno, L.A., Ruiz, J.R., Ahrens, W. i Martínez-Vizcaíno, V. (2019). Prevalence and trends of overweight and obesity in European children from 1999 to 2016: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 173(10), e192430.
95. Gastaldelli, A., Gaggini, M. i DeFronzo, R.A. (2017). Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio metabolism study. *Diabetes*, 66(4), 815-822.
96. Gätjens, I., Schmidt, S.C.E., Plachta-Danielzik, S., Bosity-Westphal, A. i Müller, M.J. (2021). Body composition characteristics of a load-capacity model: age-dependent and sex-specific percentiles in 5- to 17-year-old children. *Obesity Facts*, 14, 593-603.
97. Geer, E.B. i Shen, W. (2009). Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gender Medicine*, 6 (Suppl 1), 60-75.
98. Geiker, N.R.W., Astrup, A., Hjorth, M.F., Sjödin, A., Pijls, L. i Markus, C.R. (2018). Does stress influence sleep patterns, food intake, weight gain, abdominal obesity and weight loss interventions and vice versa? *Obesity Reviews*, 19(1), 81-97.
99. Gonzalez-Freire, M., Scalzo, P., D'Agostino, J., Moore, Z.A., Diaz-Ruiz, A., Fabbri, E., Zane, A., Chen, B., Becker, K.G., Lehrmann, E., Zukley, L., Chia, C.W., Tanaka, T., Coen, P.M., Bernier, M., de Cabo, R. i Ferrucci, L. (2018). Skeletal muscle ex vivo mitochondrial respiration parallels decline in vivo oxidative capacity, cardiorespiratory fitness, and muscle strength: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Cell*, 17, e12725.
100. González-Gil, E.M., Santaliestra-Pasías, A.M., Buck, C., Gracia-Marco, L., Lauria, F., Pala, V., Molnar, D., Veidebaum, T., Iacoviello, L., Tornaritis, M., Eiben, G., Lissner, L., Schwarz, H., Ahrens, W., De Henauw, S., Fraterman, A. i Moreno, L.A. (2022). Improving cardiorespiratory fitness protects against inflammation in children: the IDEFICS study. *Pediatric Research*, 91, 681–689.
101. Goran, M., Fields, D.A., Hunter, G.R., Herd, S.L. i Weinsier, R.L. (2000). Total body fat does not influence maximal aerobic capacity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 24(7), 841-848.
102. Goran, M.I. i Gower, B.A. (2001). Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*, 50(11), 2444-2450.

103. Gralla, M.H., McDonald, S.M., Breneman, C., Beets, M.W. i Moore, J.B. (2019). Associations of objectively measured vigorous physical activity with body composition, cardiorespiratory fitness, and cardiometabolic health in youth: a review. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 13, 61–97.
104. Greenway, F.L. (2015). Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *International Journal of Obesity*, 39(8), 1188-1196.
105. Grøntved, A., Ried-Larsen, M., Ekelund, U., Froberg, K., Brage, S. i Andersen, L.B. (2013). Independent and combined association of muscle strength and cardiorespiratory fitness in youth with insulin resistance and  $\beta$ -cell function in young adulthood: the European Youth Heart Study. *Diabetes Care*, 36(9), 2575-2581.
106. Gupta, S. i Bansal, S. (2020). Does a rise in BMI cause an increased risk of diabetes?: Evidence from India. *PLoS One*, 15(4), e0229716.
107. Guthold, R., Stevens, G.A., Riley, L.M. i Bull, F.C. (2020). Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1.6 million participants. *Lancet. Child and Adolescent Health*, 4(1), 23–35.
108. Gutiérrez-Marín, D., Escribano, J., Closa-Monasterolo, R., Ferré, N., Venables, M., Singh, P., Wells, J.C.K., Muñoz-Hernando, J., Zaragoza-Jordana, M., Gispert-Llauradó, M., Rubio-Torrents, C., Alcázar, M., Núñez-Roig, M., Feliu, A., Basora, J., González-Hidalgo, R., Diéguez, M., Salvadó, O., Pedraza, A. i Luque, V. (2021). Validation of bioelectrical impedance analysis for body composition assessment in children with obesity aged 8-14y. *Clinical Nutrition*, 40(6), P4132-4139.
109. Haapala, E.A., Wiklund, P., Lintu, N., Tompuri, T., Väistö, J., Finni, T., Tarkka, I.M., Kemppainen, T., Barker, A.R., Ekelund, U., Brage, S. i Lakka, T.A. (2020). Cardiorespiratory fitness, physical activity, and insulin resistance in children. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 52(5), 1144-1152.
110. Hamburg, N.M., McMackin, C.J., Huang, A.L., Shenouda, S.M., Widlansky, M.E., Schulz, E., Gokce, N., Ruderman, N.B., Keaney, J.F. Jr. i Vita, J.A. (2007). Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 27(12), 2650-2656.

111. Hansen, D., Marinus, N., Remans, M., Courtois, I., Cools, F., Calsius, J., Massa, G. i Takken, T. (2014). Exercise tolerance in obese vs. lean adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 15(11), 894-904.
112. Hara, M., Saitou, E., Iwata, F., Okada, T. i Harada, K. (2002). Waist-to-height ratio is the best predictor of cardiovascular disease risk factors in Japanese schoolchildren. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 9, 127–132.
113. Haufe, S., Engeli, S., Budziarek, P., Utz, W., Schulz-Menger, J., Hermsdorf, M., Wiesner, S., Otto, C., Haas, V., de Greiff, A., Luft, F.C., Boschmann, M., i Jordan, J. (2010). Cardiorespiratory fitness and insulin sensitivity in overweight or obese subjects may be linked through intrahepatic lipid content. *Diabetes*, 59(7), 1640-1647.
114. Henderson, M., Gray-Donald, K., Mathieu, M.E., Barnett, T.A., Hanley, J.A., O’Loughlin, J., Tremblay, A. i Lambert, M. (2012). How are physical activity, fitness, and sedentary behavior associated with insulin sensitivity in children? *Diabetes Care*, 35,1272–1278.
115. Heymsfield, S.B., Heo, M., Thomas, D. i Pietrobelli A. (2011). Scaling of body composition to height: relevance to height-normalized indexes. *American Journal of Clinical Nutrition*, 93(4), 736-740.
116. Heyward, V.H. (2010). *Advanced Fitness Assessment and Exercise Prescription*. Champaign: *Human Kinetics*.
117. Hirschler, V., Maccallini, G., Karam, C., Gonzalez, C. i Aranda, C. (2009). Are girls more insulin-resistant than boys? *Clinical Biochemistry*, 42(10-11), 1051-1056.
118. Hoffman, R.P., Vicini, P., Sivitz, W.I. i Cobelli, C. (2000). Pubertal adolescent male-female differences in insulin sensitivity and glucose effectiveness determined by the one compartment minimal model. *Pediatric Research*, 48, 384–388.
119. Hogstrom, G., Nordstrom, A. i Nordstrom, P. (2014). High aerobic fitness in late adolescence is associated with a reduced risk of myocardial infarction later in life: a nationwide cohort study in men. *European Heart Journal*, 35, 3133–3140.
120. Horan, M., Gibney, E., Molloy, E. i McAuliffe, F. (2015). Methodologies to assess paediatric adiposity. *Irish Journal of Medical Science*, 184, 53–68.

121. Horesh, A., Tsur, A.M., Bardugo, A. i Twig, G. (2021). Adolescent and childhood obesity and excess morbidity and mortality in young adulthood - a systematic review. *Current Obesity Reports*, 10(3), 301-310.
122. Huang, S. i Czech, M. P. (2007). The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metabolism*, 5(4), 237–252.
123. Huebschmann, A.G., Huxley, R.R., Kohrt, W.M., Zeitler, P., Regensteiner i J.G., Reusch, J.E.B. (2019). Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia*, 62(10), 1761-1772.
124. Huus, K., Akerman, L., Raustorp, A. i Ludvigsson, J. (2016). Physical activity, blood glucose and C-peptide in healthy school-children, a longitudinal study. *PLoS One*, 11(6), e0156401.
125. Iaccarino, G., Franco, D., Sorriento, D., Strisciuglio, T., Barbato, E. i Morisco, C. (2021). Modulation of insulin sensitivity by exercise training: implications for cardiovascular prevention. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 14, 256–270.
126. Ighbariya, A. i Weiss, R. (2017). Insulin resistance, prediabetes, metabolic syndrome: what should every pediatrician know? *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 9 (Suppl 2), 49-57.
127. Jackson, A.S., Stanforth, P.R., Gagnon, J., Rankinen, T., Leon, A.S., Rao, D.C., Skinner, J.S., Bouchard, C. i Wilmore, J.H. (2002). The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: the Heritage Family Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 26, 789-796.
128. Jadhav, R.A., Hazari, A., Monterio, A., Kumar, S. i Maiya, A.G. (2017). Effect of physical activity intervention in prediabetes: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Physical Activity and Health*, 14(9), 745-755.
129. Javed, A., Jumean, M., Murad, M.H., Okorodudu, D., Kumar, S., Somers, V.K., Sochor, O. i Lopez-Jimenez, F. (2015). Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Obesity*, 10(3), 234-244.

130. Jebeile, H., Kelly, A.S, O'Malley, G. i Baur, L.A. (2022). Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes and Endocrinology*, 10(5), 351-365.
131. Jimenez Cruz, A., Bacardi-Gascon, M. i Jones, E. (2007). Extreme obesity among children in Mexico. *Journal of Pediatrics*, 151(3), e12–13.
132. Johansson, L., Brissman, M., Morinder, G., Westerståhl, M. i Marcus, C. (2020). Reference values and secular trends for cardiorespiratory fitness in children and adolescents with obesity. *Acta Paediatrica*, 109(8), 1665-1671.
133. Jukarainen, S., Holst, R., Dalgård, C., Piirilä, P., Lundbom, J., Hakkarainen, A., Lundbom, N., Rissanen, A., Kaprio, J., Kyvik, K.O., Sørensen, T.I.A. i Pietiläinen, K.H. (2017). Cardiorespiratory fitness and adiposity as determinants of metabolic health-pooled analysis of two twin cohorts. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102(5), 1520-1528.
134. Jurakić, D. i Heimer S. (2012). Prevalence of insufficient physical activity in Croatia and in the world. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 63(Suppl 3), 3-12.
135. Kahn, H.S., Imperatore, G. i Cheng, Y.J. (2005). A population-based comparison of BMI percentiles and waist-to-height ratio for identifying cardiovascular risk in youth. *Journal of Pediatrics*, 146(4), 482-488.
136. Kasa-Vubu, J.Z., Lee, C.C., Rosenthal, A., Singer, K. i Halter, J.B. (2005). Cardiovascular fitness and exercise as determinants of insulin resistance in postpubertal adolescent females. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(2), 849-854.
137. Kasović, M., Štefan, L., Neljak, B., Petrić, V. i Knjaz, D. (2021). Reference data for fat mass and fat-free mass measured by bioelectrical impedance in Croatian youth. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(16), 8501.
138. Kelly, A.S., Barlow, S.E., Rao, G., Inge, T.H., Hayman, L.L., Steinberger, J., Urbina, E.M., Ewing, L.J. i Daniels, S.R. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, and Council on Clinical Cardiology. (2013). Severe obesity in children and adolescents: Identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128(15), 1689-1712.

139. Kelsey, M.M., Pyle, L., Hilkin, A., Severn, C.D., Utzschneider, K., Van Pelt, R.E., Nadeau, K.J. i Zeitler, P.S. (2020). The impact of obesity on insulin sensitivity and secretion during pubertal progression: a longitudinal study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105, e2061–2068.
140. Khalil, S.F., Mohktar, M.S. i Ibrahim, F. (2014). The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors*, 14(6), 10895–10928.
141. Khoury, M., Manlhiot, C. i McCrindle, B.W. (2013). Role of the waist/height ratio in the cardiometabolic risk assessment of children classified by body mass index. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(8), 742-751.
142. Kim, J.Y. i Jeon, J.Y. (2020). Role of exercise on insulin sensitivity and beta-cell function: is exercise sufficient for the prevention of youth-onset type 2 diabetes? *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 25(4), 208-216.)
143. Kim, K. i Park, S.M. (2018). Association of muscle mass and fat mass with insulin resistance and the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: a cross-sectional study. *Scientific Reports*, 8(1), 2703.
144. Kim, Y. i Park, H. (2013). Does regular exercise without weight loss reduce insulin resistance in children and adolescents? *International Journal of Endocrinology*, 2013, 402592.
145. Kivimäki, M., Kuosma, E., Ferrie, J.E., Luukkonen, R., Nyberg, S.T., Alfredsson, L., Batty, G.D., Brunner, E.J., Fransson, E., Goldberg, M., Knutsson, A., Koskenvuo, M., Nordin, M., Oksanen, T., Pentti, J., Rugulies, R., Shipley, M.J., Singh-Manoux, A., Steptoe, A., Suominen, S.B., Theorell, T., Vahtera, J., Virtanen, M., Westerholm, P., Westerlund, H., Zins, M., Hamer, M., Bell, J.A., Tabak, A.G. i Jokela, M. (2017). Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Health*, 2(6), e277–285.
146. Klimek, M., Knap, J., Reda, M. i Masternak, M. (2019). Physical activity in prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(9), 1175-1181.



147. Kobayashi, D., Takahashi, O., Deshpande, G.A., Shimbo, T. i Fukui, T. (2012). Association between weight gain, obesity, and sleep duration: a large-scale 3-year cohort study. *Sleep and Breathing*, 16, 829–833.
148. Kostovski, M., Simeonovski, V., Mironska, K., Tasic V. i Gucev, Z. (2018). Metabolic profiles in obese children and adolescents with insulin resistance. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6(3), 511-518.
149. Kourkoumelis, N., Rudic Grujic, V., Grabez, M., Vidic, A., Siksna, I., Lazda, I., Bajić, B., Đurović, D., Spiroski, I., Dimitrovska, M., Rito, A., Mendes, S., Kæstel, P. i Ward, L.C. (2021). New bioelectrical impedance analysis equations for children and adolescents based on the deuterium dilution technique. *Clinical Nutrition*, 44, P402-409.
150. Kreissl, A., Jorda, A., Truschner, K., Skacel, G. i Greber-Platzer, S. (2019). Clinically relevant body composition methods for obese pediatric patients. *BMC Pediatrics*, 19(1), 84.
151. Kumar, S. i Kelly, A.S. (2017). Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(2), 251-265.
152. Kumar, B., Robinson, R. i Till, S. (2015). Physical activity and health in adolescence. *Clinical medicine (London, England)*, 15(3), 267–272.
153. Kuriyan R. (2018). Body composition techniques. *Indian Journal of Medical Research*, 148(5), 648–658.
154. Kwok, K.H., Lam, K.S. i Xu, A. (2016). Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications. *Experimental and Molecular Medicine*, 48(3), e215.
155. Lane, A, Harrison, M. i Murphy, N.M. (2013). Screen time increases risk of overweight and obesity in active and inactive 9-year-old Irish children: a cross sectional analysis. *Journal of Physical Activity and Health*, 11(5), 985-991.
156. Lang, J.J., Tremblay, M.S., Léger, L., Olds, T. i Tomkinson, G.R. (2018). International variability in 20 m shuttle run performance in children and youth: who are the fittest from a 50-country comparison? A systematic literature review with pooling of aggregate results. *British Journal of Sports Medicine*, 52, 276.

157. Lazzer, S., Boirie, Y., Bitar, A., Petit, I., Meyer, M. i Vermorel, M. (2005). Relationship between percentage of VO<sub>2</sub>max and type of physical activity in obese and non-obese adolescents. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 45, 13-19.
158. Lee, S., Bacha, F., Gungor, N. i Arslanian, S. (2006). Cardiorespiratory fitness in youth: relationship to insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function. *Obesity*, 14(9), 1579-1585.
159. Lee, S., Kuk, J.L., Hannon, T.S. i Arslanian, S.A. (2008). Race and gender differences in the relationships between anthropometrics and abdominal fat in youth. *Obesity*, 16(5), 1066-1071.
160. Lee, S., Kuk, J.L., Katzmarzyk, P.T., Blair, S.N., Church, T.S. i Ross, R. (2005). Cardiorespiratory fitness attenuates metabolic risk independent of abdominal subcutaneous and visceral fat in men. *Diabetes Care*, 28(4), 895-901.
161. Lee, J.M., Okumura, M.J., Davis, M.M., Herman, W.H. i Gurney, J.G. (2006). Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care*, 29 (11), 2427–2432.
162. Lee, S., Pooni, R., Arslanian, S., Han, M. i Kuk, J.L. (2021). Separate and combined relationships for cardiorespiratory fitness and muscular strength with visceral fat and insulin sensitivity in adolescents with obesity. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 46(8), 945-951.
163. Lee, H.J., Shim, Y.S., Yoon, J.S., Jeong, H.R., Kang, M.J. i Hwang, I.T. (2021). Distribution of waist-to-height ratio and cardiometabolic risk in children and adolescents: a population-based study. *Scientific Reports*, 11(1), 9524.
164. Lee, M.J., Wu, Y. i Fried, S.K. (2013). Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(1), 1–11.
165. Lemos, T. i Gallagher, D. (2017). Current body composition measurement techniques. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 24(5), 310–314.
166. Leong, K., Jayasinghe, T.N., Wilson, B.C., Derraik, J., Albert, B.B., Chiavaroli, V., Svirskis, D.M., Beck, K.L., Conlon, C.A., Jiang, Y., Schierding, W., Vatanen, T., Holland, D.J., O'Sullivan, J.M. i Cutfield, W.S. (2020). High prevalence of undiagnosed comorbidities among adolescents with obesity. *Scientific Reports*, 10(1), 20101.

167. Li, W., Liu, Q., Deng, X., Chen, Y., Liu, S. i Story, M. (2017). Association between obesity and puberty timing: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(10), 1266.
168. Li, L., Zhang, S., Huang, Y. i Chen, K. (2017). Sleep duration and obesity in children: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 53(4), 378-385.
169. Liberali, R., Kupek, E. i Assis, M.A.A. (2020). Dietary patterns and childhood obesity risk: a systematic review. *Childhood Obesity*, 16(2), 70-85.
170. Lim, S.M., Choi, D.P., Rhee, Y. i Kim, H.C. (2015). Association between obesity indices and insulin resistance among healthy Korean adolescents: the JS High School Study. *PLoS One*, 10(5), e0125238.
171. Linder, N., Schaudinn, A., Garnov, N., Blüher, M., Dietrich, A., Schütz, T., Lehmann, S., Retschlag, U., Karlas, T., Kahn, T. i Busse, H. (2016). Age and gender specific estimation of visceral adipose tissue amounts from radiological images in morbidly obese patients. *Scientific Reports*, 6, 22261.
172. Litt, D.M., Iannotti, R.J. i Wang, J. (2011). Motivations for adolescent physical activity. *Journal of Physical Activity and Health*, 8(2), 220-226.
173. Lobstein, T. i Brinsden, H. (2019). *Atlas of childhood obesity*. London: World Obesity Federation.
174. López-Fernández, J., López-Valenciano, A., Mayo, X., Liguori, G., Lamb, M.A., Copeland, R.J. i Jiménez, A. (2021). No changes in adolescent's sedentary behaviour across Europe between 2002 and 2017. *BMC Public Health*, 21(1), 784.
175. Lubans, D., Richards, J., Hillman, C., Faulkner, G., Beauchamp, M., Nilsson, M., Kelly, P., Smith, J., Raine, L. i Biddle, S. (2016). Physical activity for cognitive and mental health in youth: a systematic review of mechanisms. *Pediatrics*, 138(3), e20161642.
176. Maciejczyk, M., Więcek, M., Szymura, J., Szyguła, Z., Wiecha, S. i Cempla J. (2014). The influence of increased body fat or lean body mass on aerobic performance. *PLoS One*, 9(4), e95797.

177. Machann, J., Stefan, N., Wagner, R., Fritsche, A., Bell, J.D., Witcher, B., Häring, H.U., Birkenfeld, A.L., Nikolaou, K., Schick, F. i Thomas, E.L. (2020). Normalized indices derived from visceral adipose mass assessed by magnetic resonance imaging and their correlation with markers for insulin resistance and prediabetes. *Nutrients*, 12(7), 2064.
178. MacLean, P.S., Higgins, J.A., Giles, E.D., Sherk, V.D. i Jackman, M.R. (2015). The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obesity Reviews*, 16 (Suppl 1), 45-54.
179. Maggio, A.B., Bou Puigdefabregas, J.W., Schwitzgebel, V.M., Chamay-Weber, C., Beghetti, M. i Farpour-Lambert, N.J. (2015). Insulin secretion response during oral glucose tolerance test is related to low cardiorespiratory fitness in obese adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 28(5-6), 539-544.
180. Mahumud, R.A., Sahle, B.W., Owusu-Addo, E., Chen, W., Morton, R.L. i Renzaho, A.M.N. (2021). Association of dietary intake, physical activity, and sedentary behaviours with overweight and obesity among 282,213 adolescents in 89 low and middle income to high-income countries. *International Journal of Obesity*, 45(11), 2404-2418.
181. Maislin, G., Ahmed, M.M., Gooneratne, N., Thorne-Fitzgerald, M., Kim, C., Teff, K., Arnardottir, E.S., Benediktsdottir, B., Einarsdottir, H., Juliusson, S., Pack, A.I., Gislason, T. i Schwab, R.J. (2012). Single slice vs. volumetric MR assessment of visceral adipose tissue: reliability and validity among the overweight and obese. *Obesity*, 20(10), 2124-2132.
182. Maislin, G., Ahmed, M.M., Gooneratne, N., Thorne-Fitzgerald, M., Kim, C., Teff, K., Arnardottir, E.S., Benediktsdottir, B., Einarsdottir, H., Juliusson, S., Pack, A.I., Gislason, T., Marunowski, K., Świętoń, D., Bzyl, W., Grzywińska, M., Kaszubowski, M., Bandosz, P., Khrichenko, D. i Piskunowicz, M. (2021). MRI-derived subcutaneous and visceral adipose tissue reference values for children aged 6 to under 18 years. *Frontiers in Nutrition*, 8, 757274.
183. Marinov, B., Kostianev, S. i Turnovska, T. (2002). Ventilatory efficiency and rate of perceived exertion in obese and non-obese children performing standardized exercise. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 22(4), 254-260.

184. Marinus, N., Bervoets, L., Massa, G., Verboven, K., Stevens, A., Takken, T. i Hansen, D. (2017). Altered gas-exchange at peak exercise in obese adolescents: implications for verification of effort during cardiopulmonary exercise testing. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 57(12), 1687-1694.
185. Martinez, K.E., Tucker, L.A., Bailey, B.W. i LeCheminant, J.D. (2017). Expanded normal weight obesity and insulin resistance in US adults of the National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 9502643.
186. Marunowski, K., Świętoń, D., Bzyl, W., Grzywińska, M., Kaszubowski, M., Bandosz, P., Khrichenko, D. i Piskunowicz, M. (2021). MRI-derived subcutaneous and visceral adipose tissue reference values for children aged 6 to under 18 years. *Frontiers in Nutrition*, 8, 757274.
187. Marwitz, S.E., Gaines, M.V., Brady, S.M., Mi, S.J., Broadney, M.M., Yanovski, S.Z., Hubbard, V.S. i Yanovski, J.A. (2020). Cross-sectional and longitudinal examination of insulin sensitivity and secretion across puberty among non-Hispanic black and white children. *Endocrinology and Metabolism*, 35(4), 847-857.
188. Matsuda, M. i DeFronzo, R.A. (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, 22, 1462–1470.
189. Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F. i Turner, R.C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28, 412–419.
190. Mayer-Davis, E.J., Kahkoska, A.R., Jefferies, C., Dabelea, D., Balde, N., Gong, C.X., Aschner, P. i Craig, M.E. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 19 (Suppl 27), 7-19.
191. McCarthy, H.D., Cole, T.J., Fry, T., Jebb, S.A. i Prentice, A.M. (2006). Body fat reference curves for children. *International Journal of Obesity*, 30(4), 598–602.
192. McLaughlin, T., Ackerman, S.E., Shen, L. i Engleman, E. (2017). Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 5–13.

193. McManus, A.M. i Mellecker, R.R. (2012). Physical activity and obese children. *Journal of Sport and Health Science*, 1(3), 141-148.
194. McMurray, R.G., Hosick, P.A. i Bugge, A. (2011). Importance of proper scaling of aerobic power when relating to cardiometabolic risk factors in children. *Annals of Human Biology*, 38, 647–654.
195. Medrano, M., Arenaza, L., Migueles, J.H., Rodríguez-Vigil, B., Ruiz, J.R. i Labayen, I. (2020). Associations of physical activity and fitness with hepatic steatosis, liver enzymes, and insulin resistance in children with overweight/obesity. *Pediatric Diabetes*, 21(4), 565-574.
196. Medrano, M., Cadenas-Sánchez, C., Oses, M., Villanueva, A., Cabeza, R., Idoate, F., Sanz, A., Rodríguez-Vigil, B., Ortega, F.B., Ruiz, J.R. i Labayen, I. (2022). Associations of fitness and physical activity with specific abdominal fat depots in children with overweight/obesity. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 32(1), 211-222.
197. Mehta, H.R. (2021). A study on the ethical issues with respect to marketing of fast foods. *International Journal for Research in Engineering Application and Management*, 7(2), 388-391.
198. Mehta, S.K. (2015). Waist circumference to height ratio in children and adolescents. *Clinical Pediatrics*, 54(7), 652-658.
199. Menke, A., Casagrande, S. i Cowie, C.C. (2016). Prevalence of diabetes in adolescents aged 12 to 19 years in the United States, 2005–2014. *JAMA*, 316(3), 344–345.
200. Mericq, V., Martinez-Aguayo, A., Uauy, R., Iñiguez, G., Van der Steen, M. i Hokken-Koelega, A. (2017). Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13(1), 50-62.
201. Mijat, I., Sorić, M., Štalić, Z., Mikulić, P. i Mišigoj Duraković, M. (2016). Slaganje zračne pletizmografije, mjerenja kožnih nabora i bioelektrične impedancije u procjeni sastava tijela veslača natjecatelja. *Hrvatski športskomedicinski vjesnik*, 31(1), 17-21.
202. Miller, A.L., Lumeng, J.C. i LeBourgeois, M.K. (2015). Sleep patterns and obesity in childhood. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 22(1), 41–47.

203. Mišigoj-Duraković, M. (2018). *Tjelesno vježbanje i zdravlje*. Zagreb: Znanje.
204. Mišigoj-Duraković, M., Sorić M. i Duraković, Z. (2014). Antropometrija u procjeni kardio-metaboličkog rizika. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 65, 19-27.
205. Mitchell, J.A., Rodriguez, D., Schmitz, K.H. i Audrain-McGovern, J. (2013). Greater screen time is associated with adolescent obesity: a longitudinal study of the BMI distribution from ages 14 to 18. *Obesity (Silver Spring)*, 21(3), 572-575.
206. Mohlke, K.L. i Boehnke, M. (2015). Recent advances in understanding the genetic architecture of type 2 diabetes. *Human Molecular Genetics*, 24(R1), R85–92.
207. Mokha, J.S., Srinivasan, S.R., Dasmahapatra, P., Fernandez, C., Chen, W., Xu, J. i Berenson, G.S. (2010). Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatrics*, 10, 73.
208. Moran, A., Jacobs, D.R., Steinberger, J., Hong, C.P., Prineas, R., Luepker, R. i Sinaiko, A.R. (1999). Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*, 48(10), 2039-2044.
209. Morinder, G., Larsson, U.E., Norgren, S. i Marcus, C. (2009). Insulin sensitivity, VO<sub>2</sub>max and body composition in severely obese Swedish children and adolescents. *Acta Paediatrica*, 98(1), 132-138 .
210. Morrison, S.A., Sember, V., Leskošek, B., Kovac, M., Jurak, G. i Starc, G. (2021). Assessment of secular trends and health risk in pediatric cardiorespiratory fitness from the Republic of Slovenia. *Frontiers in Physiology*, 12, 644781.
211. Musić Milanović, S., Lang Morović, M. i Križan, H. (2021). Europska inicijativa praćenja debljine u djece, Hrvatska 2018./2019. (CroCOSI). Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo.
212. Nam, H.K. i Lee, K.H. (2018). Small for gestational age and obesity: epidemiology and general risks. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 23(1), 9–13.
213. Nambiar, S., Hughes, I. i Davies, P.S.W. (2010). Developing waist-to-height ratio cut-offs to define overweight and obesity in children and adolescents. *Public Health Nutrition*, 13(10), 1566 – 1574.

214. Naylor, M., Chernofsky, A., Spartano, N.L., Tanguay, M., Blodgett, J.B., Murthy, V.L., Malhotra, R., Houstis, N.E., Velagaleti, R.S., Murabito, J.M., Larson, M.G., Vasan, R.S., Shah, R.V. i Lewis, G.D. (2021). Physical activity and fitness in the community: the Framingham Heart Study. *European Heart Journal*, 42(44), 4565–4575.
215. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2017.) Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*, 390(10113), 2627-2642.
216. Nemeth, B.A., Carrel, A.L., Eickhoff, J., Clark, R.R., Peterson, S.E. i Allen, D.B. (2009). Submaximal treadmill test predicts VO<sub>2</sub>max in overweight children. *The Journal of Pediatrics*, 154, 677-681.
217. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults (US). (1998). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. National Institutes of Health. *Obesity Research*, 6 (Suppl 2), 51S-209S.
218. Nightingale, C.M., Rudnicka, A.R., Kerry-Barnard, S.R., Donin, A.S., Brage, S., Westgate, K.L., Ekelund, U., Cook, D.G., Owen, C.G. i Whincup, P.H. (2018). The contribution of physical fitness to individual and ethnic differences in risk markers for type 2 diabetes in children: The Child Heart and Health Study in England (CHASE). *Pediatric Diabetes*, 19(4), 603-610.
219. Nittala, A., Ghosh, S., Stefanovski, D., Bergman, R. i Wang, X. (2006). Dimensional analysis of MINMOD leads to definition of the disposition index of glucose regulation and improved simulation algorithm. *BioMedical Engineering OnLine*, 5, 44. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/1475-925X-5-44> [23. travnja 2022.]
220. Noakes T.D. (2018). So what comes first: the obesity or the insulin resistance? And which is more important? *Clinical Chemistry*, 64(1), 7–9.
221. Noonan, V. i Dean, E. (2000). Submaximal exercise testing: clinical application and interpretation. *Physical Therapy*, 80(8), 782-807.
222. Norman, A.C., Drinkard, B., McDuffie, J.R., Ghorbani, S., Yanoff, L.B. i Yanovski, J.A. (2005). Influence of excess adiposity on exercise fitness and performance in overweight children and adolescents. *Pediatrics*, 115(6), e690-696.



223. Nyambuya, T.M., Dlodla, P.V., Mxinwa V. i Nkambule B.B. (2019). Obesity-induced inflammation and insulin resistance: a mini-review on T-cells. *Metabolism Open*, 3, 100015.
224. Nyström, C.D., Henriksson, P., Martínez-Vizcaíno, V., Medrano, M., Cadenas-Sanchez, C., Arias-Palencia, N.M., Löf, M., Ruiz, J.R., Labayen, I., Sánchez-López, M. i Ortega, F.B. (2017). Does cardiorespiratory fitness attenuate the adverse effects of severe/morbid obesity on cardiometabolic risk and insulin resistance in children? A pooled analysis. *Diabetes Care*, 40(11), 1580-1587.
225. O'Connor, M., Ryan, J. i Foley, S. (2015). Best single-slice location to measure visceral adipose tissue on paediatric CT scans and the relationship between anthropometric measurements, gender and VAT volume in children. *British Journal of Radiology*, 88(1054), 20140711.
226. Olds, T.S., Ferrar, K.E., Schranz, N.K. i Maher CA. (2011). Obese adolescents are less active than their normal-weight peers, but wherein lies the difference? *Journal of Adolescent Health*, 48(2), 189-195.
227. Ortega, F.B., Lee, D.C., Katzmarzyk, P.T., Ruiz, J.R., Sui, X., Church, T.S. i Blair, S.N. (2013). The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *European Heart Journal*, 34, 389–397.
228. Pandita, A., Sharma, D., Pandita, D., Pawar, S., Tariq, M. i Kaul, A. (2016). Childhood obesity: prevention is better than cure. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 9, 83–89.
229. Park, S.E., Park, C.Y. i Sweeney, G. (2015). Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 52(4), 180-90.
230. Park, Y.J. i Woo, M. (2019). Pancreatic  $\beta$  cells: gatekeepers of type 2 diabetes. *Journal of Cell Biology*, 218(4), 1094–1095.
231. Pate, R.R., Wang, C.Y., Dowda, M., Farrell, S.W. i O'Neill, J.R. (2006). Cardiorespiratory fitness levels among US youth 12 to 19 years of age: findings from the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 160, 1005–1012.

232. Pedersen, B.K. i Saltin, B. (2015). Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 25, 1-72.
233. Pedicelli, S., Fintini, D., Ravà, L., Inzaghi, E., Deodati, A., Spreghini, M.R., Bizzarri, C., Mariani, M., Cianfarani, S., Cappa, M. i Manco, M. (2022). Prevalence of prediabetes in children and adolescents by class of obesity. *Pediatric Obesity*, 17(7), e12900.
234. Pepera, G., Hadjiandrea, S., Iliadis, I., Sandercock, G.R.H. i Batalik, L. (2022). Associations between cardiorespiratory fitness, fatness, hemodynamic characteristics, and sedentary behaviour in primary school-aged children. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 14(1), 16.
235. Perreault, L. i Færch, K. (2014). Approaching pre-diabetes. *Journal of Diabetic Complications*, 28(2), 226-33.
236. Peršun, J. (2021). Povezanost znanja o prehrani s prehrambenim navikama i stupnjem uhranjenosti hrvatskih adolescenata. *Doktorska disertacija*, Kineziološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu.
237. Petersen, M.C. i Shulman, G.I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133-2223.
238. Petrovics, P., Sandor, B., Palfi, A., Szekeres, Z., Atlasz, T., Toth, K. i Szabados, E. (2020). Association between obesity and overweight and cardiorespiratory and muscle performance in adolescents. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(1), 134.
239. Pietiläinen, K.H., Kaprio, J., Borg, P., Plasqui, G., Yki-Järvinen, H., Kujala, U.M., Rose, R.J., Westerterp, K.R. i Rissanen, A. (2008). Physical inactivity and obesity: a vicious circle. *Obesity*, 16(2), 409–414.
240. Pinhas-Hamiel, O., Hamiel, U., Bendor, C.D., Bardugo, A., Twig, G. i Cukierman-Yaffe, T. (2022). The global spread of severe obesity in toddlers, children, and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Facts*, 15(2), 118-134.
241. Plasqui, G. i Westerterp K.R. (2007). Physical activity and insulin resistance. *Current Nutrition and Food Science*, 3(2), 157-160.

242. Pulgaron, E.R. i Delamater, A.M. (2014). Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Current Diabetes Reports*, 14(8), 508.
243. Qureshi, K., Clements, R.H., Saeed, F. i Abrams, G.A. (2010). Comparative evaluation of whole body and hepatic insulin resistance using indices from oral glucose tolerance test in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Obesity*, 2010, 741521.
244. Raghuvver, G., Hartz, J., Lubans, D.R., Takken T., Wiltz J.L., Mietus-Snyder M., Perak A.M., Baker-Smith C., Pietris N. i Edwards N.M.; American Heart Association Young Hearts Athero, Hypertension and Obesity in the Young Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young. (2020). Cardiorespiratory fitness in youth: an important marker of health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 142(7), e101-e118.
245. Ramos, J.S., Dalleck, L.C., Borrani, F., Fassett, R.G. i Coombes, J.S. (2017). Cardiorespiratory fitness is positively associated with increased pancreatic beta cell function independent of fatness in individuals with the metabolic syndrome: Fitness versus fatness. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 20(1), 45-49.
246. Reaven, G.M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595–1607.
247. Reaven, G.M. (1995). Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiological Reviews*, 75, 473–486.
248. Reinehr, T. (2013). Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World Journal of Diabetes*, 4(6), 270-281.
249. Roberts, C.K., Hevener, A.L. i Barnard, R.J. (2013). Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 1-58.
250. Robinson, T.N., Banda, J.A., Hale, L., Lu, A.S., Fleming-Milici, F., Calvert, S.L. i Wartella, E. (2017). Screen media exposure and obesity in children and adolescents. *Pediatrics*, 140(Suppl 2), S97-S101.
251. Rohde, K., Keller, M., la Cour Poulsen, L., Blüher, M., Kovacs, P. i Böttcher, Y. (2019). Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*, 92, 37-50.

252. Ros Pérez, M. i Medina-Gómez G. (2011). Obesity, adipogenesis and insulin resistance. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, 58(7), 360-369.
253. Ross, R., Blair, S.N., Arena, R., Church, T.S., Després, J.P., Franklin, B.A., Haskell, W.L., Kaminsky, L.A., Levine, B.D., Lavie, C.J., Myers, J., Niebauer, J., Sallis, R., Sawada, S.S., Sui, X. i Wisløff, U.; American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Stroke Council. (2016). Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 134(24), e653-e699.
254. Rowland, T.W. (1996). *Developmental Exercise Physiology*. Champaign: Human Kinetics.
255. Rowland, T.W., Unnithan, V., Fernhall, B., Baynard, T. i Lange, C. (2002). Left ventricular response to dynamic exercise in young cyclists. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34, 637–642.
256. Ruiz, J.R., Cavero-Redondo, I., Ortega, F.B., Welk, G.J., Andersen, L.B. i Martínez-Vizcaino, V. (2016). Cardiorespiratory fitness cut points to avoid cardiovascular disease risk in children and adolescents; what level of fitness should raise a red flag? A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 50, 1451–1458.
257. Ruiz, J.R., Ortega, F.B., Rizzo, N.S., Villa, I., Wennlöf, A., Oja, L. i Sjöström, M. (2007). High cardiovascular fitness is associated with low metabolic risk score in children: the European Youth Heart Study. *Pediatric Research*, 61, 350–355.
258. Ruiz, J.R., Rizzo, N.S., Hurtig-Wennlöf, A., Ortega, F.B., Wärnberg, J. i Sjöström, M. (2006). Relations of total physical activity and intensity to fitness and fatness in children: the European Youth Heart Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84, 299–303.
259. Rush, E. i Simmons, D. (2014). Physical activity in children: prevention of obesity and type 2 diabetes. *Medicine and Sport Science*, 60, 113-121.

260. Sabag, A., Keating, S.E., Way, K.L., Sultana, R.N., Lanting, S.M., Twigg, S.M. i Johnson, N.A. (2021). The association between cardiorespiratory fitness, liver fat and insulin resistance in adults with or without type 2 diabetes: a cross-sectional analysis. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 13(1), 40.
261. Sahoo, K., Sahoo, B., Choudhury, A.K., Sofi, N.Y., Kumar, R. i Bhadoria, A.S. (2015). Childhood obesity: causes and consequences. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 4(2), 187–192.
262. Saisho Y. (2015).  $\beta$ -cell dysfunction: its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*, 6(1), 109–124.
263. Saleh, M., Kim, J.Y., March, C., Gebara, N. i Arslanian, S. (2022). Youth prediabetes and type 2 diabetes: risk factors and prevalence of dysglycaemia. *Pediatric Obesity*, 17(1), e12841.
264. Santana, C.C.A., Azevedo, L.B., Cattuzzo, M.T., Hill, J.O., Andrade, L.P. i Prado, W.L. (2017). Physical fitness and academic performance in youth: A systematic review. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 27, 579–603.
265. Santos, R., Mota, J., Okely, A.D., Pratt, M., Moreira, C., Coelho-e-Silva, M.J., Vale, S. i Sardinha, L.B. (2014). The independent associations of sedentary behaviour and physical activity on cardiorespiratory fitness. *British Journal of Sports Medicine*, 48, 1508–1512.
266. Sasayama, K., Ochi, E. i Adachi, M. (2015). Importance of both fatness and aerobic fitness on metabolic syndrome risk in Japanese children. *PLoS One*, 10(5):e0127400.
267. Sardinha, L.B., Santos, D.A., Silva, A.M., Grøntved, A., Andersen, L.B. i Ekelund, U. (2016). A comparison between BMI, waist circumference, and waist-to-height ratio for identifying cardio-metabolic risk in children and adolescents. *PloS One*, 11(2), e0149351.
268. Savva, S.C., Tornaritis, M., Savva, M.E., Kourides, Y., Panagi, A., Silikiotou, N., Georgiou, C. i Kafatos, A. (2000). Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 24, 1453–1458.
269. Sawyer, S.M., Azzopardi, P.S., Wickremarathne, D. i Patton, G.C. (2018). The age of adolescence. *The Lancet. Child and Adolescent Health*, 2(3), 223–228.

270. Sbaraini, M., Vogt Cureau, F., Sparrenberger, K., Heiden Telo, G., Caetano Kuschnir, M.C., Souza Oliveira, J., Sa Leal, V., Vergetti Bloch, K. i Schaan B.D. (2020). Severity of obesity is associated with worse cardiometabolic risk profile in adolescents: findings from a Brazilian national study (ERICA). *Nutrition*, 75-76, 110758.
271. Schnurr, T.M., Gjesing, A.P., Sandholt, C.H., Jonsson, A., Mahendran, Y., Have, C.T., Ekstrøm, C.T., Bjerregaard, A.L., Brage, S., Witte, D.R., Jørgensen, M.E., Aadahl, M., Thuesen, B.H., Linneberg, A., Eiberg, H., Pedersen, O., Grarup, N., Kilpeläinen, T.O. i Hansen, T. (2016). Genetic correlation between body fat percentage and cardiorespiratory fitness suggests common genetic etiology. *PLoS One*, 11(11), e0166738.
272. Schroeder, K., Schuler, B.R., Kobulsky, J.M. i Sarwer, D.B. (2021). The association between adverse childhood experiences and childhood obesity: a systematic review. *Obesity Reviews*, 22(7), e13204.
273. Schwartz, B., Jacobs, D.R. Jr, Moran, A., Steinberger, J., Hong, C.P. i Sinaiko, A.R. (2008). Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care*, 31(4), 783-788.
274. Sember, V., Jurak, G., Kovač, M., Đurić, S. i Starc, G. (2020). Decline of physical activity in early adolescence: A 3-year cohort study. *PLoS One*, 5(3), e0229305.
275. Shah, A.S. i Nadeau, K.J. (2020). The changing face of paediatric diabetes. *Diabetologia*, 63(4), 683–691.
276. Shaibi, G.Q., Ball, G.D. i Goran, M.I. (2006). Aerobic fitness among Caucasian, African-American, and Latino youth. *Ethnicity and Disease*, 16, 120–125.
277. Shaibi, G.Q., Roberts, C.K. i Goran, M.I. (2008). Exercise and insulin resistance in youth. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 36(1), 5-11.
278. Shikany, J.M., Jacobs, D.R., Lewis, C.E., Steffen, L.M., Sternfeld, B., Carnethon, M.R. i Richman, J.S. (2013). Associations between food groups, dietary patterns, and cardiorespiratory fitness in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98, 1402–1409.

279. Shriver, L.H., Dollar, J.M., Calkins, S.D., Keane, S.P., Shanahan, L. i Wideman, L. (2020). Emotional eating in adolescence: effects of emotion regulation, weight status and negative body image. *Nutrients*, 13(1), 79.
280. Shulman G. (2014). Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *New England Journal of Medicine*, 371(23), 2237-2238.
281. Shypailo R.J. i Wong, W.W. (2020). Fat and fat-free mass index references in children and young adults: assessments along racial and ethnic lines. *American Journal of Clinical Nutrition*, 112, 566–575.
282. Silva, D.R., Ribeiro, A.S., Pavão, F.H., Ronque, E.R., Avelar, A., Silva, A.M. i Cyrino, E.S. (2013). Validity of the methods to assess body fat in children and adolescents using multi-compartment models as the reference method: a systematic review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59(5), 475-486.
283. Sjaarda, L.G., Bacha, F., Lee, S., Tfayli, H., Andreatta, E. i Arslanian S. (2012). Oral disposition index in obese youth from normal to prediabetes to diabetes: relationship to clamp disposition index. *Journal of Pediatrics*, 161(1), 51-57.
284. Skinner, A.C., Perrin, E.M., Moss, L.A. i Skelton, J.A. (2015). Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *New England Journal of Medicine*, 373(14), 1307-1317.
285. Skinner, A.C. i Skelton, J.A. (2014). Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999-2012. *JAMA Pediatrics*, 168(6), 561-566.
286. Skrede, T., Stavnsbo, M., Aadland, E., Aadland, K.N., Anderssen, S.A., Resaland, G.K. i Ekelund, U. (2017). Moderate-to-vigorous physical activity, but not sedentary time, predicts changes in cardiometabolic risk factors in 10-y-old children: the Active Smarter Kids Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 105(6):1391–1398.
287. Solomon, T.P., Malin, S.K., Karstoft, K., Knudsen, S.H., Haus, J.M., Laye, M.J. i Kirwan, J.P. (2015). Association between cardiorespiratory fitness and the determinants of glycemic control across the entire glucose tolerance continuum. *Diabetes Care*, 38(5), 921–929.

288. Soriano-Maldonado, A., Aparicio, V.A., Félix-Redondo, F.J. i Fernández-Bergés, D. (2016). Severity of obesity and cardiometabolic risk factors in adults: sex differences and role of physical activity. The HERMEX study. *International Journal of Cardiology*, 223, 352-359.
289. Sorić, M. (2012). Postojanost tjelesne aktivnosti i kardiorespiratorne sposobnosti od djetinjstva do odrasle dobi. *Paediatrica Croatica*, 56, 349-353.
290. Sorić, M., Jembrek Gostović, M., Gostović, M., Hočvar, M. i Mišigoj-Duraković, M. (2014). Tracking of BMI, fatness and cardiorespiratory fitness from adolescence to middle adulthood: the Zagreb Growth and Development Longitudinal Study. *Annals of Human Biology*, 41(3), 238–243.
291. Spinelli, A., Buoncristiano, M., Kovacs, V.A., Yngve, A., Spiroski, I., Obreja, G., Starc, G., Pérez, N., Rito, A. I., Kunešová, M., Sant'Angelo, V.F., Meisfjord, J., Bergh, I.H., Kelleher, C., Yardim, N., Pudule, I., Petrauskiene, A., Duleva, V., Sjöberg, A., Gualtieri, A., Hassapidou, M., Hyska, J., Burazeri, G., Huidumac Petrescu, C., Heinen, M., Takacs, H., Zamrazilová, H., Bagci Bosi, T., Sacchini, E., Pagkalos, I., Cucu, A., Nardone, P., Gately, P., Williams, A.J. i Breda, J. (2019). Prevalence of severe obesity among primary school children in 21 European countries. *Obesity Facts*, 12(2), 244–258.
292. Srikanthan, P. i Karlamangla, A.S. (2011). Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(9), 2898-2903.
293. Stanford, F.C. i Kyle, T.K. (2018). Respectful language and care in childhood obesity. *JAMA Pediatrics*, 172(11), 1001–1002.
294. Steene-Johannessen, J., Hansen, B.H., Dalene, K.E., Kalle, E., Northstone, K., Møller, N.C., Grøntved, A., Wedderkopp, N., Kriemler, S., Page, A.S., Puder, J.J., Reilly, J.J., Sardinha, L.B., van Sluijs, E.M.F., Andersen, L.B., van der Ploeg, H., Ahrens, W., Flexeder, C., Standl, M, Schulz, H., Moreno, L.A., De Henauw, S., Michels, N., Cardon, G., Ortega, F.B., Ruiz, J., Aznar, S., Fogelholm, M., Decelis, A., Grønholt Olesen, L., Hjorth, M.F., Santos, R., Vale, S., Christiansen, L.B., Jago, R., Basterfield, L, Owen, C.G., Nightingale, C.M., Eiben, G., Polito, A., Lauria, F., Vanhelst, J., Hadjigeorgiou, C., Konstabel, K., Molnár, D., Sprengeler, O., Manios, Y., Harro, J., Kafatos, A., Anderssen,



- S.A. i Ekelund, U. On behalf of the Determinants of Diet and Physical Activity knowledge hub (DEDIPAC); International Children's Accelerometry Database (ICAD) Collaborators, IDEFICS Consortium and HELENA Consortium. (2020). Variations in accelerometry measured physical activity and sedentary time across Europe – harmonized analyses of 47,497 children and adolescents. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 17(1), 38.
295. Sumithran, P., Prendergast, L.A., Delbridge, E., Purcell, K., Shulkes, A., Kriketos, A. i Proietto, J. (2012). Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 67(2), 91-92.
296. Sun, J., Lv, H., Zhang, M., Li, M., Zhao, L., Zeng, N., Liu, Y., Wei, X., Chen, Q., Ren, P., Liu, Y., Zhang, P., Yang, Z., Zhang, Z. i Wang, Z. (2021). The appropriateness criteria of abdominal fat measurement at the level of the L1-L2 intervertebral disc in patients with obesity. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 784056.
297. Šimunović, M., Božić, J., Milić, L., Unić, I. i Škrabić, V. (2016). The prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in obese children and adolescents in Dalmatia: a hospital based study. *International Journal of Endocrinology*, 2016, 1823561.
298. Škovran, M., Cigrovski, V., Čuljak, K., Bon, I. i Očić, M. (2020). Razina tjelesne aktivnosti i dnevno sjedenje: čimbenici sedentarnog načina života kod mladih. *Hrvatski športskomedicinski vjesnik*, 35(1-2), 74-80.
299. Taylor, R. (2012). Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*, 61(4), 778–779.
300. Thivel, D. i Aucouturier, J. (2015). Cardiorespiratory fitness evaluation in obese youth. *ECOG Free Obesity eBook*. Dostupno na: <http://ebook.ecog-obesity.eu/chapter-energy-expenditure-physical-activity/cardiorespiratory-fitness-evaluation-obese-youth>. [02. lipnja 2022.]
301. Thomas, A.S., Greene, L.F., Ard, J.D., Oster, R.A., Darnell, B.E. i Gower, B.A. (2009). Physical activity may facilitate diabetes prevention in adolescents. *Diabetes Care*, 32(1), 9-13.
302. Tomiyama, A.J. (2019). Stress and obesity. *Annual Review of Psychology*, 70, 703-718.

303. Tomkinson, G.R., Carver, K.D., Atkinson, F., Daniell, N.D., Lewis, L.K., Fitzgerald, J.S., Lang, J.J. i Ortega, F.B. (2018). European normative values for physical fitness in children and adolescents aged 9-17 years: results from 2 779 165 Eurofit performances representing 30 countries. *British Journal of Sports Medicine*, 52(22), 1445-14563.
304. Tomkinson, G.R., Lang, J.J. i Tremblay, M.S. (2019). Temporal trends in the cardiorespiratory fitness of children and adolescents representing 19 high-income and upper middle-income countries between 1981 and 2014. *British Journal of Sports Medicine*, 53, 478–486.
305. Toomey, C., Cremona, A., Hughes, K., Norton, C. i Jakeman, P. (2015). A review of body composition measurement in the assessment of health. *Topics in Clinical Nutrition*, 30(1), 16-32.
306. Trudeau, F., Shephard, R.J., Arsenault, F. i Laurencelle, L. (2003). Tracking of physical fitness from childhood to adulthood. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 28, 257–271.
307. Twig, G. (2022). Obesity in adolescence raises risk for adult type 1 diabetes. *American Diabetes Association 82nd Scientific Sessions, Conference Coverage, MDEdge*. Dostupno na: <https://www.mdedge.com/cardiology/article/255217/diabetes/obesity-adolescence-raises-risk-adult-type-1-diabetes> [09. lipnja 2022.]
308. Utzschneider, K.M., Prigeon, R.L., Faulenbach, M.V., Tong, J., Carr, D.B., Boyko, E.J., Leonetti, D.L., McNeely, M.J., Fujimoto, W.Y. i Kahn, S.E. (2009). Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels. *Diabetes Care*, 32(2), 335–341.
309. van der Esch, C.C.L., Kloosterboer, S.M., van der Ende, J., Reichart, C.G., Kouijzer, M.E.J., de Kroon, M.M.J., van Daalen, E., Ester, W.A., Rieken, R., Dieleman, G.C., Hillegers, M.H.J., van Gelder, T., Koch, B.C.P. i Dierckx, B. (2021). Risk factors and pattern of weight gain in youths using antipsychotic drugs. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 30, 1263–1271.
310. VanItallie, T.B., Yang, M.U., Heymsfield, S.B., Funk, R.C. i Boileau, R.A. (1990). Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *American Journal of Clinical Nutrition*, 52, 953–959.

311. Van Oort, C., Jackowski, S.A., Eisenmann, J.C., Sherar, L.B., Bailey, D.A., Mirwald, R. i Baxter-Jones, A.D. (2013). Tracking of aerobic fitness from adolescence to mid-adulthood. *Annals of Human Biology*, 40(6), 547–553.
312. Vatopoulou, A. i Tziomalos, K. (2020). Management of obesity in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(2), 207-211.
313. Vella C.A., Van Guilder G.P. i Dalleck L.C. (2016). Low cardiorespiratory fitness is associated with markers of insulin resistance in young, normal weight, hispanic women. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 14(5), 272-278.
314. Verduin, W.M., Van Den Helder, R., Doodeman, H.J., Struijf, E. i Houdijk, A.P.J. (2016). DEXA body composition assessment in 10-11 year healthy children. *PLoS One*, 11(10), e0165275.
315. Vogel, M., Geserick, M., Gausche, R., Beger, C., Poulain, T., Meigen, C., Körner, A., Keller, E., Kiess, W. i Pfäffle, R. (2022). Age- and weight group-specific weight gain patterns in children and adolescents during the 15 years before and during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Obesity*, 46(1), 144-152.
316. Voigt, M., Fusch, C., Olbertz, D.M., Hartmann, K., Rochow, N., Renken, C. i Schneider, K.T.M. (2006). Analysis of the neonatal collective in the Federal Republic of Germany 12th report: Presentation of detailed percentiles for the body measurement of newborns. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 66(10), 956-970.
317. Warburton, D.E.R, Nicol, C.W. i Bredin, S.S.D. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *Canadian Medical Association Journal*, 174(6), 801-809.
318. Watts, K., Naylor, L.H., Davis, E.A., Jones, T.W., Beeson, B., Bettenay, F., Siafarikas, A., Bell, L., Ackland, T. i Green, D.J. (2006). Do skinfolds accurately assess changes in body fat in obese children and adolescents? *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 38(3), 439-444.
319. Weber, D.R., Moore, R.H., Leonard, M.B. i Zemel, B.S. (2013). Fat and lean BMI reference curves in children and adolescents and their utility in identifying excess adiposity compared with BMI and percentage body fat. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(1), 49–56.

320. Weinberger, N.A., Kersting, A., Riedel-Heller, S.G. i Luck-Sikorski, C. (2016). Body dissatisfaction in individuals with obesity compared to normal-weight individuals: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Facts*, 9(6), 424-441.
321. Wells, J.C. (2000). A Hattori chart analysis of body mass index in infants and children. *International Journal of Obesity*, 24, 325-329.
322. Wells, J.C. (2014). Toward body composition reference data for infants, children, and adolescents. *Advances in Nutrition*, 5(3), 320S–329S.
323. Whooten, R., Kerem, L. i Stanley, T. (2019). Physical activity in adolescents and children and relationship to metabolic health. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 26(1), 25–31.
324. Wickham, E.P., Stern, M., Evans, R.K., Bryan, D.L., Moskowitz, W.B., Clore, J.N. i Laver, J.H. (2009). Prevalence of the metabolic syndrome among obese adolescents enrolled in a multidisciplinary weight management program: clinical correlates and response to treatment. *Metabolic syndrome and related disorders*, 7(3), 179-186.
325. Williams, C.J., Williams, M.G., Eynon, N., Ashton, KJ., Little, J.P., Wisloff, U. i Coombes, J.S. (2017). Genes to predict VO<sub>2</sub>max trainability: a systematic review. *BMC Genomics*, 18(suppl 8), 831.
326. Winsley, R.J., Fulford, J., Roberts, A.C., Welsman, J.R. i Armstrong, N. (2009). Sex difference in peak oxygen uptake in prepubertal children. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 12, 647–651.
327. Wiss, D.A. i Brewerton, T.D. (2020). Adverse childhood experiences and adult obesity: a systematic review of plausible mechanisms and meta-analysis of cross-sectional studies. *Physiology and Behavior*, 223, 112964.
328. Wondmkun, Y.T. (2020). Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 13, 3611-3616.
329. Woo Baidal, J.A., Locks, L.M., Cheng, E.R., Blake-Lamb, T.L., Perkins, M.E. i Taveras, E.M. (2016). Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. *American Journal of Preventive Medicine*, 50(6), 761-779.

330. World Health Organization. (1995). Physical status: the use and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee. *World Health Organization technical report series*, 854, 1-452.
331. World Health Organization. (2006). WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Dostupno na: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age> [22. travnja 2022.]
332. World Health Organization. (2021). Obesity and overweight. Dostupno na : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [15. veljače 2022.]
333. World Health Organization. (2022). Adolescent health. Dostupno na: <https://www.who.int/health-topics/adolescent-health> [04. lipnja 2022.]
334. Wu, H. i Ballantyne C.M. (2020). Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity. *Circulation Research*, 126, 1549–1564.
335. Wu, E.L., Kazzi, N.G. i Lee, J.M. (2012). Cost-effectiveness of screening strategies for identifying pediatric diabetes mellitus and dysglycemia. *JAMA Pediatrics*, 167(1), 32-39.
336. Xi, B., Zong, X., Kelishadi, R., Litwin, M., Hong, Y.M., Poh, B.K., Steffen, L.M., Galcheva, S.V., Herter-Aeberli, I., Nawarycz, T., Krzywińska-Wiewiorowska, M., Khadilkar, A., Schmidt, M.D., Neuhauser, H., Schienkiewitz, A., Kułaga, Z., Kim, H.S., Stawińska-Witoszyńska, B., Motlagh, M.E., Ruzita, A.T., Iotova, V.M., Grajda, A., Ismail, M.N., Krzyżaniak, A., Heshmat, R., Stratev, V., Rózdżyńska-Świątkowska, A., Ardalan, G., Qorbani, M., Świąder-Leśniak, A., Ostrowska-Nawarycz, L., Yotov, Y., Ekbote, V., Khadilkar, V., Venn, A.J., Dwyer, T., Zhao, M., Magnussen, C.G. i Bovet, P. (2020). International waist circumference percentile cutoffs for central obesity in children and adolescents aged 6 to 18 years. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(4), e1569–1583.
337. Yan, H., Yang, W., Zhou, F., Li, X., Pan, Q., Shen, Z., Han, G., Newell-Fugate, A., Tian, Y., Majeti, R., Liu, W., Xu, Y., Wu, C., Allred, K., Allred, C., Sun, Y. i Guo, S. (2019). Estrogen improves insulin sensitivity and suppresses gluconeogenesis via the transcription factor Foxo1. *Diabetes*, 68(2), 291-304.

338. Yaribeygi, H., Farrokhi, F.R., Butler, A.E. i Sahebkar, A. (2019). Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of Cellular Physiology*, 234(6), 8152-8161.
339. Yaribeygi, H., Maleki, M., Sathyapalan, T., Jamialahmadi, T. i Sahebkar, A. (2021). Pathophysiology of physical inactivity-dependent insulin resistance: a theoretical mechanistic review emphasizing clinical evidence. *Journal of Diabetes Research*, 2021, 7796727.
340. Ye, J. (2013). Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of Medicine*, 7(1), 14-24.
341. Zaqout, M., Vyncke, K., Moreno, L.A., De Miguel-Etayo, P., Lauria, F., Molnar, D., Lissner, L., Hunsberger, M., Veidebaum, T., Tornaritis, M., Reisch, L.A., Bammann, K., Sprengeler, O., Ahrens, W. i Michels, N. (2016). Determinant factors of physical fitness in European children. *International Journal of Public Health*, 61, 573–582.
342. Zdravković, V., Sajić, S., Mitrović, J., Stefanović, I., Pavićević, P., Nikolić, D., Dimić, J. i Lalić, N.M. (2015). The diagnosis of prediabetes in adolescents. *Journal of Medical Biochemistry*, 34(1), 38-45.

## 8. ŽIVOTOPIS

Lavinia La Grasta Sabolić rođena je 1968. godine u Zagrebu, gdje je završila osnovnoškolsko obrazovanje i Klasičnu gimnaziju.

Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1992. godine, stekavši zvanje doktora medicine. Pripravnički staž odradila je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, nakon čega je radila kao stručni suradnik u marketingu farmaceutike Plive te u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Specijalističko usavršavanje obavila je u Klinici za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice, gdje od 2000. godine radi kao specijalist pedijatar, a od 2010. kao uži specijalist pedijatrijske endokrinologije i dijabetologije. Naziv primarijus stekla je 2012. godine.

Pohađala je poslijediplomske studije iz Kliničke farmakologije i Kliničke pedijatrije na Medicinskom fakultetu te doktorski studij na Kineziološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Kao autor ili koautor publicirala je više znanstvenih i stručnih radova te priopćenja na kongresima u Hrvatskoj i inozemstvu. Autor je nekoliko poglavlja u udžbenicima i sveučilišnim priručnicima. Predavač je na više tečajeva trajnog medicinskog usavršavanja liječnika te na kolegiju "Pedijatrijska endokrinologija i dijabetes" u okviru Internističkog poslijediplomskog studija. Sudjelovala je u nekoliko istraživanja na području intervencijskih ispitivanja lijekova.

U suradnji s Hrvatskim Savezom dijabetičkih udruga i Zagrebačkim dijabetičkim društvom sudjeluje u edukaciji roditelja djece oboljele od šećerne bolesti te je niz godina bila uključena u rad ljetnog edukativno-rekreativnog kampa za djecu i mlade sa šećernom bolesti.

Član je Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog pedijatrijskog društva te Hrvatskog društva za pedijatrijsku endokrinologiju i dijabetologiju.

## 9. POPIS OBJAVLJENIH RADOVA

**La Grasta Sabolić, L.** (2022). Rodna neusklađenost u djece i adolescenata – važnost multidisciplinarnog pristupa. U: I. Bralić (Ur). *Dijete i pandemija*, Biblioteka priručnici trajnog medicinskog usavršavanja, Tečaj I. kategorije, Ciklus: Novi izazovi u pedijatriji – NIP (str. 130-139). Zagreb: Medicinska naklada.

Kranjčec, I., Matijašić, N., Abdović, S. Hižar Gašpar, I., **La Grasta Sabolić, L.** i Jadrijević Cvrlje, F. (2022). A challenging case of an adolescent and young adult patient with high-risk acute lymphoblastic leukemia: the need for a multidisciplinary approach: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 16, 147.

**La Grasta Sabolić, L.** (2022). Nasljedne metaboličke bolesti. U: G. Stipančić, I. Mihatov Štefanović i O. Žaja (Ur.). *Pedijatrija* (str. 158-176). Zagreb: Naklada Slap.

**La Grasta Sabolić, L.**, Požgaj Šepec, M., Cigrovski Berković, M. i Stipančić, G. (2021). Time of the peak, shape of the curve and combination of these glucose response characteristics during oral glucose tolerance test as indicators of early beta-cell dysfunction in obese adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 13, 160-169.

Cigrovski Berkovic, M., Bilic-Curcic, I., **La Grasta Sabolic, L.**, Mrzljak, A. i Cigrovski, V. (2021). Fear of hypoglycemia, a game changer during physical activity in type 1 diabetes mellitus patients. *World Journal of Diabetes*, 12(5), 569-577.

Rubelj, K., Stipančić, G., **La Grasta Sabolić, L.** i Požgaj Šepec, M. (2021). Continuous glucose monitoring and type 1 diabetes mellitus control in child, adolescent and young adult population – arguments for its use and effects. *Acta Clinica Croatica*, 60(4), 609-617.

Oletić, L., Šepec, M.P., **Sabolić L.L** i Stipančić, G. (2021). Turner Syndrome: for successful treatment it is necessary to diagnose it early. *Minerva Endocrinology (Torino)*, 46(1), 99-106.

Bokulić, A., Zec, I., Marijančević, D., Goreta, S., Požgaj Šepec, M. i **La Grasta Sabolić, L.** (2021). Establishing paediatric reference intervals for thyroid function tests in Croatian population on the Abbott Architect i2000. *Biochemia Medica*, 31(3), 030702.

Valjan, B., Vidović, M., **La Grasta Sabolić, L.** i Ružić, L. (2020). Visoko intenzivni intervalni trening u uporedbi s treningom konstantnog intenziteta u pretilo djece. *Hrvatski športskomedicinski vjesnik*, 35(1-2), 65-73.



Cigrovski Berković, M., **La Grasta Sabolić, L.**, Bilić-Ćurčić, I., Cigrovski, V. i Ružić, L. (2019). Tjelesna aktivnost i metabolički sindrom. *Medicus*, 28(2), 189-195.

**La Grasta Sabolić, L.**, Požgaj Šepec, M. i Stipančić, G. (2019). Neonatalni dijabetes - od kliničke prezentacije, preko molekularnog mehanizma do terapije. *Paediatrica Croatica*, 63 (suppl 1), 13-20.

Stipančić, G., Požgaj Šepec, M. i **La Grasta Sabolić, L.** (2019). Tip 1 šećerna bolest u djece i adolescenata. *Paediatrica Croatica*, 63 (suppl 1), 21-31.

**La Grasta Sabolić, L.** (2018). Tjelesna aktivnost djece i adolescenata sa šećernom bolesti tipa 1. U: M. Cigrovski Berković, Ružić L. i S. Sinković (Ur.). *Šećerna bolest i tjelesno vježbanje, od A pa skoro do Ž* (str.133-151). Zagreb: Znanje.

Stipančić, G., Požgaj Šepec, M. i **La Grasta Sabolić, L.** (2018). Effect of growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome – our first experiences. *Acta Clinica Croatica*, 57(4), 744-755.

**La Grasta Sabolić, L.** (2018). Trenutačne mogućnosti i novosti u medikamentoznom liječenju debljine. U: O. Žaja, G. Stipančić i V. Jureša (Ur.), *Debljina i poremećaji u jedenju – lice i naličje istog problema. Novi pogledi*, Biblioteka stalnog medicinskog usavršavanja, Poslijediplomski tečaj I. kategorije (str. 95-103). Zagreb: Medicinska naklada.

Stipančić, G., Požgaj Šepec, M. i **La Grasta Sabolić, L.** (2017). Prolazni neonatalni dijabetes uzrokovan novom aktivirajućom mutacijom KCNJ11-gena i uspješno prevođenje na terapiju sulfonilurejom. *Liječnički Vjesnik*, 139(7-8), 224-229.

Stipančić, G., Požgaj Šepec, M. i **La Grasta Sabolić, L.** (2016). Sindrom Prader Willi – pregled kliničkih i endokrinoloških osobitosti i mogućnosti liječenja. *Paediatrica Croatica*, 60(4), 153-159.

Kotrulja, L., Ožanić Bulić, S., Zakanj, Z. i **La Grasta Sabolić, L.** (2015). Iatrogenic Cushing syndrome and adrenocortical insufficiency from topical steroids in a girl with Netherton syndrome – case report. *Paediatrics Today*, 11(2), 38.

**La Grasta Sabolić, L.** (2014). Metaboličke posljedice debljine. U: G. Stipančić, O. Žaja i V. Jureša (Ur.), *Debljina i poremećaji u jedenju – lice i naličje istog problema*, Biblioteka stalnog medicinskog usavršavanja, Poslijediplomski tečaj I. kategorije (str. 53-59). Zagreb: Medicinska naklada

Stipančić, G., Požgaj Šepec, M. i **La Grasta Sabolić, L.** (2013). Cushingov sindrom u djece i adolescenata – epidemiologija, klinička prezentacija i dijagnostički pristup. U: Ž. Gnjiđić i D. Kaštelan (Ur.), *Cushingov sindrom*, Biblioteka priručnici, Zbornik radova sa znanstvenog simpozija održanog u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti (str. 107-119). Zagreb: Medicinska naklada.

Stipančić, G., **La Grasta Sabolić, L.** i Požgaj Šepec, M. (2012). Endokrine disfunkcije u poremećajima jedenja. U: O. Žaja Franulović, Lj. Cvitanović Šojat i Z. Jurčić (Ur.), *Anoreksija nervoza u djece i adolescenata*, Priručnici stalnog medicinskog usavršavanja, Poslijediplomski tečaj I. kategorije (str. 64-71). Zagreb: Medicinska naklada.

Stipančić, G., Požgaj Šepec, M., **La Grasta Sabolić, L.**, Radica, A., Skrabić, V., Severinski, S. i Kujundžić Tiljak, M. (2011). Clinical characteristics at presentation of type 1 diabetes mellitus in children younger than 15 years in Croatia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 24(9/10), 665-670.

Stipančić, G., **La Grasta Sabolić, L.**, Malenica, M., Radica, A., Skrabić, V. i Kujundžić Tiljak, M. (2008). Incidence and trends of childhood type 1 diabetes in Croatia from 1995 to 2003. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 80(1), 122-127.

Starčević, M. i **La Grasta Sabolić, L.** (2008). Adrenalna kriza u ženskog novorođenčeta s neprepoznom kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom – prikaz bolesnice. *Gynaecologia et Perinatologia*, 17(4), 222-224.

Stipančić, G., **La Grasta Sabolić, L.** i Jurčić, Z. (2006). Growth in children with type 1 diabetes, *Collegium Antropologicum*, 30(2), 315-319.

Stipančić, G., **La Grasta Sabolić, L.**, Krušlin, B. i Kraus, O. (2005). Isolated clitoral enlargement due to true hermaphroditism. *Acta Clinica Croatica*, 44(3), 297-302.

Tešija Kuna, A., Topić, E., Žižić, V., Jurčić, Z., Stipančić, G., Žaja Franulović, O. i **La Grasta, L.** (2005). Antiendomysial and antigliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease in children of short stature. *Periodicum Biologorum*, 107(2), 235-238.