

Dragan Zdravković^{*1,2}, Rade Vuković¹, Katarina Mitrović¹

METABOLIČKI FENOTIP GOJAZNE DECE I ADOLESCENATA S OČUVANOM SENZITIVNOŠĆU NA INSULIN

Sažetak: Porast prevalencije gojaznosti u populaciji dece i adolescenata dovodi do povećanja rizika za nastanak udruženih metaboličkih i drugih poremećaja zdravlja. Ipak, uočeno je da određen broj gojaznih ima normalan metabolički fenotip, i oni se nazivaju metabolički zdravim gojaznim. Prevalencija metabolički zdravih u populaciji gojaznih iznosi i do 44%. Metabolički zdravi gojazni imaju manji rizik za poremećaje u regulaciji glukoze, dislipidemiju, steatozu jetre i hipertenziju, a očuvana senzitivnost na insulin je najčešće korišćen kriterijum za identifikaciju ove podgrupe gojaznih. Istraživanje učinjeno u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ ukazuje da i u populaciji gojazne dece i adolescenata u Srbiji postoji podgrupa sa malom učestalošću metaboličkih komplikacija gojaznosti. Rezultati takođe ukazuju i na značajnu povezanost povoljnog metaboličkog fenotipa sa očuvanom senzitivnošću na insulin. Nalazi istraživanja ukazuju da je potreban drugačiji pristup u lečenju gojaznosti kod metabolički zdravih gojaznih, zbog čega ih je neophodno zasebno posmatrati u daljim istraživanjima.

Ključne reči: gojaznost, deca, rezistencija na insulin

Uvod

Porast prevalencije gojaznosti u populaciji dece i adolescenata širom sveta predstavlja značajan javno-zdravstveni problem (1). Između 110 i 150 miliona dece i adolescenata u svetu je prekomerno uhranjeno ili gojazno, a trend povećanja pre-

* Prof. dr Dragan Zdravković, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, Beograd, 11070 Beograd, Radoja Dakića 8, E-mail: majkaidete@ptt.rs

¹ Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, Beograd.

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

valencije gojaznosti kod mladih povezan je sa porastom morbiditeta i mortaliteta od metaboličkih, kardiovaskularnih i drugih bolesti (1–4).

Učestalost prekomerne uhranjenosti mladih u svetu je nejednako raspoređena, tako da je ukupna prevalencija predgojaznosti i gojaznosti u nekim zemljama Azije i Afrike značajno manja od 10%, dok je u određenim zemljama Evrope i Amerike veća od 20% (1, 5). U Srbiji, prema rezultatima Istraživanja zdravlja stanovništva Srbije u 2006. godini, 18% dece i adolescenata uzrasta 7–19 godina bilo je prekomerno uhranjeno, od čega je 11,6% dece bilo predgojazno, a 6,4% gojazno (6). Zajedno sa već visokom prevalencijom prekomerne uhranjenosti, uočava se i trend povećanja prevalencije gojaznosti kod dece i adolescenata širom sveta (4). Tokom poslednje dve decenije prevalencija gojaznosti u zemljama evropskog regiona trostruko je povećana, a trend godišnjeg porasta prevalencije predgojaznosti i gojaznosti u populaciji dece i adolescenata ima karakteristike epidemije od izuzetnog zdravstvenog, ekonomskog i demografskog značaja sa dalekosežnim posledicama za narednu generaciju odraslih (1).

Opisani trend porasta prevalencije gojaznosti, koja u savremenom svetu dostiže razmere, pandemije dovodi do povećanja rizika za nastanak udruženih endokrinoloških, metaboličkih, kardiovaskularnih i drugih poremećaja zdravlja. Udruženost abdominalne gojaznosti, dislipidemije, poremećaja tolerancije na glukozu i hipertenzije kao poznatih faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja i T2DM, nekada poznata kao „sindrom insulinske rezistencije“, a danas kao „metabolički sindrom“, zajedno sa tipom 2 dijabetesa melitusa, predstavlja jednu od najznačajnijih komplikacija gojaznosti (7, 8). Skoro četvrtina populacije odraslih ima metabolički sindrom, a u populaciji dece i adolescenata njegova učestalost se povećava uporedo sa pandemijom gojaznosti koja je glavna fenotipska karakteristika sindroma i ima centralnu ulogu u njegovom razvoju (8–10). Nalazi istraživanja ukazuju da skoro 50% gojaznih mladih osoba ima jednu ili više komponenti metaboličkog sindroma, kao i da je prevalencija faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja direktno proporcionalna stepenu prekomerne uhranjenosti, odnosno gojaznosti (11).

Kod osoba sa metaboličkim sindromom, u odnosu na ostatak populacije, incidencija infarkta miokarda ili moždanog udara je dva do tri puta, a tipa 2 dijabetesa melitusa čak pet puta veća (8), a istraživanja ukazuju na činjenicu da proces ateroskleroze počinje u dečijem uzrastu i da je u neposrednoj vezi sa prekomernom telesnom masom i metaboličkim sindromom u populaciji dece i adolescenata (12). U nekoliko istraživanja autopsijom je otkriveno postojanje masnih mrlja i fibroznih plakova u aorti i koronarnim arterijama gojaznih adolescenata (12, 13), što omogućava bolje razumevanje rezultata istraživanja koji su pokazali da nalaz komponenti metaboličkog sindroma u populaciji dece i adolescenata povećava incidenciju fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja u kasnijim godinama (14).

Sa povećanjem prevalencije gojaznosti u populaciji dece i adolescenata u tim uzrasnim grupama dolazi i do povećanja učestalosti metaboličkih komplikacija gojaznosti, kao što su hipertenzija, dislipidemija i tip 2 dijabetesa melitusa. Ipak,

uočeno je da sva gojazna deca i odrasli nemaju metabolički sindrom i druge metaboličke komplikacije gojaznosti, odnosno da određen broj gojaznih ima normalan metabolički fenotip (15, 16). Ove gojazne osobe, koje se danas u literaturi opisuju kao „metabolički zdravi gojazni“, uprkos gojaznosti, imaju očuvanu senzitivnost na insulin, normalan krvni pritisak i homeostazu glukoze, a nemaju dislipidemiju, steatozu jetre, inflamatorne i imunološke poremećaje (16–19). Iako je većina podataka o metabolički zdravim gojaznim osobama poznata na osnovu istraživanja učinjenih kod odraslih gojaznih, ovaj metabolički fenotip je otkriven i u populaciji gojazne dece i adolescenata (20).

Karakteristike metabolički zdrave gojazne dece

Prevalencija metabolički zdravih gojaznih osoba u populaciji gojaznih različita je u različitim studijama, prvenstveno u zavisnosti od kriterijuma korišćenih za identifikovanje ovih gojaznih osoba. Iako koncept metabolički zdravih gojaznih postoji još od kraja prošlog veka, ne postoji opšteprihvaćena definicija, kao ni kriterijumi na osnovu kojih bi se utvrdilo da li je gojazna osoba „metabolički zdrava“ (21). Najčešće korišćen kriterijum u istraživanjima je očuvana senzitivnost na insulin, a u određenim istraživanjima metabolički zdravi gojazni su identifikovani i na osnovu toga što nisu imali nijednu, ili manje od određenog broja najučestalijih metaboličkih komplikacija gojaznosti kao što su hipertenzija, hipertrigliceridemija, nizak nivo HDL holesterola ili metabolički sindrom (22, 23). U zavisnosti od korišćenih kriterijuma, učestalost metabolički zdravih u populaciji gojaznih odraslih iznosi i do 44%, a utvrđena je i veća prevalencija u populaciji gojaznih belaca u odnosu na druge etničke grupe koje su sklonije rezistenciji na insulin i drugim metaboličkim komplikacijama gojaznosti (23, 24). Nalazi zasnovani na istraživanjima na većem broju gojazne dece i adolescenata za sada ne postoje. Istraživanjem kod 40 gojazne dece i adolescenata sa normalnom regulacijom glukoze utvrđena je prevalencija metabolički zdravih gojaznih od 35% s očuvanom senzitivnošću na insulin kao osnovnim kriterijumom (20).

Pored očuvane senzitivnosti na insulin, koja je najčešće korišćen kriterijum za identifikaciju metabolički zdravih, kod ovih osoba je utvrđen veliki broj kliničkih i metaboličkih karakteristika po kojima se razlikuju od ostalih gojaznih. Poznato je da visceralna mast, a prvenstveno nakupljanje masti u jetri gojaznih predstavlja značajan faktor rizika za rezistenciju na insulin i druge metaboličke komplikacije gojaznosti (25). Metabolički zdrave gojazne osobe imaju drugačiju distribuciju prekomerne telesne mase, i prema rezultatima više istraživanja, i do 54% manje visceralnih depoa masti u odnosu na druge gojazne (26). Kod metabolički zdravih gojaznih utvrđene su niže vrednosti glikemije u 120. minutu nakon oralnog opterećenja glukozom i niži nivoi glikoziliranog hemoglobina A_{1c} (27). U više istraživanja kod metabolički

zdravih gojaznih utvrđeni su niži nivoi triglicerida, LDL holesterola, transaminaza i manje vrednosti krvnog pritiska, a više koncentracije HDL holesterola u odnosu na ostale gojazne (22, 27). Takođe, kod metabolički zdravih gojaznih nivoi interleukina 6 i C-reaktivnog proteina su niži u odnosu na druge gojazne osobe (22, 28).

Do danas nije poznato zašto se kod nekih gojaznih osoba razviju komplikacije gojaznosti, a drugi gojazni ostaju metabolički zdravi. Ipak, utvrđeni su određeni faktori koji doprinose verovatnoći da će gojazna osoba biti metabolički zdrava. Veća telesna masa na rođenju i rani nastanak gojaznosti u dečijem uzrastu, odnosno adolescenciji, povezani su sa većim stepenom senzitivnosti na insulin (29, 30). Veruje se da kod osoba koje imaju veću senzitivnost na insulin zbog prekomernog kalorijskog unosa dolazi do ranijeg nastanka gojaznosti, dok je kod osoba koje su rezistentne na insulin dobijanje u telesnoj masi usporeno zbog manje senzitivnosti na insulin i da je zbog toga ovim osobama, koje su kasnije u životu sklonije metaboličkim poremećajima, potreban duži vremenski period povećanog kalorijskog unosa da bi postale gojazne (31). Na osnovu ovoga može se zaključiti da kasniji nastanak gojaznosti nije uzročno povezan sa većom prevalencijom metaboličkih komplikacija gojaznosti, već rana posledica rezistencije na insulin, za koju se smatra da ima centralnu ulogu u nepovoljnom metaboličkom fenotipu gojaznih osoba.

Karakteristike metabolički zdrave gojazne dece i adolescenata u Srbiji

Do danas nisu dostupni podaci o podgrupi metabolički zdrave gojazne dece i adolescenata u Srbiji, zbog čega je u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ u Beogradu tokom 2011–2012. godine učinjeno ispitivanje kojim je obuhvaćeno 248 gojazne dece i adolescenata (150 devojčica i 98 dečaka) uzrasta 5,9 – 18,9 godina. Osnovni kriterijum za uključenje u studiju bila je vrednost indeksa telesne mase ≥ 95 . percentila za odgovarajući uzrast i pol, a ispitivanjem nisu obuhvaćena deca sa genetskim sindromima i drugim uzrocima sekundarne gojaznosti. Cilj istraživanja bila je procena učestalosti metaboličkih poremećaja kod gojazne dece koja imaju očuvanu senzitivnost na insulin u odnosu na decu sa rezistencijom na insulin. Prikupljeni podaci obuhvatali su demografske, antropometrijske i druge nalaze iz fizikalnog pregleda, a od laboratorijskih ispitivanja svima je učinjen test oralnog opterećenja glukozom i određeni nivoi glukoze, insulina, transaminaza, triglicerida, HDL, LDL i ukupnog holesterola.

Svim ispitanicima su određene vrednosti HOMA indeksa insulinske rezistencije (glikemija našte (mmol/l) x insulinemija našte (mIU/l) / 22,5), na osnovu kojih su podeljeni u kvartile. Prvi kvartil sastojao se od dece senzitivne na insulin, sa vrednostima HOMA IR indeksa $\leq 2,75$ (n = 62), a četvrti kvartil od dece koja su imala veoma izraženu rezistenciju na insulin (HOMA IR $\geq 6,16$). Izabrane dve grupe dece i adolescenata sa ekstremnim vrednostima HOMA IR indeksa poredene su parame-

tarskim i neparametarskim testovima razlike po pitanju metaboličkih komplikacija gojaznosti.

Grupa gojazne dece i adolescenata senzitivnih na insulin (IS grupa) i rezistentnih na insulin (IR grupa) bile su usklađene po pitanju uzrasta, pola i stepena gojaznosti. Sa statističkom značajnošću je uočeno da je veći broj ispitanika u IS grupi bio u prepubertetskom stadijumu polnog razvoja (29,0%) u odnosu na decu i adolescente u IR grupi (9,7%). Deca u IS grupi bila su u manjem riziku za povećanu glikemiju našte, čija je učestalost iznosila 1,6% u odnosu na 21,0% u IR grupi ($p < 0,01$), kao i za poremećaj tolerancije na glukozu (4,8% u odnosu na 22,6%, $p < 0,01$). Po pitanju drugih ispitivanih metaboličkih komplikacija gojaznosti, kod ispitanika u IS grupi su sa statističkom značajnošću utvrđeni i manji nivoi transaminaza, triglicerida, LDL i ukupnog holesterola, a veće koncentracije HDL holesterola (tabela 1).

Tabela 1. Kliničke i metaboličke karakteristike gojazne dece i adolescenata senzitivnih i rezistentnih na insulin

	IS grupa	IR grupa	p
ITM (SSD) ¹	3,1 ± 1,2	3,3 ± 1,1	NZ ²
Prepubertetski stadijum (n)	18 (29,0%)	6 (9,7%)	0,01
Sistolni krvni pritisak (percentili)	72,3 ± 28,6	82,3 ± 24,5	0,04
Povećana glikemija našte (n)	1 (1,6%)	13 (21,0%)	< 0,01
Poremećaj tolerancije na glukozu (n)	3 (4,8%)	14 (22,6%)	< 0,01
Trigliceridi (mmol/l)	1,10 ± 0,71	1,60 ± 0,68	< 0,01
Ukupni holesterol (mmol/l)	4,05 ± 1,18	4,49 ± 0,97	0,03
HDL holesterol (mmol/l)	1,12 ± 0,27	0,91 ± 0,28	< 0,01
LDL holesterol (mmol/l)	2,58 ± 0,73	3,02 ± 0,86	0,02
AST (IJ/l)	23,00 ± 13,18	29,39 ± 26,08	0,04
ALT (IJ/l)	25,70 ± 22,26	44,31 ± 48,30	< 0,01

¹ Indeks telesne mase izražen skorom standardnih devijacija

² $p > 0,05$

Zaključak

Učinjeno istraživanje ukazuje da i u populaciji gojazne dece i adolescenata u Srbiji postoji podgrupa koja se odlikuje malom učestalošću metaboličkih komplikacija gojaznosti. Rezultati takođe ukazuju i na značajnu povezanost povoljnog metaboličkog fenotipa sa očuvanom senzitivnošću na insulin. Iz ovih nalaza ne treba zaključiti da ovim gojaznim osobama nije potrebna redukcija telesne mase, jer iako su u manjem riziku za metaboličke komplikacije gojaznosti, metabolički zdravi gojazni imaju kraći

očekivani životni vek od osoba sa normalnom težinom (32). Prirodno je zapitati se o kliničkom značaju identifikacije metabolički zdravih gojaznih, kada, uprkos manjoj učestalosti tipa 2 dijabetesa melitusa i drugih metaboličkih poremećaja, mortalitet ovih osoba odgovara mortalitetu u celokupnoj populaciji gojaznih, i samim time je neophodno lečenje, odnosno redukcija telesne mase kao i kod ostalih gojaznih. Kod metabolički zdravih gojaznih uočeni su drugačiji rezultati u lečenju, uključujući i značajno bolji terapijski učinak fizičke aktivnosti u odnosu na ostale gojazne osobe. Takođe, u istraživanju uticaja hipokalorijske dijeta na metabolički profil metabolički zdravih gojaznih posle šest meseci došlo je do smanjenja senzitivnosti na insulin, za razliku od ostalih gojaznih kod kojih je došlo do smanjenja rezistencije na insulin (33).

Ovi nalazi ukazuju na potrebu za daljim istraživanjima u kojima bi metabolički zdravi gojazni bili posebno posmatrani u cilju određivanja najboljih postupaka u lečenju ove grupe gojaznih. Takođe, istraživanja u cilju određivanja činioca koji štite metabolički zdrave gojazne od metaboličkih komplikacija gojaznosti neophodna su radi boljeg uvida u patogenetske procese u osnovi nastanka metaboličkog sindroma i drugih komplikacija gojaznosti.

Literatura

1. Banićević M., Zdravković D., Sprečimo gojaznost: sačuvajmo zdravlje dece i adolescenata Beograd: Udruženje pedijatarata Srbije; 2008.
2. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershov RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med.* 2005;352:1138-45.
3. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet.* 2005;366:1197-209.
4. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes.* 2006;1:11-25.
5. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004;5 Suppl 1:4-104.
6. MZRS. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2007.
7. Molnar D. The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28 Suppl 3:S70-4.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366:1059-62.
9. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yekkel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362-74.
10. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:821-7.

11. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2001;108:712-8.
12. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338:1650-6.
13. Wissler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. PDAY Research Group. Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Am J Pathol*. 1998;153:1023-33.
14. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*. 2007;357:2329-37.
15. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest*. 1997;100:1166-73.
16. Bluher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21:38-43.
17. Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet*. 2008 Oct 11;372:1281-3.
18. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2569-75.
19. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*. 2001;50:1499-504.
20. Weiss R, Taksali SE, Dufour S, Yeckel CW, Papademetris X, Cline G, et al. The "obese insulin-sensitive" adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3731-7.
21. Sims EA. Mechanisms of hypertension in the syndromes of obesity. *Int J Obes*. 1981;5 suppl 1:9-18.
22. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4145-50.
23. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2008;168:1617-24.
24. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2906-12.
25. D'Adamo E, Cali AM, Weiss R, Santoro N, Pierpont B, Northrup V, et al. Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents. *Diabetes Care*. 2010;33:1817-22.
26. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*. 2008;168:1609-16.

27. Marini MA, Succurro E, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, et al. Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes Care*. 2007;30:2145-7.
28. Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY, Kim JY, Jang Y, Lee JH. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:1529-34.
29. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1020-5.
30. Bouhours-Nouet N, Dufresne S, de Casson FB, Mathieu E, Douay O, Gatelais F, et al. High birth weight and early postnatal weight gain protect obese children and adolescents from truncal adiposity and insulin resistance: metabolically healthy but obese subjects? *Diabetes Care*. 2008;31:1031-6.
31. Eckel RH. Insulin resistance: an adaptation for weight maintenance. *Lancet*. 1992;340:1452-3.
32. Arnlov J, Ingelsson E, Sundstrom J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*. 2010;121:230-6.
33. Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*. 2008;51:1752-4.