

УНИВЕРЗИТЕТ „СВЕТИ КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ
ИНСТИТУТ ЗА МЕДИЦИНСКА ХИСТОЛОГИЈА И ЕМБРИОЛОГИЈА

Д-р Марко Костовски

**ВЛИЈАНИЕТО НА ПРЕКУМЕРНАТА АКУМУЛАЦИЈА НА
БЕЛОТО АДИПОЗНО ТКИВО НА МЕТАБОЛНИОТ ПРОФИЛ
КАЈ ДЕЦА И АДОЛЕСЦЕНТИ СО АДИПОЗИТЕТ**

(докторска дисертација)

Скопје, 2019 година

ментор

Проф. д-р Зоран Гучев

Редовен професор на Катедрата по педијатрија

Со задоволство изразувам искрена благодарност кон оние кои придонесоа во реализацијата на оваа докторска дисертација.

Особена благодарност изразувам:

На мојот **ментор проф. д-р Зоран Гучев**, кој ми беше чест да го имам за ментор. Длабока благодарност за довербата, за трпението во совладувањето на проблемите на кои наидував, за континуираните стручни и конструктивни совети, како и за поттикот кој ме водеше низ докторските студии и во текот на изработката на докторската дисертација;

На **проф. д-р Милка Здравковска**, за корисните совети и помошта во изработката на некои статистички анализи;

На **вработените** во Институтот за медицинска хистологија и ембриологија при Медицинскиот факултет во Скопје, за разбирањето и поддршката во текот на работењето;

На **моите родители**, за трпението и спремноста да ми помогнат секогаш кога тоа ми беше потребно.

СОДРЖИНА

Резиме	vi
Summary	viii
Листа на кратенки	x
1. В О В Е Д	1
1.1 Хистофизиологија на адипозното ткиво	2
1.2 Класификација на обезноста во детството и адолесценцијата	13
1.3 Проценка на обезноста	13
1.4 Епидемиолошки податоци за обезноста во детството и адолесценцијата	14
1.5 Етиологија на обезноста	16
1.6 Компликации	22
1.7 Третман	23
1.8 Мотив	25
2. Ц Е Л И Н А И С Т Р А Ж У В А Њ Е Т О	26
2.1 Главни цели на истражувањето	27
2.2 Специфични цели на истражувањето	27
3. М А Т Е Р И Ј А Л И М Е Т О Д И	28
3.1 Дизајн на студијата	29
3.2 Испитаници	29
3.3 Испитувана група	29
3.4 Класификација на обезноста	29
3.5 Критериуми за вклучување во студијата	29
3.6 Критериуми на исклучување од студијата	29
3.7 Евалуација и податоци за здравствената состојба на испитаниците во студијата	30
3.8 Физикален преглед	30
3.9 Антропометриски мерења	31
3.10 Лабораториски испитувања од венската крв на испитаниците	31
3.11 Индекси	32
3.12 Дефинирање на степенот на адипозност и категориите на обезност	33
3.13 Критериуми користени за класификација на вредностите на индексите и лабораториските параметри	33
3.14 Етичка комисија, информирана согласност и асент	38
3.15 Статистичка обработка на податоците	39

4. РЕЗУЛТАТИ.....	40
4.1 Општи карактеристики на испитуваната популација.....	41
4.2 Евалуација на метаболниот профил во зависност од степенот на обезност	50
4.3 Евалуација на метаболниот профил во зависност од категоријата на обезност	55
4.4 Евалуација на метаболниот профил во зависност од полот	59
4.5 Евалуација на метаболниот профил во зависност од возраста.....	65
4.6 Евалуација на метаболниот профил во зависност од присуството на нигричната акантоза ...	72
4.7 Корелациона анализа помеѓу индексот на телесна маса (BMI) и индексот на инсулинската резистенција (HOMA-IR) со различните метаболни параметри помеѓу сите испитаници вклучени во студијата.....	77
4.8 Евалуација на метаболниот профил во зависност од присуството на инсулинската резистенција	79
4.9 Корелациона анализа помеѓу испитаниците кај кои беа спроведени анализите за проценка на инсулинската резистенција	87
4.10 Униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа помеѓу испитуваните параметри и инсулинската резистенција	91
4.11 Евалуација на метаболниот профил според присуството на метаболниот синдром.....	104
4.12 Евалуација на метаболниот профил во зависност од статусот на метаболното здравје	112
4.13 Евалуација на метаболниот профил преку примена на различни параметри на гликозниот метаболизам при оралниот тест на глукозна толеранција	117
4.13.1 Морфологија на кривата на гликемијата при OGTT	117
4.13.2 Време потребно за достигнување на максимална вредност на гликемијата при OGTT	128
4.13.3 Вредност на едночасовната на гликемијата при оралниот глукоза толеранс тест	133
4.14 Евалуација на метаболниот профил во зависност од тироидниот статус.....	140
5. ДИСКУСИЈА.....	143
6. ЗАКЛУЧОК	181
7. ЛИТЕРАТУРА.....	183

Резиме

Вовед: Обезноста претставува состојба на прекумерна абнормална акумулација на белото адипозно ткиво и е најчестата метаболна болест кај децата и адолесцентите. Значаен е фактот што истата веќе достигна епидемски размери и претставува глобален проблем во модерното време.

Цели: Да се одредат компликациите кои потекнуваат од прекумерната акумулација на адипозно ткиво преку иследување на метаболниот профил кај децата со адипозитет.

Испитаници и методи: Студијата вклучува 197 деца и адолесценти (од двата пола) со адипозитет, на возраст од 4-17 години, примени на Универзитетската клиника за детски болести – Скопје, Република Северна Македонија, во периодот од септември 2009 година до април 2018 година, за евалуација на состојбата на обезност. Обезноста беше дефинирана според индексот на телесна маса (BMI) и тоа за $BMI \geq 95$. перцентил соодветно на полот и возраста, согласно препораките на Центрите за контрола и превенција на болестите (CDC). Кај испитаниците беа спроведени антропометриски мерења (BMI , kg/m^2), како и биохемиско одредување на концентрацијата на одреден сет на метаболни параметри испитувани во венската крв на испитаниците по 12 часовно гладување: аспартат аминотрасфераза (AST), аланин аминотрасфераза (ALT), вкупен холестерол (TC), триглицериди TG, глукоза (FPG), инсулин (FI), постпрандијален инсулин (PrI), тиреостимулирачки хормон (TSH), вкупен тироксин (T4). За евалуација на инсулинската резистенција (IR) беше пресметан хомеостатскиот модел за проценка на инсулинска резистенција (HOMA-IR >3.16). Во анализата беше направена споредба на метаболниот профил помеѓу испитаниците според степенот (обезни vs. тешко обезни) и категорија на обезност (I, II, III), пол, возраст (преадолесценти vs. адолесценти), присуство на метаболен синдром (MS), присуство на IR и статус на метаболно здравје [метаболно здрава (MHO) vs. метаболно нездрава обезност (MUO)], параметрите на глукозната хомеостаза добиени при оралниот тест за глукозна толеранција и тироидниот статус.

Резултати: Во ова истражување беа вклучени 197 обезни деца и адолесценти од двата пола на средна возраст од 10.77 ± 2.64 години. Утврдена е висока фреквенцијата на абнормални вредности на ALT и TG кај испитаниците од третата категорија, односно 56.1% и 41.2% соодветно. IR е најмногу застапена помеѓу испитаниците класифицирани во третата категорија на обезноста (59.6%). Статистички значајно почеста ($p=0.003$) е нигричната акантоза кај испитаниците со тешка обезност, особено помеѓу оние од третата категорија. Кај момчињата се забележуваат статистички значајно повисоки вредности, но и повисока застапеност на абнормалните вредности за ALT. Согласно тоа, ризикот за појава на покачени вредности на ALT кај момчињата е за 2.37 пати поголем во споредба со девојчињата. Кај девојчињата IR е застапена со 62.9%, додека кај момчињата со 43.7%, што укажува на статистички значајна разлика ($p=0.02$). Ризикот за појава на IR е за 2.18 пати повисок кај девојчињата во споредба со момчињата. IR кај адолесцентите е застапена со 61.7%, додека кај преадолесцентите со 46.9%, а оваа разлика покажува вредност блиска до статистичката значајност ($p=0.08$).

Во оваа студија се потврди дека постои поврзаност односно позитивна корелација помеѓу BMI и IR претставена преку HOMA-IR ($p=0.000$). Корелација беше утврдена и помеѓу HOMA-IR и TG на гладно ($p=0.000$). Всушност, со зголемување на вредностите на TG на гладно, се зголемува и веројатноста за зголемени вредности на HOMA-IR. Развиениот модел за униваријантна логистичка регресија за HOMA-IR, потврди дека преку вредностите на TG на гладно ќе направи точна класификација на нормални и абнормални вредности во 65.6% од случаите, а од нив преку вредностите на TG на гладно може да се предвидат зголемени вредности за HOMA-IR во 74.7% од случаите, по што се покажа дека TG може да послужи како предиктор на IR. Интересно е што ваквата асоцијација не беше забележана помеѓу испитаниците без инсулинска резистенција ($p>0.05$). Беше докажана и значајна предиктивна моќ на BMI во предикцијата на IR (HOMA-IR). HOMA-IR исто така беше поврзан со возраста на испитаниците. Кај испитаниците со IR значајно почеста ($p=0.000$) е застапеноста на MS со 42.6%, наспроти 9.1% од испитаниците кои се инсулин сензитивни. Се утврди дека ризикот за појава на MS е за 7.44 пати повисок кај обезните испитаници со IR. Утврдена е значајно повисока фреквенција на абнормалните нивоа на ALT ($p=0.01$) и тоа кај 57.6% од испитаниците кои имаат IR. Се сгледува дека испитаниците кај кои е присутна IR ризикот за покачени вредности на ALT, FI како и PpI е за 2.5, 135.57 и 19.67 пати повисок компарирано со испитаниците кај кои е присутна инсулинска сензитивност, респективно. Кај повеќето од испитаниците со MUO, беше утврдено присуство на MS (62.5%). За назначување е фактот дека значајно повеќе (66.7%) од испитаниците со MUO беа со IR ($p=0.03$). Констатирано е дека испитаниците со IR имаат за 2.06 пати поголем ризик за појава на метаболно нездрава форма на обезноста.

Заклучок: Високата дистрибуција на абнормалните биохемиски параметри кај обезните деца и адолесценти воопшто, е евидентна. Високата фреквенција на абнормалните вредности на метаболните параметри кај сите испитаници, особено оние на ALT и триглицеридите, како и фреквенцијата на метаболниот синдром треба да ги упатат клиничките доктори кон адекватна превенција и третман на обезноста. Значајно повисока стапка на абнормални вредности за ALT беше забележана кај момчињата. Инсулинската резистенција е високо превалентна кај обезните деца и адолесценти. Значајно повисок процент од испитаниците со инсулинска резистенција беа од женскиот пол. Обезните индивидуи со инсулинска резистенција, а особено девојчињата, имаат понеповолен метаболен профил, а индексот на телесна маса покажува значајна поврзаност со инсулинската резистенција. Значајно е што највисоката инсулинска резистенција беше поврзана со највисоките концентрации на триглицериди, односно триглицеридите се докажаа како сигнификантен предиктор на инсулинската резистенција кај испитуваната популација на деца и адолесценти со адипозитет во студијата.

Клучни зборови: адипозитет, обезност, метаболен профил, инсулинска резистенција;

Summary

Background: Obesity is chronic medical condition of excess adipose tissue accumulation and is considered as the most frequent metabolic disease in childhood and adolescence. It is of note that obesity is facing epidemic ranges and represents major public health problem of the modern era.

Objectives: To investigate the complications resulting of excess adipose tissue accumulation on the metabolic profile among children and adolescents with adiposity.

Subjects and methods: This study includes 197 children and adolescents (both genders) aged 4-17 years admitted for obesity evaluation at the University Clinic for Pediatric Diseases – Skopje, Republic of North Macedonia during the period September 2009 until April 2017. Obesity was defined according to Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and only participants with Body mass Index (BMI, kg/m²) >95 percentile were included in the study. We analyzes venous blood samples after a period of 12 hour overnight fasting period for aspartate aminotrasferase (AST), alanine aminotrasferase (ALT), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FI), 2 hour insulin (PpI), thyroid-stimulatin hormone (TSH), and total thyroxine (T4). Homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) index was calculated as fasting insulin concentration (microunits per millilitre) x fasting glucose concentration (millimolar)/22.5. The value of HOMA-IR above 3.16 was used as a cut-off value for both genders. We compared metabolic profiles according to the degree of obesity (obese vs. severely obese), category of obesity (I, II, III), gender, age (preadolescents vs. adolescents), presence of metabolic syndrome (MS), presence of insulin resistance (IR), metabolic health status [metabolically healthy (MHO) vs. metabolically unhealthy obesitu (MUO)], parameters of glucose homeostasis obtained during the oral glucose tolerance test and thyroid status.

Results: Our study included 197 obese children and adolescents of both genders with mean age 10.77±2.64 years. There is high frequency of abnormal ALT and TG values among subjects in the class III obesity, 56.1% and 41.2%, respectively. IR was most prevalent among class III obesity pasticipants with 59.6%. Acanthosis nigricans was condition that was statistically most commonly (p=0.003) seen among subjects with severe obesity, especially class III obesity. In boys, there was significantly higher values and higher prevalence of abnormal ALT values. Considering this, boys are at 2.37 higher risk of having abnormal ALT levels in comparison with girls. The prevalence of IR among girls (62.9%) is higher than in boys (43.7), (p=0.02). The risk of having IR among girls is for 2.18 times higher than in boys. The frequency of IR among adolescents is higher in adolescents (61.7%) compared to preadolescents (46.9%), which showed values close to then statistical significance (p=0.08). We confirmed a positive correlation between BMI and HOMA-IR values (p=0.008). There was positive association between HOMA-IR and serum TG (p=0.000). The developed model for univariate logistic regression for HOMA-IR showed that TG values will correctly classify HOMA-IR values as normal and abnormal in 65.6%, and will predict abnormal values of HOMA-IR in 74.7% of the cases, which confirmed TG values as significant predictor for IR.

Interestingly, the association between TG and HOMA-IR was not found to be significant among insulin sensitive subjects ($p>0.05$). Significant predictive value for BMI in predicting HOMA-IR was also confirmed ($p=0.0008$).

HOMA-IR was also significantly associated with participants' age ($p=0.003$). In subjects with IR, MS was significantly more prevalent (42.6%) in comparison to insulin sensitive participants (9.1%), and the risk of having MS among IR participants was for 7.44 times higher than in the insulin sensitive counterparts. High frequency of abnormal ALT levels was also confirmed in 57.6% of subjects with IR ($p=0.01$). It should be mentioned that in IR participants the risk of elevated ALT, FI and PpI is for 2.5, 135.57 и 19.67 times higher, compared to insulin sensitive participants, respectively. In most subjects with MUO, MS was also present (62.5%). Significantly higher percentage (66.7%, $p=0.03$) from MUO participants had IR ($p=0.03$). The risk of MUO among IR subjects was for 2.06 higher than non-IR participants.

Conclusion: The high distribution of abnormal laboratory values in obese children and adolescents is evident. The high frequency of abnormal laboratory parameters in all study participants, especially those for ALT and TG, as well as the frequency of the MS, should alarm and challenge clinical doctors for adequate prevention and treatment of obesity. Significantly higher distribution of ALT values was noticed among boys. IR was highly prevalent in obese children and adolescents. Significantly higher percentage of IR was noticed among girls. The metabolic profile among participants with IR seems to be more unfavorable. BMI values showed significant positive correlation with HOMA-IR values. It is of note that highest insulin resistance was associated with highest concentration of triglycerides and triglycerides tested as significant predictor of insulin resistance among the study population of children and adolescents with adiposity.

Key words: adiposity, obesity, metabolic profile, insulin resistance;

Листа на кратенки

Кратенка	Објаснување
2-h G	гликемија два часа по орален глукоза толеранс тест
ALT	аланин аминотрансфераза
AST	аспартат аминотрансфераза
AUC	површина под кривата
BMI	индекс на телесна маса
FI	инсулинемија на гладно
FPG	гликемија на гладно
HOMA-IR	хомеостатски модел за проценка на инсулинската резистенција
IR	инсулинска резистенција
MHO	метаболно здрава обезност
MS	метаболен синдром
MUO	метаболно нездрава обезност
PpI	постпрандијална инсулинемија
QUICKI	квантитативен индекс за проверка на инсулинска сензитивност
T4	тироксин
TC	вкупен холестерол
TG	триглицериди
TSH	тиреостимулирачки хормон
OGTT	орален тест на глукозна толеранција

1. В О В Е Д

Адипозното ткиво претставува специјализирано сврзно ткиво кое се дефинира и како орган во кој се депонира енергија, учествува во терморегулацијата, но истовремено претставува најголем ендокрин орган со висока метаболна активност. Иако со едноставна хистолошка градба, има исклучително значајна улога во многу метаболни процеси во човечкиот организам. Затоа дисфункцијата на адипозното ткиво предизвикува бројни метаболни нарушувања.

Најчестото нарушување на адипозното ткиво е обезноста која се дефинира како состојба на абнормална (прекумерна) акумулација на адипозното ткиво до степен кога може да предизвика последици по здравјето [1, 2].

Обезноста е хронична, релапсирачка, мултифакториелна, невробихевиорална болест каде што зголемувањето на депоата на адипозно ткиво доведува до негова дисфункција и абнормална депозиција, резултирајќи со метаболни, биомеханички и психосоцијални последици по здравјето [3].

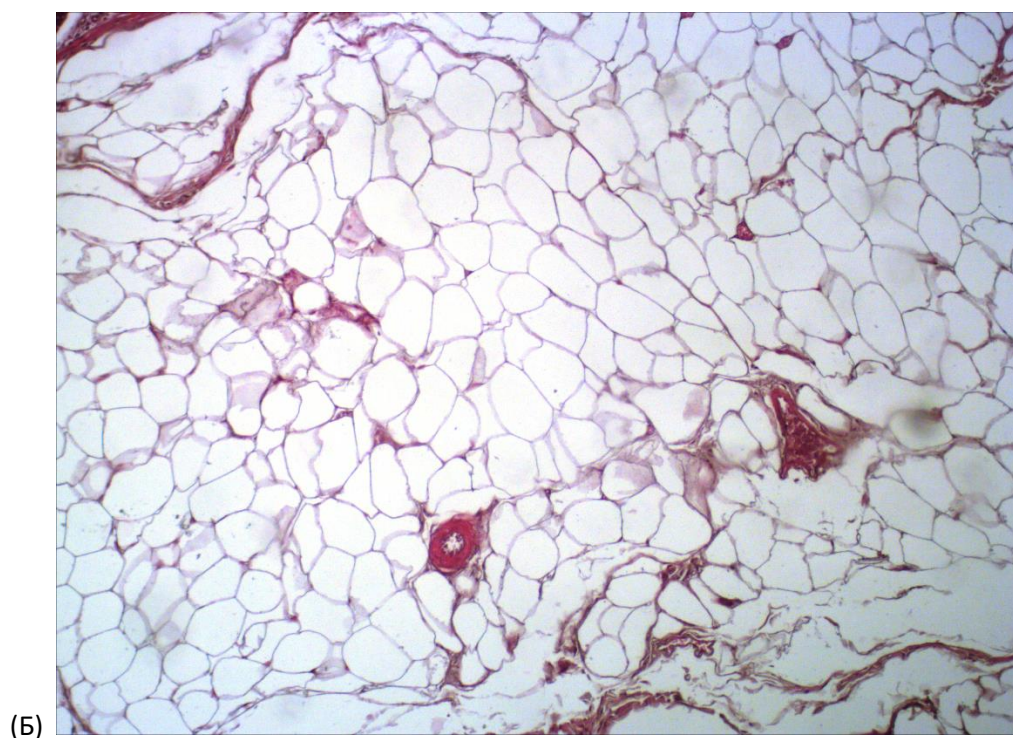
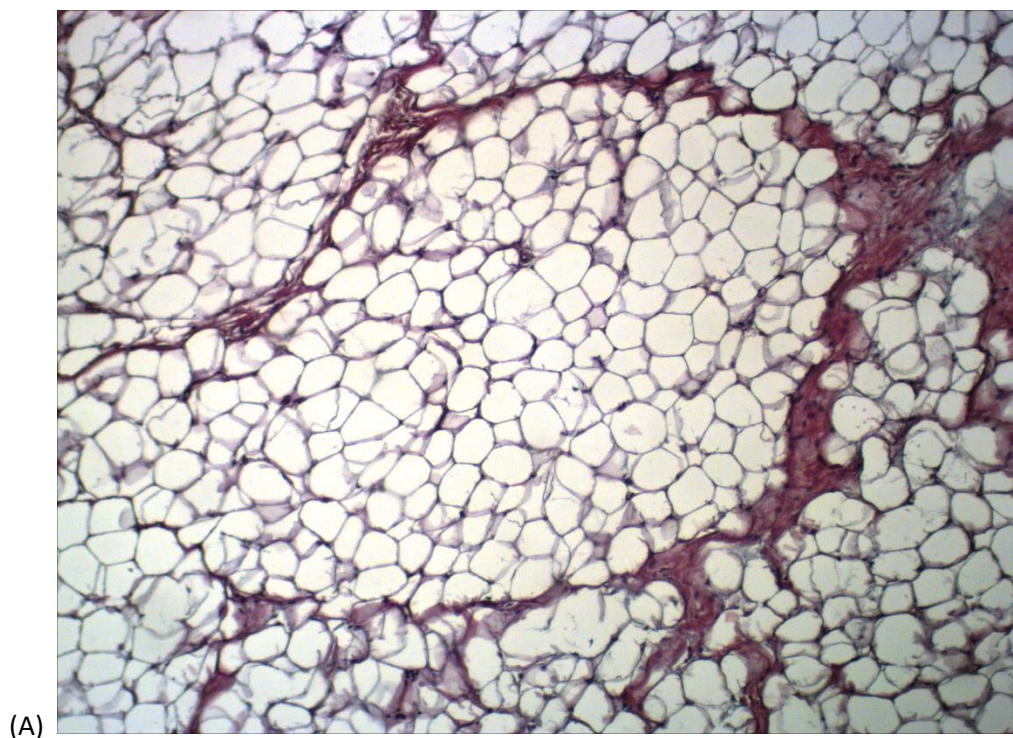
Зголемувањето на адипозното ткиво кај обезните индивидуи настанува како резултат на потребата за зголемување на капацитетите за депонирање на вишокот енергија [4].

1.1 Хистофизиологија на адипозното ткиво

Во човечкиот организам постојат два типа адипозно ткиво: бело и кафено. Тие се разликуваат по потеклото, хистолошката градба и по функцијата.

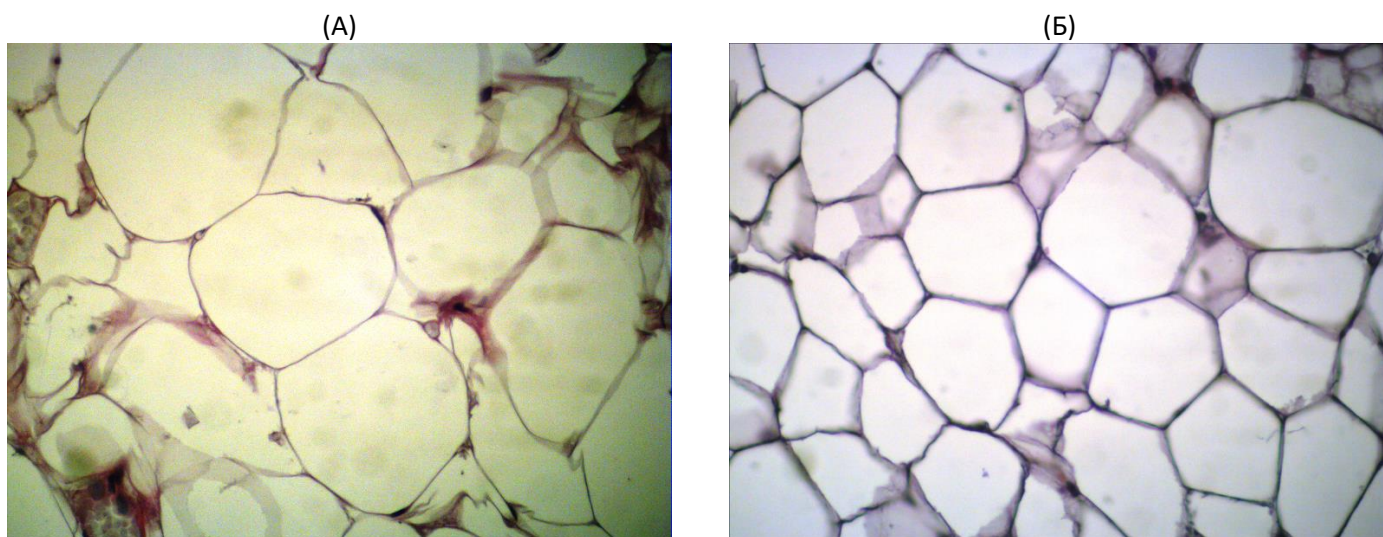
Белото адипозно ткиво е изградено од густо збиени, големи, сферични адипоцити околу кои има богато васкуларизирано и инервирано ретко сврзно ткиво. Зрелите бели адипоцити содржат една голема липидна капка, па затоа се нарекуваат унилокуларни, а цитоплазмата со јадрото е потисната периферно околу липидната капка. Во цитоплазмата се сместени неколку митохондрии, мал Голџиев апарат, слободни рибозоми, кус рапав ендоплазматски ретикулум и лизозоми [5]. Во липидната капка се депонираат резервите на енергија во форма на триглицериди. Карактеристика на унилокуларните адипоцити претставува тоа што тие се исполнети во 95% со триглицериди богати со каротен – пигмент кој е одговорен за жолтеникавата боја на ткивото [6].

Белите адипоцити имаат мезенхимно потекло, а потекнуваат од прекурзорни клетки кои се диференцираат во преадипоцити, а овие во зрели адипоцити. Адипоцитниот трновер се одржува во текот на животот преку баланс меѓу адипогенезата и апоптозата [7]. Во клеточната популација на белото адипозно ткиво, помеѓу белите адипоцити позиционирани се бежовите адипоцити кои се одговорни за продукција на топлина, а се одликуваат со присуство на мноштво митохондрии и липидни капки. Нивната способност за термогенеза е под дејство на симпатичка стимулација, ендокрини хормони или експозиција на студено [8]. Освен адипоцити, во белото адипозно ткиво се среќаваат и дополнителни клетки како што се: мезенхималните клетки, фибробластите, преадипоцитите, ендотелните прекурзорни клетки, мазните мускулни клетки, крвните клетки и имуните клетки, познати уште како стромална васкуларна фракција на клетки [9].



Микрофотографија 1. Бело адипозно ткиво, (H&E X 100). **А**, бело адипозно ткиво со присутни бели адипоцити и видливи сврзоткивни септи кои даваат лобулиран аспект на ткивото; **Б**, бело адипозно ткиво со јасно забележливи крвни садови како дел од ткивната хистоархитектоника.

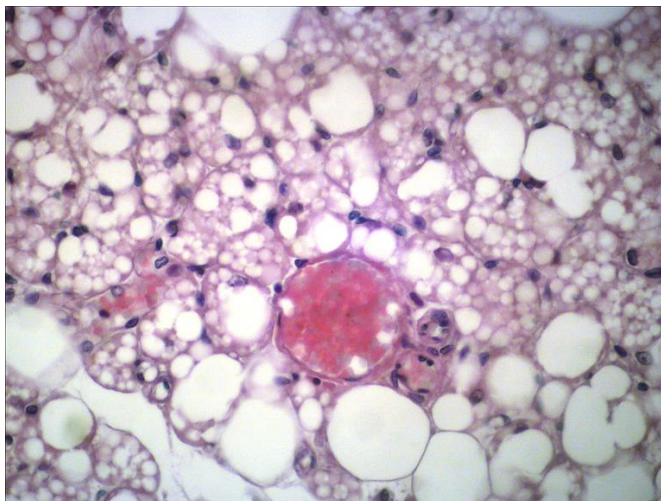
Од анатомски аспект, најголемите адипозни депоа се состојат од бело адипозно ткиво. Генерално, според дистрибуцијата, тоа се класифицира како поткожно (особено во глутеофеморалната регија) и висцерално, околу внатрешните органи во абдоминалната празнина и медијастинумот (оментално, мезентерично, ретроперитонеално-околу бубрезите, гонадално-прицврстено за утерусот и овариумите кај жените и епидидимисот и тестисот кај мажите, перикардијално). Белото адипозно ткиво може да се најде и интрамускуларно [10]. Дистрибуцијата според полот покажува поголема негова застапеност кај женскиот пол [11]. Еден ревиски преглед на литературните податоци потенцира дека супкутаното адипозно ткиво е различно во трункалната регија (супкутано торакално и абдоминално) и периферијата (супкутано адипозно ткиво на екстремитетите). Се смета дека трункалното супкутано адипозно ткиво исто така има свој значаен придонес кон инсулинската резистенција, па затоа се повикува кон согледување на функционалната хетерогеност на депоата на адипозно ткиво за подобро разбирање на механизмите на инсулинската резистенција [12].



Микрофотографија 2. (А, Б) – Унилокуларни бели адипоцити, (H&E X 400). Во адипоцитите доминира една голема липидна вакуола околу која е позициониран тенок слој од цитопlasма и едно периферно потиснато јадро. Помеѓу поединечните адипцити присутна е дискретна строма од ретко сврзно ткиво во кое се присутни крвни садови. Јадрата кои се забележуваат припаѓаат на фибробластите, на адипоцитите или на клетките кои ги обложуваат малите крвни садови.

Кафеното адипозно ткиво е изградено од мутилокуларни адипоцити кои содржат бројни мали липидни капки, сферични јадра поставени централно или ексцентрично во цитоплазмата и бројни митохондрии. Овие типови на адипоцити како последица на експозиција на студено, со посредство на симпатичкиот нервен систем, имаат способност за термогенеза [8]. Од функционална гледна точка, кафеното адипозно ткиво е екстремно добро васкуларизирано што овозможува затоплување на крвта при минувањето низ активното ткиво [5].

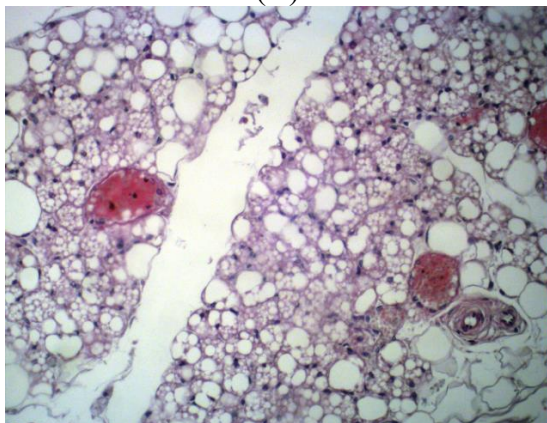
Кафеното адипозно ткиво е карактеристично застапено во периодот на интраутериниот развој и за време по раѓањето на детето. Неговата застапеност кај адултните индивидуи е значајно редуцирана и во најголем дел се заменува со бело адипозно ткиво покасно во текот на животот [13].



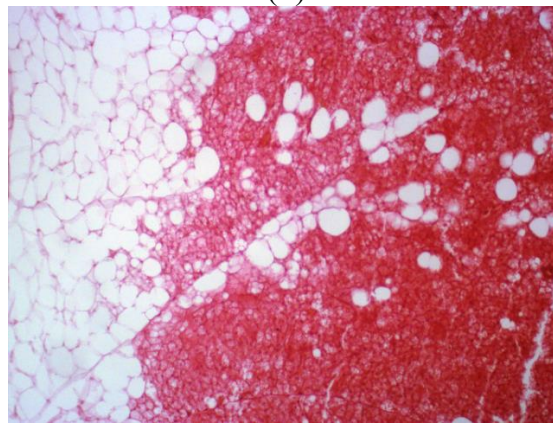
Микрофотографија 3. Кафено адипозно ткиво, (H&E X 400). Мноштво на мултилокуларни кафени адипоцити исполнети со повеќе масни капки во нивната цитопlasма и сферично јадро, артериски и венски крвни садови кои го исхрануваат, а на периферијата се воочуваат неколку унилокуларни бели адипоцити.

Од двата типа адипозно ткиво, белото адипозно ткиво е особено значајно, не само поради неговата поголема застапеност, туку најпрво поради неговата комплексна улога во бројни физиолошки процеси. Тоа не само што претставува депо на енергија преку складирањето на триглицеридите, туку е и најголемиот ендокрин орган. Инволвирано е во регулацијата на севкупната глукозна хомеостаза и инсулинска сензитивност [14].

(A)



(B)



Микрофотографија 4. Бело vs. кафено адипозно ткиво. **A** (H&E, x200), доминира кафеното адипозно ткиво со мноштво крвни садови, периферно обиколено со неколку бели адипоцити; **B** (H&E x 100), на микрофотографијата лево се забележуваат бели унилокуларни адипоцити, додека на микрофотографијата десно доминираат мултилокуларните кафени адипоцити помеѓу кои има поретко застапени поединечни или во групи аранжирани бели адипоцити.

Белото адипозно ткиво не е хомогено и инертно, а неговата функција зависи од различната дистрибуција во различни компартмани од телото. Така, може да се смета дека ова ткиво во различни региони од телото функционира како засебен мини орган [15]. Адипоцитите синтезираат и секретираат мноштво биоактивни супстанции како хормони, фактори на раст, ензими, цитокини (адипокини), адипонектини, фактори на комплементот и протеини на матриксот. Поконкретно, адипоцитите секретираат адипонектин, лептин, ангиотензин, резистин, висфатин, acylation stimulating protein, полови стероиди, глюкокортикоиди, тумор некорза фактор алфа, интерлеукин 6 и слободни масни киселини, а со тоа влијаат на целокупниот метаболизам во човечкото тело [16]. Белото адипозно ткиво ја регулира хомеостазата и нутрицискиот статус преку секретирање на цитокини со проинфламаторни и антиинфламаторни особености. Неговата ендокрина функција зависи како од адипоцитите, така и од клетките на стромалната васкуларна фракција. Адипоцитите се главен извор на лептин и адипонектин, а макрофагите секретираат про-инфламаторни цитокини [14]. Адипонектинот претставува протеин кој потекнува од адипозното ткиво и има улога во зголемувањето на инсулинската сензитивност и липидната оксидација, а се смета дека има и протективна васкуларна улога. При состојба на адипозност ваквата секреција на адипонектинот од страна на адипоцитите е значајно намалена [17].

Регулацијата на депоата на белото адипозно ткиво, односно механизмите вклучени во регулацијата на енергетскиот баланс и тежината во организмот се неминовно поврзани како со гастроинтестиналниот, така и со функционирањето на централниот нервен систем, односно се воспоставува хврохуморалната оска: централен нервен систем – дигестивен систем – адипозно ткиво, кај која се карактеризираат сигнални патишта кои всушност претставуваат сигнали на белото адипозно ткиво и дигестивниот систем, потоа централно процесирање на сигналите во хипоталамусот, како и сигнални патишта кои во одговор на претходните процеси, конечно, резултираат со прецизна контрола на енергетскиот баланс. Во ваквата регулација, улога имаат повеќе фактори кои делуваат краткорочно – денови и долгорочно – месеци и години, а и двата типа на фактори се одликуваат со орексигени ефекти (фактори кои стимулираат глад и внес на храна) и анорексигени ефекти (фактори кои ја супримираат гладта и внесот на храна). Така, грелинот и пептидот YY се вклучени во краткорочните механизми за регулирање на количината на адипозното ткиво во организмот, додека лептинот и инсулинот се сметаат за долгорочни регулатори на апетитот и метаболизмот. Грелинот претставува стимулатор на апетитот и се смета за фактор кој иницира внес на храна во организмот, односно се смета за фактор со орексигени ефекти. Спротивно на ова, пептидот YY се секретира постпрандијално и создава чувство на ситост, па поради тоа се смета за фактор со анорексигени ефекти. Ефектите на овие два пептида се согледуваат преку нивното дејство преку соодветните рецептори на нервните клетки во хипоталамусот [18, 19, 20].

Лептинот претставува протеин кој во најголем процент е секретирани од белото адипозно ткиво, односно белите адипоцити [6], и претставува фактор со анорексигени ефекти кој дејствува преку инхибиција на секрецијата на пептидите кои стимулираат внес на храна, односно инхибиција на пептидите со орексигени ефекти, додека ја стимулира секрецијата на анорексигените пептиди.

Двата типа на пептиди се секретирани од страна на невроните кои покажуваат експресија на рецепторот за лептин и се сместени во хипоталамусот [19].

Улогата на лептинот се поврзува со потрошувачката на енергијата, метаболизмот како и со неуроендокрините функции. На овој начин лептинот има за цел да ги намали депоата на адипозно ткиво во организмот и да влијае на енергетската потрошувачка [18, 19, 20]. Се повеќе се смета дека при почестите форми на обезност (кои не ги вклучуваат ретките форми на моногена обезност), всушност се работи за лептинска резистенција [19] која е резултат на дефектот во транспортот на создадениот рецептор кон клеточната мембрана на невроните во хипоталамусот. Овој тип на лептинска резистенција покажува и висок степен на сличност кога станува збор за механизмот вклучен во инсулинската резистенција [6].

Како пандан на лептинот во однос на регулирањето на депоата на адипозното ткиво се споменува инсулинот. Овој хормон се одликува со забрзување на конверзијата на глюкозата во триглицериди кои претставуваат главна компонентата на липидната капка содржана во адипоцитите. Инсулинот се смета за хормон кој има улога во акумулација и депонирање на адипозното ткиво преку индукција на липогенезата и синтезата на липидите, како и инхибиција на липолизата и мобилизацијата на слободните масни киселини [18, 21]. Интересно е што инсулинот во хипоталамусот има дејство слично на лептинот, односно делува инхибиторно на процесот на земање на храна. Ваквите ефекти не се забележуваат при состојба на обезност, односно се забележува состојба на мозочна односно хипоталамична инсулинска резистенција [21].



Фигура 1. Шематски приказ на необезното бело адипозно ткиво.

Прекумерното создавање и акумулирање на адипозно ткиво, кое се дефинира како **обезност**, всушност означува бројни нарушувања на морфолошките и функционалните особености на адипозното ткиво кои имаат негативно влијание на функцијата на целиот човечки организам [22].

Обезноста е комплексно, мултифакториелно заболување при кое значајно се нарушува клеточниот метаболизам и претставува еден од најсилните ризик фактори за појава на инсулинска резистенција и дијабетес тип 2 [23, 24], развој на метаболен синдром [24, 25], кардиоваскуларни болести [8], а оттука и за појава на хепатално оштетување [25]. При состојба на обезност, белото адипозно ткиво станува сериозно дисфункционално, а тоа доведува до ектопична депозиција во други ткива кои учествуваат во регулирање на метаболната хомеостаза како што се: хепарот, скелетните мускули, панкреасот, епикардот, периваскуларното адипозно ткиво итн. [3].

Генерално, обезноста се јавува како резултат на нарушениот баланс на енергија во организмот, односно како резултат на неурамнотежениот однос на депозиција и потрошувачка на енергијата. При зголемен енергетски внес, најчестата форма на депозиција на енергија е преку депонирање на триглицеридите во белите адипоцити. Ваквото депонирање на енергијата има значајна улога во процесот на преживување или изгладнување [26].

Истражувањата сугерираат дека влијанието на генетските и факторите од околината и нивното влијание на телесната тежина дејствуваат токму преку нарушување на балансот на енергијата [27]. Но всушност, состојбата на обезност може да се сфати и како нарушување на адипоцитот [28].

Идентификацијата на посебната динамична улога на адипоцитот односно адипозното ткиво и препознавањето на обезноста како еден од главните здравствени проблеми во општеството, претставува предизвик за многу научни истражувања. За адипозното ткиво познато е дека има два начини на раст, хиперплазија – застапена во раниот стадиум на раст на ткивото и хипертрофија – која се развива за да ги зголеми капацитетите за депонирање на енергијата [4]. Се смета дека адипоцитната хипертрофија е позастапена и зазема централна улога кај обезноста кај адултите особено во правец на зголемување на ткивните депоа [28]. Но, при процесот на хипертрофија, покрај тоа што адипоцитот примарно ги зголемува капацитетите за депозиција, тој истовремено ја губи и својата функција односно ја губи секреторната активност [29]. Генерално, со хиперплазија на адипозното ткиво, која се забележува при растот на депоата на масното ткиво, како и со паралелната хипертрофија се нарушува функционалната способност на адипоцитот [30].

Уникатна карактеристика на белото адипозно ткиво е невообичаената способност да ги менува димензиите, функцијата и вкупната телесна дистрибуција. Од клеточна перспектива, адипозното ткиво има способност да ја менува големината и бројот на адипоцитите, екстрацелуларниот матрикс, васкуларизацијата, нивото на оксидативниот стрес, секрецијата на адипокините и инфламаторната состојба на инфилтрираните имуни клетки [7], односно се карактеризира со високо ниво на пластичитет.

Ефектите врз обезноста може да се одразат како резултат на можностите на експанзија на адипозното ткиво во правец на адипоцитна хиперплазија или адипоцитна хипертрофија [31, 32].

При состојбата на обезност настануваат низа алтерации во адипозното ткиво кои можат да се категоризираат како: макроскопски (зголемени димензии на ткивните адипозни депоа) и хистолошки промени (промени на адипоцитниот број и големина, содржината на неадипоцитната клеточна популација, промени во адипоцитната диференцијација и апоптоза), хисто-функционални промени во крвоснабдувањето и неговата инервација, промени во контекст на складирањето и производството на енергија, како и промени во автокрината, паракрината и ендокрината функција на адипозното ткиво [33]. Адипоцитната хиперплазија во супкутаното адипозно ткиво при состојба на обезност, односно супкутана обезност, се смета повеќе како компензаторен механизам за правилна депозиција на масти, односно депозиција на вишокот на масти (во форма на триглицериди) на начин кој не ја афектира функционалната состојба на адипоцитите и има протективен ефект врз останатите органи и функционира како метаболен протектив од евентуалната ектопична депозиција. Познато е дека овој тип на адипозно ткиво секретира антиинфламаторни цитокини (адипокини) и е асоцирано со поволен метаболен профил кај индивидуите [34].

Студијата која ги евалуирала разликите во метаболниот профил помеѓу обезни индивидуи со супкутана и вицерална форма на обезност утврдува асоцијација со атеросклерозата како и со нарушениот метаболен профил кај испитаниците со висцерална обезност, но утврдува и послаба асоцијација со параметрите на метаболниот профил и генерално инконзистентни резултати кај испитаниците со супкутана обезност [35]. Една метаанализа не утврдува ниту една подгрупа на обезни индивидуи без ризик за било каков кардиометаболен настан споредено со индивидуите со нормална тежина [36].

Но, доколку супкутаното адипозно ткиво, вишокот на масти при состојба на обезност, не може да го складира по пат на хиперплазија, тогаш се активира процесот на негова акумулација по пат на адипоцитна хипертрофија [34]. Ваквата адипоцитна хипертрофија претставува доминантна карактеристика на вицералното адипозно ткиво. При состојбата на обезност пластичноста на адипозното ткиво е нарушена и истото не е во состојба акумулацијата да ја врши преку адипоцитна хиперплазија [32]. Дополнително, и покрај тоа што супкутаното адипозно ткиво претставува најголемо, тоа е и преферирано место за депозиција на вишокот на масти во организмот. Утврдено е дека лимитирачката способност на супкутаното адипозно ткиво за експанзија како и капацитети за депозиција на масти претставуваат клучни фактори кои придонесуваат за метаболните компликации при обезноста [37]. Точните механизми за утврдувањето на причините зошто супкутаното адипозно ткиво не е во состојба својата експанзија да ја изврши преку адипоцитната хиперплазија, односно зошто не е активирана хиперпластичната адипогенеза, се се уште во фаза на истражување. Така, хипертрофираните индивидуални адипоцити понатаму не се во состојба да го депонираат вишокот на триглицериди, поради достигнување на максимумот на нивните капацитети, па затоа започнува процесот на ектопична депонизација на триглицеридите во останатите внатрешни адипозни депоа како и во клетките на останатите внатрешни органи како што се срцето, хепарот, бубрезите, панкреасот итн, односно настанува состојба на висцерална обезност.

Ваквото депонирање на масти креира неповолна клеточна средина која започнува изменето да реагира секретирајќи проинфламаторни адипокини и супримирајќи ја секрецијата на антиинфламаторни адипокини, водејќи кон состојба на ткивна инфламација. Адипоцитната хипертрофија може да резултира со руптура на адипоцитите која резултира со инфилтрација на макрофаги во структурите на адипозното ткиво [34]. Сепак, и супкутаните адипоцитни депоа во форма на супкутано адипозно ткиво можат да имаат различни функции и ефекти во различни региони од телото, а интересен е податокот дека глутео-феморалното депо на адипозно ткиво делува најповолно од сите супкутани депоа [12]. Точните механизми се уште се утврдуваат во научните истражувања [34].

Значајно е да се напомене дека метаболните компликации, а и воопшто компликациите кои потекнуваат од обезноста се многубројни, а интересен е податокот дека сето тоа се должи во најголема мерка на прекумерната акумулација на белото адипозно ткиво во адипозни висцерални депоа во пределот на абдоменот (како што е оментумот), околу, но и во внатрешните органи. Како ектопична акумулација може да се смета депозицијата на бело адипозно ткиво во органите кои се сметаат за органи слободни од адипозно ткиво, како што се срцето, хепарот и бубрезите. Се смета дека хипертриглицеридемијата и хипоалфалипопротеинемијата, како белези на дислипидемијата, инсулинската резистенција, но и воопшто метаболниот профил кај индивидуите се резултат на механизмите преку кои адипозното ткиво се справува со вишокот на енергија. Така, структурната композиција, функционалност и метаболна активност се разликуваат помеѓу супкутаното и висцералното адипозно ткиво [34]. Во друга студија се укажува дека адипоцитната хипертрофија од супкутаното адипозно ткиво води кон акумулација на масти во висцералното адипозно ткиво и нивна ектопична депозиција, инсулинска резистенција, метаболен синдром како и до промена на структурата и функцијата на супкутаното адипозно ткиво [38]. Во една студија која структурно ги евалуирала карактеристиките на супкутаното и оменталното (висцерална) адипозно ткиво кај обезни индивидуи, утврдена е нивната заедничка улога особено при тешката обезност и метаболните компликации [39].

Утврдена е и поврзаност помеѓу бројот на леукоцитите и абдоминалната адипозност кај популација на адолесценти од женскиот пол. Увидено е дека ваквата поврзаност е повеќе назначена во супкутаното абдоминално адипозно ткивно наспроти висцералното абдоминално адипозно ткиво [40]. Како резултат на абнормалната прекумерна депозиција на белото адипозно ткиво во организмот доаѓа и до значајната дисрегулација на липидниот и глукозниот метаболизам. Како резултат на липолизата се зголемува ослободувањето на слободните масни киселини во крвотокот. Тие, пак, од своја страна, доведуваат до инхибиција на липогенезата, предизвикуваат оксидација на ендоплазматскиот ретикулум и митохондриите во адипозното, но и во останатите ткива во организмот, и се липотоксични за инсулинскиот рецептор. Овие процеси доведуваат до хипертриглицеридемија, хиперинсулинемија која предизвикува хипергликемија. Глуконеогенезата активирана како компензаторна појава предизвикува хепатална продукција на гликоза која уште повеќе ја потенцира состојбата на хипергликемија [23]. Уште повеќе, при обезноста се нарушува и балансот на секретираниите про- и анти-инфламаторни супстанции од страна на адипозното ткиво, процес кој од своја страна може да резултира со појава на патофизиолошки настани кои водат до појава на метаболниот синдром [16].

Истражувањата покажуваат дека централната адипозност и системската инфламација се значајно поврзани со поголем ризик за метаболен синдром [41]. Зголеменото депонирање на липиди при состојба на обезност освен во адипозното ткиво, може да биде и во други ткива и клетки.

Едно такво депо претставуваат и липозомите во хепарот, каде што прекумерната акумулација на липиди во нив доведува до стеатоза на црниот дроб [8]. Адипозомите, односно липидните капки, имаат мноштво функции во клетката, како што се: депозиција на енергија, контрола при создавањето на имунолошките медијатори како и улога во липотоксичноста преку акумулацијата на метаболитите на слободните масни киселини кои доведуваат до клеточна дисфункционалност и оштетување [42]. Бидејќи белото адипозно ткиво претставува високо метаболно активна и клучна компонента на ендокриниот систем, сложените метаболни функции на адипоцитите при обезност се поврзуваат со мноштво компликации. Токму зголеменото присуство на адипозното ткиво, особено на висцералното, и меѓусебното дејство на секретираниите цитокини доведуваат до појава на низа метаболни абнормалности [43].

Кај обезноста, експерименталните студии укажуваат дека адипоцитната смрт и инфилтрација на макрофаги во адипозното ткиво се клучни моменти на обезноста кои придонесуваат за метаболната инфламација и инсулинската резистенција. Адипозното ткиво подлежи на сложени процеси на ремоделирање при обезност. Не само што се зголемуваат волуменот и бројот на адипоцитите туку се зголемува и бројот на макрофагите и другите имуни клетки кои секретираат цитокини со проинфламаторен ефект. Сето ова резултира со ткивно ремоделирање како на адипозното ткиво така и на екстрацелуларниот матрикс [44]. Ваквото ремоделирање на екстрацелуларниот матрикс има значајна улога бидејќи долготрајна инфламација поттикнува создавање на депоа на интерстицијална фиброза која во различни компартмани на адипозното ткиво може да има различни ефекти. Така на пример, фиброзата во оменталното бело адипозно ткиво резултира со благотворен ефект на обезноста – намалување на адипоцитната хипертрофија и подобар липиден профил, додека спротивни ефекти во супкутаното адипозно ткиво – односно помала можност за намалување на масата на адипозното ткиво по соодветен хируршки третман [45]. Интересно е што во поновите истражувања се наведува дека таргетот кон фиброзата како засебен ентитет може да се смета за нов потенцијален тераписки пристап во третманот на обезноста [46]. Адипозноста може да доведе до мноштво хистолошки и функционални нарушувања на адипозното ткиво познати како адипозопатија [9]. Имено, многубројните ендокрини и имунолошки дисфункции на адипоцитите и адипозното ткиво кои настануваат како резултат на обезноста придонесуваат до појавата на адипозопатијата. Истата се карактеризира со адипоцитна хипертрофија, висцерална адипозност, ектопична депозиција на адипозно ткиво кои водат до нарушена ендоркинолошка и имунолошка функција, на крајот резултирајќи со метаболна болест [47]. Како фактори кои придонесуваат кон оваа глобална метаболна болест се и седентерниот начин на живот заедно со генетската предиспозиција. Хистолошки се одликува со адипоцитна хипертрофија, висцерална, перикардијална, периваскуларна и периорганска адипозност, интензивен раст на адипозното ткиво кој ги надминува капацитетите на васкуларната мрежа, со зголемено присуство на имуни клетки во адипозното ткиво, како и со ектопична депозиција на адипозно ткиво.

Патофизиолошки адипозопатијата се одликува со нарушена адипогенеза, адипоцитно интраорганелска дисфункција, зголемени нивоа на циркуирачки слободни масни киселини, нарушен ендокринолошки одговор на адипозното ткиво кој резултира со: зголемен лептин, тумор некорза фактор алфа и минералокортикоиди и намалени нивоа на адипонектин. Исто така оваа болест е проследена со изменет имунолошки одговор на адипозното ткиво – зголемени нивоа на проинфламаторни цитокини и намалени антиинфламаторни цитокини. Овој процес е проследен и со ткивна хипоксија, оксидативен стрес и абнормалности во екстрацелуларниот матрикс на адипозното ткиво. Адипозопатијата на овој начин може да биде директно поврзана со нарушувања на кардиоваскуларниот систем, но и на други системи во оргнаизмот, кои водат до компликации како што се: хипертензија, дијабетес тип 2, дислипидемија, канцер, хипоандрогенемија кај мажи, хиперандрогенемија кај жени, атеросклероза, хепатална стеатоза, метаболен синдром [9].

Големиот интерес за адипозното ткиво во сферата на научните истражувања потекнува од брзо растечкиот број на обезни луѓе на светско ниво. Поради честотата и поради сериозното нарушување на здравјето при состојба на обезност, Светската здравствена организација ја нарекува и “епидемија на обезност” [14].



Фигура 2. Шематски приказ на обезното бело адипозно ткиво. Се забележува хиперплазија на адипоцитите како и мноштво хипертрофирани адипоцити, како и инфилтрација на крупни макрофаги кои се аранжирани во форма слична на круна околу мртвите адипоцити.

1.2 Класификација на обезноста во детството и адолесценцијата

Во научната сфера постојат повеќе класификациски системи на обезноста, според различни асоцијации и организации, но исто така многу земји имаат конструирано и национални класификациски системи.

Така, постојат повеќе меѓународни стандарди поставени од страна на Светската здравствена организација (WHO) [48, 49, 50], според центрите за контрола и превенција на болестите CDC [51] и интернационалната работна група за обезноста (IOTF) [52]. Според најновите препораки на ендокринолошкото друштво [53] најшироко прифатена е класификацијата на обезноста според CDC.

Според тоа, децата на возраст ≥ 2 години се класифицираат според соодветно конструирани и ревидирани шеми според Body Mass Index (BMI) на индивидуата согласно полот и возраста на [54] :

- ❖ прекумерно тешки: BMI ≥ 85 . перцентил, но < 95 . перцентил
- ❖ обезни: BMI ≥ 95 . перцентил

Сепак, CDC во својата класификација ја нема инкорпорирано категоријата на екстремно обезни деца и адолесценти, која во последно време зазема се поголемо внимание. Така, од проследениот корпус на научни податоци за класификација на екстремната обезност се прифаќа вредноста за BMI $\geq 120\%$ од 95. перцентил или $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ [55].

Значајно е тоа што децата на возраст < 2 години се класифицирани различно во споредба со оние > 2 години, поради фактот што под оваа возраст кај децата не се мери нивната висина. Поради тоа, во класификацијата на обезноста кај децата помали од две години во научната јавност, се прифаќа како обезни да се класифицираат децата кај кои полово специфичната тежина за соодветната должина измерена во лежечка положба е ≥ 97.7 . перцентил претставена на шемите на WHO [56].

1.3 Проценка на обезноста

Постојат повеќе начини со кои може да се одреди композицијата (однос помеѓу масата на адипозно ткиво – FM и fat-free mass (lean mass) – FFM) на телото како што се: индексот на телесна маса (BMI), процентот на маснотии кај индивидуата (користејќи дебелина на кожа), двојно енергетската радиографска апсорптиметрија (DXA), биоелектричната импеданца, изотопската дилуција (хидрометрија), сликовната дијагностика користејќи магнетна резонанца (MRI) и дензитометријата [57]. Индексот на телесната маса е дефиниран како тежината изразена во килограми и поделена со квадратот на висината изразена во метри (kg/m^2) и е најчесто користена метода за проценка, одредување и класификација на тежината кај луѓето. Овој индекс претставува индиректна антрополошка мерка за одредување на ексцесот на тежина, но со него не може поконкретно да се одреди дали тој пораст се должи на порастот на масата на телото „слободна“ од адипозно ткиво (fat free mass – FFM, посна маса – lean mass) или ексклузивно се должи на порастот на масата на адипозно ткиво во телото (fat mass – FM) [57].

Мислењата, аргументите за и против за неговата употреба во научната јавност се различни и многубројни, но сепак главната класификација и дијагноза на обезноста и воопшто на адипозноста почива на неговата правилна употреба.

Индексот на телесна маса може да даде нерелевантни резултати кај атлетите и одредени лица кои се бават со бодибилдерство, како и кај лица со некои хронични болести каде што доаѓа до зголемување на третиот простор: срцева слабост, ренална слабост, асцит, кадешто причините за зголемување на тежината се од различно потекло. Во таа насока се наведува дека корисноста на BMI е особено лимитирачка кај прекумерно тешките адулти [58]. Затоа, при користењето на оваа алтка потребно е посебно внимание и иследување на испитаниците за да не дојде до компромитирање на резултатите.

Покрај дискусијата за неговата ограничена применливост и одредени слабости [58, 59], сепак засега BMI е најдобар антрополошки параметар за проценка на обезноста за јавно здравствени цели [60, 61, 62]. Истражувањата покажуваат задоволителна корелација помеѓу BMI и вкупните телесни масти, со тоа поддржувајќи ја употребата на BMI за проценка на обезноста кај децата [63, 64]. Како главни предности на широката употреба на BMI се смета дека се тоа што е брз, едноставен и евтин [57]. Дополнителните циркумферентни мерки при евалуација на тежината може да ја компензираат најголемата слабост на BMI – да разликува FM од FFM [62].

1.4 Епидемиолошки податоци за обезноста во детството и адолесценцијата

Обезноста претставува најчеста хронична метаболна состојба кај децата [65]. Загрижувачки е податокот дека во 2014 година, 41 милиони деца на возраст од 0 до 5 години биле обезни, како и 600 милиони возрасни луѓе над 18 години [2]. Студиите покажуваат дека обезноста во детството достигнува висока стапка на преваленца дури до епидемиски размери како во земјите во развој така и во развиените земји, следено со постојан пораст и во земјите во развој [66, 67, 68, 69]. Исто така, се нагласува дека во последните три декади не се забележува ефективност во програмите за превенција на обезноста [69].

Во земјите во развој преваленцата на прекумерно тешките деца е поголема во урбаните средини и кај оние кои уживаат подобра социоекономска положба. Тоа се препишува на проширувањето на вакуум просторот кој постои помеѓу луѓето со различен социоекономски статус [70]. Слично, СЗО забележува дека обезноста претставува се поголем проблем во земјите во развој и тоа во урбаните средини [2].

Од досегашните објавени резултати во кои биле вклучени 3,949 деца на возраст од 0-4 годишна возраст од Република Северна Македонија со примена на критериумите на WHO во 2011 година, преваленцата на прекумерно тешки и обезни деца изнесувала 12% [71]. Во една студија за преваленцата на прекумерната тежина и обезноста кај децата и адолесцентите од Република Северна Македонија од 2008 година утврдено е дека прекумерната тежина или обезноста е позастапена кај децата од предучилишната возраст (33.3%), и машкиот пол, додека кај адолесцентите преваленцата изнесувала 20% [72]. Во Република Северна Македонија преваленцата на прекумерната тежина и обезноста за 2009/10 година кај деца од машкиот пол на возраст од 7 години изнесувала 34%, додека кај девојчињата 27.4%, додека преваленцата само на обезноста кај момчињата и кај девојчињата изнесувала 18.2% и 12.1%, респективно, согласно дефиницијата на Светската здравствена организација (WHO) [73].

Преваленцата на тешката обезност претставува сериозен јавно здравствен проблем кој се адресира во една понова студија од 2019 година, каде се претставени резултатите за преваленцата на обезноста од 21 земја во Европа, вклучувајќи ја и нашата држава. Оваа студија применува две дефиниции за дефинирање на тешката обезност, предложени од Светската здравствена организација, како и од Интернационалната работна група за обезност (International Obesity Task Force – IOTF). Според овие дефиниции, преваленцата на тешката обезност во Република Северна Македонија од каде биле вкупно вклучени 4,919 деца на возраст од 6 до 9 години, е висока и изнесува 4.4% според СЗО, и 3.2% според IOTF, соодветно. Утврдено е дека 1 од 3 обезни деца во нашата држава има тешка обезност [74].

Но, друга студија доаѓа до различни резултати, кои не укажуваат на ваква поврзаност, потенцирајќи дека обезноста претставува суштествен проблем во земјите од Суб-сахарска Африка [70]. Во Индија стапката на прекумерно тешки и обезни покрај растот кој го бележи во регионите со повисок социо-економски развој, се повеќе се забележува и паралелен раст и во регионите со полош социо-економски развој [75]. Така, една понова студија укажува дека земјите од Јужна Европа бележат повисока стапка на прекумерно тешки и обезни деца во споредба со земјите од Северна Европа и тоа со повеќе од 40% и помалку од 10%, за Јужна и Северна Европа, соодветно [76].

Сепак, една студија спроведена во Германија на 272 826 деца, укажува дека во периодот 2004-2008 година се забележува надолен тренд на обезни и прекумерно тешки деца во специфичната возрасна група од 4 до 7.99 години, односно бил забележан значителен пад во стапката на преваленцата за прекумерно тешките и обезни деца [77].

Иако стапката на преваленцата на обезноста во Соединетите Американски Држави (САД) не забележува значајни промени во периодот 2003-2004 до 2011-2012, истата е се уште доста висока и бара континуирано следење на состојбата [78].

Интересно е што во една поопсежна студија е утврдена стагнација и стабилизација на стапките на прекумерно тешки и обезни деца. Како и да е, сепак се препорачува овие резултати да бидат земени со внимание, имајќи во предвид дека стапката на обезност се уште е премногу висока [79]. Се предвидува дека трендот на порастот на преваленцата на обезноста кај децата во предучилишна возраст ќе достигне 9.1% односно 60 милиони во 2020 година, што претставува значаен пораст споредено со 1990 година кога изнесувала околу 4.2% [80]. Загрижувачки е што во последните 30 години увидено е дека порастот на преваленцата на обезноста кај децата е повеќе од тројно зголемен [51].

Во таа насока, за да се постигне нејзино намалување, потребен е посеопфатен систем на дејствување преку превентивни програми почнувајќи рано во животот имајќи ја предвид сложеноста на факторите кои допринесуваат кон обезноста и тешкотијата на запирањето на веќе еднаш започнатиот процес на обезност [81, 82, 83].

Голем успех во справувањето со оваа состојба се забележува во неодамнешната студија од Шведска кадешто се бележи пад на обезноста кај машките деца со предвиден пад на обезноста кај машките адулти во текот на следните години. Се претпоставува дека ваквиот успех се должи на повисоката свест на јавноста за обезноста и нејзините последици гледано од 2000 година, па се до денес [84].

1.5 Етиологија на обезноста

Она што се чини навистина предизвикувачки кога се споменува етиологијата на обезноста е нејзината хетерогеност. Досегашните истражувања укажуваат на тоа дека повеќе фактори се вклучени во причините за нејзиното настанување.

Имено, се споменува дека широк спектар на генетски и не-генетски фактори, со многу интеракции помеѓу нив се вклучуваат во етиологијата на обезноста. Токму ваквите интеракции помеѓу мноштвото фактори придонесува за индивидуалните разлики за развој на обезноста [85].

Истражувањата укажуваат дека без разлика дали етиолошкиот фактор е генетски или не-генетски, сепак тој задолжително влијае или дејствува преку балансот помеѓу внесот на енергија и нејзината потрошувачка [85, 86]. Енергијата во организмот доаѓа преку исхраната, поточно преку внесот на јаглехидратите, протеините и мастите. Експесот на внесена енергија преку исхраната најчесто резултира со нејзино конвертирање во депо на енергија во форма на триглицериди. Ваквиот начин на депонирање енергија предизвикува и пораст на адипозното ткиво, односно води до појава на обезност. Втора мајорна компонента која значајно партиципира при настанокот на обезноста е потрошувачката на енергија која при состојба на обезност е значително намалена [27]. И покрај се, точниот механизам за настанувањето на обезноста се уште не е докрај познат и разјаснет. Интересно е што моделот на депозиција на енергија се развил еволуциски со цел да штити од изгладнување, но во моменталната состојба на епидемија на обезноста, евентуалните еволуциски промени кои би воделе кон заштита од обезност сепак не можат да ги следат значајните промени на околината кон обезогена средина [87].

Не-генетски фактори

Се смета дека факторите на околината, сепак, имаат најголем удел во епидемиската форма на обезноста. Всушност, факторите на околината, експесот на енергетски внес, консумацијата на брза храна, седентарниот начин на живот, културните разлики помеѓу нациите, бихејвиоралните, како и социоекономските фактори се дел од ланецот на не-генетски фактори кои влијаат на обезноста [88, 89, 90, 91, 92]. Следејќи ги епидемиските размери на оваа состојба, се смета дека обезноста најмногу се должи на суштинските промени настанати во обезогената средина особено во поглед на исхраната [93, 94]. Во таа насока се препорачува целна мета во справувањето со обезноста да биде ограничувањето на високо-енергетската храна и засладени пијалоци, како и нормализирање на пакувањата и порциите на храната [93]. Во моменталната состојба на епидемија, покрај не-генетските фактори, значајна е (иако пасивна) и улогата на гените [87]. Скорешните генетски истражувања доаѓаат до заклучок дека многу локуси кои се откриени кај обезни адулти имаат своја улога и во педијатриската обезност.

Со ова се смета дека преку разоткривањето на генетската конструкција на обезноста во детството ќе се дојде до порелевантни применливи сознанија за подобра превенција и третман на оваа состојба особено во поглед на компликациите кои се јавуваат во подоцнежната возраст [95].

Генетски фактори

Наследни фактори

Познато е дека обезноста покажува наследен образец. Во таа насока, направени се низа истражувања како што се фамилијарните студии, студиите спроведени на близнаци, посвоени деца, старатели и биолошки родители кои го подржуваат фактот дека наследноста игра огромна улога во хуманата обезност [96, 97, 98, 99, 100]. Повеќето студии спроведени на близнаци укажуваат на висок степен на наследност на BMI иако притоа постои голема варијација во различните студии која се движи од 31% до 90% [101].

Во прилог на ова во две студии од Данска утврдена е поврзаност помеѓу BMI на посвоените деца и нивните биолошки родители, браќа и сестри [102, 103]. Некои студии покажуваат дека генетската компонента на обезноста исто така е забележлива со тоа што и стапката на обезност е различна помеѓу различните етнички групи [95].

Генетски форми на обезноста

Познато е дека, личната палета на гени може да биде одговорна за индивидуалните разлики во предиспозиција за појавата на обезноста [85]. Во генетиката на обезноста може да се разгледуваат две мајорни форми и тоа: моногена и полигена обезност.

Моногена обезност

Моногената обезност подразбира мутација во поединечни гени која е доволна да предизвика обезност и е одговорна за појавата на ретките случаи на морбидна обезност со ран почеток. Научните откритија на генетските основи на моногената обезност овозможува детална слика на биолошките механизми инволвирани во контролата на земањето на храна [104]. Сепак, оваа област останува отворена за дополнителни истражувања.

Дополнително, моногената обезност може да биде разделена на моногена не-синдромска и моногена синдромска обезност [105].

Моногена не-синдромска обезност

Оваа форма на обезност е всушност резултат на мутации во 20 различни гени и три различни молекуларни механизми [106]. Моногената не-синдромска обезност се карактеризира со морбидна обезност, но покрај тоа се забележуваат и низа ендокрини нарушувања [107, 108, 109]. Повеќето гени кај моногената обезност се вклучени во сложените механизми на лептин-меланокортинската патека [110]. Моногената обезност се јавува со фреквенција која варира помеѓу 3% и 5% од популацијата на деца со морбидна обезност со ран почеток [111, 112, 113, 114]. Една понова студија забележува дека дури 10% од оваа популација на деца со морбидна обезност со ран почеток може да се должи на единечен генски дефект во еден од осумте добро познати гени на моногена обезност [115].

Интересно е што една студија од Пакистан, спроведена на фамилии со познат косангвинитет открива дека фреквенцијата на патолошки мутации кои водат до оваа форма на обезност е 30%.

Притоа, забележано е дека сите мутации го зафаќаат лептин-меланокортинскиот систем [116]. Од ова може да се увиди дека стапката на моногената обезност е многу повисока кај деца од бракови со косангвинитет. Исто така, за моногената обезност значајно е што факторите на околината не влијаат во нејзиниот настанок [117].

Така, гените кои се одговорни за моногената не-синдромска обезност ги вклучуваат оние кои енкодираат: leptin (LEP), leptin receptor (LEPR), proopiomelanocortin (POMC), proprotein (hormone) convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK1), melanocortin 4 receptor (MC4R), neutrophic tyrosine kinase receptor type 2/tyrosine receptor kinase B (NTRK2/TrkB), brain-derived neutrophic factor (BDNF), single-minded homologue 1 (SIM1), kinase supressor of Ras2 (KSR2), Tubby bipartite transcription factor (TUB), Src homology 2 B adapter adaptor protein 1 (SH2B1) [118].

Најчесто познати генски причини за настанокот на моногенската обезност се функционалните MC4R кои се откриваат кај 1% - 6% од индивидуите со морбидна обезност со ран почеток [119, 120, 121, 122, 123]. Во поглед на лептинскиот рецептор, се проценува дека околу 3% од морбидно обезните индивиди покажуваат мутација во овој ген [124].

Особено е битно што кај моногената не-синдромска обезност, токму обезноста претставува предоминантен симптом, покрај останатите кои произлегуваат од лептин-меланокортинската патека, споредено со моногените синдромски форми на обезитет [124].

Клинички карактеристики на моногената не-синдромска обезност

Хомозиготна мутација во генот за лептин кај луѓето е за прв пат опишана во 1997 година кај две деца кои имале морбидна обезност со ран почеток со потекло од консангвинитетно семејство од Пакистан. Конгениталното отсуство на лептинот било утврдено како причина за состојбата. Клинички, индивидуите кои имаат мутација во LEP генот се карактеризираат со хиперфагија и морбидна обезност со ран почеток [125].

Индивидуите со мутација во рецепторот за лептин имаат морбидна обезност со ран почеток, хиперфагија во рана возраст и се карактеризираат со зголемен внес на храна *ad libitum*. Кај овие индивиди се следи нормален линеарен раст за време на детството. Нивото на лептинот во серумот нема голема значајност при евалуацијата за дефицит на LEPR [124]. Индивидуите кои имаат мутации во генот за POMC се карактеризираат со морбидна обезност со ран почеток, хиперфагија, бледа и осетлива на сонце кожа, црвена коса, АСТН дефицит, неонатлани хипогликемични напади и холестаза [126, 127]. Предложен е и нов молекуларен механизам за моногена обезност кај две деца хетерозиготи за мутацијата R236G во POMC генот преку продукција на аберантен фузиониран протетин кој стапува во интеракција со меланокортинското сигнализирање преку MC4R. И двете деца имале морбидна обезност со ран почеток, хиперфагија и хиперинсулинемија, но притоа без адренален недостаток или црвена коса [128].

Кај индивидуите со комплетен недостаток на *prohormone convertase 1* покрај морбидна обезност со ран почеток и хиперфагија се забележува и постпрандијална хипогликемија, зголемено ниво на проинсулин, хипокортизолемија [129, 130]. Забележани се и случаи со пролонгирана дијареа проследени со неонатална ентеропатија со генерализиран малапсорптивен синдром [131].

Кај индивидуите со хомозиготна мутација во MC4R се забележува морбидна обезност со ран почеток која се одликува со висока пенетрантност, зголемена маса на адипозно ткиво, зголемен коскен дензитет и зголемена коскена минерална компонента, хиперинсулинемија и зголемена FFM (lean mass).

За истакнување е тоа што кај овие индивидуи со мутација во MC4R се забележува забрзан линеарен раст во детството, за разлика од оние кај кои се присутни мутациите за LEPR [130, 118]. Кај индивидуите со SIM1 мутација се забележува обезност со ран почеток, хипотонија, хиперфагија, задоцнување во развојот [118, 85].

Олигогена обезност

Во последно време, се почесто се забележува и терминот на олигогена обезност, која се одликува со посебни карактеристики. Всушност, оваа форма на обезност претставува не-целосно пенетрантна и поблага форма на обезност и е карактеристична за хетерозиготните носители за различни генски мутации како што се: MC4R, POMC, PCSK1 [118, 132, 133].

Најчесто споменувани во научната литература се хетерозиготите за мутација во генот MC4R, што подразбира парцијален недостиг на MC4R [118, 132, 134, 135].

Така, индивидуите хетерозиготи за MC4R имаат поблага форма на обезност која е подложна на влијанието на обезогената средина и истата зафаќа 2%-3% од детската и адултната популација во САД [134].

Моногена синдромска обезност

Синдромската обезност, покрај присутната обезност, пропратена е со специфичен комплет на клинички здружени фенотипи [136]. Во овој контекст, обезноста најчесто е придружена со ментална ретардација, специфични развојни аномалии на органите и дизморфични карактеристики [134]. Во научната јавност до денеска се опишани помеѓу 20 и 30 синдромски форми во кои обезноста е неизоставна компонента [137, 138]. Сепак, повеќе од 100 синдроми се поврзани со обезноста воопшто [134]. Најпознатите форми на синдромска обезност се Prader-Willi синдромот, Bardet-Biedl синдромот, Alstrom синдромот, Carpenter синдромот, Rubinstein-Tubby синдромот и Cohen синдромот [138]. Покрај овие, постојат и мноштво други синдроми, но точните генетски причинители за многу од овие синдроми се уште не се откриени. Во продолжение на овој текст накусо ќе бидат презентирани синдромите Prader-Willi и Bardet-Biedl како најчестите синдроми на моногена обезност.

Prader-Willi Syndrome – PWS

Овој синдром се смета за најчестата причина за живото-загрижувачка обезност, односно претставува најчестата форма на синдромска обезност застапена со преваленца од 1/15,000 – 1/30,000. Воедно тој е првиот синдром во хуманата популација кој се поврзува со геномско импринтирање [139, 140] и е утврдено дека е последица на унипарентална дисомија [140]. Причините за овој синдром всушност претставуваат наследување на грешките во геномскиот импринтинг за време на машката и женската гаметогенеза. Овие грешки најчесто вклучуваат губиток на експресијата на гените кои потекнуваат од таткото лоцирани на хромозомскиот регион 15q11-q13 и опфаќаат повеќе различни механизми како што се: делеции на хромозомскиот регион 15q11-q13 наследени од таткото, мајчина унипарентална дисомија, микроделеции или епимутации во импринтираниот центар како и транслокации во хромозомскиот регион 15q11-q13 [139].

Клиничките карактеристики кај индивидуите со Prader-Willi синдром се резултат на мултигенска етиологија и истите може да се разликуваат помеѓу различни индивидуи, како и во зависност од возрастниот период на индивидуата и добивањето во тежина [141, 142].

Така, кај лицата со Prader-Willi синдромот се забележуваат: неонатална хипотонија; неможност за цицање; централна обезност; заостанување во развојот; карактеристичен изглед на лицето со присутна дисморфологија; когнитивни нарушувања – најчесто блага ментална ретардација; хиперфагија, хипоталамична и хипофизарна дисфункција – хипогонадотропен хипогонадизам, дефицит на хормонот за раст, нарушена регулација на температурата; нарушувања во видот – страбизам, нарушен бинокуларен вид; нарушување во дентицијата и оралната празнина – ран кариес, густа плунка, одложена забна ерупција, хипопластичен емајл; нарушувања на мускулоскелетниот систем – низок раст, акромикрија (мали стапала и дланки); нарушувања во спиењето: опструктивна, централна и мешана форма на sleep apnea [141, 142].

Bardet-Biedl Syndrome – BBS

Bardet-Biedl синдромот претставува ретка форма на синдромска обезност застапена со преваленца која се движи од 1/140,000 во Северна Америка, 1/160,000 во Европа [143], 1/65,000 [144] во арапската популација до 1/13,500 помеѓу Бедуините [145].

Етиологијата на Bardet-Biedl синдромот лежи во примарните (немотилни) цилии, а токму овој синдром е и првиот за кој се смета дека настанува како последица на овој дефект. Интересен е фактот дека обезноста кај овој синдром најверојатно настанува како резултат на дефект во цилијарните хипоталамични неврони сместени во центарот за ситост. Согласно ова, индивидуите кои имаат Bardet-Biedl синдром ги имаат заедничките карактеристики на цилијопатиите и вклучуваат многу органи и различни органски системи [146].

Овој синдром се наследува автозомно рецесивно и истиот се карактеризира со висока хетерогеност [147, 148] – тоа се покажува со утврдените мутации во 19 различни гени (познати како BBS гени) [134]. Повеќето случаи (70%-80%) се должат на мутации во веќе идентификуваните гени, додека мал процент, од околу 5%, се должат на триалелското наследување [147]. Мутациите во овие гени водат до променети, дефектни протеини кои имаат значајна улога во градбата и функцијата на примарните цилии [148; 85]. Значајно е што сите 19 гени се вклучени во функцијата на примарните цилии [148].

Клиничкиот спектар кај синдромот на Bardet-Biedl се карактеризира со: морбидна обезност со ран почеток, ретинална дегенерација, синдактилија / полидактилија/ брахидактилија, ренални заболувања, хипогонадизам, дисморфологија и когнитивни нарушувања [134, 147].

Останатите главни синдроми на моногена обезност ги опфаќаат: Alstrom syndrome, Cohen syndrome, X fragile, Borjeson- Forssman- Lehmann, Albright hereditary osteodystrophy, 16p11.2 deletion syndrome, Kinase suppressor of Ras2 (KSR2) variants, TUB mutation, ACP1, TMEM18, MYT1L deletion [134, 108].

Полигена обезност

Полигената обезност е всушност претставува резултат на променетата функција на неколку гени [136] и истата настанува како последица на ефектите на неколку променети гени кои можат да придонесат кон сукцептибилност на обезност во т.н. обезогена средина во која е повеќе застапена консумацијата на енергија наспроти нејзината потрошувачка [137].

Всушност тоа претставува симултана варијација во секвенцата на дезоксирибонуклеинската киселина (ДНК) кај мултипли гени. Притоа, значајно е што специфичниот образец на варијации на ДНК секвенцата во повеќето различни гени забележува големи интериндивидуални разлики, односно таквиот образец е специфичен за една индивидуа и е речиси неверојатно истиот да се најде кај друга индивидуа [149]. Затоа, прашањето за улогата на гените во оваа форма на обезност е многу покомплексно и изискува низа дополнителни истражувања.

Во тој контекст, се смета дека повеќе полигени варијанти придонесуваат во регулацијата на телесната тежина. Се смета дека бројот на гени со мал ефект на телесната тежина го надминува бројот 100, но се напоменува дека минималната големина на ваквиот ефект нема да контрибуира со повеќе од 100 грама во развојот на обезноста, притоа потенцирајќи дека еден сет на полигени варијанти кај една индивидуа со обезност е високо веројатно дека нема да биде ист со сетот на полигени варијанти кај друга индивидуа со обезност [149]. Во последните години направени се многу истражувања користејќи различен генетски пристап во откривањето на ваквите асоцијации како што се научни студии од типот на genetic linkage студиите, candidate gene association студиите и genomic wide association студиите (GWAS) [136].

Истражувањата направени до денес, испитуваат поврзаност помеѓу ваквите варијации со различни особини поврзани со обезноста, како што е на пример индексот на телесна тежина и обемот на струкот.

Во таа насока откриени се повеќе асоцијации помеѓу гените и особините (traits) поврзани со обезноста, но, сепак, како главен проблем при овие истражувања се истакнува репродукцибилноста на добиените резултати, големината на испитуваниот примерок, како и разлики во дизајнот на студиите [136]. Сепак, зголемувањето на репродукцибилноста на резултатите од овие студии е се поверојатно дека ќе се случи имајќи ги во предвид сличните критериуми кои студиите ги применуваат за утврдувањето на обезноста [150]. Единечниот нуклеотиден полиморфизам (SNP) – rs9939609 во првиот интрон на FTO генот е првиот за кој е покажано дека е недвојбено поврзан со BMI и кој води кон обезност во детската возраст [151].

Еден ревијален труд заклучува дека дефицитот на FTO генот е протективен за обезноста [152]. Значајно е што оваа поврзаност подоцна е потврдена на неколку популации [85]. Една скорешна студија користејќи ја високо софистицираната технологија Next generation sequencing (NGS), доаѓа до значајни резултати во кои се откриени дузина нови единечни полиморфизми во FTO поврзани со обезноста. Уште позначајно е што оваа студија потврдува дека единствено првиот интрон од FTO генот е поврзан со обезноста [153].

Останати причини

Интересно е што во изминатата декада се придава значење и на улогата на цревните микроорганизми во настанокот на обезноста и дијабетесот кај луѓето.

Како најзначајни метаболити кои ги обединуваат обезноста, цревните микроорганизми и дијабетесот се сметаат short chain fatty acid – SCFA продуцирани од страна на овие микроорганизми [154, 155].

Исто така постојат и научни докази кои укажуваат на можната поврзаност на аденовирус 36 инфекцијата со појавата на обезноста. Имено, покажано е дека преваленцата на аденовирусот 36 кај луѓето се зголемува со зголемувањето на ВМІ вредностите. Истражувањата докажале дека овој вирус предизвикува обезност кај животните [156].

1.6 Компликации

Познато е дека, доколку обезноста се остави нетретирана, истата секогаш е поврзана со висока стапка на морбидитет и морталитет [157, 158].

Сумирано, како резултат на обезноста можат да настанат различни компликации врз здравјето на индивидуите, како што се:

- адултен морбидитет и морталитет;
- психо-социјални компликации – незадоволство од сопствениот изглед, разочараност, депресија, намалена сексуална желба, нарушени интимни односи и сексуална врска, зголемени отсуства од работа, намалена продуктивност;
- Кардиоваскуларни компликации – лево вентрикуларна хипертрофија, конгестивна срцева слабост, коронарна артериска болест, мозочен удар, хипертензија, тромбоза;
- ендокринолошки компликации – дијабетес тип 2, метаболен синдром, хиперандрогенемија кај женски, хипоандрогенемија кај машки;
- малигни заболувања – канцер на жолното кесе, аденокарцином на езофагус, канцер на тироидна жезда, бубрег, утерус, колон, дојка, хепар, панкреас, мозок, простата, овариуми, желудник, леукемија, Хоџкинов лимфом, не-Хоџкинов лимфом, мултипли миелом;
- мускулоскелетни - tibia vara, slipped capital femoral epiphysis остеоартрит, долногрбна болка, нарушена рамнотежа, мијалгии, неподвижност;
- гастроинтестинални компликации – не-алкохолна црнодробна болест, болести на жолчното кесе, панкреатит, гастроезофагелаен рефлукс, хернија, холелитијаза;
- пулмонални компликации – астма, sleep апнеа;
- репродуктивни компликации – кај мажи: хиперестрогенемија и хипоандрогенемија, инфертилитет, намален број на сперматозоиди, еректилна дисфункција; кај жени: хиперандрогенемија, акне, хирзутизам, инфертилитет, прееклампсија, менструални нарушувања, гестациски дијабетес, надносена бременост;
- генитоуринарни компликации – уринарна стрес инконтиненција, пелвичен пролапс;
- бубрежни компликации – нефролитијаза, гломерулопатии;
- ревматолошки компликации – хиперурикемија и гихт;
- дерматолошки компликации – интертриго, стрии, венски улкуси, целулит, карбункули, нигрична акантоза; [108, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171].

1.7 Третман

Најважна компонента и прва линија во справувањето и третманот на обезноста кај децата и адолесцентите се смета дека е промената во животните навики. Тоа подразбира промена на седентарниот начин на живот (како што е гледањето на телевизија), однесувањето и навиките во исхраната, зголемена физичка активност, и, неминовно, поддршката од семејството во процесот на справувањето со обезноста [172, 173, 174].

Треба да се назначи дека за успешни и ефективни резултати централна улога во третманот на обезноста зазема поддршката од родителите, како и останатиот дел од семејство [173, 175]. Исто така, промената на седентарниот начин на живот, како што е ограничување на времето поминато во гледање на телевизија се поставува како еден од најефективните терапевтски опции [174].

Доколку овие стратегии за промена во животните навики се безуспешни, во тој случај во предвид доаѓаат останатите можности за третман на обезноста во кои се вбројуваат диетите со многу низок енергетски внес, фармакотерапијата и хируршката интервенција [172].

Фармакотерапија

Фармакотерапијата треба да се употребува единствено како придружна терапија кон претходно споменатите модификации во животните навики кои, пак, треба постојано да се применуваат [176].

Постојат повеќе фармаколошки опции со различни механизми на дејство кои се употребуваат во третманот на обезноста, но досега единствено 5 се одобрени од страна на Food and Drug Administration – FDA и тоа:

- Orlistat – инхибитор на панкреасната липаза, преку што се намалува апсорпција на масните за 30%;
- Lorcaserin – претставува агонист на серотонинот односно 5 хидрокситриптаминот, вклучен во регулацијата на апетитот и внесот на храна;
- Phentermine/Topiramate – претставува комбинација од неселктивен синаптичен стимулатор на норадреналинот, допаминот и серотонинот (Phentermine) и антиконвулзивен лек (Topiramate);
- Naltrexone/Bupropion – претставува комбинација на опиоид рецептор антагонист (Naltrexone) и антидепресив (Bupropion), иако точниот механизам на дејствување на оваа комбинација на лекови се уште не е докрај разјаснет;
- Liraglutide – претставува на глутагон сличен пептид 1 рецептор агонист и е единствениот лек против обезност расположив во форма на инјекција, прифатен од страна FDA [177].

Истражувања кои ги испитуваат ефектите на многубројни антиобезни лекови, укажуваат на фактот дека лековите кои покажале најголема ефективност во справувањето со обезноста биле повлечени поради несаканите настани. Земајќи ја во предвид мултифакториелната етиологија на обезноста и нејзината хетерогеност, многу е тешко да се открие унифицирана фармаколошка терапија за справувањето со истата [178].

Важно е да се напомене дека улогата на семејството и тежнењето за промена на животните навики и седентарниот начин на живот треба да бидат застапени за целото времетраење на фармаколошкиот третман на обезноста [179]. Сепак, познато е дека лептинот е досега најефективниот докажан медикамент против ретката моногена форма на обезност се карактеризира со изолиран дефицит на лептинот [180, 181, 182].

Баријатриска хирургија

Во третманот на обезноста и нејзините компликации постојат и неколку хируршки интервенции. Постојат четири главни хируршки интервенции кои се применуваат: Laparoscopic roux-en-y gastric bypass (LRYGB), the laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG), the laparoscopic adjustable band (LAGB) and the biliopancreatic diversion and duodenal switch (BPD-DS). Сите овие покажуваат различна ефективност и постоперативни компликации и поради тоа треба да се има во предвид индивидуалниот пристап кон пациентот при изборот на некоја од овие. Имено, баријатриската хирургија претставува единствен метод базиран на докази кој овозможува значаен губиток, но и понатамошно долготрајно одржување на тежината кај морбидно обезните индивидуи [183]. Во тој контекст, кај адултите баријатриската хирургија е докажана како високо ефективна во менаџментот на обезноста и нејзините компликации [184]. Се препорачува баријатриската хирургија да се применува за време на адолесцентниот период кај случаите со екстремна обезност, со оглед на големиот број на позитивни резултати добиени досега. Покажано е дека адолесцентите кои подлежат на овој тип на интервенција имале значајно подобрување на обезноста и нејзините компликации [185]. Во таа насока, во една понова студија во која биле вклучени 291 деца и адолесценти кои подлежат на баријатриска интервенција се согледува дека постоперативните вредности на BMI кал испитаниците по 4 години од интервенцијата биле за околу 20 пониски (околу 40%) од предоперативните вредности, што укажува на значаен губиток во тежината и ефективност на третманот [186].

Така, хируршкиот третман може да биде предложен кај адолесценти кај кои бихејвиоралната терапија и промените во животните навики не вродиле со успех. Сепак, препораките за хируршки интервенции кај децата се уште не се едногласни, за што се потребни дополнителни истражувања [173]. Согласно фактот дека при баријатриската хируршка интервенција покрај редукцијата во тежината, се бележи и значајно справување со метаболните компликации кои произлегуваат од обезноста, се дискутира и потребата за метаболна и дијабетеска хирургија во контролата на метаболните болести. Се смета дека преку воведување на нови критериуми (освен досега најчесто применуваниот – BMI) за поставување на индикација за метаболна хируршка третман, ќе се овозможи и успешна контрола на метаболните болести [187, 188, 189].

1.8 Мотив

Мотивот за планирање и започнување на ова истражување потекнува од актуелноста на проблемот со обезноста и компликациите кои потекнуваат од неа особено во последните декади, со што се потенцираше неговото особено значење во медицината.

Со зачестеноста на појавата на обезни деца и адолесценти се зголемува и интересот во научните истражувања, а новините кои се дознаваат за структурните и функционалните промени на адипозното ткиво и ефектите на обезноста врз здравјето на децата и адолесцентите се поголеми и постојано водат кон нови научни сознанија.

Но, бројот на научни истражувања кои ги истражувале последиците од обезноста во детската возраст во Република Северна Македонија досега е инсуфициентен. Во нашата држава се уште немаме доволно научни податоци кои би го евалуирале влијанието на абнормалната акумулација на адипозното ткиво врз метаболниот профил на децата и адолесцентите со адипозитет. Во научната јавност циркулираат неколку нови термини поврзани со адипозитетот и обезноста како што е терминот за метаболно здравата односно нездравата обезност, како и метабежноста, кои се поврзуваат со метаболната основа на адипозитетот. Во оваа насока, се повеќе се акцентира важноста на функционалноста на адипозното ткиво во состојба на адипозитет, односно неговата дисфункција као основа за појава на метаболните компликации од обезноста кои, неминовно, имаат негативно влијание врз здравјето на човекот и резултираат со зголемен ризик за низа кардиоваскуларни болести, па дури и канцер во зрелото доба.

Согласно тоа, тенденцијата на оваа докторска дисертација е да се збогатат научните податоци за обезноста и нејзините ефекти врз здравјето за време на детската возраст и адолесценцијата во нашата земја, а со тоа и да се отворат можности и идеи за други поопсежни и посеопфатни истражувања.

2. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Ова истражување го започнавме за да утврдиме дали и како, прекумерната акумулација на морфофункционално променетото бело адипозно ткиво се одразува на метаболното здравје и метаболниот статус кај обезните деца и адолесценти.

2.1 Главни цели на истражувањето

- Да се направи иследување на метаболниот профил кај децата и адолесцентите со адипозитет и да се утврди нивната меѓусебна поврзаност.
- Да се одредат компликациите кои настануваат од обезноста и адипозитетот во популација на деца и адолесценти со обезитет од Македонија: дијабетес мелитус, изолирана дислипидемија, изолирана интолеранција на јаглехидрати, хепатална стеатоза/не-алкохолна црнодробна болест и метаболен синдром.

2.2 Специфични цели на истражувањето

- Да се утврдат разликите во метаболниот профил кај испитаниците според степенот на обезност, полот и возраста.
- Да се утврдат разликите во метаболниот профил кај испитаниците со нормални и нарушени вредности за одредени метаболно-биохемиски параметри во однос на постоечките референтни вредности (инсулинска резистенција, метаболен синдром, метаболно здравје и параметрите на гликозниот метаболизам при оралниот тест на глукозна толеранција).
- Да се утврди поврзаноста (корелацијата) помеѓу испитуваните параметри на метаболниот профил и вредностите за BMI.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

3.1 Дизајн на студијата

Спроведената студија претставува студија на пресек која опфаќа ретроспективна и проспективна анализа на случаи. Студијата опфати 197 обезни деца и адолесценти од двата пола (машки и женски) на возраст од 4 до 17 години и истата беше спроведена на Универзитетската клиника за детски болести – Скопје, во периодот од септември 2009 до март 2018 година.

3.2 Испитаници

Испитаниците вклучени во студијата беа деца и адолесценти хоспитализирани на Универзитетската клиника за детски болести во Скопје за евалуација на состојбата на обезност. Испитаниците беа евалуирани следејќи ги препораките на Асоцијацијата на обезност и медицина (ОМА) [3] и согласно работната група за обезност во детството при Европската асоцијација за изучување на обезноста (EASO) [175]. На овој начин, беа евалуирани здравствената состојба и историјата на пациентите, а податоците потребни за студијата како што се возраста, полот, место на раѓање и живеење и резултатите од лабораториските анализи, беа забележувани во посебна електронска база на податоци за испитаниците.

3.3 Испитувана група

Во оваа студија беа вклучени 197 обезни деца, класифицирани согласно препораките, според стандардите на центарот за контрола и превенција на болестите (CDC) [54] и светската здравствена организација World Health Organization (WHO) [56] според индексот на телесна маса (BMI), соодветено според полот и возраста.

3.4 Класификација на обезноста

Децата и адолесцентите на возраст ≥ 2 години беа класифицирани согласно препораките на ревидираните шеми за пол и возраст на Центарот за контрола и превенција на болестите (CDC) [54, 190], додека тешката обезност беше класифицирана според препораките на Kelly et al. (2013), [55]:

- обезни: BMI ≥ 95 . Перцентил, [54, 190]
- тешко обезни: BMI $\geq 120\%$ од 95. перцентил или $\geq 35 \text{ kg/m}^2$. [55]

3.5 Критериуми за вклучување во студијата

Основен критериум на вклучување на испитаниците во студијата беше обезноста согласно погоре наведените стандарди предложени од центарот за контрола и превенција на болестите (CDC).

3.6 Критериуми на исклучување од студијата

Испитаниците со коморбидитети како што се: дијабетес, хепатални оштетувања, Кушингова болест и Кушингов синдром, познати конгенитални хиперлипидемии, долготрајна медикаментозна терапија со кортикостероиди и синдром на полицистична болест на јајниците не беа вклучени во студијата.

3.7 Евалуација и податоци за здравствената состојба на испитаниците во студијата

Распитот за историјата и здравствената состојба на пациентот опфаќа информации за полот, возраста, расата, етникумот, компликации поврзани со адипозната маса, компликации поврзани со дисфункција на масното ткиво, растројства на апетитот, употреба на лекови (глукокортикоиди, психотропни лекарства, сулфонил уреа, моноамино оксидаза инхибитори, орални контрацептиви,), навики во исхраната, физичка активност, алергија на храна или лекови, употреба на цигари, консумација на алкохол, како и останати медицински и хируршки состојби. Испитаниците беа евалуирани за историја за: начинот на спиење (‘рчење, синдром на јадење во ноќта, ноктурија); ограничувања во физичката активност поради ортопедски проблеми, повреда на ЦНС (инфекција, траума, хеморагија, радијациска терапија, епилептични напади) – сугестивни за хипоталамична обезност со или без питуитарен недостиг на хормон за раст или питуитарен хипотироидизам; утрински главоболки; проблеми со видот со експесивно мокрење или пиење на течности – сугестивен за тумор или маса во хипоталамусот; расположението; навиките во исхранувањето; сува кожа, констипација, интолеранција на студено – сугестивно за хипотироидизам; чести инфекции, малаксаност – сугестивни за дефицит на АСТН како резултат на РОМС мутација; хиперфагија – синдром на ноќно јадење, повторно јадење по кусо време од послендиот оброк, тешка хиперфагија – сугестивна за генетска дебелина; почетокот и текот на пубертетот – сугестивно за примарен хипогонадотропен хипогонадизам, хипогенитализам асоциран со генетски нарушувања; нарушувања во развојот како што се бихејвиорални растројства и растројства во воспитно-едукативна историја – сугестивно за краниофарингеом или структурни причини-генетски нарушувања; нарушувања во видот и глувост – сугестивни за генетски нарушувања; централна обезност и нарушувања во расположението – сугестивни за Кушингов синдром.

3.8 Физикален преглед

При физикалниот преглед, испитаниците беа евалуирани од страна на стручно лице – педијатар во соработка со доктор на медицина во примарна здравствена заштита. За време на физикалниот преглед беа одредени: телесната висина, телесната тежина на калибрирана вага и индексот на телесна маса (BMI). Во склоп на физикалниот преглед беа евалуирани и карактеристичните стигмати за синдроми поврзани со обезноста, како што се: заостанување во развојот; дизморфологија; скелетна дисплазија; знаци на хиперандрогенизам кај женските индивидуи; преглед на мускулно-скелетниот систем со присуство на евентуални деформитети (валгус деформитети) или ограничувања во движењата; обем на главата – по индикација; низок раст, намалена стапка на линеарен раст кај обезно дете – сугестивно за дефицит на хормон за раст, хипотироидизам, експес на кортизол, псевдохипопаратироидизам, генетски синдром; забрзан линеарен раст – сугестивно за MC4R мутација, дистрибуција на адипозно ткиво: централна дистрибуција и ливидни стрии – сугестивно за Кушингов синдром; селективна депозиција – сугестивна за дефицит на лептинот или неговиот рецептор; бојата на косата: црвена коса (доколку не е фамилијарна) – сугестивно за РОМС мутација кај белци; присуство на нигрична акантоза, пуберталниот развој – секундарни полови карактеристики: забавен раст и задоцнет или отсутен пубертален развој – сугестивно за дефицит на хормон за раст, хипотироидизам, експес на кортизол, генетски синдроми; забрзан раст и забрзан пубертален развој.

3.9 Антропометриски мерења

Кај испитаниците за целите на студијата беа спроведени и соодветни антрополошки мерења. Повеќето од антропометриските мерења беа повторени по три пати, по што средната вредност беше користена во анализата на податоците.

Тежина

Тежината на испитаниците беше измерена согласно препораките на Светската здравствена организација (WHO) [191]. Тежината на испитаниците беше измерена со помош на вага со прецизност утврдена до најблискиот 0.1 kg. Испитаниците за време на мерењата беа боси, единствено со маица и долен веш. Мерењето на тежината беше повторена три пати, по што средната вредност беше користена во евиденцијата и анализата на податоците.

Висина

Висината и должината во лежечка положба кај испитаниците беше измерена согласно препораките на WHO [191]. Висината на испитаниците на две годишна возраст беше измерена со помош на сиден стадиометар со прецизност утврдена до последниот комплетиран 0.1 cm. Испитаниците за време на земањето на мерките беа боси, единствено облечени во маичка и долен веш. Испитаниците беа свртени со грб кон стадиометарот, со поглед на очите право пред нив и со потпирање на скалпот на сидот/стадиометарот под соодветен агол.

3.10 Лабораториски испитувања од венската крв на испитаниците

Земање на крвни примероци

Крвните примероци беа земени наутро, по претходен совет за 12 часовно гладување, од венската крв на испитаниците, земени преку следење на препораките за неонатална и педијатриска флеботомија [192] и истите беа собирани во пластични епрувети со антикоагуланс (за анализите во крвната плазмата), и пластични епрувети без антикоагуланс (за анализите во крвниот серум). Кај испитаниците беше спроведен тестот на оптоварување со гликоза односно на оралниот тест за гликозна толеранција (OGTT). Тестот беше спроведен согласно препораките на Светската здравствена организација (WHO) [193], со оптоварување со 1,75 g гликоза на kg, но притоа со максимално оптеретување до 75 g. Кај овие испитаници дополнително беа земени крвни примероци на 0, 30, 60, 90 и 120 минути по спроведувањето на оралниот тест на глукозна толеранција.

Подготовка и анализа на крвните примероци

Биохемиските анализи беа спроведени во централната биохемиска лабораторија при Универзитетската клиника за детски болести – Скопје, Република Северна Македонија. По собирањето, крвните примероци беа центрифугирани на центрифуга во времетраење од 10 минути на 3000 вртежи, по што следувахе биохемиската анализа на примероците во соодветен биохемиски анализатор.

Биохемиски анализи извршени кај испитаниците

Од биохемиските параметри во крвта на испитаниците беа одредувани нивоата на гликемија на гладно (FPG), липиди – вкупен холестерол (TC), триглицериди (TG), липопротеини со висока густина (HDL-C), липопротеини со ниска густина (LDL-C), инсулин (INS), аспартат аминотрансфераза (AST) и аланин аминотрансфераза (ALT), тиреостимулирачки хормон (TSH) и вкупен тироксин (T4).

Нивоата на вкупен холестерол, триглицериди, AST и ALT беа одредувани во серумски примероци, додека нивоата на гликемија беа одредувани во крвна плазма со помош на биохемиски анализатор ARCHITECT c4000 (Abbott Diagnostics). Биохемиските параметри беа одредувани според соодветната методологија која ја користи горенаведениот биохемиски анализатор за секој параметар соодветно: гликоза – hexokinase/G-6-PDH, триглицериди – glycerol Phosphate Oxidase, вкупен холестерол – ензимски, ALT – согласно методологијата предложена од страна на интернационалната федерација за клиничка хемија (IFCC), AST – никотинамид аденин динуклетид (NADH) со P-5 '-P.

Нивоата на инсулин, тиреостимулирачкиот хормон (TSH) и вкупниот тироксин (T4) беа одредувани во серумски примероци со помош на биохемиски анализатор IMMULITE® 2000 Immunoassay System (Simens Healthcare Diagnostics) кој користи метод на ензимски амплифицирана хемилуминисценција.

Дополнителни индивидуализирани испитувања по соодветна индикација

По соодветна индикација, при сомневање за медицинско нарушување или синдромска дебелина, беа спроведени и дополнителни лабораториски иследувања како што се: тироидни хормони (TSH), тест на гликозна толеранција, инсулинемија на гладно, проинсулин на гладно, Ц пептид, инсулин, пролактин, естрадиол, FSH, LH, тестостерон, лептин, адипонектин, кариотип, ДНК за молекуларна дијагноза.

3.11 Индекси

Индекс на телесна маса (BMI)

BMI на испитаниците беше пресметан како количник од тежината на испитаникот изразена во килограми и квадратот на висината на испитаникот изразен во метри. Дефинирањето на степенот на дебелина се вршеше специфично за возраста и полот според перцентилните граници за полот и возраста предложени од страна на CDC [54].

Хомеостатски модел за проценка на инсулинска резистенција (HOMA-IR)

HOMA-IR индексот за инсулинска резистенција беше пресметан косистејќи ја формулата предложена од Matthews et al. (1985): (глукоза (Gly) на гладно (mmol/L) × инсулинемија (Ins) на гладно (μIU/mL)/22.5 [194].

За гранична вредност на HOMA-IR индексот кај децата за констатирање на состојба на инсулинска резистенција беше користена вредноста >3.16 согласно препораките на Keskin M et al. (2005), независно од полот [195].

Квантитативен индекс за проверка на инсулинската сензитивност (QUICKI)

Квантитативниот индекс за проверка на инсулинската сензитивност беше пресметан согласно препораките на Katz et al. (2000), односно применувајќи ја следната формула: $QUICKI = 1 / [\text{LOG}(I(0)) + \text{log}(G(0))]$, каде скратеницата I се однесува на инсулинемијата изразена во mIU/L, додека скратеницата G на гликемијата изразена во mg/dL [196].

Површина под кривата на гликемија (AUC) при оралниот глюкоза толеранс тест (OGTT)

Површината под гликемичната крива која се добива при OGTT беше пресметана со помош на трапезоидалниот метод користејќи ги следните временски точки: 0 минути, 30 минути, 60 минути, 90 минути и 120 минути за пресметка на AUC на глюкозата [197].

3.12 Дефинирање на степенот на адипозност и категориите на обезност

Испитаниците беа класифицирани според степенот на адипозност и беа поделени во две испитувани групи и тоа: на испитаници со обезност ($BMI \geq 95$. перцентил согласно полот и возраста) и испитаници со тешка обезност ($\geq 120\%$ од 95. перцентил согласно полот и возраста или $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) [55]. Исто така беа дефинирани и категориите на адипозност, каде испитаниците беа поделени на три категории согласно вредностите на индексот на телесна маса (BMI). Така, оние испитаници кои имаа вредност за $BMI \geq 95$. перцентил до 120% од 95. перцентил беа групирани во првата категорија на обезност. Испитаниците кај кои вредностите за BMI изнесуваа од 120% до 140% од 95. перцентил беа групирани во втората категорија на обезност. Испитаниците кај кои вредностите за BMI беа $\geq 140\%$ од 95. перцентил, или имаа $BMI \geq 40$ (без разлика дали едната од овие две вредности е пониска) беа групирани во третата категорија на обезност [198].

3.13 Критериуми користени за класификација на вредностите на индексите и лабораториските параметри

Критериумите за класификацијата на испитуваните метаболни параметри беа дефинирани според стандардите кои се препорачуваат во научната литература.

Критериуми применети за групирање на испитаниците според возраста

Учесниците вклучени во студијата беа класифицирани во две групи согласно возраста, и тоа на преадолесценти и адолеасценти. Учесниците на возраст од 4 до 11 години беа групирани како преадолесценти, додека учесниците на возраст од 12 до 18 години беа групирани како адолесценти [199].

Критериуми применети за евалуирање на вредностите на концентрацијата на аланин аминотрасферазата (ALT) и аспартат аминотрасферазата (AST)

Референтните вредности кои беа користени за евалуирање на состојбата на хепарот во класификацијата на вредностите на концентрацијата на аланин и аспартат аминотрасферазата се согласно препораките на Schwimmer et al. (2010) [200] и согласно Американската академија по педијатрија (AAP), соодветно.

Така, вредностите за аланин аминотрасферазата (ALT) > 25 U/L (момчиња) и > 22 U/L (девојчиња) и за аспартат аминотрансферазата (AST) > 80 U/L (момчиња и девојчиња до 24 месеци); > 40 U/L (момчиња постари од 24 месеци) и > 35 (девојчиња постри од 24 месеци) [201].

Критериуми применети за евалуирање на липидниот профил

Референтните вредности за евалуирање на липидниот профил кај испитаниците беа според препораките на Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents : Summary Report [202] и тоа: 1) триглицериди изразени во mg/dL [0-9 години: 75 (прифатливо), 75-99 (гранично високи) и >100 (високи); 10-19 години 90 (прифатливо), 90-129 (гранично високи) и >130 (високи)]. За конвертирање во mmol/L потребно е овие вредности да бидат помножени со коефициентот 0.0113; 2) вкупен холестерол изразен во mg/dL [170 (прифатливо), 170-199 (гранично високи) и >200(високи)]. За конвертирање во mmol/L потребно е овие вредности да бидат помножени со коефициентот 0.0259; 3) LDL-C изразен во mg/dL [110 (прифатливо), 110-129 (гранично високи) и >130(високи)]. За конвертирање во mmol/L потребно е овие вредности да бидат помножени со коефициентот 0.0259; HDL-C изразен во mg/dL [40 (ниско), 40-45 (гранично ниско) и >45 (прифатливо)]. За конвертирање во mmol/L потребно е овие вредности да бидат помножени со коефициентот 0.0259;

Критериуми применети за класификација на дијабетесот

Дијагнозата и класификацијата на дијабетесот кај децата се во согласност со препораките на American Diabetes Association – ADA [203]. Истата, за дијагноза на дијабетес, во себе вклучува гликемија на гладно (по гладување од најмалку 8 часа) 7.0 mmol/L или плазма гликоза по 2 часа од OGTT од 11.1 mmol/L (спроведен согласно препораките на WHO), концентрација на HbA1c од 6.5% користејќи метод сертификан од NGSP и стандардизиран на DCCT есејот или концентрација на гликоза во крв од 11.1 mmol/L кај пациент со класични симптоми на хипергликемија или хипергликемична криза. Состојбата на нарушена гликозна толеранција/преддијабет беше потврдена при гликемија на гладно во вредност од 5.6 mmol/L, до 6.9 mmol/L (нарушена гликемија на гладно) или плазма гликоза по 2 часа од OGTT во вредност од 7.8 mmol/L до 11.0 mmol/L.

Критериуми применети за дијагноза и класификација на метаболниот синдром

Дијагнозата на метаболниот синдром беше поставена согласно прилагодените критериуми на WHO за детската возраст [193]. Според оваа дефиниција, дијагноза на метаболниот синдром се поставува доколку се присутни три или повеќе од наведените компоненти: 1) Обезност: BMI > 95-тиот перцентил соодветно според возраста и полот; 2) абнормална гликозна хомеостаза: хиперинсулинемија на гладно, нарушена гликоза на гладно, нарушена гликозна толеранција; 3) хипертензија: систоличен крвен притисок > 95 перцентил според полот и возраста; 4) дислипидемија: хипертриглицеридемија [>105 mg/dL (>1.2 mmol/L) – за деца под 10 годишна возраст; >136 mg/dL (>1.5 mmol/L) – за деца над 10 годишна возраст] или хипоалфалипотеинемемија (<35 mg/dL (<0.9 mmol/L) или висок вкупен холестерол (>95-тиот перцентил).

Критериуми применети за евалуација на статусот на метаболното здравје

Евалуацијата на статусот на метаболното здравје беше направена согласно применетите класификациони системи презентирани во повеќето високо релевантни научни студии. За целите на оваа студија беше употребена дихотомна класификација на метаболното здравје при состојбата на обезност. Согласно тоа, обезните испитаници беа класифицирани во две групи: прва група – метаболно здрава обезност и втора група – метаболно нездрава обезност. Како метаболно нездрава обезност беше дефинирана состојбата каде постоеше нарушување во нормалните вредности за барем еден од следните иследувани параметри: нарушена гликемија на гладно (>5.6 mmol/L) или присуство на дислипидемија проследена како: 1) нарушени вредности за триглицериди на гладно (≥ 1.25 mmol/L) [204] или 2) нарушени вредности за вкупниот холестерол (>200 mg/dL, односно ≥ 5.18 mmol/L) [205]. Останатите испитаници, кај кои беа нотирали нормални вредности за погоре споменатите метаболни параметри, беа класифицирани како метаболно здрави испитаници со обезност.

Критериуми применети за класификација на абнормалните вредности на инсулинемијата на гладно и постпрандијалната инсулинемија

Вредностите за инсулинемијата на гладно кои надминуваа концентрација од 15 mU/ml беа класифицирани како хиперинсулинемични односно абнормални вредности на инсулинемијата на гладно. Вредностите за инсулинемијата по спроведување на оралниот глюкоза толеранс тест кои надминуваа концентрација од 150 mU/ml беа класифицирани како хиперинсулинемични односно како абнормални вредности за постпрандијалната инсулинемија [206].

Критериуми применети за евалуација на тироидниот статус преку класификација на абнормалните вредности на тиреостимулирачкиот хормон (TSH) и вкупниот тироксинот (T4).

Вредностите за тиреостимулирачкиот хормон (TSH) во рамките од 0.5 до 4.5 mIU/L беа користени како референтни за испитаниците на возраст од 6 месеци до 18 години, додека рамките за референтните вредности за вкупниот тироксин (T4) се движеа од 4.5 до 11.0 ug/dL за испитаниците на возраст од 1 до 5 години, и од 4.5 до 10.0 ug/dL за испитаниците на возраст од 6 до 18 години [207].

Критериуми применети за евалуирање на параметрите изведени од спроведувањето на оралниот глюкоза толеранс тест (OGTT)

Морфологијата на кривата при спроведување на глюкоза толеранс тестот беше дефинирана како монофазна или бифазна во зависност од добиениот финален образец на концентрацијата на гликемијата. Како крива со монофазна морфологија беше класифицирана онаа крива чиј образец се чинеше од постепен пораст во гликемијата и беше следена со константен пад на вредностите на гликемијата. Поточно, монофазен облик на кривата се дефинираше онаму каде што се бележеше достигнување на максимална вредност на гликемијата за период од 30-90 минута по OGTT, следено со конечен пад на вредностите за истата во период од 90-120 минути од минимум 0.25 mmol/L.

Како крива со бифазна морфологија беше класифицирана онаа крива кај која се следеше иницијален пад на гликемијата по претходно достигнување на максимумот, следено со секундарен пораст. Поточно, бифазен облик на кривата се дефинираше онаму каде што се бележеше максимална вредност на гликемијата, следено со иницијален пад на вредностите на гликемијата од минимум 0.25 mmol/L, понатаму следен со секундарен пораст во вредностите на гликемијата од минимум 0.25 mmol/L до 120. минута од оптоварувањето со глукоза при OGTT. Кај испитаниците кои покажуваа трифазен облик на кривата, односно кривата формираше два комплетни пика, падот/порастот на гликемијата помеѓу 60-90 минута беше евалуиран со цел да не дојде до погрешно класифицирање на кривата како монофазна. Како критериум за дефинирање на пад или пораст во вредностите на гликемијата беше земена вредноста од 0.25 mmol/L. Испитаниците кај кои падот или порастот на гликемијата не го достигнуваше прагот од 0.25 mmol/L беа евидентирани како некласифицирани. Испитаниците со континуиран пораст на гликемијата до 120 минути од оралниот тест за глукозна толеранција беа исклучени од анализата. Согласно тоа, испитаниците беа поделени најпрво во четири групи и тоа на испитаници со монофазна, бифазна, трифазна и некласифицирана морфологија. Потоа, применувајќи го критериумот за евалуација на трифазната крива, испитаниците беа поделени во три групи, односно на испитаници со монофазна, бифазна и некласифицирана на кривата на гликемија при OGTT [208].

Време потребно за достигнување на максимална вредност на гликемијата при OGTT. Во студијата беше направена и компаративна анализа на испитаниците групирани според времето потребно за постигнување на максимална вредност на гликемијата. Испитаниците беа групирани во две групи според времето – 1) група со рано и 2) група со доцно достигнување на максимална вредност на гликемијата при OGTT. Во првата беа групирани испитаниците кај кои максималната вредност на гликемијата беше достигната за период помал или еднаков на 30 минути, додека во втората група беа групирани оние испитаници кај кои максималната вредност на гликемија беше достигната за период поголем од 30 минути [197].

Вредноста на едночасовната гликемија при OGTT исто така беше искористена за споредбена анализа на метаболниот профил на испитаниците. Така, испитаниците во студијата беа групирани во две групи и тоа: прва група на испитаници кај кои вредноста на едночасовната гликемија при OGTT беше помала од 155 mg/dL односно 8.61 mmol/L и втора група на испитаници кај кои вредноста на едночасовната гликемија при OGTT беше поголема од 155 mg/dL односно 8.61 mmol/L [197].

Критериуми применети за дијагноза и евалуација на присуството на нигричната акантоза

Нигричната акантоза беше дијагностицирана од страна на искусен педијатар-ендокринолог [209] и истата кај испитаниците беше евидентирана во две класи и тоа како присутна или отсутна.

Во продолжение е презентирани табеларен приказ (табела 1) на референтните вредности кои беа користени за евалуација на метаболниот профил на испитаниците.

Табела 1. Дефиниција на поединечните абнормалните вредности за испитуваните лабораториски параметри и изведените индекси во студијата.

Варијабла	Дефиниција на абнормалните вредности
ALT (U/L)	> 25 (момчиња) > 22 (девојчиња)
AST (U/L)	> 80 (двата пола до 24 месеци) > 40 (момчиња) >35 (девојчиња)
TC (mmol/L)	$\geq 5.18^{\#}$
TG (mmol/L)	0-9 години > 1.13 10-19 години > 1.469
FPG (mmol/L)	≥ 5.6
2-h G (mmol/L)	≥ 7.8
FI (uIU/mL)	≥ 15
PpI (uIU/mL)	максимална вредност > 150 по OGTT > 75 на 120 min по OGTT
HOMA-IR индекс	> 3.16
Време за достигнување на максимална вредност на гликемија при OGTT (минути)	< 30 > 30
Вредност на гликемија еден час по OGTT (mg/dL; mmol/l)	<155; 8.61 > 155; 8.61
Морфологија на гликемична крива при OGTT (образец)	Монофазен Бифазен
T4 (ug/dL)	1-5 години > 11.0 6-18 години > 10.0
TSH (uIU/L)	6 месеци-18 години > 4.5

ALT, аланин аминотрансфераза; AST, аспартат аминотрансфераза; TC, вкупен холестерол; TG, триглицериди; FPG, плазма гликоза; 2-h G, плазма гликоза два часа по спроведување на оралниот глукоза толеранс тест; FI, инсулин на гладно; PpI, постпрандијален инсулин; HOMA – IR, хомеостатски модел за процена на инсулинска резистенција; OGTT, орален глукоза толеранс тест; T4, тироксин; TSH – тиреостимулирачки хормон.

3.14 Етичка комисија, информирана согласност и асент

Студијата беше спроведена во согласност со Хелсиншката декларација и одобрена од страна на Етичкиот комитет при комисијата за истражувања кои се спроведуваат на човечки субјекти на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Република Северна Македонија.

За време на студијата беа следени и почитувани сите етички регулативи кои се однесуваат на истражувањата кои се вршат на луѓе. Испитаниците не беа вклучувани во студијата без претходна информирана согласност од страна на нивните родители и асент од страна на самите пациенти за постапките на преглед, собирање на примероци, анализа на примероците како и нивното чување.

Согласноста од страна на родителите беше добиена преку потпишување на посебно дизајниран формулар за информирана согласност. Од децата беше побарано претходно усно согласување (асент) за земање на учество во студијата и процедурите за целите на истражувањето.

3.15 Статистичка обработка на податоците

Статистичката обработка на податоците беше направена со помош на софтверскиот пакет – статистички програм за социјални науки (SPSS) 20.0 верзија (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) на лаптоп компјутер со Windows 10 оперативен систем.

Нормалната дистрибуција беше тестирана со помош на Колмогоров-Смирнов тестот за тестирање на регуларност во дистрибуцијата на податоците. По спроведената анализа, дистрибуцијата на податоците беше класифицирана како регуларна или ирегуларна, така што користените статистички тестови кои беа аплицирани се параметарски односно непараметарски.

Претставувањето на резултатите кај континуираните податоци со нормална дистрибуција е преку претставување на средната вредност (CB) $\pm$ стандардната девијација (CD), додека кај оние со ирегуларна дистрибуција, преку претставување на средната вредност (CB) $\pm$ стандардна грешка (SE) и/или медијаната (минимална и максимална вредност). Категоризираниите податоци се претставени како апсолутни броеви и проценти.

Значајноста на разликите во средните вредности меѓу две групи беше утврдена со помош на студентовиот т-тест (Student's t-test) за независни примероци, односно за континуирани варијабли со нормална дистрибуција на податоците, додека за континуирани варијабли со ирегуларна дистрибуција на податоците беше користен Ман-Витни У тестот (Mann-Whitney U test/Wilcoxon rank sum test) за независни примероци. Значајноста на разликите во средните вредности меѓу три и повеќе групи независни примероци беше утврдена со помош на анализата на варијанца (Analysis of Variance, ANOVA) и тоа за континуирани варијабли со нормална дистрибуција на податоците, како и Крускал-Валис тестот (Kruskal-Wallis) за континуирани варијабли со ирегуларна дистрибуција на податоците. Категоризираниите податоци, односно значајноста во разликите во дистрибуцијата на пропорциите/фреквенциите беа анализирани со помош на Пирсоновиот χ^2 тест (Pearson χ^2 test), како и со помош на Фишеровиот егзактен тест (Fisher exact test). Корелацијата помеѓу две испитувани варијабли беше одредена со помош на параметарскиот тест за Пирсонова корелација (Pearson correlation) за континуирани варијабли со нормална дистрибуција на податоците, додека за континуирани варијабли со ирегуларна дистрибуција на податоците беше користен тестот за Спирманова корелација (Spearman's rank correlation).

Влијанието на поединечните, односно заедничките ефекти на испитуваните параметри/независните предиктори врз метаболниот профил беше утврдено со помош на униваријантната односно мултиваријантната линеарна/логистичка регресиона анализа (Univariate/Multiple regression analysis, univariate/multiple linear regression analysis, univariate/multiple logistic regression analysis) во зависност од регуларноста на дистрибуцијата на податоците за испитуваните параметри, за податоците со регуларна и ирегуларна дистрибуција на податоците, соодветно.

Вредноста за $p < 0.05$ беше а priori земена за статистички сигнификантна.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1 Општи карактеристики на испитуваната популација

Во ова истражување беа вклучени 197 обезни деца и адолесценти од двата пола на средна возраст од 10.77 ± 2.64 години. Од нив 104 беа момчиња (52.8%) и 93 девојчиња (47.2%). Од испитаниците вклучени во студијата преадолесценти (4-11 години) беа повеќето од нив, односно 109 испитаници или 55.3%, додека групата на адолесценти (12-18 години) броеше 88 испитаници односно 44.7% (табела 2).

Табела 2. Карактеристики на испитаниците и големина на примерокот.

варијабла	број на учесници (n=197)	процент (%)
пол		
машки	104	52.8
женски	93	47.2
возрасна група		
4-11 години	109	55.3
12-18 години	88	44.7
степен на обезност		
обезни	36	18.3
тешко обезни	161	81.7
класа на обезност		
I	36	18.3
II	91	46.2
III	70	35.5

Во оваа студија тешката обезност беше детектирана кај висок процент од испитаниците. На првата категорија на обезност спаѓаат оние испитаници кои беа претходно класифицирани како испитаници со обезност (18.3%), на втората категорија на обезност припаѓаа 46.2% од испитаниците, додека на третата категорија на обезност се вбројуваат 35.5% од испитаниците. Во табеларниот приказ (табела 3) прикажани се средните вредности, вкупниот број на испитаниците заедно со нивната просечната возраст за сите испитувани континуирани варијабли кои ги вклучуваат антропометриските и лабораториските параметри и од нив изведените индекси. Просечната висина на испитаниците изнесува 152.23 ± 15.29 cm и медијана од 15.20 cm, а вредностите се движеа од 93.50 до 191 cm, просечната тежина изнесува 76.65 ± 23.53 kg, медијаната изнесуваше 78 kg, вредностите се движеа од 32 до 169 kg. Индексот на телесна маса на испитаниците изнесуваше 32.01 ± 5.01 kg/m², додека медијаната изнесуваше 31.44 kg/m², а вредностите се движеа од 20.54 до 52.16 kg/m². Вкупниот број на испитаници за овие варијабли вклучуваше 197 испитаници со просечна возраст 10.77 ± 2.64 години. Просечните вредности за аланин аминотрасферазата изнесуваше 30.58 ± 20.60 U/L, а вредноста за медијаната 24 U/L, а вредностите се движеа од 0.77 до 118 U/L додека во анализата беа вклучени 152 испитаници со просечна возраст 10.73 ± 2.67 години. Аспартат аминотрасферазата бележеше просечни вредности од 24.22 ± 11.22 U/L и вредности на медијаната од 21 U/L, вредностите се движеа од 3.95 до 93 U/L, а во анализата беа вклучени 155 испитаници со просечна возраст 10.72 ± 2.65 години. Вкупниот холестерол имаше просечна вредност од 4.18 ± 0.79 mmol/L и медијана 4.09 mmol/L, а вредностите се движеа од 2.35 до 7.50 mmol/L. Просечните вредности на триглицеридите на гладно изнесуваа 1.28 ± 0.65 mmol/L и медијана која изнесуваше 1.14 mmol/L, а вредностите се движеа од 0.40 до 5.83 mmol/L. Анализата за вкупниот холестерол и триглицеридите на гладно беше спроведена на 176 испитаници со просечна возраст 10.63 ± 2.58 години. Гликемијата на гладно бележеше просечни вредности од 4.18 ± 0.54 mmol/L, и вредност за медијаната од 4.1 mmol/L, вредностите се движеа од 2.30 до 6.50 mmol/L, додека анализата вклучуваше 183 испитаници со просечна возраст 10.63 ± 2.63 години. Двочасовната гликемија при OGTT тестот опфаќаше анализа на 173 случаи со просечна возраст 10.72 ± 2.63 години и бележеше просечни вредности од 5.65 ± 1.28 mmol/L, додека медијаната 5.60 mmol/L, а вредностите се движеа од 2.80 до 12.8 mmol/L. Просечните вредност за инсулинемијата на гладно изнесуваа 21.02 ± 13.54 uIU/mL и вредности за медијаната од 17.75 uIU/L, вредностите се движеа од 2.30 до 126 uIU/mL, а анализата беше направена на 142 случаи со просечна возраст 10.58 ± 2.60 години. Просечните вредности за постпрандијалната инсулинемија изнесуваа 102.20 ± 73.79 uIU/mL и медијана која изнесуваше 83.30 uIU/mL, вредностите се движеа од 2 до 300 uIU/mL, а анализата опфаќаше 140 случаи со просечна возраст 10.82 ± 2.65 години. Анализата за индексот на инсулинската резистенција, HOMA-IR, вклучуваше 141 испитаници со просечна возраст 10.56 ± 2.60 години, додека просечните вредности изнесуваа 3.91 ± 2.69 , а медијаната 3.29, а вредностите се движеа од 0.47 до 25.14. Вредноста на индексот за квантитативната проценка на инсулинската сензитивност изнесува 0.32 ± 0.03 и вредност за медијана 0.32, вредностите се движеа од 0.25 до 0.44, додека анализата исто така вклучуваше 141 испитаници со просечна возраст 10.56 ± 2.60 години. Просечните вредности за површината под кривата за гликемијата при OGTT тестот бележеше просечни вредности од 231.12 ± 42.07 h*mg*dL и медијана која изнесуваше 228.48 h*mg*dL, вредностите се движеа од 122.06 до 498.90 h*mg*dL, а беа вклучени вкупно 173 испитаници со просечна возраст 10.72 ± 2.63 години.

Просечната вредност на тироксионот изнесуваше 7.27 ± 4.15 ug/dL и вредност за медијана која изнесуваше 8.25 ug/dL, вредностите се движеа од 0.93 до 17 ug/dL, а просечните вредности за тиреостимулирачкиот хормон изнесуваа 3.45 ± 3.08 uIU/L, медијана 2.86 uIU/L со вредности кои се движеа од 0.10 до 33.30 ug/dL. Анализата за тироидните хормони беше направена кај 130 испитаници со просечна возраст 10.58 ± 2.70 години.

Табела 3. Приказ за големината на примерокот за секоја испитувана континуирана варијабла во студијата (испитувани лабораториски параметри и изведени индекси).

Варијабла	број на испитаници (N)	средна вредност $\pm$ СД (СГ)	Медијана (мин.-макс.)	Возраст, години средна вредност $\pm$ СД (СГ)
Висина (cm)	197	152.23 ± 15.29 (1.09)	15.20 (93.50-191.00)	10.77 ± 2.64 (0.19)
Тежина (kg)	197	76.65 ± 23.53 (1.68)	78.00 (32.00-169.00)	10.77 ± 2.64 (0.19)
BMI (kg/m ²)	197	32.01 ± 5.01 (0.36)	31.44 (20.54-52.16)	10.77 ± 2.64 (0.19)
ALT (U/L)	152	30.58 ± 20.60 (1.67)	24.00 (0.77-118)	10.73 ± 2.67 (0.22)
AST (U/L)	155	24.22 ± 11.22 (0.90)	21.00 (3.95-93)	10.72 ± 2.65 (0.21)
TC (mmol/L)	176	4.18 ± 0.79 (0.06)	4.09 (2.35-7.50)	10.63 ± 2.58 (0.19)
TG (mmol/L)	176	1.28 ± 0.65 (0.05)	1.14 (0.40-5.83)	10.63 ± 2.58 (0.19)
FPG (mmol/L)	183	4.18 ± 0.54 (0.04)	4.1 (2.30-6.50)	10.63 ± 2.63 (0.19)
2-h G (mmol/L)	173	5.65 ± 1.28 (0.10)	5.60 (2.80-12.80)	10.72 ± 2.63 (0.20)
FI (uIU/mL)	142	21.02 ± 13.54 (1.14)	17.75 (2.30-126.00)	10.58 ± 2.60 (0.22)
PpI (uIU/mL)	140	102.20 ± 73.79 (6.24)	83.30 (2-300)	10.82 ± 2.65 (0.22)
HOMA-IR индекс	141	3.92 ± 2.69 (0.23)	3.29 (0.47-25.14)	10.56 ± 2.60 (0.22)
QUICKI	141	0.32 ± 0.03 (0.002)	0.32 (0.25-0.44)	10.56 ± 2.60 (0.22)
AUC 120 h*mg*dL	173	231.12 ± 42.07 (3.20)	228.48 (122.06-498.90)	10.72 ± 2.63 (0.20)
T4 (ug/dL)	130	7.27 ± 4.15 (0.36)	8.25 (0.93-17.00)	10.58 ± 2.70 (0.24)
TSH (uIU/L)	130	3.45 ± 3.08 (0.27)	2.86 (0.10-33.30)	10.58 ± 2.70 (0.24)

Податоците се претставени како средна вредност (СВ) $\pm$ стандардна девијација (СД) и $\pm$ стандардна грешка (СГ), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност).

Во табела 4 презентирани се општите карактеристики на момчињата и девојчињата вклучени во студијата. Се забележува дека нема статистички значајна разлика во просечната возраст, висина и тежина и индекс на телесна маса помеѓу момчињата и девојчињата учесници во студијата ($p > 0.05$).

Табела 4. Општи карактеристики на испитуваната група според пол.

варијабла	момчиња (n=104)		девојчиња (n=93)		p-вредност
	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	
возраст (години)	10.64 ± 2.39 (0.23)	11.00 (4.00-15.00)	10.66 ± 2.82 (0.29)	12.00 (5.00-17.00)	0.70
Висина (cm)	154.34 ± 14.97 (1.47)	155.00 (112.00-191.00)	150.63 ± 14.27 (1.48)	154.00 (111.50-171.00)	0.15
Тежина (kg)	77.40 ± 23.75 (2.33)	77.00 (36.00-169.00)	75.07 ± 21.60 (2.24)	78.50 (32.00-120.00)	0.99
BMI (kg/m ²)	31.75 ± 4.82 (0.47)	31.12 (24.09-52.16)	32.29 ± 5.23 (0.54)	32.38 (20.54-46.88)	0.21

Податоците се претставени како средна вредност (СВ) ± стандардна девијација (СД) и ± стандардна грешка (СГ), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност). Статистичката анализа за споредба на податоците помеѓу групите е направена со помош на Mann-Whitney U тестот.

Табелата 5 ги прикажува општите карактеристики на испитуваната група помеѓу преадолесцентите и адолесцентите. Се забележува и статистички значајна разлика во просечната возраст, висината, тежината и индексот на телесна маса помеѓу преадолесцентите и адолесцентите учесници во студијата ($p = 0.000$).

Табела 5. Општи карактеристики на испитуваната група според возраст.

варијабла	преадолесценти (4-11 години) (n=109)		адолесценти (12-18 години) (n=88)		p-вредност
	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	
возраст (години)	8.80 ± 1.90 (0.18)	9.00 (4.00-11.00)	12.94 ± 1.05 (0.11)	13.00 (12.00-17.00)	0.000
Висина (cm)	143.66 ± 12.49 (1.20)	144.30 (111.50-169.00)	163.65 ± 8.42 (0.90)	163.00 (145-191.00)	0.000
Тежина (kg)	62.82 ± 15.58 (1.49)	63.50 (32.00-104.00)	92.99 ± 18.80 (2.00)	90.00 (60.50-169.00)	0.000
BMI (kg/m ²)	29.97 ± 3.96 (0.38)	29.93 (20.54-39.14)	34.53 ± 5.04 (0.54)	33.73 (26.44-52.16)	0.000

Податоците се претставени како средна вредност (СВ) ± стандардна девијација (СД) и ± стандардна грешка (СГ), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност). Статистичката анализа за споредба на податоците помеѓу групите е направена со помош на Mann-Whitney U тестот.

Во табела 6 прикажани се општите карактеристики на испитаниците во зависност од степенот на обезност. Просечната вредност на индексот на телесна маса кај испитаниците со обезност изнесуваше $27.39 \pm 2.92 \text{ kg/m}^2$, додека кај испитаниците со тешка обезност $33.03 \pm 4.80 \text{ kg/m}^2$, ($p=0.000$).

Табела 6. Антропометриски параметри кај децата и адолесценти учесници во студијата со различен степенот на обезност.

варијабла	обезни (n=36)		тешко обезни (n=161)		p-вредност
	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	
возраст (години)	11.31 ± 2.36 (0.39)	12.00 (6.00-15.00)	10.50 ± 2.63 (0.21)	11.00 (4.00-17.00)	0.08
Висина (cm)	154.41 ± 13.08 (2.18)	156.50 (128.50-175.00)	152.18 ± 15.07 (1.24)	154.00 (93.50-191.00)	0.37
Тежина (kg)	66.66 ± 16.60 (2.77)	67.75 (38.00-95.00)	78.45 ± 23.39 (1.84)	79.70 (32.00-169.00)	0.005
BMI (kg/m^2)	27.39 ± 2.92 (0.49)	27.90 (20.54-32.01)	33.03 ± 4.80 (0.38)	32.80 (23.38-52.16)	0.000

Податоците се претставени како средна вредност (СВ) ± стандардна девијација (СД) и ± стандардна грешка (СГ), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност). Статистичката анализа за споредба на податоците помеѓу групите е направена со помош на Mann-Whitney U тестот.

Во табела 7 прикажани се општите карактеристики кај испитаниците во зависност од присуството на инсулинска резистенција. Просечната вредност на индексот на телесна маса кај испитаниците со инсулинска резистенција изнесуваше $33.34 \pm 5.88 \text{ kg/m}^2$, додека кај испитаниците без инсулинска резистенција $30.63 \pm 3.94 \text{ kg/m}^2$, ($p=0.006$).

Табела 7. Антропометриски параметри кај децата и адолесценти учесници во студијата според инсулинската резистенција.

варијабла	со инсулинска резистенција (n=75)		без инсулинска резистенција (n=66)		p-вредност
	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	
возраст (години)	10.99 ± 2.36 (0.27)	11.00 (5.00-16.00)	10.08 ± 2.78 (0.34)	10.00 (4.00-17.00)	0.04
Висина (cm)	155.39 ± 12.55 (1.45)	159.00 (119.5-180.00)	149.05 ± 15.68 (1.93)	151.00 (111.50-178.00)	0.01
Тежина (kg)	82.29 ± 24.70 (2.85)	84.00 (38.60-169.00)	69.69 ± 19.89 (2.45)	67.75 (32.00-114.00)	0.002
BMI (kg/m^2)	33.34 ± 5.88 (0.68)	32.63 (23.08-52.16)	30.63 ± 3.94 (0.48)	30.22 (22.78-40.90)	0.006

Податоците се претставени како средна вредност (СВ) ± стандардна девијација (СД) и ± стандардна грешка (СГ), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност). Статистичката анализа за споредба на податоците помеѓу групите е направена со помош на Mann-Whitney U тестот.

Во продолжение се презентирани резултатите според испитуваните групи формирани согласно класификационите системи обработени во секцијата за користените материјал и методи. Најпрво ќе биде претставена општата дистрибуција на фреквенциите кај целата група на вклучени испитаници во ова истражување.

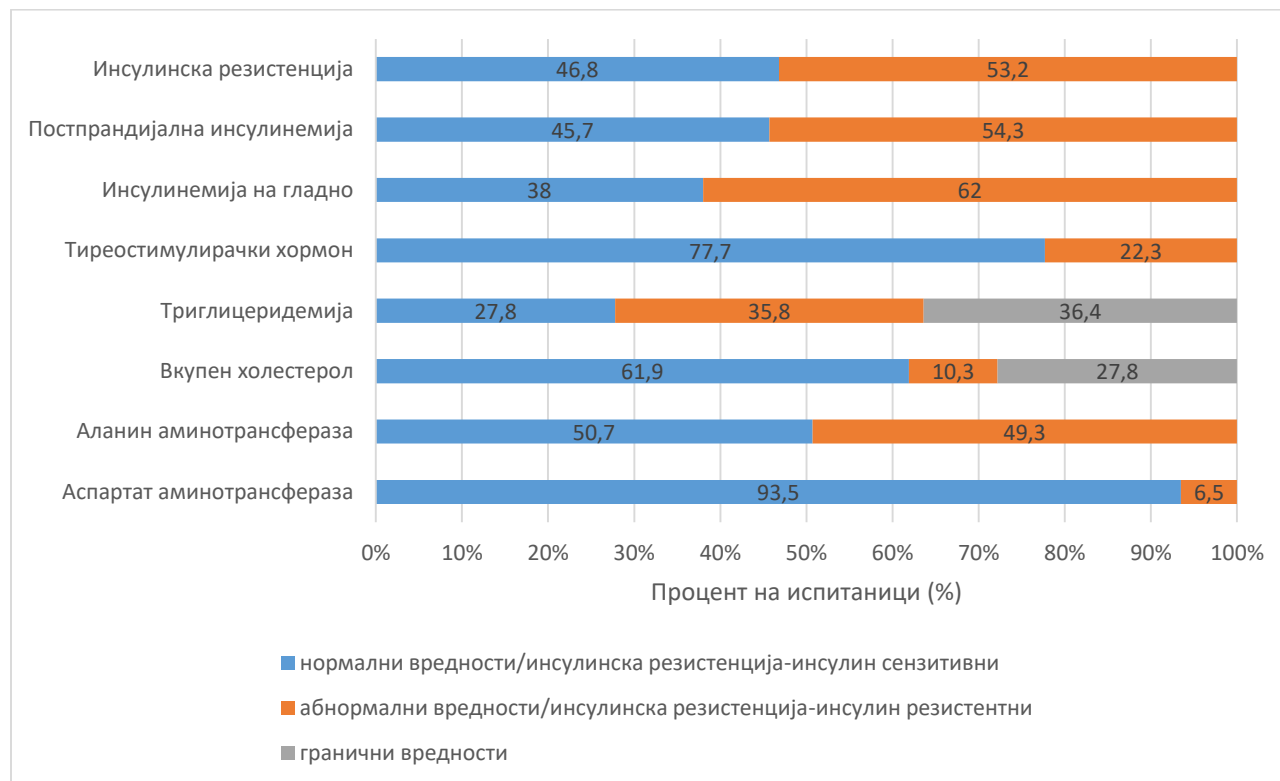
Во оваа студија тешката обезност беше детектирана кај висок процент од испитаниците (81.7%). Согласно употребените методи за одредување на концентрациите на метаболните параметри кои го дефинираат метаболниот профил на испитаниците во продолжение се претставени резултатите за дистрибуцијата на фреквенциите на абнормалните вредности на испитуваните параметри (табела 8).

Табела 8. Дистрибуција на фреквенциите на абнормалните вредности на испитуваните параметри кај испитаниците во студијата.

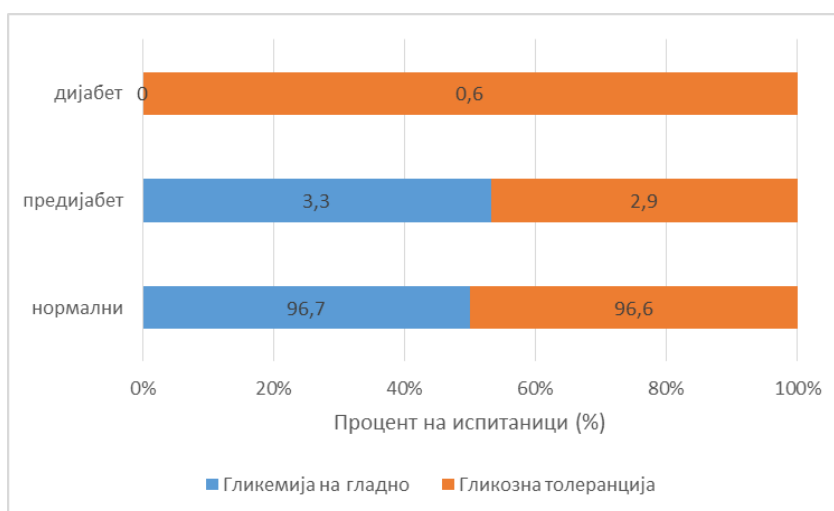
Варијабла	Вкупен број на испитаници	n	%
Степен на обезност			
обезни	197	36	18.3
тешко обезни		161	81.7
Категорија на обезност			
I	197	36	18.3
II		91	46.2
III		70	35.5
Аспартат аминотрансфераза			
нормални вредности	155	145	93.5
абнормални вредности		10	6.5
Аланин аминотрансфераза			
нормални вредности	152	77	50.7
абнормални вредности		75	49.3
Вкупен холестерол			
нормални вредности	176	109	61.9
гранични вредности		49	27.8
високи вредности		18	10.3
Триглицериди			
нормални вредности	176	49	27.8
гранични вредности		63	35.8
високи вредности		64	36.4
Гликемија на гладно			
нормални вредности	183	177	96.7
предијабетес		6	3.3
дијабетес		0	0
Гликозна толеранција (OGTT)			
нормални вредности	174	168	96.6
предијабетес		5	2.9
дијабетес		1	0.6

(продолжува)	Варијабла	Вкупен број на испитаници	n	%
Инсулинемија на гладно				
нормални вредности		142	54	38.0
абнормални вредности			88	62.0
Постпрандијална инсулинемија				
нормални вредности		140	64	45.7
абнормални вредности			76	54.3
Инсулинска резистенција (HOMA-IR)				
инсулин сензитивни		141	66	46.8
инсулин резистентни			75	53.2
Потребно време за достигнување на максимална гликемија при OGTT				
<30 min		173	105	60.7
>30 min			68	39.3
Вредност на максимална гликемија при OGTT				
<8.61		173	153	88.4
>8.61			20	11.6
Морфологија на кривата на гликемијата при OGTT				
монофазна		171	75	43.9
бифазна			73	42.7
некласифицирана			23	13.5
Метаболен синдром				
со метаболен синдром		124	35	28.2
без метаболен синдром			89	71.8
Метаболно здравје				
метаболно здрава обезност		164	77	47.0
метаболно нездрава обезност			87	53.0
Нигрична акантоза				
присутна		197	64	32.5
отсутна			133	67.5
Присуство на стрии				
присутни		197	36	18.3
отсутни			161	81.7
Тиреостимулирачки хормон (TSH)				
нормални вредности		130	101	77.7
абнормални вредности			29	22.3

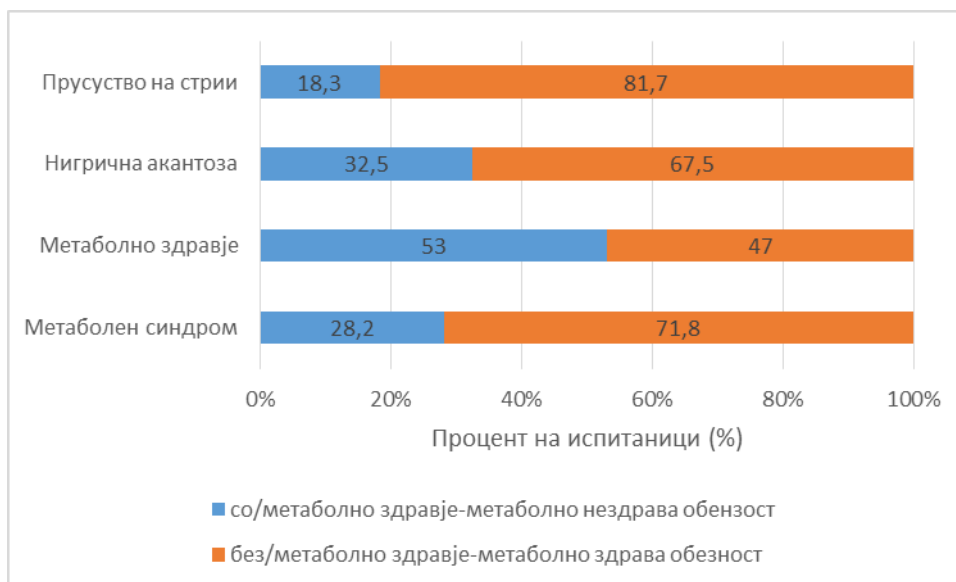
На графиконите 1, 2, 3 презентирана е дистрибуцијата на фреквенциите на различни испитувани параметри во студијата.



Графикон 1. Дистрибуцијата на фреквенциите на нормалните и абнормалните вредности на следните испитувани параметри: аспартат аминотрансферазата, аланин аминотрансферазата, вкупниот холестерол, триглицеридемијата на гладно, тиреостимулирачкиот хормон, инсулинемија на гладно, постпрандијална инсулинемија и инсулинската резистенција.



Графикон 2. Дистрибуција на фреквенциите на вредностите гликемијата (нормални вредности, преддијабетес и дијабетес) и двочасовната гликемија при OGTT (нормални вредности, преддијабетес и дијабетес).



Графикон 3. Дистрибуција на фреквенциите на метаболниот синдром, метаболичното здравје, нигричната акантоза и присуството на стрии.

4.2 Евалуација на метаболниот профил во зависност од степенот на обезност

Во оваа секција ќе бидат презентирани добиените резултати од анализата направена при споредбата на испитаниците согласно степенот на обезност, како и различната категорија на обезност. На табелата 9 се презентирани просечните вредности на параметрите во двете испитувани групи според степенот на обезност.

Се забележува дека просечните вредности за гликемијата на гладно се значајно повисоки кај испитаниците со обезност и тоа 4.37 ± 0.10 mmol/L наспроти 4.14 ± 0.042 mmol/L, додека статистичката значајност ($p=0.04$) претставува вредност на маргините на статистичката значајност. Кај испитаниците со обезност исто така се забележуваат статистички несигнификантно повисоки вредности за вкупниот холестерол ($p=0.38$), триглицеридите на гладно ($p=0.77$) и тироксинот ($p=0.60$).

Просечните вредности за аланин аминотрансферазата изнесуваат 30.97 ± 1.77 U/L кај испитаниците со тешка обезност и се повисоки од оние кај испитаниците со обезност 28.68 ± 4.84 U/L, а статистичката разлика е незначајна ($p=0.16$). Аспартат аминотрансферазата кај испитаниците со тешка обезност бележи незначајно повисоки просечни вредности од 24.48 ± 1.03 U/L, споредено со испитаниците со обезност 23 ± 1.71 U/L ($p=0.45$). Просечните вредности на гликемијата на гладно кај испитаниците со тешка обезност изнесуваат 5.67 ± 0.11 mmol/L и истите се статистички незначајно повисоки од оние на испитаниците со обезност каде што изнесуваат 5.56 ± 0.18 mmol/L ($p=0.76$). Инсулинемијата на гладно покажува вредности од 21.44 ± 1.29 uIU/mL и истите се незначајно повисоки од оние кај испитаниците со тешка обезност, 18.99 ± 2.18 uIU/mL ($p<0.32$). Вредностите на постпрандијалната инсулинемија кај испитаниците со тешка обезност изнесуваат 105.82 ± 7.20 uIU/mL, додека кај испитаниците со обезност 84.70 ± 10.11 uIU/mL, а разликата не покажува статистичка значајност ($p=0.41$). Индексот на инсулинската резистенција покажува повисоки вредности кај испитаниците со тешка обезност 3.98 ± 0.26 , но и оваа разлика е статистички несигнификантна, споредено со вредностите кај испитаниците со обезност, каде што вредностите изнесуваат 3.65 ± 0.46 . Просечните вредности за индексот за квантитативна проценка на инсулинската сензитивност помеѓу испитаниците со тешка обезност и испитаниците со обезност статистички значајно не се разликуваат ($p=0.62$). Просечните вредности за површината под кривата на гликемијата при OGTT имаат повисоки вредности кај испитаниците со тешка обезност (231.40 ± 3.63) во споредба со испитаниците со обезност (229.85 ± 6.55), но ваквата разлика не достигнува статистичка значајност ($p=0.95$). Вредностите на тиреостимулирачкиот хормон се статистички незначајно повисоки ($p=0.97$) кај испитаниците со тешка обезност наспроти испитаниците со обезност и тоа, 3.48 ± 0.32 uIU/L и 3.25 ± 0.34 uIU/L, соодветно.

Сумирано, се забележува дека нема значајна разлика при споредбата на испитуваните параметри во однос на степенот на обезност. Кај испитаниците со тешка обезност се забележуваат повисоки вредности за: аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, двочасовна гликемија по оралниот глукоза толеранс тест, инсулинемија на гладно, постпрандијална инсулинемија, НОМА-IR (инсулинска резистенција), површина под гликемичната крива, како и на тиреостимулирачкиот хормон, додека кај испитаниците со обезност се забележуваат повисоки вредности за: вкупниот холестерол, триглицеридите на гладно, гликемијата на гладно и тироксинот.

Табела 9. Метаболни параметри кај децата и адолесцентите учесници во студијата според степенот на обезност.

Варијабла	N	ОБЕЗНИ			ТЕШКО ОБЕЗНИ			p-вредност
		n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	
ALT (U/L)	152	25	28.68 ± 24.18 (4.84)	21.00 (8.00-118.00)	127	30.97 ± 19.91 (1.77)	24.00 (0.77-103.00)	0.16
AST (U/L)	155	27	23.00 ± 8.87 (1.71)	20.00 (12.00-50.00)	128	24.48 ± 11.67 (1.03)	21.00 (3.95-93.00)	0.45
TC (mmol/L)	176	30	4.28 ± 0.72 (0.13)	4.15 (3.06-5.70)	146	4.16 ± 0.80 (0.07)	4.06 (2.35-7.50)	0.38
TG (mmol/L)	176	30	1.34 ± 1.01 (0.18)	1.19 (0.40-5.83)	146	1.26 ± 0.55 (0.46)	1.12 (0.40-3.12)	0.77
FPG (mmol/L)	183	33	4.37 ± 0.59 (0.10)	4.30 (3.30-6.20)	150	4.14 ± 0.52 (0.042)	4.10 (2.30-6.50)	0.04
2-h G (mmol/L)	173	31	5.56 ± 1.01 (0.18)	5.50 (3.70-7.70)	142	5.67 ± 1.33 (0.11)	5.70 (2.80-12.80)	0.76
FI (uIU/mL)	142	24	18.99 ± 10.69 (2.18)	16.70 (4.40-50.80)	118	21.44 ± 14.05 (1.29)	18.40 (2.30-126.00)	0.32
PpI (uIU/mL)	140	24	84.70 ± 49.51 (10.11)	79.60 (19.8-234.00)	116	105.82 ± 77.56 (7.20)	83.40 (2.00-300.00)	0.41
HOMA-IR индекс	141	24	3.65 ± 2.27 (0.46)	3.08 (0.73-10.91)	117	3.98 ± 2.77 (0.26)	3.37 (0.47-25.14)	0.43
QUICKI	141	24	0.32 ± 0.03 (0.01)	0.32 (0.27-0.40)	117	0.32 ± 0.027 (0.002)	0.32 (0.25-0.44)	0.62
AUC 120 h*mg*dL	173	31	229.85 ± 36.45 (6.55)	231.10 (163.18-314.82)	142	231.40 ± 43.31 (3.63)	228.21 (122.06-498.90)	0.95
T4 (ug/dL)	130	21	7.30 ± 4.38 (0.96)	7.38 ± 0.96 (1.11-17.00)	109	7.26 ± 4.12 (0.39)	8.40 (0.93-14.80)	0.60
TSH (uIU/L)	130	21	3.25 ± 1.56 (0.34)	3.04 ± 0.34 (1.49-7.52)	109	3.48 ± 3.30 (0.32)	2.83 ± 0.32 (0.00-33.30)	0.97

Податоците се претставени како средна вредност (СВ) ± стандардна девијација (СД) и ± стандардна грешка (СГ), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност); статистичката анализа за споредба на податоците помеѓу групите е направена со помош на Mann-Whitney U тестот; статистичката значајност е индицирана со задебелен фронт.

На табелата 10 претставени се разликите во дистрибуцијата на фреквенциите на абнормалните вредности за испитуваните параметри, како и во фреквенциите на присуството на метаболниот синдром, нигричната акантоза, присуството на стрии и инсулинската резистенција, согласно употребените класификациони системи помеѓу испитаниците со обезност и тешка обезност.

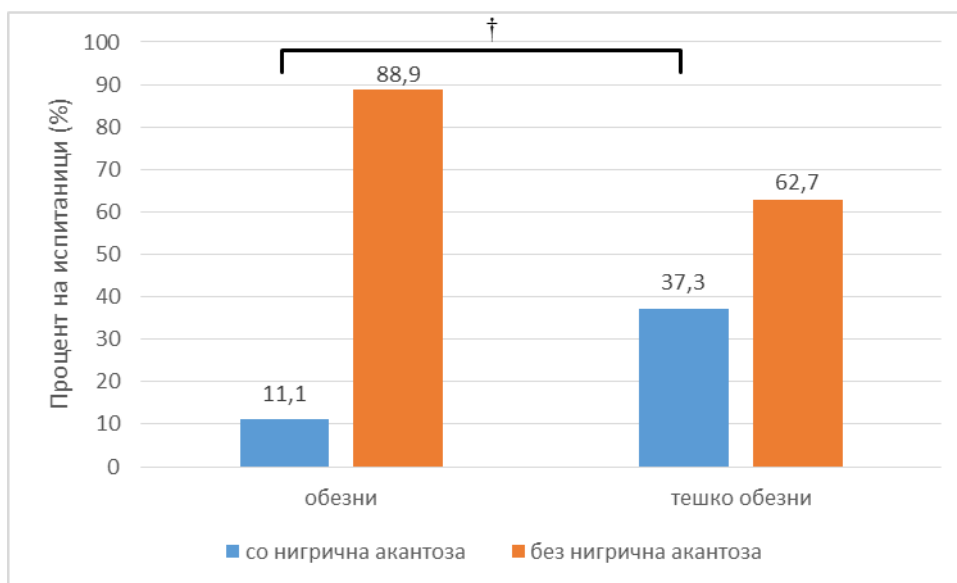
Табела 10. Дистрибуција на абнормалните вредности на метаболните параметри според степенот на обезност.

Варијабла (мерна вредност)	Вкупен број на испитаници	ОБЕЗНИ		ТЕШКО ОБЕЗНИ		p-вредност
		n	n (%)	n	n (%)	
Метаболен синдром	124	20	4 (20.0)	104	31 (29.8)	0.43 [†]
Метаболно здравје	164	28	13 (46.4)	136	64 (47.1)	0.95 ¹
Нигрична акантоза	197	36	4 (11.1)	161	60 (37.3)	0.003[†]
Стрии	197	36	5 (13.9)	161	31 (19.3)	0.45 ²
ALT (U/L)	152	25	9 (36.0)	127	66 (52.0)	0.14 ³
AST (U/L)	155	27	2 (7.4)	128	8 (6.2)	0.69 [†]
TC (mmol/L)	176	30	5 (16.7)	146	13 (8.9)	0.20 [†]
TG (mmol/L)	176	30	10 (33.3)	146	54 (37.0)	0.71 ⁴
FPG (mmol/L)	183	33	2 (6.1) [‡]	150	4 (2.7) [‡]	0.30 [†]
2-h G (mmol/L)	174	32	0 (0.0)	142	6 (4.2)*	0.59 [†]
FI (uIU/mL)	142	24	14 (58.3)	118	74 (62.7)	0.69 ⁵
PpI (uIU/mL)	140	24	13 (54.2)	116	63 (54.3)	0.99 ⁶
HOMA-IR	141	24	11 (45.8)	117	64 (54.7)	0.43 ⁷
Време на достигнување гликемичен пик при OGTT (>30 min)	173	31	11 (35.5)	142	57 (40.1)	0.63 ⁸
1-h G (mmol/L)	173	31	3 (9.7)	142	17 (12.0)	0.72 [†]
Морфологија на гликемична крива (монофазна)	171	31	12 (38.7)	140	63 (45.0)	0.63 [†]
TSH (uIU/L)	130	21	5 (23.8)	109	24 (22.0)	1.00 [†]

¹ Pearson $\chi^2 = 0.004$; df=1; ² Pearson $\chi^2 = 0.567$; df=1; ³ Pearson $\chi^2 = 2.131$; df=1; ⁴ Pearson $\chi^2 = 0.144$; df=1; ⁵ Pearson $\chi^2 = 0.162$; df=1; ⁶ Pearson $\chi^2 = 0.000$; df=1; ⁷ Pearson $\chi^2 = 0.629$; df=1; ⁸ Pearson $\chi^2 = 0.231$; df=1; [†] Fisher exact test; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт; [‡] испитаници со преддијабетес; * 5 (3.5%), интолеранција на глукоза и 1 (0.7%), дијабетес мелитус тип 2.

Метаболниот синдром е присутен кај 20% од обезните, а кај 29.8% кај тешко обезните, но меѓу овие вредности не е утврдена статистички значајна разлика. Честотата на метаболно нездравата обезност се движи меѓу 46.4% и 47.1% и утврдена е статистички незначајна разлика помеѓу обезните и тешко обезните испитаници. Фреквенцијата на нигричната акантоза помеѓу обезните испитаници изнесува 11.1%, додека кај испитаниците со тешка обезност изнесува 37.3% и истата се толкува како статистички значајна ($p=0.003$), (графикон 4). Појавата на стрии е нешто почеста кај тешко обезните испитаници (19.3%), наспроти (13.9%) кај обезните испитаници, но и оваа разлика се утврди дека е статистички незначајна. Аланин аминотрансферазата има абнормални вредности кај 36% обезни, а кај 52% тешко обезни испитаници, а разликата статистички е несигнификантна ($p=0.14$). Аспартат аминотрансферазата има абнормални вредности кај 7.4% обезни, а кај 6.2% тешко обезни, а разликата е статистички незначајна ($p=0.69$). Процентот на испитаници со абнормални вредности на вкупниот холестерол е повисок кај обезните испитаници (16.7%), во споредба со оној кај тешко обезните испитаници (8.9%), а ваквата разлика е статистички несигнификантна. Абнормалните вредности на триглицеридите се почесто застапени кај тешко обезните испитаници, во споредба со обезните испитаници, но таа разлика утврдено е дека е статистички незначајна. Абнормални вредности на гликемијата на гладно беа утврдени кај 6.1% обезни и само кај 2.7% од тешко обезните испитаници, а разликата е статистички незначајна. Нарушената толеранција на глукоза е почесто застапена само кај тешко обезните испитаници и изнесува 4.2%. Не е забележан ниту еден случај со абнормални вредности за двочасовната гликемија на гладно помеѓу испитаниците со обезност. Ваквата разлика беше утврдено дека е статистички незначајна. Фреквенцијата на абнормални вредности на инсулинемија на гладно и постпрандијална инсулинемија кај обезните испитаници изнесува 58.3% и 54.2%, соодветно, а кај тешко обезните испитаници е забележана кај 62.7% и 54.3%, респективно. Статичката разлика е несигнификантна. Инсулинската резистенција е почеста кај тешко обезните испитаници (54.7%), во споредба со обезните испитаници (45.8%), а разликата е статистички незначајна. Од параметрите на глукозната регулација при OGTT, доцното време на достигнување на максимална вредност на гликемија беше застапено со 35.5%, вредностите на едночасовната гликемија >8.61 mmol/L застапени со 9.7%, монофазниот обрзец на гликемичната крива застапен со 38.7% кај обезните испитаници, додека кај 40.1%, 12% и 45% кај тешко обезните испитаници. Статистички значајна разлика не беше утврдена. Вредности на тиреостимулирачкиот хормон повисоки од 4.5 uIU/L се забележуваат кај 23.8% од обезните испитаниците компарирано со тешко обезните испитаници каде фреквенцијата изнесува 22%, а разликата не е статистички значајна.

Од табелата се забележува статистички значајна разлика во дистрибуцијата на фреквенцијата на присуството на нигричната акантоза. Останатите разлики во дистрибуцијата на фреквенциите на абнормалните вредности на испитуваните параметри не покажаа статистички значајни разлики ($p>0.05$). Но, за одбележување е дека кај испитаниците со тешка обезност, сепак, се следи повисока фреквенција за абнормалните вредности за аланин аминотрансферазата, триглицеридите на гладно, двочасовната гликемија при OGTT, метаболниот синдром, инсулинската резистенција (HOMA-IR).



Графикон 4. Фреквенција на нигричната акантоза помеѓу испитаниците со обезност и тешка обезност; † $p < 0.05$.

4.3 Евалуација на метаболниот профил во зависност од категоријата на обезност

По направената стратификација на испитаниците на трите категории на обезност (прва, втора и трета), направена е споредба на вредностите добиени за испитуваните лабораториски параметри, а сумираните резултати се презентирани на табела 11.

Оттука, слично како и кај анализата на споредба на разликите помеѓу испитаниците со обезност и тешка обезност, не се забележува статистички значајна разлика во вредностите помеѓу трите испитувани групи, освен кај вредностите за BMI. Статистичка значајност е забележана во разликата на концентрацијата на тиреостимулирачкиот хормон помеѓу трите категории на обезност ($p=0.01$). Имено, највисоки вредности се следат кај испитаниците од третата категорија на обезност (4.25 ± 0.69 uIU/L). Забележана е статистички значајна разлика во вредностите на тиреостимулирачкиот хормон втората и третата категорија на обезност ($p<0.05$). Статистичка разлика не се следи помеѓу испитаниците од првата и втората категорија на обезност ($p>0.05$).

Сепак, треба да се истакне фактот дека разликата во вредностите на останатите испитувани лабораториски параметри помеѓу категориите на обезност не покажа статистичка сигнификантност. Така, просечните вредности на аланин аминотрансферазата чија концентрација се зголемува кај повисоките категории на обезност, најниски се кај испитаниците од првата категорија на обезност (28.69 ± 4.84 U/L), повисоки кај испитаниците од втората категорија на обезност (30.12 ± 2.26 U/L), додека највисоки кај испитаниците од третата категорија на обезност (32 ± 2.82 U/L), но оваа разлика не покажува статистичка значајност ($p=0.34$). Вредностите на вкупниот холестерол и триглицеридите на гладно се повисоки кај првата и втората категорија на обезност во споредба со третата, но разликите се статистички незначајни ($p=0.27$ и $p=0.82$, соодветно). Иако вредностите на гликемијата на гладно се највисоки кај првата категорија на обезноста (4.37 ± 0.10 mmol/L), вредностите на двочасовната гликемија при OGTT постепено се зголемуваат во повисоките категории на обезноста. Кај испитаниците од првата категорија изнесуваат 5.56 ± 0.18 mmol/L, од втората категорија изнесуваат 5.57 ± 0.12 mmol/L и истите достигнуваат највисоки вредности кај испитаниците од третата категорија на обезност (5.78 ± 0.20 mmol/L), а ваквата разлика се покажа како статистички незначајна ($p=0.79$). Слично на ова може да се забележи дека и инсулинемијата на гладно бележи најниски вредности кај испитаниците од првата категорија на обезност (18.99 ± 2.18 uIU/L), потоа повисоки кај оние од втората категорија на обезност (20.15 ± 1.17 uIU/L), додека највисоки кај испитаниците од третата категорија на обезност (23.07 ± 2.53 uIU/L), додека статистичката значајност беше незначајна ($p=0.54$). Статистички незначајна разлика беше забележана и во вредностите на концентрацијата на постпрандијалната инсулинемија ($p=0.67$). Индексот на инсулинската резистенција (HOMA-IR) бележи највисоки вредности помеѓу испитаниците во третата категорија на обезност односно 4.33 ± 0.50 , пониски помеѓу испитаниците во втората категорија на обезност односно 3.69 ± 0.22 , додека најниски помеѓу испитаниците од првата категорија на обезност односно 3.65 ± 0.46 . Просечните вредности на квантитативниот индекс за проверка на инсулинската резистенција, површината под кривата на гликемијата при OGTT, како и тироксинот не се разликуваат значајно помеѓу трите категории на обезност ($p>0.05$).

Табела 11. Антропометриски и метаболни параметри кај децата и адолесценти учесници во студијата според различните категории на обезност.

Варијабла	N	Категорија I			Категорија II			Категорија III			p-вредност
		n	CB ± CD (CG)	Медијана (мин. – макс.)	n	CB ± CD (CG)	Медијана (мин. – макс.)	n	CB ± CD (CG)	Медијана (мин. – макс.)	
BMI (kg/m ²) ^{†‡}	197	36	27.39 ± 2.92 (0.49)	27.90 (20.54-32.01)	91	31.23 ± 3.34 (0.35)	31.79 (23.38-37.69)	70	37.56 ± 18.90 (2.26)	34.81 (26.25-52.16)	0.000
ALT (U/L)	152	25	28.69 ± 24.19 (4.84)	21.00 (8.00-118.00)	70	30.12 ± 18.84 (2.26)	24.00 (0.77-93.00)	57	32.00 ± 21.27 (2.82)	26.00 (0.97-103.00)	0.34
AST (U/L)	155	27	23.00 ± 8.87 (1.70)	20.00 (12.00-50.00)	71	24.86 ± 13.41 (1.59)	20.00 (3.95-93.00)	57	24.00 ± 9.13 (1.21)	23.00 (4.60-56.00)	0.63
TC (mmol/L)	176	30	4.28 ± 0.72 (0.13)	4.15 (3.06-5.70)	78	4.27 ± 0.88 (0.10)	4.21 (2.76-7.50)	68	4.03 ± 0.67 (0.08)	3.96 (2.35-5.50)	0.27
TG (mmol/L)	176	30	1.34 ± 1.01 (0.18)	1.18 (0.40-5.83)	78	1.28 ± 0.58 (0.60)	1.14 (0.45-3.12)	68	1.23 ± 0.52 (0.06)	1.09 (0.40-2.69)	0.82
FPG (mmol/L)	183	33	4.37 ± 0.59 (0.10)	4.30 (3.30-6.20)	83	4.12 ± 0.49 (0.50)	4.10 (2.30-5.60)	67	4.16 ± 0.56 (0.07)	4.00 (3.30-6.50)	0.11
2-h G (mmol/L)	173	31	5.56 ± 1.06 (0.18)	5.50 (3.70-7.70)	79	5.57 ± 1.11 (0.12)	5.80 (2.80-8.90)	63	5.78 ± 1.57 (0.20)	5.60 (2.90-12.80)	0.79
FI (uIU/mL)	142	24	18.99 ± 10.69 (2.18)	16.70 (4.40-50.80)	66	20.15 ± 9.52 (1.17)	17.80 (6.90-51.70)	52	23.07 ± 18.24 (2.53)	19.85 (2.30-126.00)	0.54
PpI (uIU/mL)	140	24	84.70 ± 49.51 (10.11)	79.60 (19.80-234.00)	64	108.78 ± 78.98 (9.87)	85.70 (2.12-300.00)	52	102.16 ± 76.37 (10.60)	79.65 (2.00-300.00)	0.67
HOMA-IR индекс	141	24	3.65 ± 2.27 (0.46)	3.08 (0.73-10.91)	65	3.69 ± 1.78 (0.22)	3.20 (0.98-8.98)	52	4.33 ± 3.65 (0.50)	3.58 (0.47-25.14)	0.59
QUICKI	141	24	0.32 ± 0.03 (0.01)	0.32 (0.27-0.40)	65	0.32 ± 0.02 (0.01)	0.32 (0.28-0.38)	52	0.32 ± 0.03 (0.01)	0.32 (0.25-0.44)	0.82
AUC 120 h*mg*dL	173	31	229.86 ± 36.45 (6.55)	231.10 (163.18-314.82)	79	231.83 ± 37.51 (4.22)	231.05 (122.06-347.21)	63	230.84 ± 49.95 (6.29)	223.84 (130.61-498.90)	0.64
T4 (ug/dL)	130	21	7.30 ± 4.38 (0.96)	7.38 (1.11-17.00)	64	6.73 ± 3.99 (0.50)	7.83 (0.93-14.80)	45	8.02 ± 4.22 (0.63)	9.10 (1.11-14.40)	0.09
TSH (uIU/L) [‡]	130	21	3.25 ± 1.56 (0.34)	3.04 (1.49-7.52)	64	2.94 ± 1.76 (0.22)	2.60 (0.10-10.30)	45	4.25 ± 4.60 (0.69)	3.58 (1.54-33.30)	0.01

Податоците се претставени како средна вредност (CB) ± стандардна девијација (CD) и ± стандардна грешка (CG), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност); статистичката анализа за споредба на податоците помеѓу групите е направена со помош на Kruskal-Wallis тестот; статистичката анализа за споредба на податоците во post-hoc анализата помеѓу две групи е направена со помош на непараметарскиот Mann-Whitney U тест; † првата vs. втората, p<0.05; ‡ првата vs. третата, p<0.05; § втората vs. третата, p<0.05; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

Од резултатите презентирани на табела 12 се воочуваат разликите во дистрибуцијата на фреквенциите според присуството на метаболниот синдром, на нигричната акантоза, на појавата на стрии, како и на абнормалните вредности на инсулинската резистенција.

Табела 12. Дистрибуција на абнормалните вредности на метаболните параметри според категоријата на обезност.

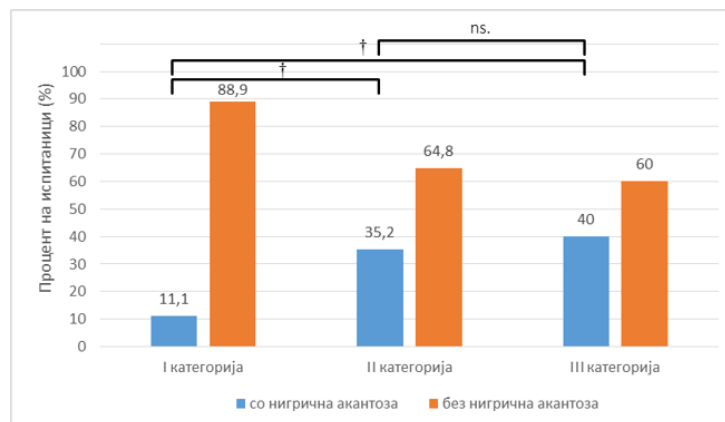
Варијабла (мерна вредност)	Вкупен број на испитаници	I категорија		II категорија		III категорија		p-вредност
		n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	
Метаболен синдром	124	20	4 (20.0)	55	17 (30.9)	49	14 (28.6)	0.65 ¹
Метаболно здравје	164	28	13 (46.3)	71	35 (49.3)	65	29 (44.6)	0.86 ²
Нигрична акантоза ^{¶‡}	197	36	4 (11.1)	91	32 (35.2)	70	28 (40.0)	0.005[†]
Стрии	197	36	5 (13.9)	91	20 (22.0)	70	11 (15.7)	0.45 ³
ALT (U/L)	152	25	9 (36.0)	70	34 (48.6)	57	32 (56.1)	0.24 ⁴
AST (U/L)	155	27	2 (7.4)	71	5 (7.0)	57	3 (5.3)	0.83 [†]
TC (mmol/L) ^{‡*}	176	30	5 (16.7)	78	11 (14.1)	68	2 (2.9)	0.02[†]
TG (mmol/L)	176	30	10 (33.3)	78	26 (33.3)	68	28 (41.2)	0.57 ⁵
FPG (mmol/L)	183	33	2 (6.1) [↓]	83	1 (1.2) [↓]	67	3 (4.5) [↓]	0.28 [†]
2-h G (mmol/L)	174	32	0 (0.0)	79	2 (2.5)*	63	4 (6.3)**	0.56 [†]
FI (uIU/mL)	142	24	14 (58.3)	66	42 (63.6)	52	32 (61.5)	0.90 ⁶
PpI (uIU/mL)	140	24	13 (54.2)	64	35 (54.7)	52	28 (53.8)	0.99 ⁷
HOMA-IR	141	24	11 (45.8)	65	33 (50.8)	52	31 (59.6)	0.46 ⁸
TSH (uIU/L)	130	21	5 (23.8)	64	12 (18.8)	45	29 (22.3)	0.61 [†]

¹ Pearson $\chi^2 = 0.866$; df=2; ² Pearson $\chi^2 = 0.302$; df=2; ³ Pearson $\chi^2 = 1.607$; df=2; ⁴ Pearson $\chi^2 = 2.851$; df=2; ⁵ Pearson $\chi^2 = 1.109$; df=2; ⁶ Pearson $\chi^2 = 0.217$; df=2; ⁷ Pearson $\chi^2 = 0.008$; df=2; ⁸ Pearson $\chi^2 = 1.537$; df=2; [†] Fisher exact test; [¶] првата vs. втората, p<0.05; [‡] првата vs. третата, p<0.05; ^{*} втората vs. третата, p<0.05; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт; [↓] испитаници со преддијабетес; * 2 (2.5%), интолеранција на глюкоза; ** 3 (4.8%), интолеранција на глюкоза и 1 (1.6%), дијабетес мелитус тип 2.

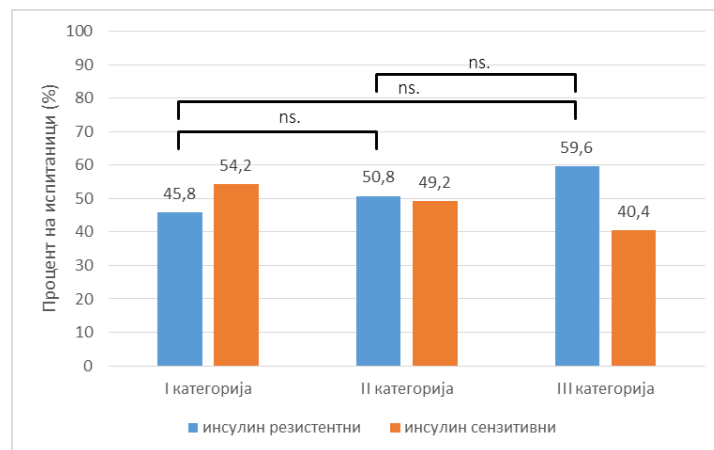
Од табелата 12 се заклучува дека нигричната акантоза е статистички значајно (p=0.005) позастапена кај третата категорија на обезност и тоа со 40% од испитаниците класифицирани во оваа категорија, наспроти 35.2%, како и 11.1% кај испитаниците од втората и првата категорија, соодветно. Друга статистичка значајност се забележува во фреквенцијата на абнормалните параметри на вкупниот холестерол (p=0.02), при што кај првата категорија на обезност, фреквенцијата на вкупниот холестерол е највисока наспроти втората и третата категорија. Особено е висока фреквенцијата на абнормални вредности на аланин аминотрансферазата кај испитаниците од третата категорија (56.1%), иако разликата е статистички несигнификантна (p=0.24). Важно е да се напомене дека инсулинската резистенција е најмногу застапена помеѓу испитаниците класифицирани во третата категорија на обезноста (59.6%), што претставува разлика од речиси 15% споредено со застапеноста на инсулинската резистенција помеѓу испитаниците класифицирани во првата категорија на обезноста (45.8%), (графикон 6). Слична е и состојбата со нарушената триглицеридемија, која бележи највисока фреквенција помеѓу испитаниците во третата категорија на обезноста (41.2%), наспроти 33.3% во првата и втората категорија.

Треба да се напомене дека ниту еден случај не беше дијагностициран со дијабетес мелитус тип 2, врз основа на вредностите на гликемијата на гладно, па затоа презентираниите резултати на абнормални вредности се однесуваат на преддијабетесот односно нарушени вредности на гликемија на гладно. Кога станува збор за абнормалните вредности на гликемијата два часа по оралниот глукоза толеранс тест, значајно е да се напомене дека абнормалните вредности се дадени кумулативно во табеларниот приказ, при што како абнормални се групирани и гликозната интолеранција, како и едниот случај на дијабетес. Поконкретно, во првата категорија на обезност не беше детектиран ниту еден случај на гликозна интолеранција или дијабетес, додека во втората категорија беа детектирани два случаи на гликозна интолеранција односно 2.5%. Во третата категорија на обезноста се бележат три случаи на гликозна интолеранција (4.8%), и еден случај на дијабетес (1.6%), односно вкупно 4 случаи (6.3%) со абнормални вредности за гликемијата два часа по спроведувањето на оралниот глукоза толеранс тест.

На графиконот 5 е претставена фреквенцијата на нигричната акантоза кај различните категории на обезност. Очигледна е највисока фреквенција на нигричната акантоза од 40% помеѓу испитаниците класифицирани во третата категорија на обезност, следено со испитаниците од втората категорија.



Графикон 5. Фреквенција на нигричната акантоза помеѓу испитаниците според категоријата на обезност; † $p < 0.05$; ns, $p > 0.05$.



Графикон 6. Застапеност на инсулинската резистенција помеѓу испитаниците според категоријата на обезност; ns, $p > 0.05$.

4.4 Евалуација на метаболниот профил во зависност од полот

Во продолжение претставени се сумираните резултати од извршените анализи во зависност од полот, односно разликите во испитуваните метаболни параметри помеѓу момчињата и девојчињата учесници во студијата. На табелата 13 презентирани се разликите во просечните вредности на испитуваните параметри помеѓу испитаниците со обезност од машки и женски пол.

Генералниот впечаток е дека, кај момчињата се забележуваат статистички значајно повисоки вредности за аланин аминотрансферазата ($p=0.000$), односно вредностите за аланин аминотрансферазата кај момчињата изнесуваат 36.83 ± 2.63 U/L, а кај девојчињата изнесуваат 23.47 ± 1.52 U/L. Вредностите за аспартат аминотрансферазата исто така значајно се разликуваат и покажуваат значајно повисоки ($p=0.000$) вредности кај момчињата, односно 22.22 ± 1.39 U/L во споредба со просечните вредности кај девојчињата, односно 20.67 ± 0.92 U/L. Инсулинемијата на гладно е во повисоки концентрации застапена кај девојчињата (22.06 ± 1.2010 uIU/mL), а во пониски концентрации кај момчињата (19.99 ± 1.93 uIU/mL), а оваа разлика се покажа како статистички значајна ($p=0.01$). Кај девојчињата се забележуваат статистички значајно повисоки вредности за инсулинската резистенција проследени преку НОМА-IR ($p=0.02$). Имено, кај девојчињата НОМА-IR изнесува 4.10 ± 0.24 , додека кај момчињата 3.74 ± 0.39 . Дополнително, статистички значајна разлика е утврдена и помеѓу вредностите за квантитативниот индекс за проверка на инсулинската сензитивност ($p=0.01$).

Разликите во останатите вредности на испитуваните метаболни параметри беа статистички незначајни ($p>0.05$), а споредбата помеѓу нив утврдува дека момчињата и девојчињата покажуваат слични вредности. Така, просечните вредности за вкупниот холестерол и триглицеридите на гладно не покажуваат значајни разлики помеѓу двата пола ($p>0.05$) и кај момчињата бележат вредности од 4.18 ± 0.09 mmol/L, а кај девојчињата 4.18 ± 0.06 mmol/L. Вредностите за гликемијата на гладно кај момчињата изнесуваат 4.21 ± 0.06 mmol/L, а кај девојчињата истите изнесуваат 4.15 ± 0.05 mmol/L, а утврдената разлика не покажа статистичка значајност ($p=0.90$). Вредностите за гликемијата два часа по спроведувањето на OGTT не бележат значајни разлики помеѓу момчињата и девојчињата ($p=0.73$), и кај момчињата изнесуваат 5.64 ± 0.14 mmol/L, додека кај девојчињата 5.66 ± 0.14 mmol/L. Повисоки концентрации на постпрандијалната инсулинемија беа забележани кај девојчињата (107.32 ± 9.10 uIU/mL) за разлика од момчињата (97.5010 ± 8.59 uIU/mL), но и покрај постоечката разлика истата не беше утврдена како статистички значајна ($p=0.29$). Просечните вредности за површината под кривата на гликемијата при OGTT кај момчињата (228.13 ± 4.58 h*mg*dL) незначајно се разликува ($p=0.20$) во споредба со просечните вредности на истата кај девојчињата учесници во студијата (234.51 ± 4.42 h*mg*dL), иако истите се повисоки кај девојчињата.

Табела 13. Метаболни параметри кај децата и адолесценти учесници во студијата според пол.

Варијабла	N	МОМЧИЊА			ДЕВОЈЧИЊА			p-вредност
		n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	
ALT (U/L)	152	81	36.83 ± 23.93 (2.66)	29.00 (0.97-118.00)	71	23.47 ± 12.83 (1.52)	20.00 (077-59.00)	0.000
AST (U/L)	155	84	22.22 ± 12.75 (1.39)	24.00 (4.60-93.00)	71	20.67 ± 7.79 (0.92)	19.00 (3.95-58.00)	0.000
TC (mmol/L)	176	92	4.18 ± 0.85 (0.09)	4.03 (2.35-7.50)	84	4.18 ± 0.71 (0.78)	4.10 (2.56-5.70)	0.74
TG (mmol/L)	176	93	1.27 ± 0.75 (0.08)	1.08 (0.40-5.83)	83	1.28 ± 0.52 (0.06)	1.20 (0.45-3.12)	0.22
FPG (mmol/L)	183	95	4.21 ± 0.62 (0.06)	4.10 (2.30-6.50)	88	4.15 ± 0.44 (0.05)	4.10 (3.10-5.30)	0.90
2-h G (mmol/L)	173	92	5.64 ± 1.31 (0.14)	5.60 (3.2-12.8)	81	5.66 ± 1.24 (0.14)	5.70 (2.80-9.70)	0.73
FI (uIU/mL)	142	71	19.99 ± 16.30 (1.93)	15.40 (2.30-126.00)	71	22.06 ± 10.08 (1.20)	19.90 (4.40-51.70)	0.01
PpI (uIU/mL)	140	73	97.50 ± 73.37 (8.59)	75.80 (2.00-3000)	67	107.32 ± 74.47 (9.10)	92.50 (2.12-300.00)	0.29
HOMA-IR индекс	141	71	3.74 ± 3.25 (0.39)	2.93 (0.47-25.14)	70	4.10 ± 1.97 (0.24)	3.86 (0.73-10.91)	0.02
QUICKI	141	71	0.33 ± 0.03 (0.003)	0.33 (0.25-0.44)	70	0.32 ± 0.02 (0.003)	0.31 (0.27-0.40)	0.01
AUC 120 h*mg*dL	173	92	228.13 ± 43.96 (4.58)	226.01 (122.06-498.90)	81	234.51 ± 39.81 (4.42)	233.26 (134.22-347.21)	0.20

Податоците се претставени како средна вредност (СВ) ± стандардна девијација (СД) и ± стандардна грешка (СГ), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност); статистичката анализа за споредба на податоците помеѓу групите е направена со помош на Mann-Whitney U тестот; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

Понатамошната статистичка анализа кај оваа група испитаници согласно полот, подразбираше споредба во дистрибуцијата на фреквенциите на степенот и категоријата на обезност, присуството на метаболниот синдром, метаболното здравје, нигричната акантоза, присуството на стрии и инсулинската резистенција како и во фреквенциите на абнормалните метаболни параметри. Во табела 14 прикажани се сумираните резултати од направената статистичка анализа.

Табела 14. Дистрибуција на абнормалните вредности на метаболните параметри помеѓу испитаниците според пол.

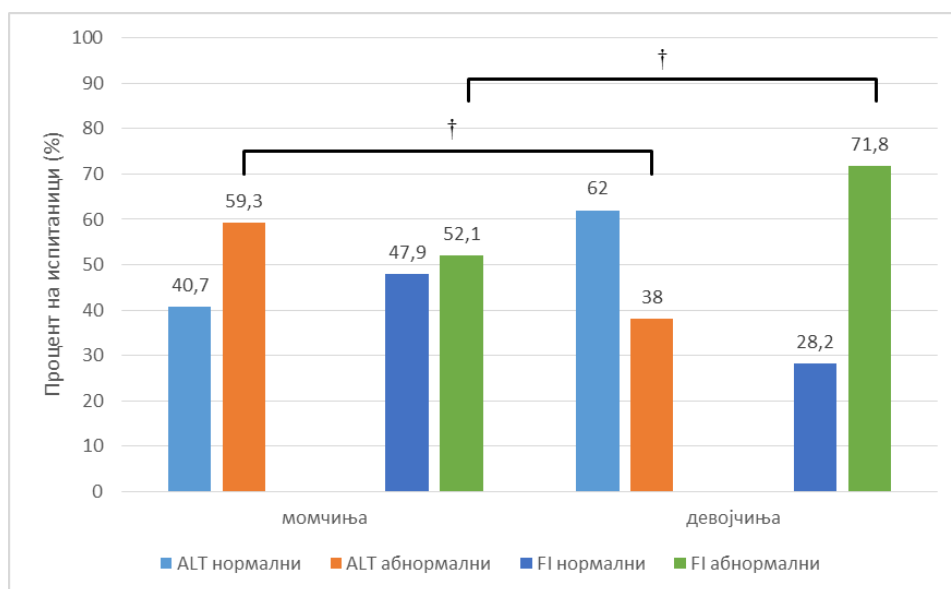
Варијабла (мерна вредност)	Вкупен број на испитаници	МОМЧИЊА		ДЕВОЈЧИЊА		p-вредност
		п	п (%)	п	п (%)	
Степен на обезност (обезност vs. тешка обезност)	197	104	86 (82.7)	93	75 (80.6)	0.71 ¹
Категорија на обезност	197					0.82 ²
I		104	18 (17.3)	93	18 (19.4)	
II			47 (45.2)		44 (47.3)	
III			39 (37.5)		31 (33.3)	
Метаболен синдром	124	65	17 (26.6)	59	18 (30.5)	0.59 ³
Метаболно здравје	164	85	38 (44.7)	79	39 (49.4)	0.55 ⁴
Нигрична акантоза	197	104	33 (31.7)	93	31 (33.3)	0.81 ⁵
Стрии	197	104	17 (16.3)	93	19 (20.4)	0.46 ⁶
ALT (U/L)	152	81	48 (59.3)	71	27 (38.0)	0.009 ⁷
AST (U/L)	155	84	7 (8.3)	71	3 (4.2)	0.35 [†]
TC (mmol/L)	176	92	10 (10.9)	84	8 (9.5)	0.77 ⁸
TG (mmol/L)	176	93	31 (33.3)	83	33 (39.8)	0.38 ⁹
FPG (mmol/L)	183	95	6 (6.3) [‡]	88	0 (0.0)	0.03 [†]
2-h G (mmol/L)	174	92	2 (2.2)*	82	4 (4.9)*	0.42 [†]
FI (uIU/mL)	142	71	37 (52.1)	71	51 (71.8)	0.02 ¹⁰
PpI (uIU/mL)	140	73	38 (52.1)	67	38 (56.7)	0.58 ¹¹
HOMA-IR	141	71	31 (43.7)	70	44 (62.9)	0.02 ¹²
Време на достигнување гликемичен пик при OGTT (>30 min)	173	92	34 (37.0)	81	34 (42.0)	0.50 ¹³
1-h G (mmol/L)	173	92	8 (8.7)	81	12 (14.8)	0.21 ¹⁴
Морфологија на гликемична крива (монофазна)	171	91	40 (44.0)	80	35 (43.8)	0.93 ¹⁵
TSH (uIU/L)	130	65	12 (18.5)	65	17 (26.2)	0.29 ¹⁶

¹Pearson $\chi^2 = 0.138$; df=1; ² Pearson $\chi^2 = 0.400$; df=2; ³ Pearson $\chi^2 = 0.289$; df=1; ⁴Pearson $\chi^2 = 0.357$; df=1; ⁵ Pearson $\chi^2 = 0.057$; df=1; ⁶ Pearson $\chi^2 = 0.548$; df=1; ⁷ Pearson $\chi^2 = 6.823$; df=1; ⁸ Pearson $\chi^2 = 0.087$; df=1; ⁹ Pearson $\chi^2 = 0.783$; df=1; ¹⁰ Pearson $\chi^2 = 5.857$; df=1; ¹¹ Pearson $\chi^2 = 0.306$; df=1; ¹² Pearson $\chi^2 = 5.216$; df=1; ¹³ Pearson $\chi^2 = 0.455$; df=1; ¹⁴ Pearson $\chi^2 = 1.578$; df=1; ¹⁵ Pearson $\chi^2 = 0.442$; df=3; ¹⁶ Pearson $\chi^2 = 1.110$; df=1; [†] Fisher exact тест; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт; [‡] испитаници со преддијабетес; * 1 (1.1%), интолеранција на глюкоза и 1 (1.1%), дијабетес мелитус тип 2; * испитаници со интолеранција на глюкоза.

Метаболниот синдром е присутен кај 26% од момчињата, а кај 30.5% кај девојчињата, но меѓу овие вредности не е утврдена статистички значајна разлика. Честотата на метаболно нездравата обезност се движи меѓу 44.7% и 49.4% и утврдена е статистички незначајна разлика помеѓу момчињата и девојчињата. Фреквенцијата на нигричната акантоза помеѓу момчињат изнесува 31.7%, додека кај девојчињата изнесува 33.3% и истата се толкува како статистички незначајна. Појавата на стрии е нешто почеста кај девојчињата (20.4%), наспроти (16.5%) кај момчињата, но и оваа разлика се утврди дека е статистички незначајна. Аланин аминотрансферазата има абнормални вредности кај 59.3% момчиња, а кај 38% девојчиња, а разликата статистички е сигнификантна ($p=0.009$). Аспартат аминотрансферазата има абнормални вредности кај 8.3% момчиња, а само кај 4.1% девојчиња, а разликата е статистички незначајна. Процентот на испитаници со абнормални вредности на вкупниот холестерол е повисок кај момчињата (10.9%), во споредба со оној кај девојчињата (9.5%), а ваквата разлика е статистички несигнификантна. Абнормалните вредности на триглицеридите се почесто застапени кај девојчињата, во споредба со момчињата, но таа разлика утврдено е дека е статистички незначајна. Абнормални вредности на гликемијата на гладно се утврдени кај 6.3% момчиња додека кај девојчињата абнормални вредности за овој параметар не беа утврдени, па оваа разлика е статистички значајна ($p=0.03$). Нарушената толеранција на глукоза е почесто застапена кај девојчињата и изнесува 4.9%, а кај момчињата овој процент изнесува 2.2%. Ваквата разлика беше утврдено дека е статистички незначајна. Фреквенцијата на абнормални вредности на инсулинемија на гладно и постпрандијална инсулинемија кај момчињата изнесува 52.1% и 52.1%, соодветно, а кај девојчињата е забележана кај 71.8% и 56.7%, респективно. Статичката разлика е сигнификантна за вредностите на инсулинемија на гладно ($p=0.02$). Инсулинската резистенција е почеста кај девојчињата (62.9%), во споредба со момчињата (43.7%), а разликата е статистички значајна ($p=0.02$). Од параметрите на глукозната регулација при OGTT, доцното време на достигнување на максимална вредност на гликемија беше застапено со 37.0%, вредностите на едночасовната гликемија >8.61 mmol/L застапени со 8.7%, монофазниот обрзец на гликемичната крива застапен со 44.0 % кај момчињата, додека кај 42%, 14.8% и 43.8% кај девојчињата. Статистички значајна разлика не беше утврдена. Вредности на тиреостимулирачкиот хормон повисоки од 4.5 uIU/L се забележуваат кај 18.5% од момчињата компарирано со девојчињата каде фреквенцијата изнесува 26.2%, а разликата не е статистички значајна.

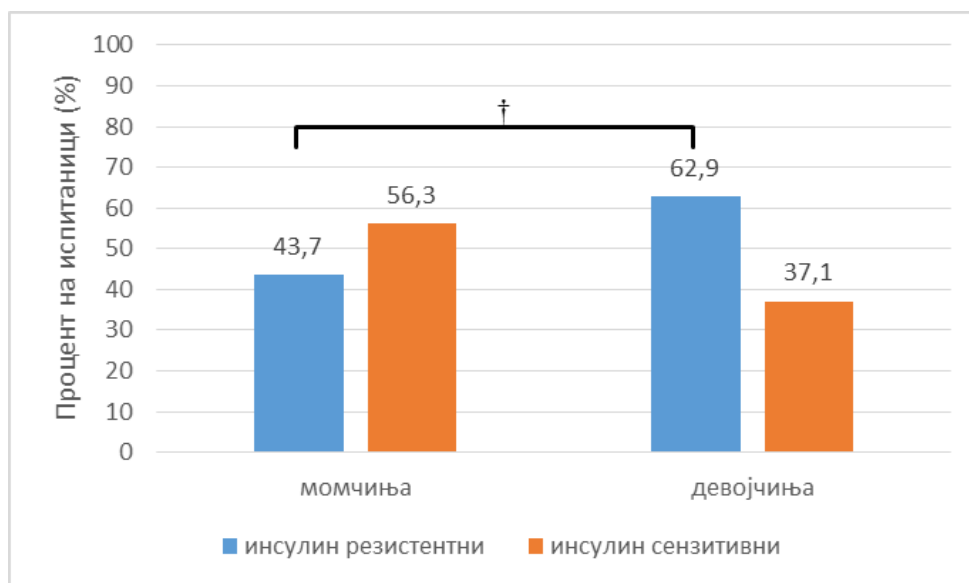
Од резултатите се согледува дека кај момчињата статистички значајно ($p=0.009$) почесто се среќаваат абнормални вредности на аланин аминотрансферазата, додека тоа не е случај со фреквенцијата на абнормалните вредности на аспартат аминотрансферазата ($p=0.35$). Застапеноста на абнормалните вредности за метаболниот синдром, триглицеридите на гладно, нигричната акантоза и присуството на стрии, иако незначајно ($p>0.05$), е повисока кај девојчињата. Се забележува статистички значајно повисока ($p=0.02$) фреквенција на инсулинската резистенција кај девојчињата споредено со момчињата. Статистички сигнификантно ($p=0.02$) повисока застапеност на инсулинемијата на гладно се забележува кај девојчињата. Значајно е што сите испитаници со абнормални вредности на гликемија на гладно (предијабетес) беа од машкиот пол.

На графиконот 7, се воочува дека процентуалната застапеност на абнормалните вредности за аланин аминотрансферазата е статистички значајно повисока кај момчињата, а инсулинемија на гладно е повисока кај девојчињата.



Графикон 7. Фреквенција на абнормалните вредности на аланин аминотрансфераза (ALT) и инсулинемија на гладно (FI) помеѓу момчињата и девојчињата; $\dagger p < 0.05$.

Инсулинската резистенција е статистички значајно почесто застапена кај девојчињата, што е прикажано на графиконот 8.



Графикон 8. Фреквенција на инсулинската резистенција помеѓу момчињата и девојчињата; $\dagger p < 0.05$.

На табелата 15 претставен е ризикот за покачени вредности на аланин аминотрансферазата, инсулинемијата на гладно, како и појавата на инсулинската резистенција помеѓу испитаниците во зависност од полот, односно помеѓу момчињата и девојчињата.

Оттука, се забележува дека ризикот за појава на покачени вредности на аланин аминотрансферазата кај момчињата е за 2.37 пати поголем во споредба со девојчињата. Кога станува збор за параметрите на гликозниот метаболизам, кај девојчињата ризикот за појава на покачени вредности за инсулинемија на гладно е повисок за 2.34 пати, а ризикот за појава на инсулинска резистенција е за 2.18 пати повисока во споредба со момчињата.

Табела 15. Ризик за појава на покачени вредности за аланин аминотрансфераза, инсулинемија на гладно и појава на инсулинска резистенција во зависност од полот.

Варијабла	χ^2	p-вредност	Odds ratio (95% Confidence Interval)
Момчиња vs. девојчиња			
<i>Момчиња</i>			
↑ ALT	6.823	0.009	2.37 (1.23-4.55)
<i>Девојчиња</i>			
↑ инсулинемија на гладно	5.857	0.02	2.34 (1.17-4.70)
↑ HOMA-IR	5.216	0.02	2.18 (1.11-4.29)

4.5 Евалуација на метаболниот профил во зависност од возраста

Во овој сегмент испитаниците беа класифицирани во две групи, согласно применетиот критериум за нивна стратификација – преадоlesцентите (4-11 години) и адоlesцентите (12-18 години). Резултатите добиени од применетите статистички методи се прикажани сумирано со табеларен и графички приказ.

На табела 16 се забележува дека кај адоlesцентите просечните вредности за повеќето лабораториски параметри (аланин аминотрансфераза, вкупен холестерол, триглицериди на гладно, гликемија на гладно, двочасовна гликемија при OGTT, инсулинемија на гладно, постпрандијална инсулинемија, HOMA-IR и AUC 120) се повисоки во споредба со оние кај преадоlesцентите.

Од нив, статистичка значајна разлика ($p=0.01$) е забележана во вредностите на инсулинемијата на гладно чии просечни вредности се значајно повисоки кај адоlesцентите (22.91 ± 1.41 uIU/mL) наспроти преадоlesцентите (19.61 ± 1.67 uIU/mL). Слично, вредностите на постпрандијалната инсулинемија исто така се значајно повисоки кај адоlesцентите наспроти преадоlesцентите ($p=0.02$). Имено, вредностите на постпрандијалната инсулинемија кај преадоlesцентите изнесуваат 88.89 ± 7.23 uIU/mL, додека кај адоlesцентите изнесуваат 118.94 ± 10.44 uIU/mL. Индексот на инсулинската резистенција кај преадоlesцентите изнесува 3.67 ± 0.33 , а кај адоlesцентите 4.26 ± 0.28 . Оваа разлика во вредностите на индексот на инсулинската резистенција (HOMA-IR) помеѓу испитаниците преадоlesцентите и адоlesцентите е статистички значајна ($p=0.02$). Квантитативниот индекс за проверка на инсулинската резистенција, исто така, бележи статистички значајно пониски вредности кај адоlesцентите ($p=0.01$). Доколку се анализира површината под кривата на гликемијата при OGTT се забележува дека добиените вредности кај преадоlesцентите значајно се разликуваат од оние кај адоlesцентите ($p<0.006$), односно кај преадоlesцентите просечната вредност на овој параметар изнесува 223.26 ± 3.70 h*mg*dL, додека кај адоlesцентите изнесува 240.46 h*mg*dL.

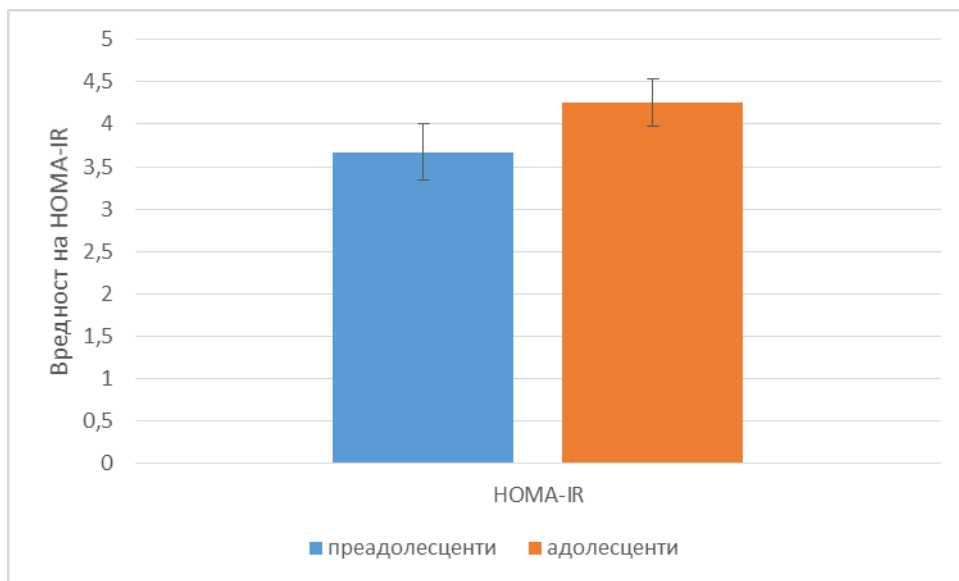
Аланин аминотрансферазата бележи незначајно повисоки ($p=0.53$) вредности кај адоlesцентите (31.61 ± 2.66 U/L) во споредба со преадоlesцентите (29.76 ± 2.13 U/L). Се забележува незначајна разлика во вредностите на аспартат аминотрансферазата помеѓу овие две испитувани групи ($p=0.06$). Просечните вредности на вкупниот холестерол кај испитаниците на возраст од 4 до 11 години, односно преадоlesцентите изнесува 4.12 ± 0.08 mmol/L, додека кај испитаниците на возраст од 12-18 години изнесува 4.26 ± 0.09 mmol/L. Статистичката анализа на разликите не утврди значајност во разликите на концентрацијата на вкупниот холестерол помеѓу преадоlesцентите и адоlesцентите ($p=0.15$). Кај преадоlesцентите концентрацијата на триглицеридите на гладно е пониска и изнесува 1.24 ± 0.06 mmol/L, додека кај адоlesцентите изнесува 1.33 ± 0.08 mmol/L. Оваа разлика не се утврди како статистички значајна ($p=0.45$). Разликата во вредностите на гликемијата на гладно помеѓу преадоlesцентите и адоlesцентите не покажува статистичка сигнификантност ($p=0.56$), иако истите се повисоки кај адоlesцентите. Слично, вредностите на двочасовната гликемија по OGTT исто така се незначајно повисоки помеѓу адоlesцентите ($p=0.67$).

Табела 16. Метаболни параметри кај децата и адолесценти учесници во студијата според **возраста**.

Варијабла	N	ПРЕАДОЛЕСЦЕНТИ (4-11 ГОДИНИ)			АДОЛЕСЦЕНТИ (12-18 ГОДИНИ)			p-вредност
		n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	
ALT (U/L)	152	84	29.76 ± 19.53 (2.13)	23.00 (0.97-93.00)	68	31.61 ± 21.96 (2.66)	25.00 (0.77-118.00)	0.53
AST (U/L)	155	87	25.03 ± 11.15 (1.20)	22.00 (4.60-93.00)	68	23.19 ± 11.30 (1.37)	20.00 (3.95-76.00)	0.06
TC (mmol/L)	176	100	4.12 ± 0.81 (0.08)	4.02 (2.35-7.24)	76	4.26 ± 0.76 (0.09)	4.20 (2.56-7.50)	0.15
TG (mmol/L)	176	99	1.24 ± 0.57 (0.06)	1.12 (0.40-3.12)	77	1.33 ± 0.74 (0.08)	1.19 (0.45-5.83)	0.45
FPG (mmol/L)	183	102	4.15 ± 0.46 (0.5)	4.10 (3.10-5.90)	81	4.21 ± 0.63 (0.07)	4.20 (2.30-6.50)	0.56
2-h G (mmol/L)	173	94	5.56 ± 1.09 (0.11)	5.50 (2.80-7.80)	79	5.76 ± 1.47 (0.17)	5.70 (3.10-12.80)	0.67
FI (uIU/mL)	142	81	19.61 ± 15.07 (1.67)	16.10 (2.30-126.00)	61	22.91 ± 11.03 (1.41)	19.90 (6.90-51.70)	0.01
PpI (uIU/mL)	140	78	88.89 ± 63.84 (7.23)	70.10 (2.00-300.00)	62	118.94 ± 82.18 (10.44)	94.05 (2.12-300.00)	0.02
HOMA-IR индекс	141	81	3.67 ± 3.01 (0.33)	3.03 (0.47-25.14)	60	4.26 ± 2.17 (0.28)	3.69 (0.98-9.83)	0.02
QUICKI	141	81	0.33 ± 0.03 (0.003)	0.32 (0.25-0.44)	60	0.32 ± 0.02 (0.003)	0.32 (0.28-0.38)	0.01
AUC 120 h*mg*dL	173	94	223.26 ± 35.86 (3.70)	223.26 ± 217.74 (130.61-319.91)	79	240.46 ± 46.98 (5.29)	236.68 (122.06-498.90)	0.006

Податоците се претставени како средна вредност (СВ) ± стандардна девијација (СД) и ± стандардна грешка (СГ), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност); статистичката анализа за споредба на податоците помеѓу групите е направена со помош на Mann-Whitney U тестот; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

Просечните вредности на HOMA-IR индексот се статистички значајно повисоки ($p=0.02$) кај адолесцентите (графикон 9).



Графикон 9. Просечни вредности HOMA-IR индексот на инсулиската резистенција помеѓу испитаниците според возраста.

На табела 17 се следи деталниот приказ од разликите во дистрибуцијата на фреквенциите на абнормалните метаболни параметри, како и во однос на застапеноста на степенот и категоријата на обезност, присуството на метаболниот синдром, нигричната акантоза, присуството на стрии и инсулинската резистенција.

Табела 17. Дистрибуција на абнормалните вредности на метаболните параметри помеѓу испитаниците според возраста.

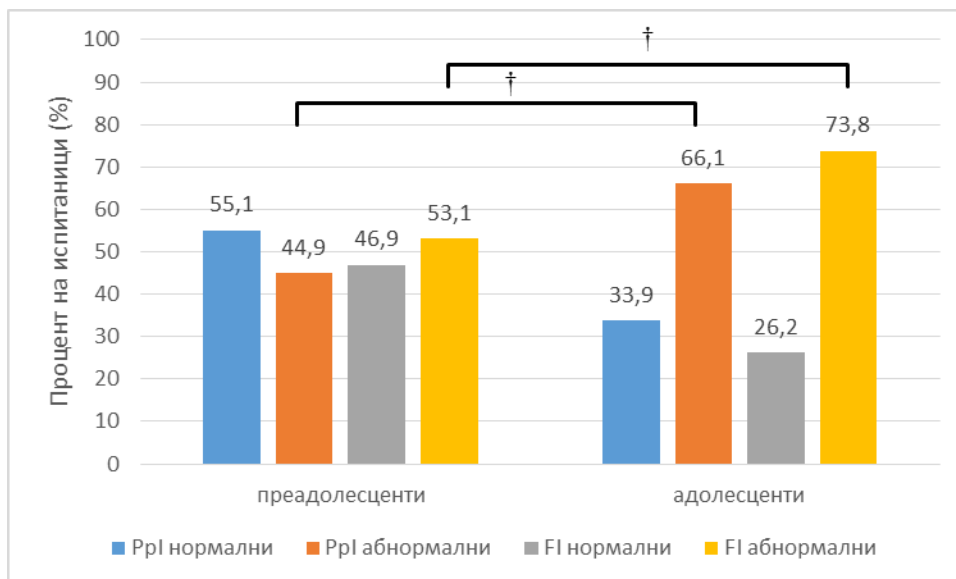
Варијабла (мерна вредност)	Вкупен број на испитаници	ПРЕАДОЛЕСЦЕНТИ		АДОЛЕСЦЕНТИ		p-вредност
		n	n (%)	n	n (%)	
Степен на обезност (обезност vs. тешка обезност)	173	109	94 (86.2)	88	67 (76.1)	0.07 ¹
Категорија на обезност	197					0.049²
I		109	15 (13.8)	88	21 (23.9)	
II			48 (44.0)		43 (48.9)	
III			46 (42.2)		24 (27.3)	
Метаболен синдром	124	71	18 (25.4)	53	17 (32.1)	0.41 ³
Метаболно здравје	164	93	42 (45.2)	71	35 (49.3)	0.63 ⁴
Нигрична акантоза	197	109	37 (33.9)	88	27 (30.7)	0.63 ⁵
Стрии	197	109	15 (13.8)	88	21 (33.9)	0.07 ⁶
ALT (U/L)	152	84	39 (46.4)	68	36 (52.9)	0.43 ⁷
AST (U/L)	155	87	5 (5.7)	68	5 (7.4)	0.75 [†]
TC (mmol/L)	176	100	11 (11.0)	78	7 (9.2)	0.70 ⁸
TG (mmol/L)	176	99	40 (40.4)	77	24 (31.2)	0.21 ⁹
FPG (mmol/L)	183	102	2 (2.0) [‡]	81	4 (4.9) [‡]	0.41 [†]
2-h G (mmol/L)	174	95	1 (1.1) [*]	79	5 (6.3) [*]	0.09 [†]
FI (uIU/mL)	142	81	43 (53.1)	61	45 (73.8)	0.01¹⁰
PpI (uIU/mL)	140	78	35 (44.9)	62	41 (66.1)	0.01¹¹
HOMA-IR	141	81	38 (46.9)	60	37 (61.7)	0.08 ¹²
Време на достигнување гликемичен пик при OGTT (>30 min)	173	94	33 (35.1)	79	35 (44.3)	0.22 ¹³
1-h G (mmol/L)	173	94	7 (7.4)	79	13 (16.5)	0.07 ¹⁴
Морфологија на гликемична крива (монофазна)	171	94	38 (40.4)	77	37 (48.7)	0.47 ¹⁵
TSH (uIU/L)	130	78	16 (20.5)	52	13 (25.0)	0.55 ¹⁶

¹Pearson $\chi^2 = 3.327$; df=1; ²Pearson $\chi^2 = 6.019$; df=2; ³Pearson $\chi^2 = 0.677$; df=1; ⁴Pearson $\chi^2 = 0.276$; df=1; ⁵Pearson $\chi^2 = 0.236$; ⁶Pearson $\chi^2 = 3.327$; df=1; ⁷Pearson $\chi^2 = 0.638$; df=1; ⁸Pearson $\chi^2 = 0.151$; df=1; ⁹Pearson $\chi^2 = 1.596$; df=1; ¹⁰Pearson $\chi^2 = 6.317$; df=1; ¹¹Pearson $\chi^2 = 6.290$; df=1; ¹²Pearson $\chi^2 = 3.013$; df=1; ¹³Pearson $\chi^2 = 1.522$; df=1; ¹⁴Pearson $\chi^2 = 3.407$; df=1; ¹⁵Pearson $\chi^2 = 2.511$; df=1; ¹⁶Pearson $\chi^2 = 0.362$; df=1; [†] Fisher exact test; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт; [‡] испитаници со предијабетес; ^{*} испитаници со интолеранција на глюкоза; * 4 (5.1%), интолеранција на глюкоза и 1 (1.3%), дијабетес мелитус тип 2.

Метаболниот синдром е присутен кај 25.4% од преадоlesцентите, а кај 32.1% кај адоlesцентите, но меѓу овие вредности не е утврдена статистички значајна разлика. Честотата на метаболно нездравата обезност се движи меѓу 45.2% и 49.3% и утврдена статистички незначајна разлика помеѓу преадоlesцентите и адоlesцентите. Фреквенцијата на нигричната акантоза кај преадоlesцентите изнесува 33.9%, додека кај адоlesцентите изнесува 30.7% и истата се толкува како статистички незначајна. Појавата на стрии е почеста кај адоlesцентите (33.9%), наспроти (13.8%) кај преадоlesцентите, но и оваа разлика се утврди дека е статистички незначајна. Аланин аминотрасферазата има абнормални вредности кај 46.4% преадоlesцентите, а кај 52.9% адоlesцентите, а разликата статистички е несигнификантна. Аспартат аминотрасферазата има абнормални вредности кај 5.7% преадоlesцентите, а кај 7.4% адоlesцентите, а разликата е статистички незначајна. Процентот на испитаници со абнормални вредности на вкупниот холестерол е повисок кај преадоlesцентите (11%), во споредба со оној кај адоlesцентите (9.2%), а ваквата разлика е статистички несигнификантна. Фреквенцијата на абнормалните вредности на триглицеридите е повисока кај преадоlesцентите, во споредба со преадоlesцентите, но таа разлика утврдено е дека статистички незначајна. Абнормални вредности на гликемијата на гладно беа утврдени кај 2% преадоlesцентите додека кај адоlesцентите абнормалните вредности за овој параметар беа застапени кај 4.9%, а оваа разлика не е статистички значајна. Нарушената толеранција на глукоза е почесто застапена кај адоlesцентите и изнесува 6.3%, а кај преадоlesцентите овој процент изнесува 1.1%. Ваквата разлика беше утврдено дека е статистички незначајна. Фреквенцијата на абнормални вредности на инсулинемија на гладно и постпрандијална инсулинемија кај преадоlesцентите изнесува 53.1% и 44.9%, соодветно, а кај адоlesцентите е забележана кај 73.8% и 66.1%, респективно. Статичката разлика е сигнификантна за вредностите на двата параметри ($p=0.01$). Инсулинската резистенција е почеста кај адоlesцентите (61.7%), во споредба со преадоlesцентите (46.9%), а разликата е статистички незначајна. Од параметрите на глукозната регулација при OGTT, доцното време на достигнување на максимална вредност на гликемија беше застапено со 35.1%, вредностите на едночасовната гликемија >8.61 mmol/L застапени со 7.4%, монофазниот образец на гликемичната крива застапен со 40.4 % кај преадоlesцентите испитаници, додека кај 44.3%, 16.5% и 48.7% кај адоlesцентите. Статистички значајна разлика не беше утврдена. Вредности на тиреостимулирачкиот хормон повисоки од 4.5 uIU/L се забележуваат кај 20.5% од преадоlesцентите компарирано со адоlesцентите каде фреквенцијата изнесува 25%, а разликата не е статистички значајна.

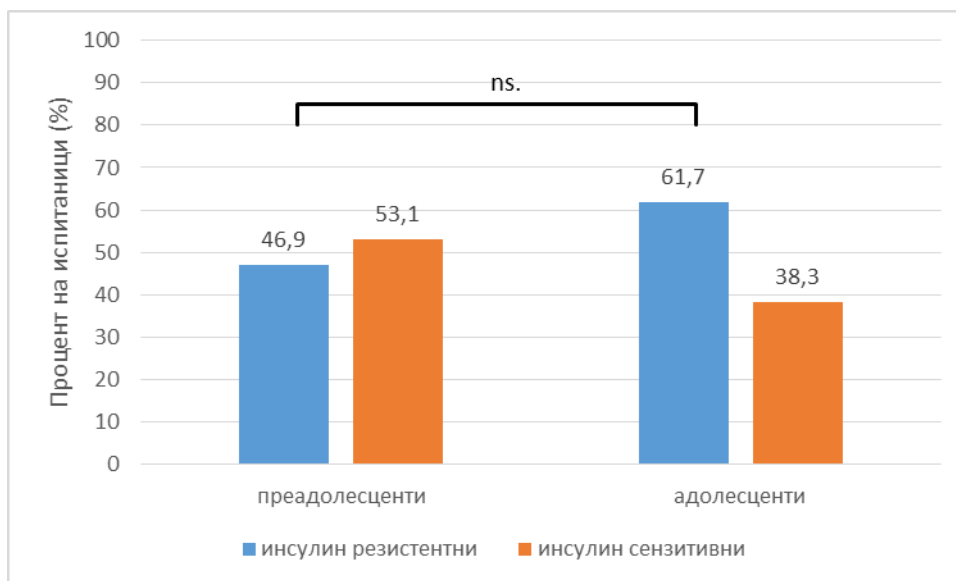
Маргинална статистичка значајност ($p=0.049$) се забележува во поглед на застапеноста на третата категорија на обезноста помеѓу овие две испитувани групи, односно третата категорија на обезност е значајно повеќе застапена помеѓу преадоlesцентите. Повисока застапеност кај преадоlesцентите се следи за абнормалните параметри на липидниот профил на испитаниците (вкупен холестерол и триглицериди на гладно), иако ваквите разлики не се во рамките на статистичката значајност ($p>0.05$). Кај адоlesцентите се забележува, иако статистички незначајно ($p>0.05$), повисока фреквенција на абнормалните вредности за гликемијата на гладно, двочасовната гликемија при OGTT и аланин аминотрансферазата.

Графиконот 10, покажува дека кај адолесцентите значајно почесто се среќаваат абнормални вредности за инсулинемијата на гладно и постпрандијалната инсулинемија,.



Графикон 10. Фреквенција на абнормалните вредности на инсулинемијата на гладно (FI) и постпрандијалната инсулинемија (PrI) помеѓу испитаниците според возраста; $\dagger p < 0.05$.

На графиконот 11 се воочува дека инсулинската резистенција е почеста кај адолесцентите.



Графикон 11. Фреквенција на инсулинската резистенција помеѓу испитаниците според возраста; ns, $p > 0.05$.

Табела 18 ги претставува пресметаните вредности за ризикот за покачени вредности на инсулинемијата на гладно и постпрандијална инсулинемија во зависност од возраста, односно помеѓу преадолесцентите и адолесцентите. Така, ризикот за појава на абнормални односно покачени вредности за инсулинемија на гладно и постпрандијална гликемија кај адолесцентите е за 2.49, односно за 2.40 пати поголем компарирано со испитаниците во групата на преадолесценти.

Табела 18. Ризик за појава на покачени вредности за инсулинемијата на гладно и постпрандијална инсулинемија во зависност од возраста.

Варијабла	χ^2	p – вредност	Odds ratio (95% Confidence Interval)
Преадолесценти vs. адолесценти			
<i>Адолесценти</i>			
↑ инсулинемија на гладно	6.317	0.01	2.49 (1.21-5.10)
↑ постпрандијална инсулинемија	6.290	0.01	2.40 (1.20-4.78)

4.6 Евалуација на метаболниот профил во зависност од присуството на нигричната акантоза

Во оваа студија направивме и споредба на метаболните параметри помеѓу испитаниците кај кои беше утврдено присуството на нигричната акантоза и испитаниците кај кои не беше утврдено присуството на истата. На табела 19 презентирани се просечните вредности на испитуваните метаболни параметри помеѓу овие две групи на испитаници.

Индексот на телесна маса бележи повисоки вредности кај испитаниците со нигрична акантоза. Поконкретно, просечната вредност на индексот на телесна маса кај испитаниците со нигрична акантоза изнесува $33.08 \pm 5.63 \text{ kg/m}^2$, додека кај испитаниците со отсуство на нигричната акантоза истиот изнесува $31.49 \pm 4.62 \text{ kg/m}^2$. Оваа разлика во вредностите беше протолкувана како статистички несигнификантна ($p=0.08$), иако вредноста е блиска до границата на статистичката значајност. Се забележуваат и статистички несигнификантно повисоки ($p=0.85$) вредности за аланин аминотрансферазата кај испитаниците со нигрична акантоза ($31.09 \pm 2.67 \text{ U/L}$) во споредба со вредностите детектирани кај испитаниците без нигрична акантоза ($30.29 \pm 2.15 \text{ U/L}$). Разликите во вредностите за аспартат аминотрансферазата исто така не покажаа статистички сигнификантна разлика ($p=0.23$), иако истите беа повисоки кај испитаниците со присуство на нигрична акантоза. Концентрацијата на вкупниот холестерол кај испитаниците со и без нигрична акантоза не достигна ниво на статистичка сигнификантност ($p=0.47$). Концентрацијата на вкупниот холестерол кај испитаниците со нигрична акантоза изнесуваше $4.08 \pm 0.09 \text{ mmol/L}$, додека кај испитаниците без нигрична акантоза $4.23 \pm 0.08 \text{ mmol/L}$. Слично, концентрацијата на триглицеридите на гладно помеѓу испитаниците со нигрична акантоза изнесуваше $1.27 \pm 0.07 \text{ mmol/L}$, додека кај испитаниците без нигрична акантоза изнесуваше $1.28 \pm 0.07 \text{ mmol/L}$, а разликата е очигледно статистички незначајна ($p=0.72$). Концентрацијата на плазма глукозата на гладно не се разликуваше значајно помеѓу овие две испитувани групи ($p=0.88$). Концентрацијата на плазма глукозата два часа по OGTT е нешто повисока помеѓу испитаниците со нигрична акантоза ($5.83 \pm 0.18 \text{ mmol/L}$) компарирано со испитаниците без нигрична акантоза ($5.55 \pm 0.11 \text{ mmol/L}$), но оваа разлика не е статистички сигнификантна ($p=0.37$). Позабележливи се разликите во концентрацијата на инсулинот на гладно како и на нивоата на постпрандијалната инсулинемија кај испитаниците, но разликите повторно не беа потврдени како статистички значајни ($p>0.05$). Се следи дека вредноста на индексот на инсулинската резистенција (HOMA-IR) е статистички незначајно повисок кај испитаниците со присуство на нигричната акантоза ($p=0.44$). Имено, кај испитаниците со нигрична акантоза се забележуваат повисоки вредности кои изнесуваат 4.28 ± 0.45 , додека кај испитаниците без нигрична акантоза се забележуваат нешто пониски вредности на овој параметар, односно 3.67 ± 0.22 . Статистички несигнификантна разлика се забележува и кај вредностите за квантитативниот индекс за проверка на инсулинската сензитивност, како и за површината под кривата на гликемијата при OGTT.

Сумирано, од табеларниот приказ се забележува дека не постои статистичка значајност кај ниту еден метаболен параметар. Сепак, треба да се има во предвид дека кај испитаниците со нигрична акантоза се забележуваат, иако статистички незначајни, повисоки вредности за двочасовната гликемија при OGTT, инсулинемијата на гладно, како и за HOMA-IR индексот кој говори за инсулинската резистенција.

Табела 19. Антропометриски и метаболни параметри кај децата и адолесценти учесници во студијата според присуството на нигрична акантоза.

Варијабла	N	СО НИГРИЧНА АКАНТОЗА			БЕЗ НИГРИЧНА АКАНТОЗА			p-вредност
		n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	
BMI (kg/m ²)	197	64	33.08 ± 5.63 (0.70)	32.52 (23.01-52.16)	133	31.49 ± 4.62 (0.40)	31.25 (20.54-46.11)	0.08
ALT (U/L)	152	57	31.09 ± 20.15 (2.67)	24.00 (0.97-88.00)	95	30.29 ± 20.97 (2.15)	24.00 (0.77-118.00)	0.85
AST (U/L)	155	57	25.45 ± 12.98 (1.72)	22.00 (4.60-93.00)	98	23.51 ± 10.06 (1.02)	20.00 (3.95-76.00)	0.23
TC (mmol/L)	176	61	4.08 ± 0.71 (0.09)	4.05 (2.35-5.70)	115	4.23 ± 0.82 (0.08)	4.10 (2.56-7.50)	0.47
TG (mmol/L)	176	60	1.27 ± 0.53 (0.07)	1.14 (0.44-3.12)	116	1.28 ± 0.70 (0.07)	1.14 (0.40-5.83)	0.72
FPG (mmol/L)	183	63	4.18 ± 0.53 (0.07)	4.10 (3.30-6.50)	120	4.18 ± 0.55 (0.05)	4.10 (2.30-6.20)	0.88
2-h G (mmol/L)	173	63	5.83 ± 1.41 (0.18)	5.70 (3.90-12.80)	110	5.55 ± 1.19 (0.11)	5.60 (2.80-8.90)	0.37
FI (uIU/mL)	142	58	23.08 ± 17.59 (2.31)	17.85 (2.30-126.00)	84	19.60 ± 9.69 (1.06)	17.35 (4.40-50.80)	0.43
PpI (uIU/mL)	140	59	113.08 ± 86.29 (11.23)	83.30 (2.00-300.00)	81	94.27 ± 62.55 (6.95)	83.30 (8.70-300.00)	0.48
HOMA-IR индекс	141	58	4.28 ± 3.44 (0.45)	3.45 (0.47-25.14)	83	3.67 ± 1.99 (0.22)	3.20 (0.73-10.91)	0.44
QUICKI	141	58	0.32 ± 0.03 (0.004)	0.32 (0.25-0.44)	83	0.32 ± 0.03 (0.003)	0.32 (0.27-0.40)	0.62
AUC 120 h*mg*dL	173	63	231.31 ± 48.80 (6.15)	224.16 (167.50-498.90)	110	231.00 ± 37.93 (3.62)	231.05 (122.06-319.91)	0.29

Податоците се претставени како средна вредност (СВ) ± стандардна девијација (СД) и ± стандардна грешка (СГ), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност); статистичката анализа за споредба на податоците помеѓу групите е направена со помош на Mann-Whitney U тестот; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

На табелата 20 е прикажана застапеноста на абнормалните метаболни параметри кај испитаници со и без нигрична акантоза, како и застапеноста на различните категории како што се: степенот и категоријата на обезност, присуството на метаболниот синдром, нигричната акантоза, присуството на стрии и инсулинската резистенција.

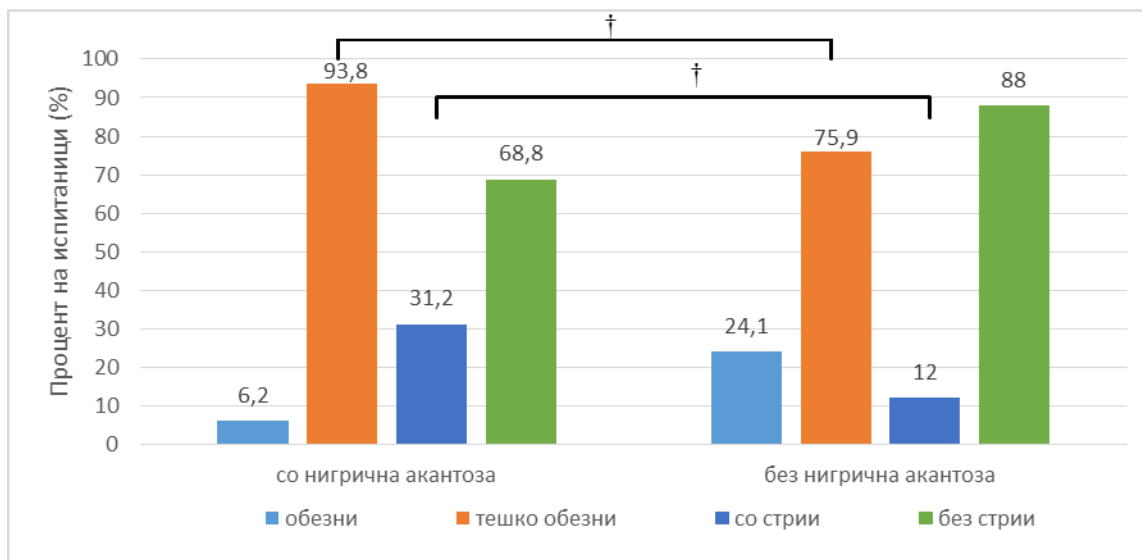
Табела 20. Дистрибуција на абнормалните вредности на метаболните параметри помеѓу испитаниците според присуството на нигричната акантоза.

Варијабла (мерна вредност)	Вкупен број на испитаници	СО НИГРИЧНА АКАНТОЗА		БЕЗ НИГРИЧНА АКАНТОЗА		p-вредност
		n	n (%)	n	n (%)	
Степен на обезност (обезност vs. тешка обезност)	197	64	60 (93.8)	133	101 (75.9)	0.003[†]
Категорија на обезност	197					0.005[†]
I		64	4 (6.2)	133	32 (24.1)	
II			32 (50.0)		59 (44.4)	
III			28 (43.8)		42 (31.6)	
Метаболен синдром	124	56	18 (32.2)	68	17 (25.0)	0.38 ¹
Метаболно здравје	164	59	27 (45.8)	105	50 (47.6)	0.82 ²
Стрии	197	64	20 (31.2)	133	16 (12.0)	0.001³
ALT (U/L)	152	57	29 (50.9)	95	49 (48.4)	0.77 ⁴
AST (U/L)	155	57	4 (7.0)	98	6 (6.1)	1.00 [†]
TC (mmol/L)	176	61	3 (4.9)	115	15 (13.0)	0.12 [†]
TG (mmol/L)	176	60	26 (43.3)	116	48 (32.8)	0.17 ⁵
FPG (mmol/L)	183	63	2 (3.2) [‡]	120	4 (3.3) [‡]	1.00 [†]
2-h G (mmol/L)	174	63	2 (3.2)*	111	4 (3.6)	1.00 [†]
FI (uIU/mL)	142	58	35 (60.3)	84	53 (63.1)	0.74 ⁶
PpI (uIU/mL)	140	59	33 (55.9)	81	43 (53.1)	0.74 ⁷
HOMA-IR	141	58	32 (55.2)	83	43 (51.8)	0.69 ⁸
Време на достигнување гликемичен пик при OGTT (>30 min)	173	63	29 (46.0)	110	39 (35.5)	0.17 ⁹
1-h G (mmol/L)	173	63	6 (9.5)	110	14 (12.7)	0.53 ¹⁰
Морфологија на гликемична крива (монофазна)	171	62	27 (43.5)	109	48 (44.0)	0.89 ¹¹
TSH (uIU/L)	130	52	15 (28.8)	78	14 (17.9)	0.14 ¹²

[†] Fisher exact test; ¹ Pearson $\chi^2 = 0.773$; df=1; ² Pearson $\chi^2 = 0.052$; df=1; ³ Pearson $\chi^2 = 10.687$; df=1; ⁴ Pearson $\chi^2 = 0.086$; df=1; ⁵ Pearson $\chi^2 = 1.911$; df=1; ⁶ Pearson $\chi^2 = 0.110$; df=1; ⁷ Pearson $\chi^2 = 0.111$; df=1; ⁸ Pearson $\chi^2 = 0.155$; df=1; ⁹ Pearson $\chi^2 = 1.879$; df=1; ¹⁰ Pearson $\chi^2 = 0.402$; df=1; ¹¹ Pearson $\chi^2 = 0.616$; df=3; ¹² Pearson $\chi^2 = 2.138$; df=1; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт; [‡] испитаници со преддијабетес; * 1 (1.6%), интолеранција на глукоза и 1 (1.6%), дијабетес мелитус тип 2.

Метаболниот синдром е присутен кај 32.2% од испитаниците со нигрична акантоза, а кај 25% кај испитаниците без нигрична акантоза, но меѓу овие вредности не е утврдена статистички значајна разлика. Честотата на метаболно нездравата обезност се движи меѓу 45.8% и 47.6% и утврдена статистички незначајна разлика помеѓу испитаниците со и без нигрична акантоза. Појавата на стрии е почеста кај испитаниците со нигрична акантоза (31.2%), наспроти (12%) кај испитаниците без нигрична акантоза, а оваа разлика се утврди дека е статистички значајна ($p=0.001$). Аланин аминотрасферазата има абнормални вредности кај 50.9% испитаници со нигрична акантоза, а кај 48.4% испитаници без нигрична акантоза, а разликата статистички е несигнификантна. Аспартат аминотрасферазата има абнормални вредности кај 7% испитаници со нигрична акантоза, а кај 6.1% испитаници без нигрична акантоза, а разликата е статистички незначајна. Процентот на испитаници со абнормални вредности на вкупниот холестерол е повисок кај испитаниците без нигрична акантоза (13.0%), во споредба со оној кај испитаниците со нигрична акантоза (4.9%), а ваквата разлика е статистички несигнификантна. Фреквенцијата на абнормалните вредности на триглицеридите се почесто застапени кај испитаниците со нигрична акантоза, во споредба со испитаниците без нигрична акантоза, но таа разлика утврдено е дека е статистички незначајна. Абнормални вредности на гликемијата на гладно беа утврдени кај 3.2% испитаници со нигрична акантоза додека кај испитаниците без нигрична акантоза абнормалните вредности за овој параметар беа застапени кај 3.3%, а оваа разлика не е статистички значајна. Нарушената толеранција на глукоза изнесува 3.2% кај испитаниците со нигрична акантоза, додека кај испитаниците без нигрична акантоза овој процент изнесува 3.6%. Ваквата разлика беше утврдено дека е статистички незначајна. Фреквенцијата на абнормални вредности на инсулинемија на гладно и постпрандијална инсулинемија кај испитаниците со нигрична акантоза изнесува 60.3% и 55.9%, соодветно, а кај испитаниците без нигрична акантоза е забележана кај 63.1% и 53.1%, респективно. Статичката разлика не е сигнификантна. Инсулинската резистенција е почеста кај испитаниците со нигрична акантоза (55.2%), во споредба со испитаниците без нигрична акантоза (51.8%), а разликата е статистички незначајна. Од параметрите на глюкозната регулација при OGTT, доцното време на достигнување на максимална вредност на гликемија беше застапено со 46%, вредностите на едночасовната гликемија $>8.61 \text{ mmol/L}$ застапени со 9.5%, монофазниот образец на гликемичната крива застапен со 43.5 % кај испитаниците со нигрична акантоза, додека кај 35.5%, 12.7% и 44.0% кај испитаниците без нигрична акантоза. Статистички значајна разлика не беше утврдена. Вредности на тиреостимулирачкиот хормон повисоки од 4.5 uIU/L се забележуваат кај 28.8% од испитаниците со нигрична акантоза компарирано со испитаниците без нигрична акантоза каде фреквенцијата изнесува 25%, а разликата не е статистички значајна. Од податоците во табелата, се забележува дека кај испитаниците со нигрична акантоза има статистички значајно ($p=0.003$) поголема фреквенција на тешко обезни испитаници, во споредба со испитаниците кај кои нема нигрична акантоза. Поконкретно, се забележува дека постои и статистички значајна разлика ($p=0.005$) во дистрибуцијата на втората и третата категорија на обезноста согласно присуството на нигричната акантоза. Следствено, статистичка значајност во дистрибуцијата на фреквенциите се следи и во контекст на присуството на стриите ($p=0.001$), каде што нивното присуство е значајно почесто кај испитаниците со нигрична акантоза компарирано со испитаниците без нигрична акантоза. Разликите во фреквенцијата на останатите параметри помеѓу овие две групи се статистички несигнификантни ($p>0.05$).

Графиконот 12, прикажува дека кај испитаниците со нигрична акантоза е значајно повисока процентуалната застапеност на тешката обезност и стриите.



Графикон 12. Фреквенција на тешката обезност и присуството на стрии помеѓу испитаниците според присуството на нигричната акантоза; † $p < 0.05$.

Податоците кои се прикажани во табела 21, укажуваат на тоа дека испитаниците кај кои се следи појавата на нигрична акантоза ризикот за појава на стрии е 3.32 пати повисок споредбено со испитаниците кај кои не е детектирана оваа состојба.

Табела 21. Ризик за појава на стрии во зависност од присуството на нигричната акантоза.

Варијабла	χ^2	p – вредност	Odds ratio (95% Confidence Interval)
НА (+) vs. НА(-)			
НА (+)			
↑ Присуство на стрии	10.687	0.001	3.32 (1.58-6.99)

4.7 Корелациона анализа помеѓу индексот на телесна маса (BMI) и индексот на инсулинската резистенција (HOMA-IR) со различните метаболни параметри помеѓу сите испитаници вклучени во студијата

Како дел од статистичката анализа во ова истражување беше спроведена и корелациона анализа за да се утврди евентуалната поврзаност помеѓу испитуваните варијабли. Како што може да се забележи од табеларниот приказ на корелационата анализа (табела 22), постои поврзаност помеѓу индексот на телесна маса и: возраста на испитаниците ($p=0.000$), инсулинемијата на гладно ($p=0.000$), постпрандијалната инсулинемија ($p=0.01$), инсулинската резистенција претставена преку индексот HOMA-IR ($p=0.000$), како и со квантитативниот индекс за проверка на инсулинската резистенција ($p=0.01$). Ваквите податоци укажуваат на тоа дека со зголемување на вредностите на BMI се зголемува и степенот на инсулинската резистенција.

Од табеларниот приказ може да се проследи дека незначајна корелација е утврдена помеѓу индексот на телесна маса и: концентрација на аланин аминотрасфераза ($p=0.09$), концентрација на аспартат аминотрасфераза ($p=0.34$), концентрација на вкупен холестерол ($p=0.59$), концентрација на триглицериди на гладно ($p=0.49$), концентрација на плазма глюкоза ($p=0.30$), концентрација на двочасовна плазма глюкоза при OGTT ($p=0.69$), површина под кривата на гликемија при OGTT ($p=0.14$), концентрацијата на тироксинот ($p=0.65$), како и маргинална статистичка сигнификантност на индексот на телесна маса и концентрацијата на тиреостимулирачкиот хормон во крвта на испитаниците ($p=0.05$).

Табела 22. Корелација помеѓу индексот на телесна маса (BMI) и испитуваните параметри помеѓу целата испитувана популација.

Варијабла	Индекс на телесна маса (BMI)		
	n	Коефициент на корелација	p-вредност
возраст (години)	197	0.54**	0.000
Висина (cm)	197	0.45**	0.000
Тежина (kg)	197	0.82**	0.000
BMI (kg/m ²)		-	-
ALT (U/L)	152	0.14**	0.09
AST (U/L)	155	0.08**	0.34
TC (mmol/L)	176	0.04**	0.59
TG (mmol/L)	176	0.05**	0.49
FPG (mmol/L)	183	0.08**	0.30
2-h G (mmol/L)	173	0.03**	0.69
FI (uIU/mL)	142	0.32**	0.000
PpI (uIU/mL)	140	0.22**	0.01
HOMA-IR индекс	141	0.30**	0.000
QUICKI	141	0.28**	0.001
AUC 120 h*mg*dL	173	0.11**	0.14
T4 (ug/dL)	130	0.04**	0.65
TSH (uIU/L)	130	0.17**	0.05

**Статистичката анализа беше спроведена со помош на Spearman-овата ранк корелација; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

Од табела 23 се согледува статистички значајна поврзаност помеѓу индексот на инсулинската резистенција HOMA-IR и: возраста ($p=0.003$), триглицеридите на гладно ($p=0.000$), гликемијата на гладно ($p=0.001$), двочасовната гликемија при OGTT ($p=0.003$), инсулинемијата на гладно ($p=0.000$), постпрандијалната инсулинемија ($p=0.000$), квантитативниот индекс за проверка на инсулинската резистенција ($p=0.000$), AUC 120 ($p=0.000$), како и со тиреостимулирачкиот хормон ($p=0.02$).

Исто така од табела 23 се согледува дека статистички значајна поврзаност не е утврдена помеѓу индексот на инсулинската резистенција HOMA-IR и: концентрацијата на аланин аминотрансферазата ($p=0.12$), концентрацијата на аспартат аминотрансферазата ($p=0.80$), концентрацијата на вкупниот холестерол ($p=0.07$), како и концентрацијата на тироксинот ($p=0.84$).

Табела 23. Корелација помеѓу индексот за инсулинска резистенција (HOMA-IR) и испитуваните параметри помеѓу целата испитувана популација.

Варијабла	HOMA-IR		
	n	Коефициент на корелација	p-вредност
возраст (години)	141	0.25**	0.003
Висина (cm)	141	0.26**	0.002
Тежина (kg)	141	0.33**	0.000
BMI (kg/m ²)	141	0.30*	0.000
ALT (U/L)	123	0.14**	0.12
AST (U/L)	123	0.02**	0.80
TC (mmol/L)	128	0.16**	0.07
TG (mmol/L)	128	0.37**	0.000
FPG (mmol/L)	141	0.27**	0.001
2-h G (mmol/L)	136	0.25**	0.003
FI (uIU/mL)	141	0.98**	0.000
PpI (uIU/mL)	136	0.68**	0.000
HOMA-IR индекс		-	-
QUICKI	141	0.99**	0.000
AUC 120 h*mg*dL	136	0.32**	0.000
T4 (ug/dL)	116	0.02**	0.84
TSH (uIU/L)	116	0.22**	0.02

*Статистичката анализа беше спроведена со помош на Pearson-овата корелација; **статистичката анализата беше спроведена со помош на Spearman-овата ранг корелација; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

4.8 Евалуација на метаболниот профил во зависност од присуството на инсулинската резистенција

Испитаниците учесници во студијата беа класифицирани во две групи според присуството на инсулинската резистенција. Направена е споредба на метаболниот профил помеѓу оние обезни испитаници кои имаат инсулинска резистенција и испитаниците кај кои нема инсулинска резистенција, односно се инсулин сензитивни. На табела 24 претставени се резултатите од направената споредбена анализа на метаболниот профил помеѓу испитаниците со и без инсулинска резистенција.

Се следи дека помеѓу испитаниците со инсулинска резистенција вредностите за повеќето испитувани параметри за евалуација на метаболниот профил се значајно повисоки во споредба со испитаниците кои немаат инсулинска резистенција. Така, концентрацијата на триглицеридите на гладно е значајно повисока кај испитаниците кои се инсулин резистентни ($p=0.001$), односно се забележува дека кај овие испитаниците концентрацијата на триглицеридите на гладно изнесува 1.36 ± 0.06 mmol/L, додека кај инсулин сензитивните се забележуваат значајно пониски вредности, односно 1.05 ± 0.06 mmol/L. Просечните вредности за гликемијата на гладно се значајно ($p=0.006$) повисоки кај испитаниците со инсулинска резистенција (4.27 ± 0.05 mmol/L) компарирано со испитаниците без инсулинска резистенција (4.06 ± 0.05 mmol/L), а слично се забележува и со просечните вредности на двочасовна гликемија при OGTT, со вредности на двочасовната гликемија значајно ($p=0.01$) повисоки кај испитаниците со инсулинска резистенција (5.90 ± 1.03 mmol/L) во споредба со инсулин сензитивните испитаници (5.31 ± 0.13 mmol/L). Просечните вредности за инсулинемија на гладно исто така бележат повисоки вредности кај испитаниците со инсулинска резистенција (28.61 ± 1.68 uIU/mL) наспроти испитаниците без инсулинска резистенција (12.31 ± 0.44 uIU/mL), а ваквата разлика беше протолкувана како статистички сигнификантна ($p=0.000$). Постпрандијална инсулинемија на гладно исто така е статистички значајно ($p=0.000$) повисока помеѓу испитаниците класифицирани како инсулин резистентни (137.12 ± 8.59 uIU/mL) споредено со инсулин сензитивните испитаници (57.06 ± 4.66). Секако дека инсулинската резистенција проследена преку HOMA-IR индексот ($p=0.000$) беше со значајно повисоки вредности помеѓу инсулин резистентните испитаници врз основа на кој е направена ваквата стратификација на испитаниците. Значајно повисоки вредности се забележани и за површината под кривата на гликемија при OGTT-AUC 120 ($p=0.004$), повторно кај испитаниците со инсулинска резистенција.

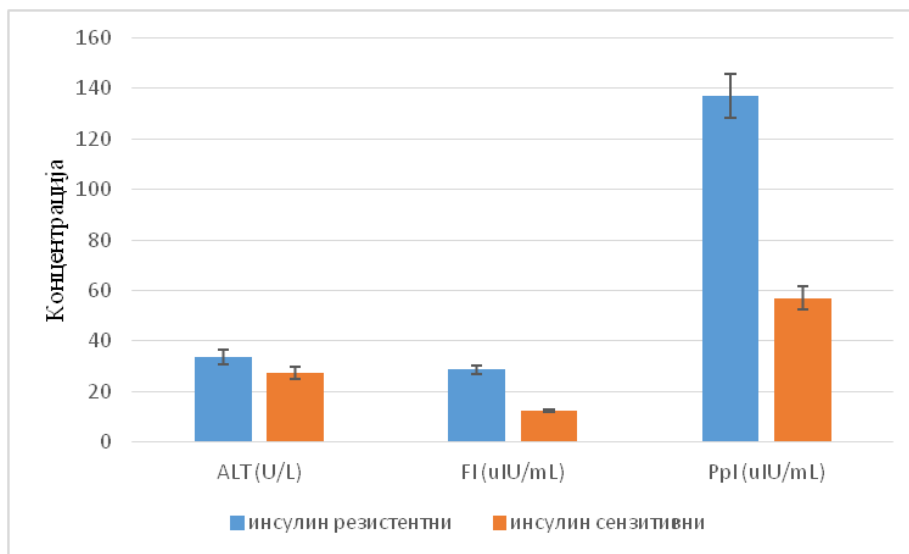
Иако не достигнуваат статистичка сигнификантност, останатите евалуирани параметри исто така одат во контекст на повисоки вредности помеѓу испитаниците со инсулинска резистенција. Имено, помеѓу обезните деца и адолесценти со инсулинска резистенција просечните вредности на концентрацијата аланин аминотрансферазата ($p=0.13$), концентрацијата на аспартат аминотрансферазата ($p=0.75$) како и концентрацијата на вкупниот холестерол ($p=0.19$) се повисоки споредено со испитаниците кај кои е присутна инсулинската сензитивност, но ваквите разлики не го достигнуваат нивото на статистичка значајност.

Табела 24. Метаболни параметри кај деца и адолесценти учесници во студијата според присуството на инсулинска резистенција.

Варијабла	N	СО ИНСУЛИНСКА РЕЗИСТЕНЦИЈА			БЕЗ ИНСУЛИНСКА РЕЗИСТЕНЦИЈА			p-вредност
		n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	
ALT (U/L)	123	66	33.83 ± 24.05 (2.96)	25.00 (0.97-118.00)	57	27.26 ± 17.72 (2.35)	20.00 (8.00-103.00)	0.13
AST (U/L)	123	66	25.40 ± 14.38 (1.77)	21.50 (4.60-93.00)	57	24.18 ± 8.66 (1.15)	21.00 (16.00-58.00)	0.75
TC (mmol/L)	128	71	4.18 ± 0.79 (0.09)	4.10 (2.56-7.24)	57	3.96 ± 0.69 (0.09)	3.93 (2.35-5.34)	0.19
TG (mmol/L)	128	71	1.36 ± 0.54 (0.06)	1.23 (0.55-3.12)	57	1.05 ± 0.48 (0.06)	0.94 (0.40-2.56)	0.001
FPG (mmol/L)	141	75	4.27 ± 0.45 (0.05)	4.20 (3.50-5.90)	66	4.06 ± 0.45 (0.05)	4.00 (3.10-5.10)	0.006
2-h G (mmol/L)	136	71	5.90 ± 1.03 (0.12)	5.90 (2.80-7.80)	65	5.31 ± 1.03 (0.13)	5.40 (3.20-8.90)	0.01[†]
FI (uIU/mL)	141	75	28.61 ± 14.55 (1.68)	25.50 (13.50-126.00)	66	12.31 ± 3.55 (0.44)	12.30 (2.30-19.20)	0.000
PpI (uIU/mL)	136	71	137.12 ± 72.37 (8.59)	121.00 (12.00-300.00)	65	57.06 ± 37.55 (4.66)	51.70 (2.00-218.00)	0.000
HOMA-IR индекс	141	75	5.42 ± 2.91 (0.34)	4.78 (3.19-25.14)	66	2.21 ± 0.64 (0.08)	2.21 (0.47-3.08)	0.000
QUICKI	141	75	0.30 ± 0.01 (0.001)	0.30 (0.25-0.32)	66	0.34 ± 0.02 (0.003)	0.34 (0.32-0.44)	0.000
AUC 120 h*mg*dL	136	71	240.59 ± 34.52 (4.10)	236.05 (180.16-347.21)	65	222.31 ± 33.05 (4.10)	217.49 (134.22-304.46)	0.004
T4 (ug/dL)	116	62	7.22 ± 4.11 (0.52)	8.36 (0.93-14.80)	54	7.13 ± 4.24 (0.58)	7.87 (1.07-17.00)	0.77
TSH (uIU/L)	116	62	3.39 ± 1.28 (0.16)	3.38 (1.06-6.50)	54	3.47 ± 4.44 (0.60)	2.61 (0.00-33.30)	0.05

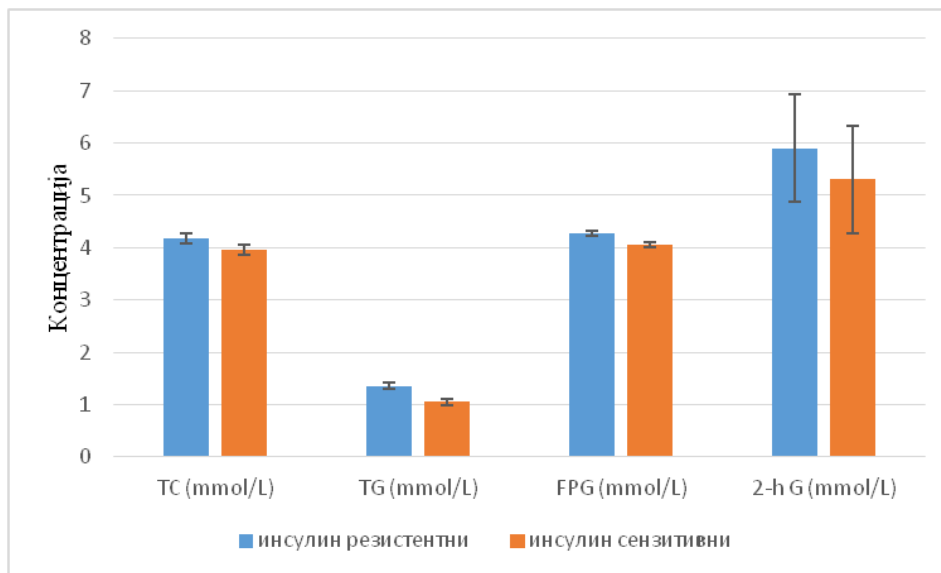
Податоците се претставени како средна вредност (СВ) ± стандардна девијација (СД) и ± стандардна грешка (СГ), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност); статистичката анализа за споредба на податоците помеѓу групите е направена со помош на Mann-Whitney U тестот; [†]Податоците се анализирани со помош на Student T тестот; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

На графиконот 13 се забележува дека просечните вредности на аланин аминотрансферазата, иако статистички незначајно, се повисоки кај инсулин резистентните испитаници. Просечните вредности на инсулинемијата гладно како и на постпрандијалната инсулинемија се статистички значајно повисоки кај инсулин резистентните испитаници.



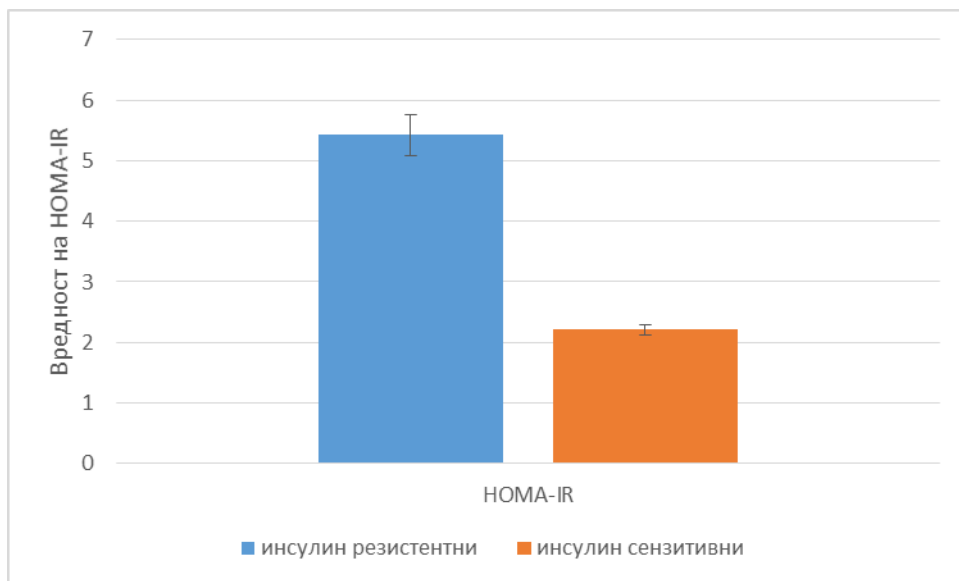
Графикон 13. Просечни вредности на аланин аминотрансферазата (ALT), инсулинемијата на гладно (FI) и постпрандијалната инсулинемија (Ppl) помеѓу испитаниците според присуството на инсулинската резистенција

Графиконот 14 покажува дека испитаниците со инсулинска резистенција имаат повисоки просечни вредности на вкупниот холестерол, триглицеридите на гладно, гликемијата на гладно како и двочасовната гликемија при OGTT.



Графикон 14. Просечни вредности на вкупниот холестерол (TC), триглицеридите на гладно (TG), гликемијата на гладно (FPG) како и двочасовната гликемија при OGTT (2-h G) помеѓу испитаниците според присуството на инсулинската резистенција.

На графиконот 15 јасно се воочува дека инсулин резистентните испитаници имаат статистички значајно повисоки просечни вредности на HOMA-IR индексот.



Графикон 15. Просечни вредности HOMA-IR индексот на инсулинската резистенција помеѓу испитаниците според присуството на инсулинската резистенција.

Од големо значење за резултатите на студијата беше и споредбата на застапеноста на абнормалните метаболни параметри како и застапеноста на различните категории како што се: степенот и категоријата на обезност, присуството на метаболниот синдром, нигричната акантоза, присуството на стрии помеѓу испитаниците кај кои е утврдена инсулинска резистенција и испитаниците кај кои е утврдена инсулинска сензитивност. Во табела 25 се презентирани сумираните резултати од анализата за дистрибуцијата на фреквенциите помеѓу двете испитувани групи.

Табела 25. Дистрибуција на абнормалните вредности на метаболните параметри помеѓу испитаниците според присуството на инсулинската резистенција.

Варијабла (мерна вредност)	Вкупен број на испитаници	СО ИНСУЛИНСКА РЕЗИСТЕНЦИЈА		БЕЗ ИНСУЛИНСКА РЕЗИСТЕНЦИЈА		p-вредност
		n	n (%)	n	n (%)	
Степен на обезност (обезност vs. тешка обезност)	141	75	64 (85.3)	66	53 (80.3)	0.43 ¹
Категорија на обезност	141					0.46 ²
I		75	11 (14.7)	66	13 (19.7)	
II			33 (44.0)		32 (48.5)	
III			31 (41.3)		21 (31.8)	
Метаболен синдром	123	68	29 (42.6)	55	5 (9.1)	0.000 ³
Метаболно здравје	127	71	38 (53.5)	53	19 (33.9)	0.03 ⁴
Нигрична акантоза	141	75	32 (42.7)	66	26 (39.4)	0.69 ⁵
Стрии	141	75	14 (18.7)	66	17 (25.8)	0.31 ⁶
ALT (U/L)	123	66	38 (57.6)	57	20 (35.1)	0.01 ⁷
AST (U/L)	123	66	8 (12.1)	57	2 (3.5)	0.10 [†]
TC (mmol/L)	128	71	5 (7.0)	57	4 (7.0)	1.00 [†]
TG (mmol/L)	128	71	29 (40.8)	57	16 (28.1)	0.13 ⁸
FPG (mmol/L)	141	75	2 (2.7) [‡]	66	0 (0.0)	0.50 [†]
2-h G (mmol/L)	137	72	1 (1.4) [*]	65	2 (3.1) [*]	0.60 [†]
FI (uIU/mL)	141	75	73 (97.3)	66	14 (21.2)	0.000 ⁹
PpI (uIU/mL)	136	71	59 (83.1)	65	13 (20.0)	0.000 ¹⁰
Време на достигнување гликемичен пик при OGTT (>30 min)	136	71	29 (40.8)	65	26 (40.0)	0.92 ¹¹
1-h G (mmol/L)	136	71	11 (15.5)	65	4 (6.2)	0.08 [†]
Морфологија на гликемична крива (монофазна)	135	71	28 (39.4)	64	34 (53.1)	0.28 ¹²
TSH (uIU/L)	116	62	13 (21.0)	54	12 (22.2)	0.87 ¹³

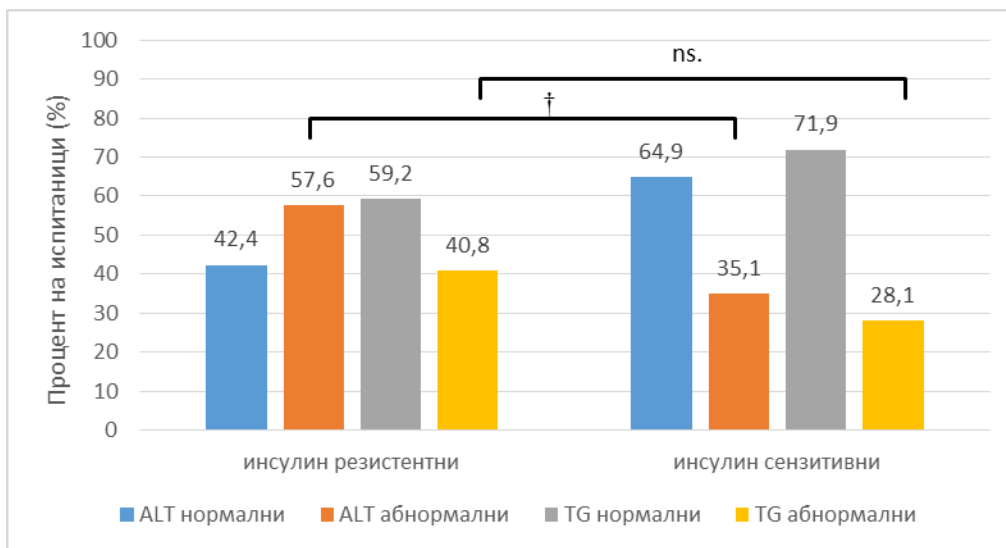
¹Pearson $\chi^2 = 0.629$; df=1; ²Pearson $\chi^2 = 1.537$; df=2; ³Pearson $\chi^2 = 17.118$; df=1; ⁴Pearson $\chi^2 = 4.858$; df=3; ⁵Pearson $\chi^2 = 0.155$; df=1; ⁶Pearson $\chi^2 = 1.029$; df=1; ⁷Pearson $\chi^2 = 6.207$; df=1; ⁸Pearson $\chi^2 = 2.263$; df=1; ⁹Pearson $\chi^2 = 86.084$; df=1; ¹⁰Pearson $\chi^2 = 54.230$; df=1; ¹¹Pearson $\chi^2 = 0.01$; df=1; ¹²Pearson $\chi^2 = 3.809$; df=3; ¹³Pearson $\chi^2 = 0.027$; df=1; [†] Fisher exact test; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт; [‡] испитаници со преддијабетес; ^{*} испитаници со интолеранција на глукоза.

Метаболниот синдром е присутен кај 42.6% од испитаниците со инсулинска резистенција, а кај 9.1% кај испитаниците без инсулинска резистенција, а меѓу овие вредности е утврдена статистички значајна разлика ($p=0.000$). Честотата на метаболно нездравата обезност се движи меѓу 53.5% и 33.9% и утврдена е статистички значајна разлика помеѓу испитаниците со и без инсулинска резистенција ($p=0.03$). Фреквенцијата на нигричната акантоза помеѓу испитаниците со инсулинска резистенција изнесува 42.7%, додека кај испитаниците без инсулинска резистенција изнесува 39.4% и истата се толкува како статистички незначајна. Појавата на стрии е нешто почеста кај испитаниците без инсулинска резистенција (25.8%), наспроти (18.7%) кај испитаниците со инсулинска резистенција, но и оваа разлика се утврди дека е статистички незначајна. Аланин аминотрасферазата има абнормални вредности кај 57.6% испитаници со инсулинска резистенција, а кај 35.1% испитаници без инсулинска резистенција, а разликата статистички е сигнификантна ($p=0.01$). Аспартат аминотрасферазата има абнормални вредности кај 12.1% испитаници со инсулинска резистенција, а кај 3.5% испитаници без инсулинска резистенција, а разликата е статистички незначајна. Процентот на испитаници со абнормални вредности на вкупниот холестерол кај испитаниците со и без инсулинска бележи исти вредности од 7%, па разликата е статистички несигнификантна. Абнормалните вредности на триглицеридите се почесто застапени кај испитаниците со инсулинска резистенција, во споредба со испитаниците без инсулинска резистенција, но таа разлика утврдено е дека е статистички незначајна. Абнормални вредности на гликемијата на гладно беа утврдени само кај испитаниците со инсулинска резистенција 2.7%, а оваа разлика не е статистички значајна. Нарушената толеранција на глукоза изнесува 1.4% кај испитаниците со инсулинска резистенција, додека кај испитаниците без инсулинска резистенција овој процент изнесува 3.1%. Ваквата разлика беше утврдено дека е статистички незначајна. Фреквенцијата на абнормални вредности на инсулинемија на гладно и постпрандијална инсулинемија кај испитаниците со инсулинска резистенција изнесува 97.3% и 83.1%, соодветно, а кај испитаниците без инсулинска резистенција е забележана кај 21.2% и 20%, респективно. Статичката разлика е сигнификантна за двата параметри ($p=0.000$). Од параметрите на глюкозната регулација при OGTT, доцното време на достигнување на максимална вредност на гликемија беше застапено со 40.8%, вредностите на едночасовната гликемија >8.61 mmol/L застапени со 15.5%, монофазниот образец на гликемичната крива застапен со 39.4 % кај испитаниците со инсулинска резистенција, додека кај 40%, 6.2% и 53.1% кај испитаниците без инсулинска резистенција. Статистички значајна разлика не беше утврдена. Вредности на тиреостимулирачкиот хормон повисоки од 4.5 uIU/L се забележуваат кај 21% од испитаниците со инсулинска резистенција компарирано со испитаниците без инсулинска резистенција каде фреквенцијата изнесува 22.2%, а разликата не е статистички значајна.

Од податоците содржани во табелата се согледува дека кај испитаниците со инсулинска резистенција има повисока застапеност на тешката обезност, како и на третата категорија на обезност. Кај инсулин резистентните испитаници почеста е застапеноста на метаболниот синдром компарирано со испитаниците кои се инсулин сензитивни, а оваа разлика е статистички сигнификантна ($p=0.000$).

Во овој контекст е и податокот дека кај испитаниците со инсулинска резистенција забележана е и статистички значајно ($p=0.01$) повисока фреквенција на абнормалните нивоа на аланин аминотрансферазата. Статистичка сигнификантност ($p=0.000$) се забележува и во дистрибуцијата на фреквенциите на абнормалните вредности на инсулинемијата на гладно и пострпандијалната инсулинемија и тоа кај испитаниците кои имаат инсулинска резистенција. Иако статистички незначајно ($p>0.05$), вреди да се напомене дека фреквенцијата на абнормалните вредности на триглицериди кај испитаниците со инсулинска резистенција е повиоск од оној кај инсулин сензитивните испитаници. Слично на ова, присуството на нигричната акантоза, абнормалните вредности на аспартат аминотрансферазата и гликемијата на гладно имаат повисока фреквенција помеѓу инсулин резистентните испитаници, ($p>0.05$).

Графиконот 16, покажува дека кај инсулин резистентните испитаници со тешка обезност почесто се зголемени абнормалните вредности на аланин аминотрансферазата и триглицеридите на гладно во споредба со оние кои се со инсулинска сензитивност.



Графикон 16. Фреквенција на абнормалните вредности на аланин аминотрансферазата (ALT) и триглицеридите на гладно (TG) според присуството на инсулинска резистенција; † $p<0.05$; ns, $p>0.05$.

Од табела 26, се сгледува дека испитаниците кај кои е присутна инсулинската резистенција ризикот за покачени вредности на аланин аминотрансферазата, инсулинемијата на гладно како и постпрандијалната инсулинемија се за 2.5 , 135.57 и 19.67 пати повисок компарирано со испитаниците кај кои е присутна инсулинска сензитивност. Ризикот за појава на метаболен синдром е за 7.44 пати повисок, додека за појава на метаболно нездрава обезност за 2.06 пати повисок кај обезните испитаници со инсулинска резистенција во споредба со испитаниците без инсулинска резистенција.

Табела 26. Ризик за појава на покачени вредности за аланин аминотрансферазата, инсулинемијата на гладно, постпрандијалната инсулинемија и појава на метаболниот синдром и метаболно нездравата форма на обезност во зависност од присуството на инсулинска резистенција.

Варијабла	χ^2	p – вредност	Odds ratio (95% Confidence Interval)
ИР (+) vs. ИР (-)			
<i>ИР (+)</i>			
↑ ALT	6.207	0.01	2.51 (1.21-5.21)
↑ инсулинемија на гладно	86.084	0.000	135.57 (29.54-622.17)
↑ постпрандијална инсулинемија	54.230	0.000	19.67 (8.25-46.88)
↑ метаболен синдром	17.118	0.000	7.44 (2.64-20.98)
↑ метаболно нездрава обезност	4.858	0.03	2.06 (0.99-4.28)

4.9 Корелациона анализа помеѓу испитаниците кај кои беа спроведени анализите за проценка на инсулинската резистенција

Како дел од статистичката анализа во ова истражување беше спроведена и корелациона анализа за да се утврди евентуалната поврзаност помеѓу испитуваните варијабли и помеѓу испитаниците кај кои беа содржани параметрите за евалуација на инсулинската резистенција.

Како што може да се забележи од табеларниот приказ на корелационата анализа (табела 27), постои статистички значајна поврзаност помеѓу BMI и возраста на испитаниците ($p=0.000$), инсулинемијата на гладно ($p=0.000$), постпрандијалната инсулинемија ($p=0.02$), инсулинската резистенција претставена преку индексот HOMA-IR ($p=0.000$), со квантитативниот индекс (Quicki) за проверка на инсулинската резистенција ($p=0.001$), AUC 120 ($p=0.04$), како и со тиреостимулирачкиот хормон ($p=0.04$).

Ваквите податоци одат во прилог на тоа дека со зголемувањето на вредностите на BMI се зголемува и степенот на инсулинската резистенција.

Табела 27. Корелација помеѓу индексот на телесна маса (BMI) со испитуваните параметри помеѓу испитаниците кај кои беа спроведени анализите за проценка на инсулинската резистенција.

Варијабла	Индекс на телесна маса (BMI)		
	n	Коефициент на корелација	p-вредност
возраст (години)	141	0.60**	0.000
Висина (cm)	141	0.51**	0.000
Тежина (kg)	141	0.85**	0.000
BMI (kg/m ²)		-	-
ALT (U/L)	123	0.12**	0.19
AST (U/L)	123	0.12**	0.20
TC (mmol/L)	128	0.002**	0.98
TG (mmol/L)	128	0.14**	0.11
FPG (mmol/L)	141	0.04**	0.61
2-h G (mmol/L)	136	0.05**	0.56
FI (uIU/mL)	141	0.32**	0.000
PpI (uIU/mL)	136	0.20**	0.02
HOMA-IR индекс	141	0.30**	0.000
QUICKI	141	0.28**	0.001
AUC 120 h*mg*dL	136	0.18**	0.04
T4 (ug/dL)	116	0.02**	0.82
TSH (uIU/L)	116	0.19**	0.04

**Статистичката анализа беше спроведена со помош на Spearman-овата ранк корелација; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

Од табела 28 се согледува и статистички значајна поврзаност помеѓу индексот на инсулинската резистенција HOMA-IR и возраста ($p=0.003$), триглицеридите на гладно ($p=0.000$), гликемијата на гладно ($p=0.001$), двочасовната гликемија при OGTT ($p=0.003$), инсулинемијата на гладно ($p=0.000$), постпрандијалната инсулинемија ($p=0.000$), квантитативниот индекс за проверка на инсулинската резистенција ($p=0.000$), AUC 120 ($p=0.000$), како и со тиреостимулирачкиот хормон ($p=0.02$).

Табела 28. Корелација помеѓу индексот за инсулинска резистенција (HOMA-IR) и испитуваните параметри помеѓу испитаниците кај кои беа спроведени анализите за процена на инсулинската резистенција.

Варијабла	HOMA-IR		
	n	Коефициент на корелација	p-вредност
возраст (години)	141	0.25**	0.003
Висина (cm)	141	0.26**	0.002
Тежина (kg)	141	0.33**	0.000
BMI (kg/m ²)	141	0.30**	0.000
ALT (U/L)	123	0.14**	0.12
AST (U/L)	123	0.02**	0.80
TC (mmol/L)	128	0.16**	0.07
TG (mmol/L)	128	0.37**	0.000
FPG (mmol/L)	141	0.27**	0.001
2-h G (mmol/L)	136	0.25**	0.003
FI (uIU/mL)	141	0.98**	0.000
PpI (uIU/mL)	136	0.68**	0.000
HOMA-IR индекс		-	-
QUICKI	141	0.99**	0.000
AUC 120 h*mg*dL	136	0.32**	0.000
T4 (ug/dL)	116	0.02**	0.84
TSH (uIU/L)	116	0.22**	0.02

**Статистичката анализа беше спроведена со помош на Серагтап-овата ранк корелација; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

Дополнително, корелационата анализа беше спроведена и помеѓу испитаниците со и без инсулинска резистенција одделно. Поконкретно, корелационата анализа беше спроведена помеѓу испитаниците кои беа категоризирани како инсулин сензитивни, а истата анализа беше аплицирана и помеѓу испитаниците категоризирани како инсулин резистентни.

Интересни се податоците за корелационата анализа помеѓу испитаниците со инсулинска резистенција, прикажани во табела 29. Од податоците не може да се забележи статистичка значајност во однос на поврзаноста на инсулинската резистенција проследена преку HOMA-IR индексот со варијаблите како кај збирната корелациона анализа, со исклучок на: инсулинемијата на гладно ($p=0.000$), постпрандијалната инсулинемија ($p=0.004$), квантитативниот индекс за проверка на инсулинската резистенција ($p=0.000$), AUC 120 ($p=0.000$) и тироксинот ($p=0.01$).

Единствено во оваа подгрупа на испитаници може да се увиди слична ситуација како кај анализата која ги опфаќа сите испитаници како една група. Се покажува асоцираност на BMI со возраста ($p=0.000$), AST ($p=0.04$), инсулинемијата на гладно ($p=0.02$), инсулинската резистенција следена преку HOMA-IR индексот ($p=0.04$), како и со тиреостимулирачкиот хормон ($p=0.02$).

HOMA-IR е статистички сигнификантно поврзана со триглицеридите на гладно единствено помеѓу испитаниците со инсулинска резистенција. Се забележува поврзаност и помеѓу HOMA-IR и инсулинемијата на гладно ($p=0.000$), постпрандијалната инсулинемија ($p=0.01$), квантитативниот индекс за проверка на инсулинската резистенција ($p=0.000$), и тиреостимулирачкиот хормон ($p=0.03$).

Табела 29. Корелација помеѓу индексот на телесна маса (BMI) и индексот за инсулинска резистенција (HOMA-IR) со испитуваните параметри помеѓу испитаниците со инсулинска резистенција.

Варијабла	Индекс на телесна маса (BMI)			HOMA-IR		
	n	Коефициент на корелација	p-вредност	n	Коефициент на корелација	p-вредност
возраст (години)	75	0.58**	0.000	75	0.18**	0.13
Висина (cm)	75	0.45**	0.000	75	0.17**	0.14
Тежина (kg)	75	0.86**	0.000	75	0.22**	0.05
BMI (kg/m ²)		-	-	75	0.24**	0.04
BW (g)	64	0.006**	0.96	64	0.14**	0.26
BL (cm)	53	0.01**	0.93	53	0.13**	0.37
ALT (U/L)	66	0.07**	0.59	66	0.09**	0.48
AST (U/L)	66	0.26**	0.04	66	0.16**	0.21
TC (mmol/L)	71	0.05**	0.66	71	0.11**	0.38
TG (mmol/L)	71	0.05**	0.65	71	0.30**	0.01
FPG (mmol/L)	75	0.09**	0.45	75	0.11**	0.33
2-h G (mmol/L)	71	0.10**	0.43	71	0.04**	0.76
FI (uIU/mL)	75	0.26**	0.02	75	0.96**	0.000
PpI (uIU/mL)	71	0.09**	0.44	71	0.30**	0.01
HOMA-IR индекс	75	0.24**	0.04		-	-
QUICKI	75	0.23**	0.05	75	0.96**	0.000
AUC 120 h*mg*dL	71	0.04**	0.77	71	0.12**	0.33
T4 (ug/dL)	62	0.12**	0.34	62	0.06**	0.65
TSH (uIU/L)	62	0.29**	0.02	62	0.27**	0.03

**Статистичката анализа беше спроведена со помош на Spearman-овата ранк корелација; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

Од табела 30 се согледува дека корелациите кои се утврдени во групната корелациона анализа, кај испитаниците без инсулинска резистенција изостануваат. Имено, BMI е асоциран само со возраста ($p=0.000$), и со аланин аминотрансферазата ($p=0.04$), што укажува на маргинална статистичка значајност.

Табела 30. Корелација помеѓу индексот на телесна маса (BMI) и индексот за инсулинска резистенција (HOMA-IR) со испитуваните параметри помеѓу испитаниците без инсулинска резистенција.

Варијабла	Индекс на телесна маса (BMI)			HOMA-IR		
	n	Коефициент на корелација	p-вредност	n	Коефициент на корелација	p-вредност
возраст (години)	66	0.58*	0.000	66	0.21**	0.09
Висина (cm)	66	0.51*	0.000	66	0.22**	0.08
Тежина (kg)	66	0.80*	0.000	66	0.22**	0.08
BMI (kg/m ²)		-	-	66	0.12**	0.35
BW (g)	58	0.14*	0.29	58	0.04**	0.80
BL (cm)	52	0.28**	0.05	52	0.02**	0.89
ALT (U/L)	57	0.27**	0.04	57	0.01**	0.93
AST (U/L)	57	0.09**	0.49	57	0.02**	0.90
TC (mmol/L)	57	0.008*	0.95	57	0.14**	0.31
TG (mmol/L)	57	0.11**	0.44	57	0.20**	0.15
FPG (mmol/L)	66	0.09**	0.46	66	0.20**	0.11
2-h G (mmol/L)	65	0.008**	0.95	65	0.06**	0.64
FI (uIU/mL)	66	0.19*	0.14	66	0.91**	0.000
PpI (uIU/mL)	65	0.09**	0.49	65	0.36**	0.004
HOMA-IR индекс	66	0.12**	0.35		-	-
QUICKI	66	0.09**	0.50	66	0.97**	0.000
AUC 120 h*mg*dL	65	0.25*	0.05	65	0.31**	0.01
T4 (ug/dL)	54	0.08**	0.58	54	0.08**	0.56
TSH (uIU/L)	54	0.03**	0.83	54	0.03**	0.84

*Статистичката анализа беше спроведена со помош на Pearson-овата корелација; **статистичката анализата беше спроведена со помош на Spearman-овата ранк корелација; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

4.10 Униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа помеѓу испитуваните параметри и инсулинската резистенција

Анализата на податоците во оваа студија вклучуваше и примена на логистичката регресија, поконкретно униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа. Добиените резултати од оваа анализа се прикажани во продолжение. Од анализата се согледува дека моделот на логистичката регресија за обработените податоци е статистички значаен.

Униваријантната логистичка регресија за поврзаноста на возраста и инсулинската резистенција кај испитаниците е обработена во продолжение. Од анализата се согледува дека моделот на логистичката регресија за обработените податоци е статистички значаен, односно $p=0.04$ (табела 31).

Табела 31. Приказ на статистичката значајност за униваријантната логистичка регресија согласно возраста на испитаниците.

Statistic	Independent	Full
Observations	141	141
Sum of weights	141	141
DF	140	139
-2		
Log(Likelihood)	195	190
R2(McFadden)	0.0000	0.0225
R2(Cox and Snell)	0.0000	0.0307
R2(Nagelkerke)	0.0000	0.0410
AIC	197	194
SBC	200	200
Iterations	0	6

Во Табела 32 се презентирани параметрите на логистичката регресија. Согласно со коефициентите на логистичката регресија дадени во Табелата, функцијата за предикција на HOMA IR во зависност од возраста на испитаниците би изгледала:

$$\text{Pred(HOMA IR)} = \frac{1}{1 + e^{-(-1,34 + 0,14 \cdot \text{Возраст})}}$$

Според равенката, со зголемување на возраста на обезните испитаници, се зголемува и веројатноста за зголемени вредности на HOMA IR.

Табела 32. Приказ на параметрите на логистичката регресија согласно возраста на испитаниците.

	β	SE	χ^2	$p > \chi^2$	χ^2 CI (95%)	Odds ratio	Odds ratio CI (95%)
β_0	-1.34	0.73	3.34	0.07	-2.77 0.10		
Возраст (год.)	0.14	0.07	4.24	0.04	0.01 0.27	1.15	1.01 1.31

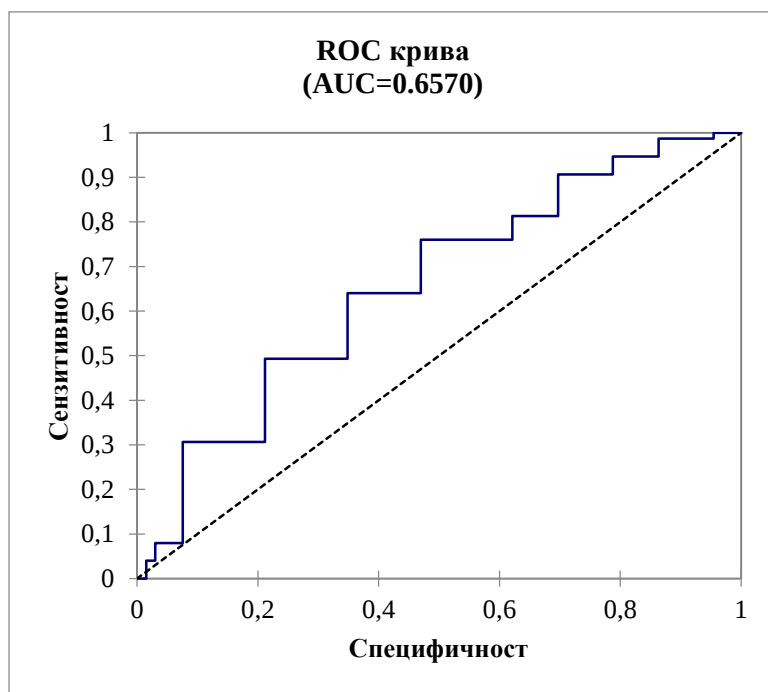
Во продолжение претставена е класификационата матрица за возраста проследена преку споредба меѓу вистинските и предвидените вредности со моделот вредности (табела 33).

Табела 33. Класификациона матрица за возраста на испитаниците.

Вистински вредности	Предвидени вредности		Вкупно	%
	Нормални	Абнормални		
од/во				точно
Нормални	25	41	66	37.88%
Абнормални	18	57	75	76.00%
Вкупно	43	98	141	58.16%

Според матрицата, моделот ќе направи точна класификација на нормални и абнормални НОМА IR во 58.2 % од случаите. Од нив, преку возраста може да се предвидат зголемените вредности на НОМА IR во 76% од случаите.

На фигура 3 е прикажана Reciever Operatinc Curve (ROC) кривата согласно возраста на испитаниците. Оттука се согледува дека површината под кривата, односно area under the curve (AUC) изнесува 0.6570.



Фигура 3. Reciever Operatinc Curve (ROC) крива за возраста на испитаниците.

Униваријатната логистичка регресија за поврзаноста на полот и инсулинската резистенција кај испитаниците е обработена во продолжение. Од анализата се согледува дека моделот на логистичката регресија за обработените податоци е статистички значаен, односно $p < 0.0001$ (табела 34).

Табела 34. Приказ на статистичката значајност за униваријантната логистичка регресија согласно полот на испитаниците.

Statistic	Independent	Full
Observations	141	141
Sum of weights	141	141
DF	140	139
-2 Log(Likelihood)	195	190
R2(McFadden)	0.0000	0.0269
R2(Cox and Snell)	0.0000	0.0365
R2(Nagelkerke)	0.0000	0.0488
AIC	197	194
SBC	200	200
Iterations	0	6

Во табела 35 се презентирани параметрите на логистичката регресија. Согласно со коефициентите на логистичката регресија дадени во Табелата, функцијата за предикција на HOMA IR во зависност од полот на испитаниците би изгледала:

$$\text{Pred(HOMA IR)} = \frac{1}{1 + e^{-(0.25 + 0.78 \cdot \text{Жени})}} ,$$

Според равенката, кај обезните испитаници од женски пол, се зголемува и веројатноста за зголемени вредности на HOMA IR. Поточно, ризикот за појава на покачени вредности на HOMA IR кај жените е повисок во однос на мажите за 2.18 пати.

Табела 35. Приказ на параметрите на логистичката регресија согласно полот на испитаниците.

	β	SE	χ^2	$p > \chi^2$	χ^2 CI (95%)	Odds ratio	Odds ratio CI (95%)
β_0	-0.25	0.24	1.13	0.29	-0.72	0.21	
Мажи	0.00	0.00					
Жени	0.78	0.34	5.15	0.02	0.11	1.46	2.18

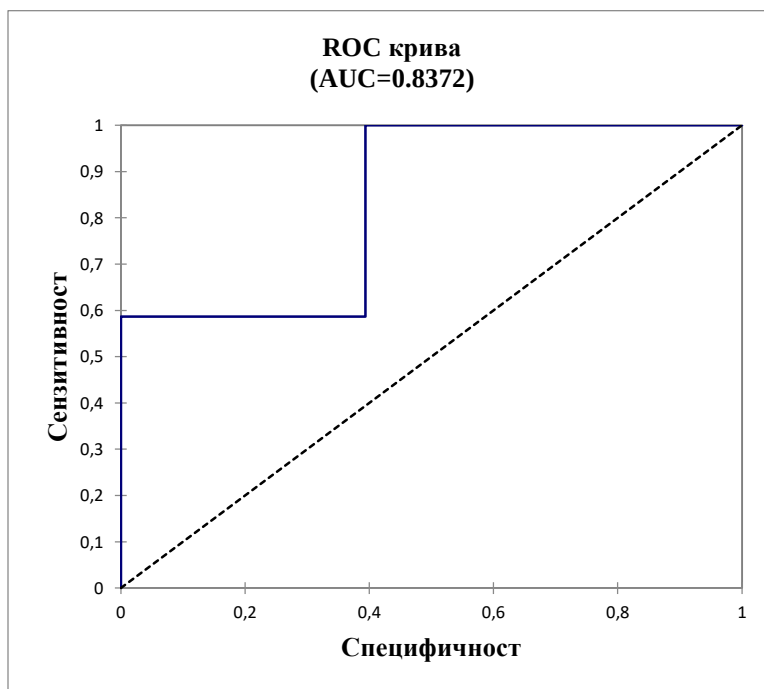
Во продолжение претставена е класификационата матрица за полот проследена преку споредба меѓу вистинските и предвидените вредности со моделот вредности (табела 36).

Табела 36. Класификациона матрица за полот на испитаниците.

Вистински вредности од\ во	Предвидени вредности		Вкупно	% точно
	Нормални	Абнормални		
Нормални	40	26	66	60.61%
Абнормални	31	44	75	58.67%
Вкупно	71	70	141	59.57%

Според матрицата, развиениот модел за НОМА IR преку полот ќе направи точна класификација на нормални и абнормални вредности во 59.6 % од случаите, а од нив преку женскиот пол може да се предвидат зголемени вредности за НОМА-IR во 58.7% од случаите.

На фигура 4 е прикажана Reciever Operatinc Curve (ROC) кривата согласно полот на испитаниците. Оттука се согледува дека површината под кривата, односно area under the curve (AUC) изнесува 0.8372.



Фигура 4. Reciever Operatinc Curve (ROC) крива за полот на испитаниците.

Униваријатнтата логистичка регресија за поврзаноста на вредностите на BMI и инсулинската резистенција кај испитаниците е обработена во продолжение. Од анализата се согледува дека моделот на логистичката регресија за обработените податоци е статистички значаен, односно $p=0.0008$ (табела 37).

Табела 37. Приказ на статистичката значајност за униваријантната логистичка регресија согласно вредноста на BMI на испитаниците.

Statistic	Independent	Full
Observations	141	141
Sum of weights	141	141
DF	140	139
-2 Log(Likelihood)	195	184
R2(McFadden)	0.0000	0.0574
R2(Cox and Snell)	0.0000	0.0763
R2(Nagelkerke)	0.0000	0.1018
AIC	197	188
SBC	200	194
Iterations	0	6

Во табела 38 се презентирани параметрите на логистичката регресија. Согласно со коефициентите на логистичката регресија дадени во Табелата, функцијата за предикција на HOMA IR во зависност од вредноста на BMI на испитаниците би изгледала:

$$\text{Pred(HOMA IR)} = \frac{1}{1 + e^{-(3,48+0,11 \cdot \text{BMI})}}$$

Според равенката, со зголемувањето на вредностите на BMI на испитаниците, се зголемува и веројатноста за зголемени вредности на HOMA IR.

Табела 38. Приказ на параметрите на логистичката регресија согласно вредноста на BMI на испитаниците.

	β	SE	χ^2	$p > \chi^2$	χ^2 CI (95%)	Odds ratio	Odds ratio CI (95%)
β_0	-3.48	1.24	7.85	0.005	-5.91 -1.05		
BMI	0.11	0.04	8.42	0.004	0.037 0.19	1.12	1.04 1.21

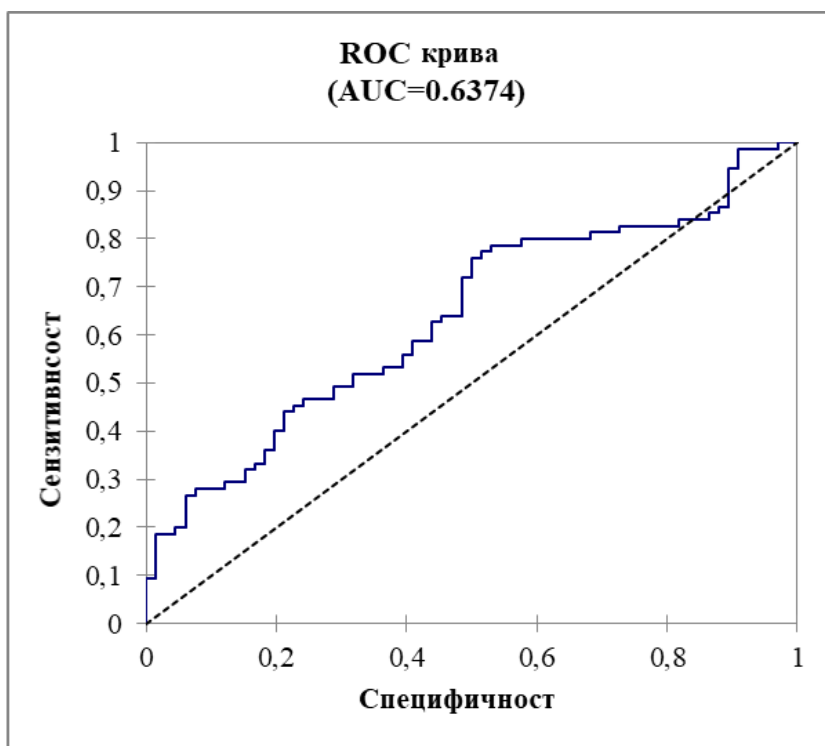
Во продолжение претставена е класификационата матрица за вредностите на BMI проследена преку споредба меѓу вистинските и предвидените вредности со моделот вредности (табела 39).

Табела 39. Класификациона матрица за вредноста на BMI на испитаниците.

Вистински вредности	Предвидени вредности		Вкупно	%
	Нормални	Абнормални		
од\ во				точно
Нормални	34	32	66	51.52%
Абнормални	24	51	75	68.00%
Вкупно	58	83	141	60.28%

Според матрицата, развиениот модел за HOMA IR преку вредностите на BMI ќе направи точна класификација на нормални и абнормални вредности во 60.3 % од случаите, а од нив преку вредностите за BMI може да се предвидат зголемени вредности за HOMA-IR во 60.3% од случаите.

На фигура 5 е прикажана Receiver Operating Curve (ROC) кривата согласно BMI на испитаниците. Оттука се согледува дека површината под кривата, односно area under the curve (AUC) изнесува 0.6374.



Фигура 5. Receiver Operating Curve (ROC) крива за BMI на испитаниците.

Униваријантната логистичка регресија за поврзаноста на вредностите на триглицеридите на гладно и инсулинската резистенција кај испитаниците е обработена во продолжение. Од анализата се согледува дека моделот на логистичката регресија за обработените податоци е статистички значаен, односно $p=0.0009$ (табела 40).

Табела 40. Приказ на статистичката значајност за униваријантната логистичка регресија согласно вредностите на триглицеридите на гладно на испитаниците.

Statistic	Independent	Full
Observations	128	128
Sum of weights	128.0000	128.0000
DF	127	126
-2 Log(Likelihood)	175.9114	164.8267
R2(McFadden)	0.0000	0.0630
R2(Cox and Snell)	0.0000	0.0830
R2(Nagelkerke)	0.0000	0.1111
AIC	177.9114	168.8267
SBC	180.7634	174.5307
Iterations	0	6

Во табела 41 се презентирани параметрите на логистичката регресија. Согласно со коефициентите на логистичката регресија дадени во Табелата, функцијата за предикција на HOMA IR во зависност од вредностите на триглицеридите на гладно би изгледала:

$$\text{Pred(HOMA IR)} = \frac{1}{1 + e^{-(1,27 + 1,25 \cdot \text{Tg})}}$$

Според равенката, со зголемување на вредностите на триглицеридите на гладно, се зголемува и веројатноста за зголемени вредности на HOMA IR.

Табела 41. Приказ на параметрите на логистичката регресија согласно вредностите на триглицеридите на гладно на испитаниците.

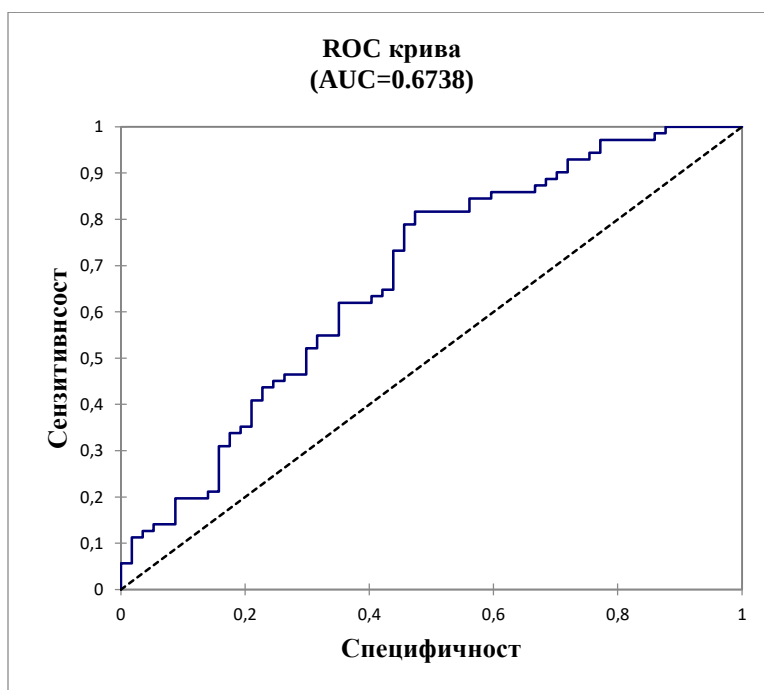
	β	SE	χ^2	$p > \chi^2$	χ^2 CI (95%)	Odds ratio CI (95%)
β_0	-1.27	0.51	6.22	0.013	-2.26 -0.27	
Triglycerides (mmol/L)	1.25	0.41	9.31	0.002	0.45 2.05	3.48 1.56 7.77

Во продолжение претставена е класификационата матрица за вредностите на триглицеридите на гладно проследена преку споредба меѓу вистинските и предвидените вредности со моделот вредности (табела 42).

Табела 42. Класификациона матрица за вредностите на триглицеридите на гладно на испитаниците на испитаниците.

Вистински вредности	Предвидени вредности		Вкупно	%
	Нормални	Абнормални		
од\ во				точно
Нормални	31	26	57	54.39%
Абнормални	18	53	71	74.65%
Вкупно	49	79	128	65.63%

Според матрицата, развиениот модел за НОМА IR преку вредностите на триглицеридите на гладно ќе направи точна класификација на нормални и абнормални вредности во 65.6% од случаите, а од нив преку вредностите на триглицеридите на гладно може да се предвидат зголемени вредности за НОМА-IR во 74.7% од случаите. На фигура 6 е прикажана Reciever Operatinc Curve (ROC) кривата согласно вредноста на триглицеридите на гладно на испитаниците. Оттука се согледува дека површината под кривата, односно area under the curve (AUC) изнесува 0.6738.



Фигура 6. Reciever Operatinc Curve (ROC) крива за вредностите на триглицериди на гладно на испитаниците.

Униваријатнтата логистичка регресија за поврзаноста на гликемијата два часа по спроведувањето на оралниот глюкоза толеранс тест и инсулинската резистенција кај испитаниците е обработена во продолжение. Од анализата се согледува дека моделот на логистичката регресија за обработените податоци е статистички значаен, односно $p=0.001$ (табела 43).

Табела 43. Приказ на статистичката значајност за униваријантната логистичка регресија согласно гликемијата измерена два часа по оралниот глюкоза толеранс тест.

Statistic	Independent	Full
Observations	136	136
Sum of weights	136.0000	136.0000
DF	135	134
-2 Log(Likelihood)	189	177
R2(McFadden)	0.0000	0.0577
R2(Cox and Snell)	0.0000	0.0767
R2(Nagelkerke)	0.0000	0.1023
AIC	190	181
SBC	193	187
Iterations	0	6

Во табела 44 се презентирани параметрите на логистичката регресија. Согласно со коефициентите на логистичката регресија дадени во Табелата, функцијата за предикција на HOMA IR во зависност од гликемијата измерена два часа по оралниот глюкоза толеранс тест би изгледала:

$$\text{Pred(HOMA IR)} = \frac{1}{1 + e^{-(3.08 + 0.56 \cdot \text{GTT}_{120})}}$$

Според равенката, со зголемување на вредноста на гликемијата два часа по оралниот глюкоза толеранс тест кај обезните испитаници, се зголемува и веројатноста за зголемени вредности на HOMA IR.

Табела 44. Приказ на параметрите на логистичката регресија согласно вредноста на гликемијата два часа по оралниот глюкоза толеранс тест кај испитаниците.

	β	SE	χ^2	$p > \chi^2$	χ^2 CI (95%)	Odds ratio	Odds ratio CI (95%)
β	-3.08	1.03	8.91	0.003	-5.10 -1.06		
GTT_120	0.56	0.18	9.66	0.002	0.21 0.92	1.76	1.23 2.51

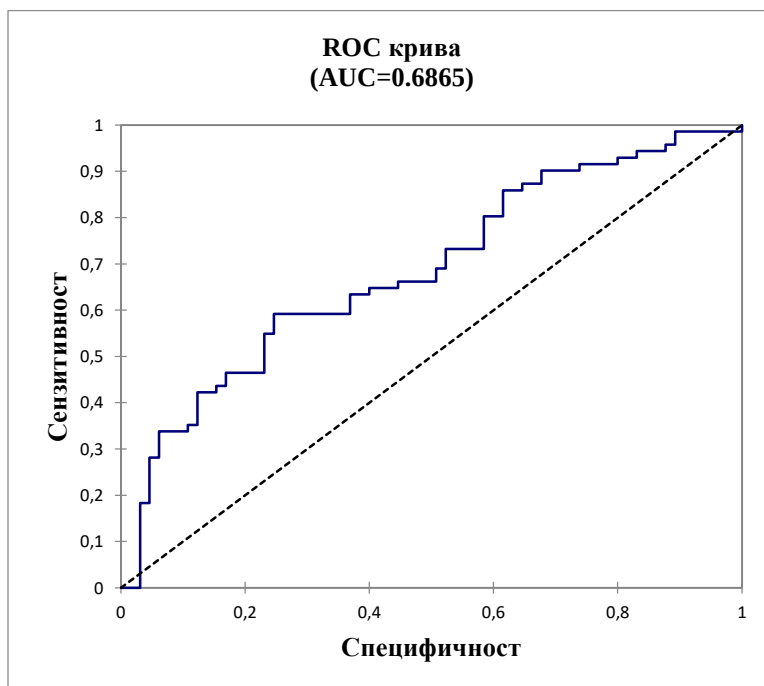
Во продолжение претставена е класификационата матрица за возраста проследена преку споредба меѓу вистинските и предвидените вредности со моделот вредности (табела 45).

Табела 45. Класификациона матрица за вредноста на гликемијата два часа по оралниот глюкоза толеранс тест кај испитаниците.

Вистински вредности	Предвидени вредности		Вкупно	%
	Нормални	Абнормални		
Нормални	37	28	65	56.92%
Абнормални	24	47	71	66.20%
Вкупно	61	75	136	61.76%

Според матрицата, развиениот модел за HOMA IR преку вредноста на гликемијата два часа по оралниот глюкоза толеранс тест ќе направи точна класификација на нормални и абнормални вредности во 61.8 % од случаите, а од нив преку зголемените вредности на гликемијата измерена два часа по оралниот глюкоза толеранс тест може да се предвидат зголемени вредности за HOMA-IR во 66.2% од случаите.

На фигура 7 е прикажана Receiver Operating Curve (ROC) кривата согласно вредноста на гликемијата два часа по оралниот глюкоза толеранс тест на испитаниците. Оттука се согледува дека површината под кривата, односно area under the curve (AUC) изнесува 0.6865.



Фигура 7. Receiver Operating Curve (ROC) крива за вредноста на гликемијата два часа по оралниот глюкоза толеранс тест кај испитаниците.

Мултиваријантната логистичка регресија за поврзаноста на возраста, полот, BMI, триглицеридите на гладно, како и гликемијата два часа по оралниот глукоза толеранс тест, заедно и инсулинската резистенција кај испитаниците е обработена во продолжение. Од анализата се согледува дека моделот на логистичката регресија за обработените податоци е статистички значаен, односно $p < 0.0001$ (табела 46).

Табела 46. Приказ на статистичката значајност за униваријантната логистичка регресија согласно возраста, полот, BMI, триглицеридите на гладно, како и гликемијата два часа по оралниот глукоза толеранс тест на испитаниците.

Statistic	Independent	Full
Observations	111	111
Sum of weights	111	111
DF	110	102
-2 Log(Likelihood)	153	112
R2(McFadden)	0.0000	0.2664
R2(Cox and Snell)	0.0000	0.3070
R2(Nagelkerke)	0.0000	0.4107
AIC	155	130
SBC	158	155
Iterations	0	6

Во табела 47 се презентирани параметрите на логистичката регресија. Согласно со коефициентите на логистичката регресија дадени во Табелата, функцијата за предикција на HOMA IR во зависност од полот би изгледала:

$$\text{Pred(HOMA IR)} = \frac{1}{1 + e^{-(9,20 + 0,10 \cdot \text{BMI} + 1,01 \cdot \text{Tg} + 0,79 \cdot \text{GTT}_{120} + 1,07 \cdot \text{ж})}}$$

Според равенката, кај обезните испитаници со зголемувањето на возраста, зголемувањето на вредностите за BMI, триглицериди на гладно и гликемија два часа од оралниот глукоза толеранс тест, како и женски пол, се зголемува и веројатноста за зголемени вредности на HOMA IR.

Табела 47. Приказ на параметрите на логистичката регресија согласно возраста, полот, BMI, триглицеридите на гладно, како и гликемијата два часа по оралниот глюкоза толеранс тест на испитаниците. (Оваа анализа користеше Stepwise forward method, така што на овој начин беа исклучени не значајните варијабли во конбинираниот модел)

	β	SE	χ^2	$p > \chi^2$	χ^2 CI (95%)		Odds ratio	Odds ratio CI (95%)	
β_0	-9.20	2.16	18.21	< 0.0001	-13.42	-4.97			
Возраст (год)	0.00	0.00							
BMI	0.10	0.05	4.82	0.0281	0.01	0.19	1.11	1.01	1.21
Tr. (mmol/L)	1.01	0.48	4.47	0.0346	0.07	1.95	2.75	1.08	7.01
GTT	0.00	0.00							
GTT_120	0.79	0.24	10.59	0.0011	0.31	1.27	2.21	1.37	3.55
ALT_UI	0.00	0.00							
Мажи	0.00	0.00							
Жени	1.07	0.46	5.46	0.0194	0.17	1.97	2.92	1.19	7.15
Има акантоза	0.00	0.00							
Нема акантоза	0.00	0.00							

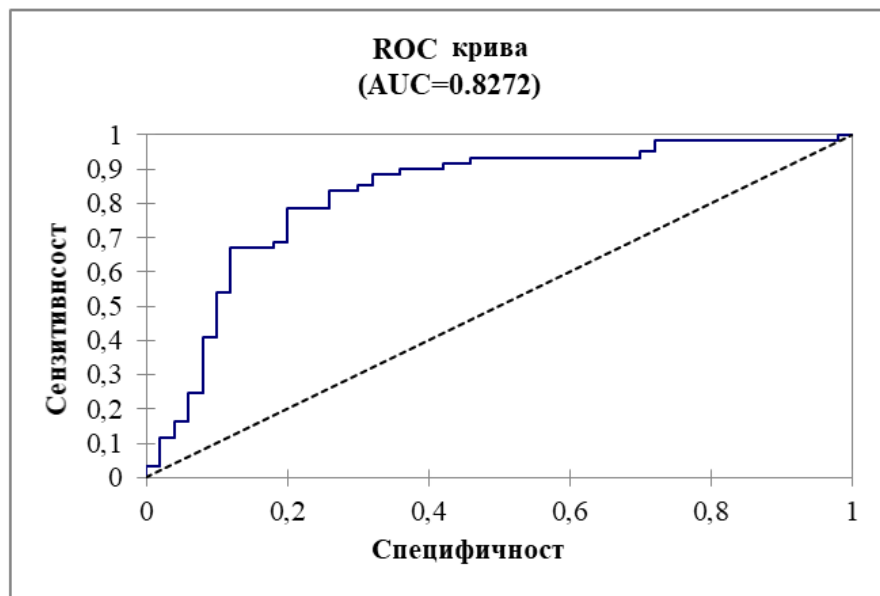
Во продолжение претставена е класификационата матрица за возраста, полот, BMI, триглицеридите на гладно, како и гликемијата два часа по оралниот глюкоза толеранс тест проследена преку споредба меѓу вистинските и предвидените вредности со моделот вредности (табела 48).

Табела 48. Класификациона матрица за возраста, полот, BMI, триглицеридите на гладно, како и гликемијата два часа по оралниот глюкоза толеранс тест на испитаниците.

Вистински вредности	Предвидени вредности		Вкупно	% точно
	Нормални	Абнормални		
од\ во				
Нормални	36	29	65	55.38%
Абнормални	25	46	71	64.79%
Вкупно	61	75	136	60.29%

Со четирите статистички значајни варијабли, точноста на моделот е поголема во однос на сите униваријантни модели. Со конбинираниот модел правилна селекција на нормалните и абнормалните вредности на НОМА IR е во 78% од случаевите (што е највиска вредност во однос на сите останати модели).

На фигура 8 е прикажана Receiver Operating Curve (ROC) кривата согласно возраста, полот, BMI, триглицеридите на гладно, како и гликемијата два часа по оралниот глюкоза толеранс тест на испитаниците. Оттука се согледува дека површината под кривата, односно area under the curve (AUC) изнесува 0.8272.



Фигура 8. Receiver Operating Curve (ROC) крива за вредностите на за возраста, полот, BMI, триглицеридите на гладно, како и гликемијата два часа по оралниот глюкоза толеранс тест на испитаниците.

Од површината под ROC кривата на овој модел може да потврдиме дека овој модел има подобри дискриминирачки особини во однос на останатите модели, со исклучок на полот иако вредноста на површината под кривата е приближна на моделот добиен со помош на мултиваријантната логистичка регресија.

4.11 Евалуација на метаболниот профил според присуството на метаболниот синдром

Во оваа студија испитаниците беа класифицирани и според присуството на метаболниот синдром. Во продолжение ќе бидат презентирани резултатите од анализата на споредба на метаболните параметри помеѓу испитаниците кои имаат метаболен синдром и оние кои немаат.

Од табела 49 може да се утврдат статистички значајни разлики, во смисла на повисоки просечни вредности на параметрите кои го дефинираат метаболниот синдром. Се забележува дека нивоата на вкупниот холестерол ($p=0.000$) и триглицеридите на гладно ($p=0.000$) значајно се повисоки кај испитаниците со метаболен синдром. Имено, кај испитаниците со метаболен синдром просечната вредност на концентрацијата на вкупниот холестерол и триглицеридите на гладно изнесува 4.59 ± 0.16 mmol/L и 1.83 ± 0.09 mmol/L, респективно, додека кај испитаниците без метаболен синдром таа изнесува 3.92 ± 0.07 mmol/L и 1.01 ± 0.04 mmol/L, респективно. Вредностите на инсулинемијата на гладно се статистички сигнификантно ($p=0.000$) повисоки кај испитаниците со метаболен синдром (30.20 ± 3.32 uIU/mL) во компарација со испитаниците кај кои не е утврдено неговото присуство (17.84 ± 0.93 uIU/mL). Слично е и со просечните вредности за постпрандијалната инсулинемија, кои се статистички сигнификантно ($p=0.01$) повисоки кај испитаниците со метаболен синдром (129.60 ± 14.44 uIU/mL) споредено со оние без метаболен синдром (90.00 ± 7.00 uIU/mL). Статистичка сигнификантност е утврдена и во разликата во вредностите на индексот на инсулинската резистенција помеѓу испитаниците со и без метаболен синдром ($p=0.000$). Така, кај испитаниците кај кои е утврдено присуство на метаболниот синдром се забележуваат значајно повисоки вредности за индексот на инсулинска резистенција кои изнесуваат 5.70 ± 0.67 , додека кај испитаниците кај кои нема метаболен синдром вредностите на HOMA-IR се значајно пониски и изнесуваат 3.28 ± 0.17 . Во прилог на ова се следи дека вредностите на квантитативниот индекс за проверка на инсулинската сензитивност се значајно пониски кај испитаниците со метаболен синдром, што претставува факт кој оди во прилог на тоа дека овие испитаници покажуваат повисоко ниво на инсулинска резистенција ($p=0.000$).

Исто така се забележуваат и повисоки вредности на индексот на телесна маса кај испитаниците со метаболен синдром (33.17 ± 4.85 kg/m²) наспроти испитаниците без метаболен синдром (31.94 ± 5.35 kg/m²), но сепак ваквата разлика не покажа статистичка значајност ($p=0.20$). Слично на ова, иако испитаниците со метаболен синдром бележат повисоки вредности за гликемијата на гладно и двочасовната гликемија при OGTT, не е утврдена статистички сигнификантна разлика во овие вредности ($p>0.05$).

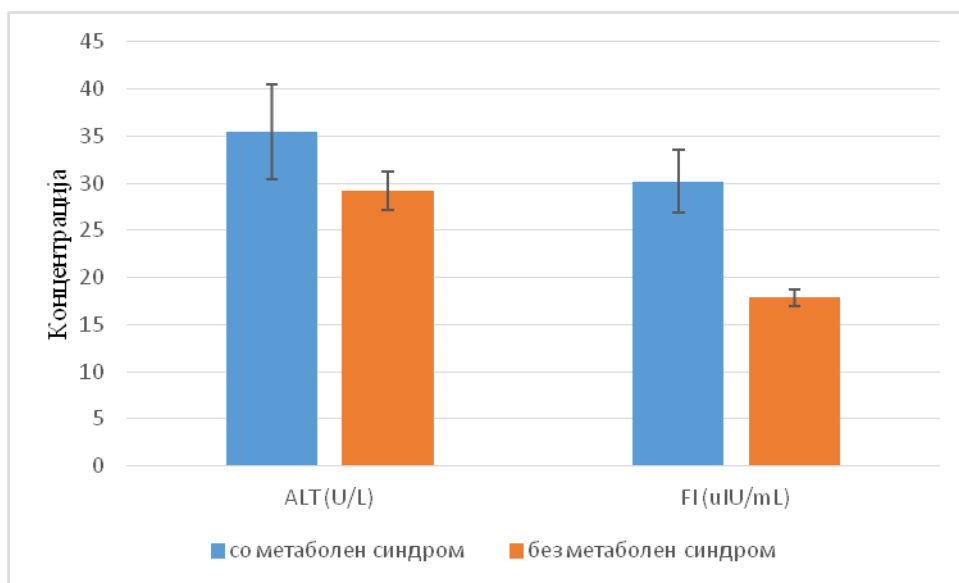
Разликите помеѓу испитуваните групи со метаболен синдром и без метаболен синдром за останатите испитувани лабораториски параметри (аспартат аминотрансфераза, површина под кривата на гликемија при OGTT, тироксионот и тиреостимулирачкиот хормон) статистички не се разликуваат помеѓу двете испитувани групи, иако бележат повисоки вредности кај децата и адолесцентите кај кои е присутен метаболниот синдром. За одбележување е повисоката просечна вредност на аланин аминотрансферазата кај испитаниците со метаболен синдром (35.43 ± 5.01 U/L) наспроти испитаниците класифицирани во групата без метаболен синдром (29.18 ± 2.10 U/L).

Табела 49. Антропометриски и метаболни параметри кај децата и адолесценти учесници во студијата според присуството на метаболен синдром.

Варијабла	N	СО МЕТАБОЛЕН СИНДРОМ			БЕЗ МЕТАБОЛЕН СИНДРОМ			p-вредност
		n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	
BMI (kg/m ²)	124	35	33.17 ± 4.85 (0.82)	31.96 (25.62-46.88)	89	31.94 ± 5.35 (0.57)	31.23 (23.01-52.16)	0.20
ALT (U/L)	111	30	35.43 ± 27.44 (5.01)	23.50 (10.00-118.00)	81	29.18 ± 18.86 (2.10)	24.00 (0.97-103.00)	0.53
AST (U/L)	111	30	27.47 ± 16.26 (2.97)	22.00 (7.00-93.00)	81	23.65 ± 9.00 (1.00)	21.00 (4.60-58.00)	0.39
TC (mmol/L)	124	35	4.59 ± 0.86 (0.16)	4.60 (2.56-7.24)	89	3.92 ± 0.62 (0.07)	3.85 (2.35-5.34)	0.000
TG (mmol/L)	124	35	1.83 ± 0.51 (0.09)	1.74 (0.69-3.12)	89	1.01 ± 0.34 (0.04)	1.02 (0.40-1.99)	0.000
FPG (mmol/L)	124	35	4.26 ± 0.51 (0.09)	4.20 (3.60-6.50)	89	4.13 ± 0.46 (0.05)	4.10 (3.10-5.80)	0.31
2-h G (mmol/L)	124	35	5.93 ± 1.57 (0.27)	5.90 (3.90-12.80)	89	5.51 ± 1.08 (0.11)	5.50 (2.80-8.40)	0.22
FI (uIU/mL)	123	34	30.20 ± 19.34 (3.32)	25.20 (16.30-126.00)	89	17.84 ± 8.75 (0.93)	14.90 (2.30-46.80)	0.000
PpI (uIU/mL)	122	34	129.60 ± 84.18 (14.44)	104.00 (12.00-300.00)	88	90.00 ± 65.68 (7.00)	70.90 (2.00-300.00)	0.01
НОМА-IR индекс	123	34	5.70 ± 3.91 (0.67)	4.99 (2.81-25.14)	89	3.28 ± 1.64 (0.17)	2.89 (0.47-9.80)	0.000
QUICKI	123	34	0.30 ± 0.02 (0.003)	0.30 (0.25-0.33)	89	0.33 ± 0.03 (0.003)	0.33 (0.28-0.44)	0.000
AUC 120 h*mg*dL	124	35	245.25 ± 57.55 (9.73)	228.08 (180.16-498.90)	89	(228.40 ± 34.60 (3.67)	226.82 (134.22-315.81)	0.17
T4 (ug/dL)	103	33	7.53 ± 3.71 (0.65)	9.10 (1.02-11.71)	70	(7.05 ± 4.37 (0.52)	7.84 (0.93-17.00)	0.45
TSH (uIU/L)	103	33	3.44 ± 1.20 (0.21)	3.36 (1.71-6.27)	70	(3.05 ± 1.49 (0.18)	2.81 (0.00-7.52)	0.11

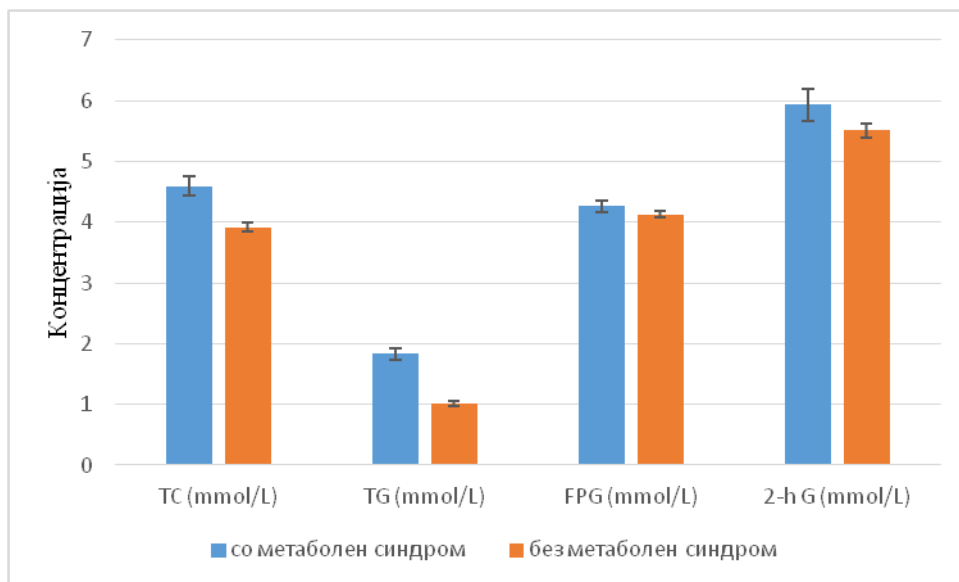
Податоците се претставени како средна вредност (СВ) ± стандардна девијација (СД) и ± стандардна грешка (СГ), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност); статистичката анализа за споредба на податоците помеѓу групите е направена со помош на Mann-Whitney U тестот; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

На графиконот 17 се забележува дека просечните вредности на аланин аминотрансферазата и инсулинемијата на гладно се повисоки кај испитаниците со метаболен синдром.



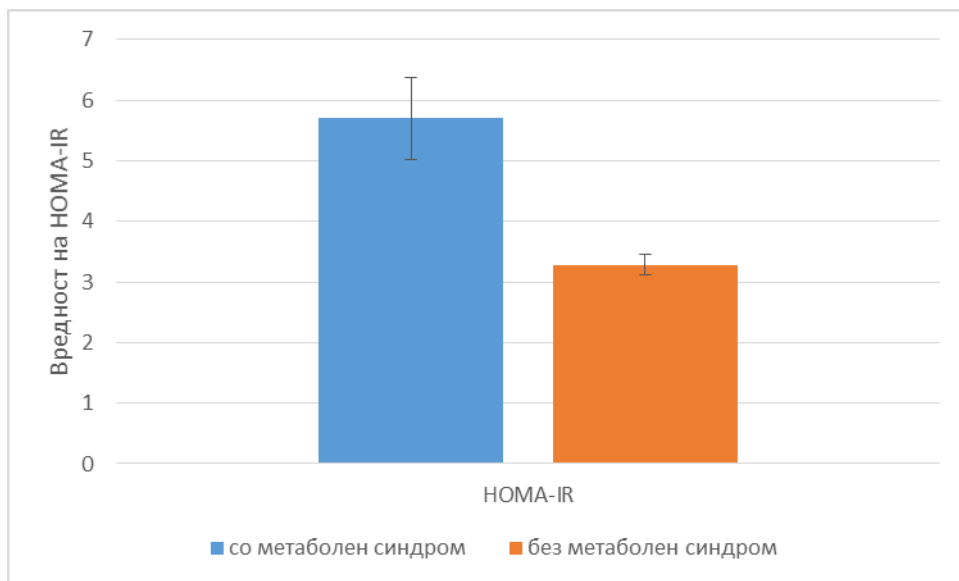
Графикон 17. Просечни вредности на аланин аминотрансферазата (ALT) и инсулинемијата гладно (FI) помеѓу испитаниците според присуството на метаболниот синдром.

Графиконот 18 покажува дека просечните вредности на вкупниот холестерол, триглицеридите на гладно, гликемијата на гладно како и двочасовната гликемија при OGTT се повисоки кај испитаниците со метаболен синдром.



Графикон 18. Просечни вредности на вкупниот холестерол (TC), триглицеридите на гладно (TG), гликемијата на гладно (FPG) и двочасовната гликемија при OGTT (2-h G) според присуството на метаболниот синдром.

На графиконот 19 воочливо е дека кај испитаниците со метаболен синдром значајно се повисоки просечните вредности на HOMA-IR индексот на инсулинската резистенција.



Графикон 19. Просечни вредности на HOMA-IR индексот на инсулинската резистенција помеѓу испитаниците според присуството на метаболниот синдром.

Во табелата 50 прикажани се сумираните податоци за разликите во испитуваните групи со и без метаболен синдром во контекст на распределеност на фреквенциите на абнормалните вредности за испитуваните метаболни параметри и карактеристики.

Табела 50. Дистрибуција на абнормалните вредности на метаболните параметри помеѓу испитаниците според присуството на метаболниот синдром.

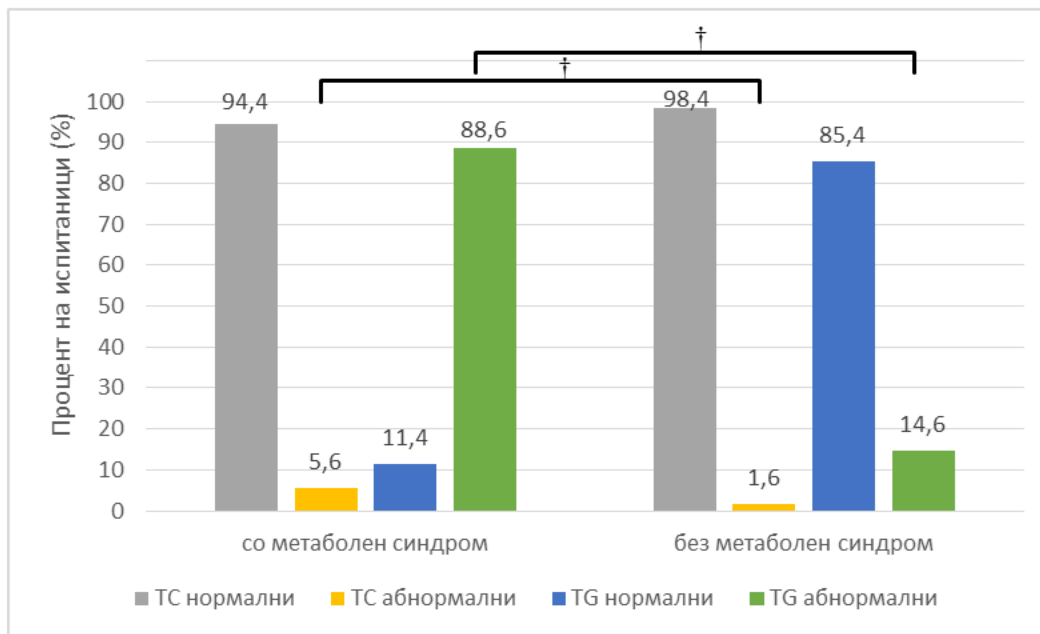
Варијабла (мерна вредност)	Вкупен број на испитаници	СО МЕТАБОЛЕН СИНДРОМ		БЕЗ МЕТАБОЛЕН СИНДРОМ		p-вредност
		n	n (%)	n	n (%)	
Степен на обезност (обезност vs. тешка обезност)	124	35	31 (88.6)	89	73 (82.0)	0.43 [†]
Категорија на обезност	124					0.67 [†]
I		35	4 (11.4)	89	16 (18.0)	
II			17 (48.6)		38 (42.7)	
III			14 (40.0)		35 (39.3)	
Метаболно здравје	124	35	35 (100)	89	21 (23.6)	0.000 [†]
Нигрична акантоза	124	35	18 (51.4)	89	38 (42.7)	0.38 ¹
Стрии	124	35	6 (17.1)	89	23 (25.8)	0.30 ²
ALT (U/L)	111	30	17 (56.7)	81	36 (44.4)	0.25 ³
AST (U/L)	111	30	4 (13.3)	81	4 (4.9)	0.21 [†]
TC (mmol/L)	124	35	7 (5.6)	89	2 (1.6)	0.002 [†]
TG (mmol/L)	124	35	31 (88.6)	89	13 (14.6)	0.000 ⁴
FPG (mmol/L)	124	35	1 (2.9) [‡]	89	1 (1.1) [‡]	0.49 [†]
2-h G (mmol/L)	124	35	1 (2.9)*	89	2 (2.2)*	1.00 [†]
FI (uIU/mL)	123	34	34 (100.0)	89	44 (49.4)	0.000 ⁵
PpI (uIU/mL)	122	34	23 (67.6)	88	42 (47.7)	0.048 ⁶
HOMA-IR	123	34	29 (85.3)	89	39 (43.8)	0.000 ⁷
Време на достигнување гликемичен пик при OGTT (>30 min)	124	35	14 (40.0)	89	38 (42.7)	0.78 ⁸
1-h G (mmol/L)	124	35	7 (20.0)	89	7 (7.9)	0.07 [†]
Морфологија на гликемична крива (монофазна)	124	35	17 (48.6)	89	41 (46.1)	0.68 [†]
TSH (uIU/L)	103	33	7 (21.2)	70	13 (18.6)	0.752 ⁹

[†] Fisher exact test; ¹Pearson $\chi^2 = 0.773$; df=1; ² Pearson $\chi^2 = 1.061$; df=1; ³ Pearson $\chi^2 = 1.311$; df=1; ⁴ Pearson $\chi^2 = 60.032$; df=1; ⁵ Pearson $\chi^2 = 27.109$; df=1; ⁶ Pearson $\chi^2 = 3.909$; df=1; ⁷ Pearson $\chi^2 = 17.118$; df=1; ⁸ Pearson $\chi^2 = 0.075$; df=1; ⁹ Pearson $\chi^2 = 0.100$; df=1; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт; [‡] испитаници со предиабетес * испитаници со дијабетес мелитус тип 2; * испитаници со интолеранција на глюкоза.

Честотата на метаболно нездравата обезност се движи меѓу 100% и 23.6% и утврдена статистички значајна разлика помеѓу испитаниците со и без метаболен синдром ($p=0.000$). Фреквенцијата на нигричната акантоза кај испитаниците со метаболен синдром изнесува 51.4%, додека кај испитаниците без метаболен синдром изнесува 42.7% и истата се толкува како статистички незначајна. Појавата на стрии е нешто почеста кај испитаниците без метаболен синдром (25.8%), наспроти (17.1%) кај испитаниците со метаболен синдром, но и оваа разлика се утврди дека е статистички незначајна. Аланин аминотрасферазата има абнормални вредности кај 56.7% испитаници со метаболен синдром, а кај 44.4% испитаници без метаболен синдром, а разликата статистички е несигнификантна. Аспартат аминотрасферазата има абнормални вредности кај 13.3% испитаници со метаболен синдром, а кај 4.9% испитаници без метаболен синдром, а разликата е статистички незначајна. Процентот на испитаници со абнормални вредности на вкупниот холестерол кај испитаниците со метаболен синдром е 5.6%, а кај испитаниците без метаболен синдром 1.6%, а разликата е статистички сигнификантна ($p=0.002$) (графикон 20). Фреквенцијата на абнормалните вредности на триглицеридите е почесто застапена кај испитаниците со метаболен синдром, во споредба со испитаниците без метаболен синдром, а таа разлика утврдено е дека статистички значајна ($p=0.000$) (графикон 20). Абнормални вредности на гликемијата на гладно беа почести кај испитаниците со метаболен синдром 2.9%, наспроти 1.1% кај оние испитаници без метаболен синдром, а оваа разлика не е статистички значајна. Нарушената толеранција на глукоза изнесува 2.9% кај испитаниците со метаболен синдром, додека кај испитаниците без метаболен синдром овој процент изнесува 2.2%. Ваквата разлика беше утврдено дека е статистички незначајна.

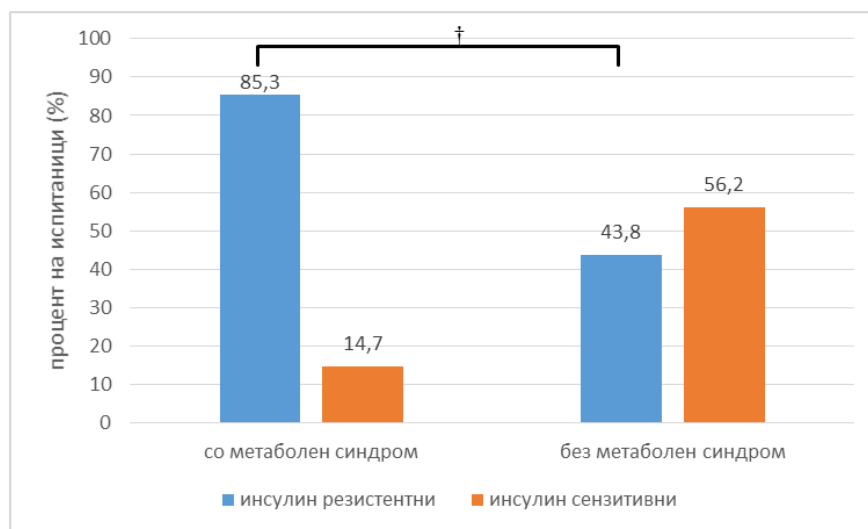
Фреквенцијата на абнормални вредности на инсулинемија на гладно и постпрандијална инсулинемија кај испитаниците со метаболен синдром изнесува 100% и 67.6%, соодветно, а кај испитаниците без метаболен синдром е забележана кај 49.4% и 47.7%, респективно. Статичката разлика е сигнификантна за двата параметри, и тоа за инсулинемијата на гладно ($p=0.000$) и за постпрандијалната инсулинемија ($p=0.048$). Инсулинската резистенција е статистички значајно почеста ($p=0.000$) кај испитаниците со метаболен синдром (85.3%), наспроти испитаниците без метаболен синдром каде изнесува 43.8%. Од параметрите на глукозната регулација при OGTT, доцното време на достигнување на максимална вредност на гликемија беше застапено со 40%, вредностите на едночасовната гликемија >8.61 mmol/L застапени со 20%, монофазниот образец на гликемичната крива застапен со 48.6 % кај испитаниците со метаболен синдром, додека кај 42.7%, 7.9% и 46.1% кај испитаниците без метаболен синдром. Статистички значајна разлика не беше утврдена. Вредности на тиреостимулирачкиот хормон повисоки од 4.5 uIU/L се забележуваат кај 21.2% од испитаниците со метаболен синдром компарирано со испитаниците без метаболен синдром каде фреквенцијата изнесува 18.6%, а разликата не е статистички значајна.

Од анализата на табелата се согледува дека инсулинската резистенција, вкупниот холестерол, триглицеридите, инсулинемијата на гладно и постпрандијалната инсулинемија се статистички сигнификантно повеќе застапени кај испитаниците кај кои е утврдено присуство на метаболниот синдром. Разликите во фреквенцијата на останатите параметри помеѓу овие две групи е статистички несигнификантно ($p>0.05$).



Графикон 20. Фреквенција на вкупниот холестерол (ТС), како и триглицеридите на гладно (ТГ) помеѓу испитаниците според присуството на метаболниот синдром; † $p<0.05$.

Инсулинската резистенција кај испитаниците со метаболен синдром се среќава дури кај 85.3% од случаите, додека кај оние без метаболен синдром таа е застапена со 43.8%, што претставува статистички значаен податок ($p=0.000$). Овие резултати се прикажани на графиконот 21.



Графикон 21. Фреквенција на инсулинската резистенција помеѓу испитаниците според присуството на метаболниот синдром; † $p<0.05$.

Табела 51 го прикажува ризикот за покачени вредности за триглицеридите на гладно и инсулинемијата на гладно, како и појавата на инсулинска резистенција помеѓу испитаниците со метаболен синдром во споредба со испитаниците кај кои тој не е детектиран. Имено, кај оние испитаници кои имаат метаболен синдром, ризикот за појава на покачени вредности на инсулинемија на гладно е поголем за 70.55 пати, а ризикот за појава инсулинска резистенција е поголем за 7.44 пати компарирано со испитаниците без метаболен синдром.

Табела 51. Ризик за појава на покачени вредности за триглицериди на гладно, инсулинемијата на гладно и појава на инсулинска резистенција според присуството на метаболен синдром.

Варијабла	χ^2	p-вредност	Odds ratio (95% Confidence Interval)
MC (+) vs. MC (-)			
MC (+)			
↑триглицериди	60.032	0.000	45.31 (13.70-149.82)
↑ инсулинемија на гладно	27.109	0.000	70.55 (4.20-1186.33)
↑НОМА-IR	17.118	0.000	7.44 (2.64-20.98)

4.12 Евалуација на метаболниот профил во зависност од статусот на метаболното здравје

Испитаниците вклучени во оваа студија беа групирани и според стаусот на метаболното здравје. Така, тие беа поделени во две групи и тоа, на испитаници со метаболно здрава безност и испитаници со метаболно нездрава безност. Добиените резултати од спроведената статистичка анализа табеларно се прикажани на табела 52.

Од неа се согледува дека испитаниците со метаболно нездрава безност имаат понеповолен метаболен профил. Статистички значајни разлики се забележуваат во вредностите на вкупниот холестерол ($p=0.000$), триглицеридите на гладно ($p=0.000$) како и гликемијата на гладно ($p=0.004$). Овие параметри беа користени за класифицирање на испитаниците на испитаници со метаболно здрава и испитаници со метаболно нездрава безност, поради што и очекувано е овие вредности да се следат како статистички значајно повисоки. Она што е за назначување е индексот за инсулинска резистенција НОМА-IR, кој, исто така, бележи значајно ($p=0.006$) повисоки вредности помеѓу испитаниците со метаболно нездравата форма на безност со вредности од 4.72 ± 0.46 , додека кај испитаниците со метаболно здрава форма на безноста се следат вредности од 3.36 ± 0.18 . Од резултатите се согледува дека квантитативниот индекс за проценка на инсулинска резистенција е значајно ($p=0.01$) понизок кај испитаниците калсифицирани во групата на испитаници со нездрава форма на безност, што оди во прилог на претходно споменатиот податок. Површината под кривата на гликемија при OGTT забележува повисоки вредности кај испитаниците со метаболно нездрава безност со вредност која граничи со статистичката значајност ($p=0.05$).

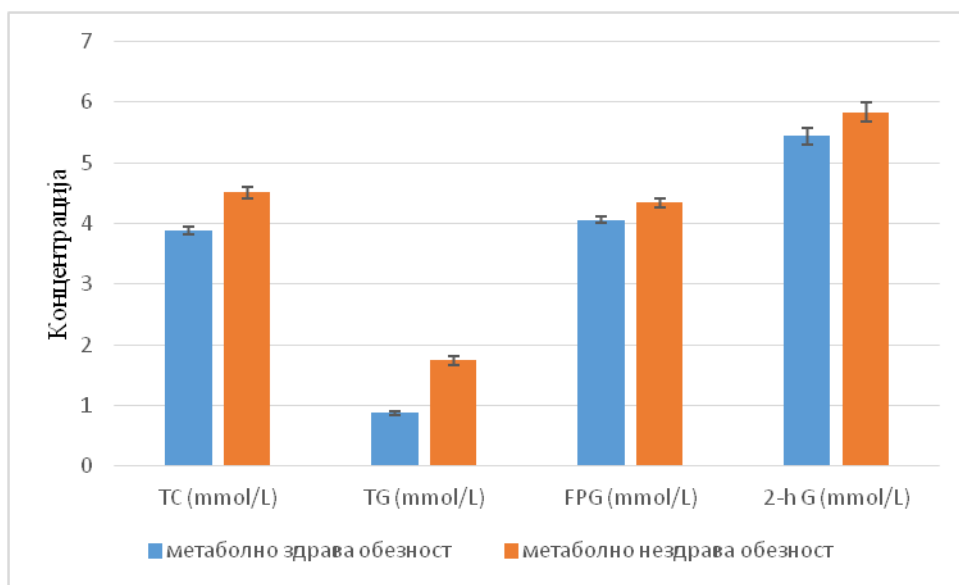
Индексот на телесна маса има вредност $32.38\pm 4.99 \text{ kg/m}^2$ кај испитаниците со метаболно нездрава безност, и истата е повисока од онаа кај испитаниците со метаболно здрава безност која има вредност $32.18\pm 5.23 \text{ kg/m}^2$, но оваа разлика не покажува статистичка сигнификантност ($p=0.60$). Концентрацијата на аланин аминотрансферазата исто така е повисока кај испитаниците со метаболно нездрава безност ($31.59\pm 2.76 \text{ U/L}$) компарирано со испитаниците со метаболно здрава безност ($29.16\pm 2.20 \text{ U/L}$). Ваквата разлика помеѓу групите не беше потврдена како статистички сигнификантна ($p=0.67$). Слично, и вредностите за аспартат аминотрансферазата, иако повисоки помеѓу испитаниците со метаболно нездрава безност ($24.85\pm 1.51 \text{ U/L}$), споредено со оние со метаболно здрава безност ($23.44\pm 1.07 \text{ U/L}$) не се статистички сигнификантни ($p=0.99$). Вредностите за концентрацијата на двочасовната глукоза при OGTT се повисоки кај децата и адолесцентите со метаболно нездрава безност ($5.84\pm 0.16 \text{ mmol/L}$), но сепак незначајно ($p=0.08$) кога истите се споредуваат со оние со здрава форма на безност ($5.44\pm 0.13 \text{ mmol/L}$). Споредбата на вредностите на инсулинемијата на гладно и постпрандијалната инсулинемија помеѓу испитаниците со здрава и нездрава форма на безност не достигнува вредност на статистичка значајност ($p>0.05$). Слично на ова, разликите во вредностите на концентрацијата на тироксинот и тиреостимулирачкиот хормон не бележат статистички значајна разлика помеѓу двете испитувани групи ($p>0.05$).

Табела 52. Антропометриски и метаболни параметри кај децата и адолесценти учесници во студијата според статусот на метаболното здравје.

Варијабла	N	МЕТАБОЛНО ЗДРАВА ОБЕЗНОСТ			МЕТАБОЛНО НЕЗДРАВА ОБЕЗНОСТ			p-вредност
		n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	
BMI (kg/m ²)	164	87	32.18 ± 5.23 (0.56)	31.24 (22.78-52.16)	77	32.38 ± 4.99 (0.57)	31.85 (20.54-46.88)	0.60
ALT (U/L)	137	73	29.16 ± 18.84 (2.20)	24.00 (0.77-103.00)	64	31.59 ± 22.08 (2.76)	23.00 (10.00-118.00)	0.67
AST (U/L)	139	73	23.44 ± 9.10 (1.07)	22.00 (3.95-58.00)	66	24.85 ± 12.28 (1.51)	20.50 (7.00-93.00)	0.99
TC (mmol/L)	164	87	3.88 ± 0.60 (0.06)	3.80 (2.35-5.10)	77	4.51 ± 0.84 (0.10)	4.48 (2.56-7.50)	0.000
TG (mmol/L)	164	87	0.88 ± 0.23 (0.03)	0.90 (0.40-1.24)	77	1.74 ± 0.68 (0.08)	1.63 (0.69-5.83)	0.000
FPG (mmol/L)	164	87	4.06 ± 0.46 (0.05)	4.00 (2.30-5.30)	77	4.34 ± 0.62 (0.07)	4.20 (3.10-6.50)	0.004
2-h G (mmol/L)	156	85	5.44 ± 1.20 (0.13)	5.40 (2.80-9.70)	71	5.84 ± 1.36 (0.16)	5.90 (3.70-12.80)	0.08
FI (uIU/mL)	127	70	18.34 ± 8.33 (1.00)	16.45 (5.50-46.80)	57	24.80 ± 17.48 (2.32)	19.90 (2.30-126.00)	0.11
PpI (uIU/mL)	126	67	93.90 ± 68.36 (8.35)	69.10 (9.53-300.00)	59	110.68 ± 75.85 (9.88)	99.20 (2.00-300.00)	0.08
HOMA-IR индекс	127	70	3.36 ± 1.53 (0.18)	3.02 (0.90-8.13)	57	4.72 ± 3.49 (0.46)	3.61 (0.47-25.14)	0.006
QUICKI	127	70	0.33 ± 0.02 (0.003)	0.32 (0.28-0.39)	57	0.32 ± 0.03 (0.004)	0.32 (0.25-0.44)	0.01
AUC 120 h*mg*dL	156	85	224.83 ± 37.42 (4.06)	217.94 (122.06-315.81)	71	238.58 ± 48.58 (5.76)	231.10 (134.22-498.90)	0.05
T4 (ug/dL)	117	61	7.43 ± 4.45 (0.57)	8.40 (0.93-17.00)	56	7.18 ± 3.85 (0.51)	8.30 (1.02-13.60)	0.82
TSH (uIU/L)	117	61	3.69 ± 4.14 (0.53)	2.99 (0.00-33.30)	56	3.30 ± 1.61 (0.22)	2.95 (0.67-10.30)	0.85

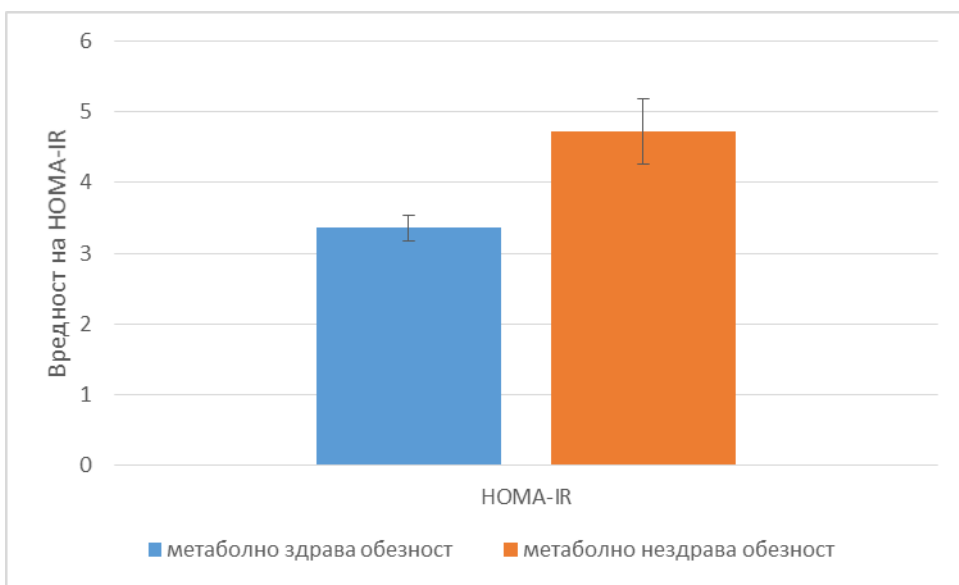
Податоците се претставени како средна вредност (СВ) ± стандардна девијација (СД) и ± стандардна грешка (СГ), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност); статистичката анализа за споредба на податоците помеѓу групите е направена со помош на Mann-Whitney U тестот; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

Графиконот 22 покажува дека просечните вредности на вкупниот холестерол, триглицеридите на гладно, гликемијата на гладно како и двочасовната гликемија при OGTT се повисоки кај испитаниците со метаболно нездрава безност.



Графикон 22. Просечни вредности на вкупниот холестерол (TC), триглицеридите на гладно (TG), гликемијата на гладно (FPG) како и двочасовната гликемија при OGTT (2-h G) помеѓу испитаниците според статусот на метаболното здравје.

Во поглед на инсулинската резистенција, значајно повисоки просечни вредности на HOMA-IR индексот се среќаваат кај испитаниците со метаболно нездрава безност (графикон 23).



Графикон 23. Просечни вредности на HOMA-IR индексот помеѓу испитаниците според статусот на метаболното здравје.

На табела 53 се прикажани резултатите за разликите во дистрибуцијата на честотата на абнормалните вредности за испитуваните параметри помеѓу испитаниците кај испитаниците класифицирани во групата на метаболно здрава и метаболно нездрава обезност.

Табела 53. Дистрибуција на абнормалните вредности на метаболните параметри помеѓу испитаниците според статусот на метаболното здравје.

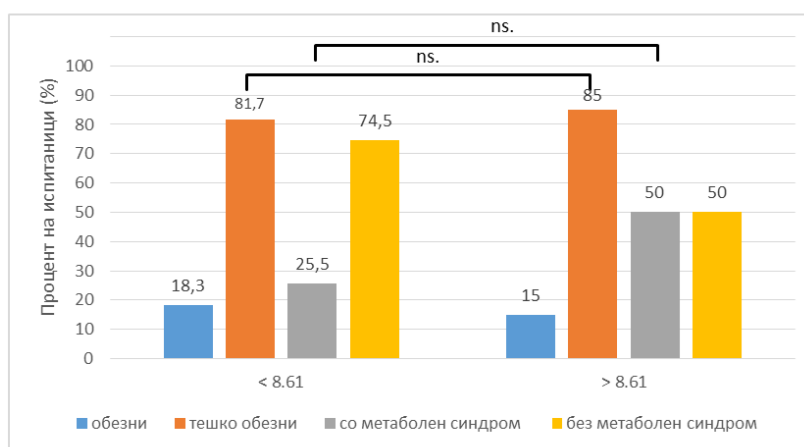
Варијабла (мерна вредност)	Вкупен број на испитаници	МЕТАБОЛНО ЗДРАВА ОБЕЗНОСТ		МЕТАБОЛНО НЕЗДРАВА ОБЕЗНОСТ		p-вредност
		n	n (%)	n	n (%)	
Степен на обезност (обезност vs. тешка обезност)	164	87	64 (83.1)	77	72 (82.8)	0.95 ¹
Категорија на обезност	164					0.86 ²
I		87	15 (17.2)	77	13 (16.9)	
II			36 (41.4)		35 (45.5)	
III			36 (41.4)		29 (37.7)	
Метаболен синдром	124	68	0 (0.0)	56	35 (62.5)	0.00 [†]
Нигрична акантоза	164	87	32 (36.8)	77	27 (35.1)	0.82 ³
Стрии	164	87	16 (18.4)	77	16 (20.8)	0.70 ⁴
ALT (U/L)	137	73	35 (47.9)	64	31 (48.4)	0.95 ⁵
AST (U/L)	139	73	4 (5.5)	66	5 (7.6)	0.74 [†]
TC (mmol/L)	164	87	0 (0.0)	77	16 (20.8)	0.000 [†]
TG (mmol/L)	164	87	4 (4.6)	77	57 (74.0)	0.000 [†]
FPG (mmol/L)	164	87	0 (0.0)	77	6 (7.8) [‡]	0.01 [†]
2-h G (mmol/L)	156	85	2 (2.4)*	71	3 (4.2)*	0.66 [†]
FI (uIU/mL)	127	70	39 (55.7)	57	41 (71.9)	0.06 ⁶
PpI (uIU/mL)	126	67	32 (47.8)	59	37 (62.7)	0.09 ⁷
HOMA-IR	127	70	33 (47.1)	57	38 (66.7)	0.03 ⁸
Време на достигнување гликемичен пик при OGTT (>30 min)	156	85	35 (41.2)	71	28 (39.4)	0.83 ⁹
1-h G (mmol/L)	156	85	9 (10.6)	71	9 (12.7)	0.68 ¹⁰
Морфологија на гликемична крива (монофазна)	155	84	38 (45.2)	71	32 (45.1)	0.96 ¹¹
TSH (uIU/L)	117	61	12 (21.4)	56	13 (21.3)	0.99 ¹²

¹Pearson $\chi^2 = 0.004$; df=1; ² Pearson $\chi^2 = 0.302$; df=2; ³ Pearson $\chi^2 = 0.052$; df=1; ⁴ Pearson $\chi^2 = 0.148$; df=1; ⁵ Pearson $\chi^2 = 0.003$; df=1; ⁶ Pearson $\chi^2 = 3.544$; df=1; ⁷ Pearson $\chi^2 = 2.831$; df=1; ⁸ Pearson $\chi^2 = 4.858$; df=1; ⁹ Pearson $\chi^2 = 0.049$; df=1; ¹⁰ Pearson $\chi^2 = 0.165$; df=1; ¹¹ Pearson $\chi^2 = 0.324$; df=3; ¹² Pearson $\chi^2 = 0.000$; df=1; [†] Fisher exact test; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт; [‡] испитаници со преддијабетес; * испитаници со интолеранција на глукоза; * 2 (2.8%), интолеранција на глукоза и 1 (1.4%), дијабетес мелитус тип 2.

Од табелата може да се забележи дека кај ниту еден од испитаниците со метаболно здрава обезност не беше детектиран метаболниот синдром, што претставува логичен податок бидејќи сите испитаници со барем еден абнормален метаболен параметар беа класифицирани во оваа група (p=0.00). Метаболниот синдром не беше детектиран кај сите испитаници со метаболно нездрава обезност (62.5%).

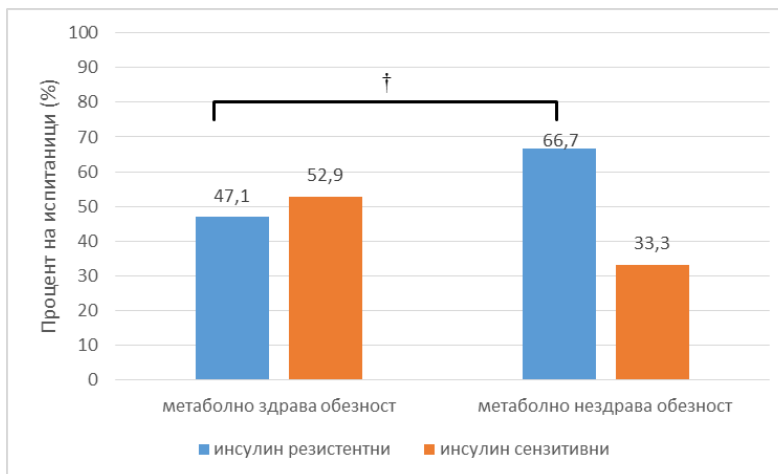
Слично, како и кај разликите во просечните вредности за одредени метаболни параметри на метаболниот профил на испитаниците, се согледува дека фреквенцијата на абнормалните вредности на вкупниот холестерол, триглицеридите на гладно ($p=0.000$) и гликемијата на гладно ($p=0.01$), кај испитаниците со метаболно нездрава обезност е статистички значајно повисока. Инсулинската резистенција е статистички значајно ($p=0.03$) почеста кај испитаниците со метаболно нездрава обезност. Кај останатите метаболни параметри може да се забележи дека фреквенцијата на абнормалните вредности иако се повисоки кај испитаниците со метаболно нездрава обезност, оваа разлика во дистрибуцијата не беше статистички сигнификантна ($p>0.05$).

Графичкиот приказ (графикон 24) покажува дека кај испитаниците со нездрава обезност почесто се застапени абнормалните вредности на вкупниот холестерол и триглицеридите на гладно.



Графикон 24. Фреквенција на вкупен холестерол (ТС), триглицериди на гладно (TG), помеѓу испитаниците според статусот на метаболното здравје; ns, $p>0.05$.

Графиконот 25 покажува дека инсулинската резистенција е статистички значајно почеста кај испитаниците со метаболно нездрава обезност.



Графикон 25. Фреквенција на инсулинската резистенција помеѓу испитаниците според статусот на метаболното здравје; $\dagger p<0.05$.

4.13 Евалуација на метаболниот профил преку примена на различни параметри на гликозниот метаболизам при оралниот тест на глюкозна толеранција

Во продолжение се презентирани сумираните податоци за разликите во метаболниот профил помеѓу групите формирани со употреба на класификациони критериуми согласно параметрите на гликозниот метаболизам. Всушност во продолжение е направена анализа на метаболниот профил во однос на просечните вредности, како во дистрибуцијата на абнормалните метаболни параметри, така и во застапеноста на различните категории како што се: степенот и категоријата на обезност, присуството на метаболниот синдром, нигричната акантоза, присуството на стрии и инсулинската резистенција помеѓу испитаниците класифицирани според морфологијата на гликозната крива при OGTT тестот (табела 54, 55, 56, 57), времето потребно за достигнување на максимална вредност на гликемијата при OGTT (табела 57, 58), како и според вредноста на едночасовната гликемија при OGTT (табела 59, 60). Од вкупниот број на испитаници, 173, кај кои имаше вредности за оралниот тест на глюкозна толеранција, двајца испитаници беа исклучени од статистичката анализа поради тоа што беше забележан конинуиран пораст на вредностите на гликемијата до 120. минута по оптоварувањето со глюкоза при OGTT. Во групата со неклассифициран облик на гликемичната крива беа групирани испитаниците кои не ги задоволуваа однапред дефинираните критериуми за одредување на морфологијата на гликемичната крива.

4.13.1 Морфологија на кривата на гликемијата при OGTT

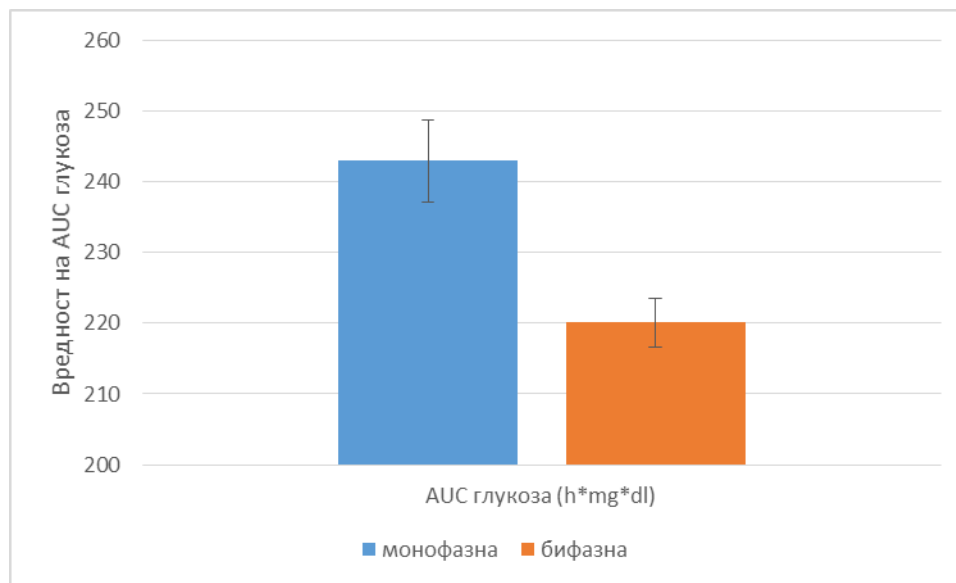
Најпрво, на табела 54 се прикажани резултатите кои се добиени од статистичката анализа споредувајќи ги вредностите на индексот на телесна маса и останатите метаболни параметри помеѓу четирите групи на испитаници во зависност од морфологијата на гликемичната крива при OGTT. Испитаниците се класифицирани во четири групи на испитаници: со монофазен, бифазен, трифазен и неклассифициран облик на кривата на гликемијата при OGTT. Од прикажаните резултати се согледува дека статистички сигнификантна разлика не се бележи ($p > 0.05$), помеѓу четирите анализирани групи во однос на вредностите за индексот на телесна маса, аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, вкупен холестерол, триглицериди, гликемија на гладно, инсулинемија на гладно, постпрандијална инсулинемија, HOMA-IR индексот, квантитативниот индекс за проверка на инсулинската сензитивност и тиреостимулирачкиот хормон. Post-hoc анализата со помош на Mann-Whitney U тестот за разликите помеѓу монофазната и бифазната, монофазната и трифазната, монофазната и неклассифицираната, бифазната и трифазната, бифазната и неклассифицираната, како и трифазната и неклассифицираната, повторно не укажа на сигнификантни разлики во горенаведените параметри. Забележано е дека вредноста на двочасовната гликемија при OGTT ($p = 0.008$), како и онаа на AUC на глюкозата ($p = 0.003$) значајно се разликуваат помеѓу групите. Поконкретно, се констатира дека вредностите на двочасовната гликемија два часа по OGTT е значајно ($p < 0.05$) повисока во групата на испитаници со бифазна морфологија наспроти онаа во групата со монофазна и трифазна. Се забележува дека површината под гликемичната крива при OGTT (AUC) е значајно ($p = 0.05$) повисока кај монофазната наспроти онаа во групите со бифазна и трифазна морфологија.

Табела 54. Антропометриски и метаболни параметри кај децата и адолесцентите учесници во студијата според морфологијата на кривата на гликемија при OGTT користејќи полихотомна класификација.

Варијабла	N	МОНОФАЗНА			БИФАЗНА			ТРИФАЗНА			НЕКЛАСИФИЦИРАНА			p-вредност
		n	CB ± C/D (±CG)	Медијана (мин. – макс.)	n	CB ± C/D (±CG)	Медијана (мин. – макс.)	n	CB ± C/D (±CG)	Медијана (мин. – макс.)	n	CB ± C/D (±CG)	Медијана (мин. – макс.)	
BMI (kg/m ²)	171	75	31.68±4.91 (0.57)	31.05 (20.54-46.88)	28	31.94±4.65 (0.88)	31.14 (24.42-45.44)	45	32.26±6.17 (0.92)	31.64 (22.78-52.16)	23	33.61±3.57 (0.74)	33.46 (24.09-39.13)	0.17
ALT (U/L)	142	64	28.44±19.06 (2.38)	22.50 (0.97-93.00)	21	37.27±30.75 (6.71)	24.00 (0.77-118.00)	36	27.72±16.23 (2.70)	22.00 (4.83-69.00)	21	31.24±18.63 (4.06)	22.00 (12.00-82.00)	0.59
AST (U/L)	143	65	23.29±10.80 (1.34)	20.00 (4.60-76.00)	21	28.81±19.00 (4.18)	22.00 (3.95-93.00)	36	23.00±7.32 (1.22)	21.00 (8.89-40.00)	21	23.76±8.84 (1.93)	20.00 (10.00-42.00)	0.61
TC (mmol/L)	156	70	4.29±0.89 (0.11)	4.30 (2.81-7.50)	24	3.99±0.63 (0.13)	3.99 (2.88-5.66)	40	4.00±0.68 (0.11)	3.97 (2.35-5.30)	22	4.24±0.67 (0.14)	4.33 (3.34-5.67)	0.34
TG (mmol/L)	156	71	1.26±0.60 (0.07)	1.12 (0.45-3.12)	24	1.38±0.61 (0.13)	1.14 (0.70-2.84)	39	1.16±0.46 (0.07)	1.10 (0.40-2.09)	22	1.40±1.06 (0.23)	1.21 (0.45-5.83)	0.74
FPG (mmol/L)	172	75	4.14±0.50 (0.06)	4.20 (3.10-4.50)	28	4.05±0.39 (0.07)	4.10 (3.30-4.80)	45	4.17±0.43 (0.06)	4.10 (2.00-3.30)	23	4.15±0.76 (0.16)	4.00 (2.30-6.20)	0.78
2-h G (mmol/L) †‡	171	75	5.52±1.42 (0.16)	5.50 (2.80-12.80)	28	6.12±0.90 (0.17)	6.20 (3.50-7.40)	45	5.38±1.04 (0.16)	5.20 (4.20-3.10)	23	5.70±1.03 (0.21)	5.80 (3.70-7.80)	0.008 †‡
FI (uIU/mL)	137	62	18.46±8.31 (1.06)	17.15 (2.30-46.80)	21	27.02±24.98 (5.45)	22.10 (5.50-126.00)	38	20.91±11.83 (1.92)	17.35 (4.40-51.70)	14	22.09±10.04 (2.68)	21.10 (11.00-41.90)	0.41
PpI (uIU/mL)	137	61	94.74±80.26 (10.28)	72.80 (2.00-300.00)	21	126.53±76.31 (16.65)	111.00 (38.50-300.00)	39	92.33±60.03 (9.61)	75.80 (8.70-300.00)	15	109.54±63.80 (16.47)	108.00 (39.00-300.00)	0.11
HOMA-IR индекс	137	62	3.39±1.63 (0.21)	3.07 (0.47-9.80)	21	5.06±5.01 (1.09)	4.03 (0.90-25.14)	38	3.90±2.23 (0.36)	3.20 (0.73-9.83)	14	4.08±1.91 (0.51)	4.02 (1.93-8.66)	0.34
QUICKI	137	62	0.33±0.03 (0.003)	0.32 (0.28-0.44)	21	0.31±0.03 (0.006)	0.31 (0.25-0.39)	38	0.32±0.03 (0.004)	0.32 (0.28-0.40)	14	0.32±0.02 (0.006)	0.31 (0.28-0.35)	0.39
AUC 120 h*mg*dL ^{†‡}	171	75	242.89±49.98 (5.77)	239.61 (134.22-498.90)	28	211.50±26.77 (5.06)	211.68 (130.61-275.64)	45	225.42±29.42 (4.39)	226.82 (172.00-315.81)	23	222.97±38.02 (7.93)	229.25 (122.06-286.22)	0.003 †‡
TSH (uIU/L)	126	55	2.97±1.58 (0.21)	2.65 (0.00-7.52)	17	3.33±1.09 (0.26)	3.24 (1.81-5.24)	39	3.30±1.40 (0.22)	3.17 (0.67-6.50)	15	3.93±2.39 (0.62)	3.27 (1.02-10.30)	0.28

Податоците се претставени како средна вредност (CB) ± стандардна девијација (CD) и ± стандардна грешка (CG), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност); прикажаните вредности се добиени преку примена на непараметарскиот Kruskal Wallis тест; статистичката анализа за споредба на податоците во post-hoc анализата помеѓу две групи е направена со помош на непараметарскиот Mann-Whitney U тест; †монофазна vs. бифазна, p<0.05; ‡монофазна vs. трифазна, p<0.05; †бифазна vs. трифазна, p<0.05; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

На графиконот 26 се забележува значајната разлика во вредноста на површината под кривата (AUC) на гликемијата помеѓу испитаниците со монофазна и бифазна морфологија при класификација на испитаниците во 4 групи (монофазна, бифазна, трифазна и неклассифицирана). Вредностите на AUC на гликемијата при OGTT се значајно повисоки помеѓу испитаниците со монофазен облик на гликемична крива ($p < 0.05$).



Графикон 26. Вредност на површина под кривата (AUC) на гликемијата при OGTT помеѓу испитаниците во зависност од морфологијата на гликемичната крива (монофазна vs. бифазна).

При анализата на овие податоци треба да се има во предвид дека во групата на испитаници со бифазна морфологија има мал број на испитаници, како и фактот, дека во зависност од применетите критериуми од консултираната литература, оние со трифазна морфологија би припаѓале на групата со бифазна морфологија. Поради тоа направена е стратификација и анализа на испитаниците во три групи и тоа на испитаници со монофазна, бифазна и неklasифицирана морфологија на гликемичната крива при OGTT. Оваа анализа е прикажана на табела 55. Статистичка сигнификантност ($p=0.004$) беше утврдена во вредностите на површината под гликемичната крива (AUC) при OGTT помеѓу испитаниците со монофазна, бифазна и неklasифицирана морфологија на кривата. Имено, дополнителните анализи утврдија дека оваа разлика се однесува во насока на значајно ($p<0.05$) повисоки вредности за површината под гликемичната крива при OGTT (AUC) кај испитаниците со монофазна наспроти бифазна морфологија на кривата. Статистичка сигнификантност не беше утврдена ($p>0.05$) помеѓу монофазната и неklasифицираната морфологија, како и ниту помеѓу бифазната и неklasифицираната морфологија на кривата.

Од резултатите се согледува дека кај испитаниците со монофазна морфологија на гликемичната крива вредностите на индексот на телесна маса изнесуваат $31.68\pm 0.57 \text{ kg/m}^2$, на аланин аминотрансферазата $28.44\pm 2.38 \text{ U/L}$, на аспартат аминотрансферазата $23.29\pm 1.34 \text{ U/L}$, на вкупниот холестерол $4.29\pm 0.11 \text{ mmol/L}$, на триглицеридите на гладно $1.26\pm 0.07 \text{ mmol/L}$, на гликемијата на гладно $4.14\pm 0.06 \text{ mmol/L}$, на двочасовната гликемија при OGTT $5.52\pm 0.16 \text{ mmol/L}$, на инсулинемијата на гладно $18.46\pm 1.06 \text{ uIU/mL}$, на постпрандијалната инсулинемија $94.74\pm 10.28 \text{ uIU/mL}$.

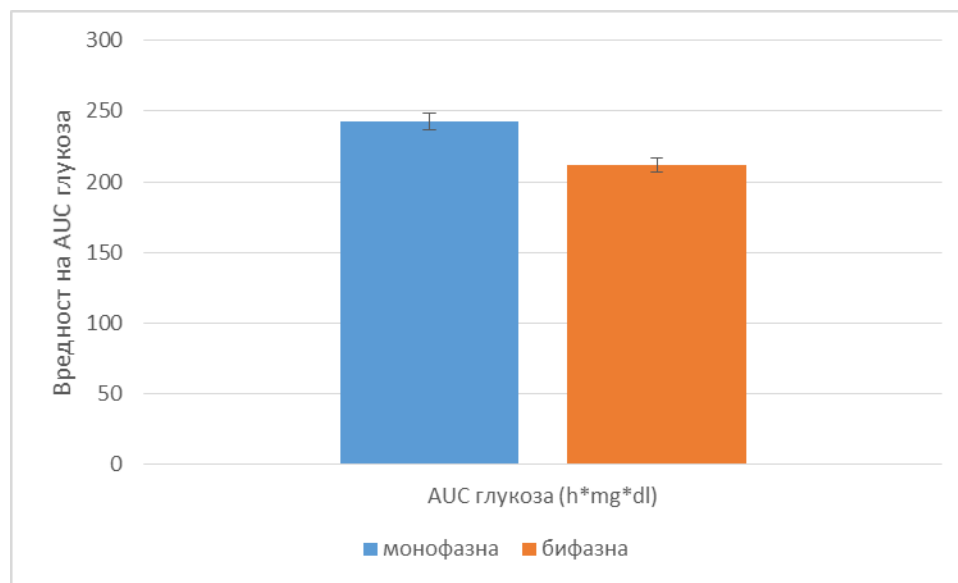
Понатаму, на индексот на инсулинската резистенција (HOMA-IR) 3.39 ± 0.21 , на квантитативниот индекс за проверка на инсулинската сензитивност 0.33 ± 0.003 , на тиреостимулачкиот хормон $2.97\pm 0.21 \text{ uIU/L}$. Кај испитаниците со бифазна морфологија на гликемичната крива вредностите на индексот на телесна маса $32.14\pm 0.66 \text{ kg/m}^2$, на аланин аминотрансферазата $31.24\pm 3.03 \text{ U/L}$, на аспартат аминотрансферазата $25.14\pm 1.73 \text{ U/L}$, на вкупниот холестерол $4.00\pm 0.08 \text{ mmol/L}$, на триглицеридите на гладно $1.25\pm 0.07 \text{ mmol/L}$, на гликемијата на гладно $4.12\pm 0.05 \text{ mmol/L}$, на двочасовната гликемија при OGTT $5.66\pm 0.12 \text{ mmol/L}$, на инсулинемијата на гладно $23.10\pm 2.30 \text{ uIU/mL}$, на постпрандијалната инсулинемија изнесуваат $104.30\pm 8.72 \text{ uIU/mL}$, на индексот на инсулинската резистенција (HOMA-IR) 4.31 ± 0.45 , на квантитативниот индекс за проверка на инсулинската сензитивност 4.31 ± 0.45 , на тиреостимулачкиот хормон $3.31\pm 0.17 \text{ uIU/L}$. Кај испитаниците со неklasифицирана морфологија на гликемичната крива вредностите на индексот на телесна маса $33.61\pm 0.74 \text{ kg/m}^2$, на аланин аминотрансферазата $31.24\pm 4.06 \text{ U/L}$, на аспартат аминотрансферазата $23.76\pm 1.93 \text{ U/L}$, на вкупниот холестерол $4.24\pm 0.14 \text{ mmol/L}$, на триглицеридите на гладно $1.40\pm 0.23 \text{ mmol/L}$, на гликемијата на гладно $4.15\pm 0.16 \text{ mmol/L}$, на двочасовната гликемија при OGTT $5.70\pm 0.21 \text{ mmol/L}$, на инсулинемијата на гладно $22.09\pm 2.68 \text{ uIU/mL}$, на постпрандијалната инсулинемија $109.54\pm 16.47 \text{ uIU/mL}$, на индексот на инсулинската резистенција (HOMA-IR) 4.08 ± 0.51 , на квантитативниот индекс за проверка на инсулинската сензитивност 0.32 ± 0.006 , на тиреостимулачкиот хормон $3.93\pm 0.62 \text{ uIU/L}$. Статистичката анализа помеѓу овие горенаведени параметри укажа на несигнификантни разлики ($p>0.05$) во метаболниот профил, како и во некои од параметрите кои укажуваат на глукорегулацијата помеѓу испитаниците со монофазна и бифазна морфологија.

Табела 55. Антропометриски и метаболни параметри кај децата и адолесцентите учесници во студијата според морфологијата на кривата на гликемија при OGTT користејќи трихотомна класификација.

Варијабла	N	МОНОФАЗНА			БИФАЗНА			НЕКЛАСИФИЦИРАНА				p-вредност
		n	CB ± CD (±CG)	Медијана (мин. – макс.)	n	CB ± CD (±CG)	Медијана (мин. – макс.)	n	n	CB ± CD (±CG)	Медијана (мин. – макс.)	
BMI (kg/m ²) ‡	171	75	31.68±4.91 (0.57)	31.05 (20.54-46.88)	73	32.14±5.60 (0.66)	31.25 (22.78-52.16)	45	23	33.61±3.57 (0.74)	33.46 (24.09-39.13)	0.08
ALT (U/L)	142	64	28.44±19.06 (2.38)	22.50 (0.97-93.00)	57	31.24±22.89 (3.03)	24.00 (0.77-118.00)	36	21	31.24±18.63 (4.06)	22.00 (12.00-82.00)	0.64
AST (U/L)	143	65	23.29±10.80 (1.34)	20.00 (4.60-76.00)	57	25.14±13.06 (1.73)	22.00 (3.95-93.00)	36	21	23.76±8.84 (1.93)	20.00 (10.00-42.00)	0.59
TC (mmol/L)	156	70	4.29±0.89 (0.11)	4.30 (2.81-7.50)	64	4.00±0.66 (0.08)	4.00 (2.35-5.66)	40	22	4.24±0.67 (0.14)	4.33 (3.34-5.67)	0.20
TG (mmol/L)	156	71	1.26±0.60 (0.07)	1.12 (0.45-)3.12	63	1.25±0.53 (0.07)	1.12 (0.40-2.84)	39	22	1.40±1.06 (0.23)	1.21 (0.45-5.83)	0.96
FPG (mmol/L)	172	75	4.14±0.50 (0.06)	4.20 (3.10-4.50)	73	4.12±0.42 (0.05)	4.10 (3.30-5.30)	45	23	4.15±0.76 (0.16)	4.00 (2.30-6.20)	0.89
2-h G (mmol/L)	171	75	5.52±1.42 (0.16)	5.50 (2.80-12.80)	73	5.66±1.05 (0.12)	5.70 (3.10-7.40)	45	23	5.70±1.03 (0.21)	5.80 (3.70-7.80)	0.39
FI (uIU/mL)	137	62	18.46±8.31 (1.06)	17.15 (2.30-46.80)	59	23.10±17.70 (2.30)	18.90 (4.40-126.00)	38	14	22.09±10.04 (2.68)	21.10 (11.00-41.90)	0.37
PpI (uIU/mL)	137	61	94.74±80.26 (10.28)	72.80 (2.00-300.00)	60	104.30±67.57 (8.72)	81.55 (8.70-300.00)	39	15	109.54±63.80 (16.47)	108.00 (39.00-300.00)	0.18
HOMA-IR индекс	137	62	3.39±1.63 (0.21)	3.07 (0.47-9.80)	59	4.31±3.48 (0.45)	3.34 (0.73-25.14)	38	14	4.08±1.91 (0.51)	4.02 (1.93-8.66)	0.27
QUICKI	137	62	0.33±0.03 (0.003)	0.32 (0.28-0.44)	59	0.32±0.03 (0.004)	0.32 (0.25-0.40)	38	14	0.32±0.02 (0.006)	0.31 (0.28-0.35)	0.33
AUC 120 h*mg*dL [†]	171	75	242.89±49.98 (5.77)	239.61 (134.22-498.90)	73	220.08±29.05 (3.40)	216.37 (130.61-315.81)	45	23	222.97±38.02 (7.93)	229.25 (122.06-286.22)	0.004
TSH (uIU/L)	126	55	2.97±1.58 (0.21)	2.65 (0.00-7.52)	56	3.31±1.30 (0.17)	3.21 (0.67-6.50)	39	15	3.93±2.39 (0.62)	3.27 (1.02-10.30)	0.15

Податоците се претставени како средна вредност (CB) ± стандардна девијација (CD) и ± стандардна грешка (CG), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност); прикажаните вредности се добиени преку примена на непараметарскиот Kruskal Wallis тест; статистичката анализа за споредба на податоците во post-hoc анализата помеѓу две групи е направена со помош на непараметарскиот Mann-Whitney U тест; † монофазна vs. бифазна, p<0.05; ‡ монофазна vs. некласифицирана, p<0.05; § бифазна vs. некласифицирана, p<0.05; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

На графиконот 27 се забележува значајната разлика во вредноста на површината под кривата (AUC) на гликемијата помеѓу испитаниците со монофазна и бифазна морфологија при класификација на испитаниците во 3 категории според образецот на гликемичната крива (монофазна, бифазна, и неклассифицирана). Вредностите на AUC на гликемијата при OGTT се статистички сигнификантно повисоки помеѓу оние испитаниците кои се карактеризираат со монофазен облик на гликемична крива наспроти испитаниците кај кои е опишана бифазна морфологија на кривата ($p < 0.05$).



Графикон 27. Вредност на површина под кривата (AUC) на гликемијата при OGTT помеѓу испитаниците во зависност од морфологијата на гликемичната крива (монофазна vs. бифазна).

На табелата 56 прикажани се резултатите во кои може да се следи различната дистрибуција на фреквенцијата на испитуваните категории како што се: тешката обезност, различните категории на обезност, присуството на метаболниот синдром, присуството на метаболно нездравата обезност, присуството на нигричната акантоза и стриите, како и дистрибуцијата на фреквенцијата на абнормалните испитувани лабораториски параметри и индекси во контекст на морфологијата на кривата на гликемијата при OGTT. Следствено на претходно прикажаните резултати, овде се издвоени податоците единствено за монофазната, бифазната и трифазната морфологија, иако споредбата е направена во однос на сите 4 групи (монофазна, бифазна, трифазна и неклассифицирана).

Статистичка сигнификантност беше добиена во разликите во дистрибуцијата на честотата на застапеност на стриите ($p=0.02$), во времето потребно за постигнување на гликемичен пик (повеќе од 30 минути) и вредноста на едночасовната гликемија при OGTT (>8.61) помеѓу групите.

Табела 56. Дистрибуција на абнормалните вредности на метаболните параметри помеѓу испитаниците според морфологијата на кривата на гликемијата при OGTT користејќи полихотомна класификација.

Варијабла (мерна вредност)	Вкупен број на испитаници	МОНОФАЗНА		БИФАЗНА		ТРИФАЗНА		p-вредност
		n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	
Степен на обезност (обезност vs. тешка обезност)	148	75	63 (84.0)	28	24 (85.7)	45	34 (75.6)	0.46 [†]
Категорија на обезност	148							0.13 [†]
I		75	12 (16.0)	28	4 (14.3)	45	11 (24.4)	
II			40 (53.3)		9 (32.1)		22 (48.9)	
III			23 (30.7)		15 (53.6)		12 (26.7)	
Метаболен синдром	110	58	17 (29.3)	19	7 (36.8)	33	7 (21.2)	0.47 ¹
Метаболно здравје	133	70	32 (45.7)	24	10 (41.7)	39	18 (46.2)	0.93 ²
Нигрична акантоза	148	75	27 (36.0)	28	10 (35.7)	45	18 (40.0)	0.89 ³
Стрии ^{***}	148	75	21 (28.0)	28	1 (3.6)	45	11 (24.4)	0.02[†]
ALT (U/L)	121	64	29 (45.3)	21	12 (57.1)	36	15 (41.7)	0.52 ⁴
AST (U/L)	122	65	4 (6.2)	21	3 (14.3)	36	0 (0.0)	0.09 [†]
TC (mmol/L)	134	70	10 (14.3)	24	1 (4.2)	40	2 (5.0)	0.27 [†]
TG (mmol/L)	134	71	26 (36.6)	24	10 (41.7)	39	11 (28.2)	0.51 ⁵
FPG (mmol/L)	148	75	1 (1.3) [‡]	28	0 (0.0)	45	0 (0.0)	1.00 [†]
2-h G (mmol/L)	148	75	3 (4.0)*	28	0 (0.0)	45	0 (0.0)	0.30 [†]
FI (uIU/mL)	121	62	37 (59.7)	21	14 (66.7)	38	24 (63.2)	0.84 ⁶
PpI (uIU/mL)	121	61	29 (47.5)	21	13 (61.9)	39	21 (53.8)	0.51 ⁷
HOMA-IR	121	62	28 (45.2)	21	14 (66.7)	38	20 (52.6)	0.23 ⁸
Време на достигнување гликемичен пик при OGTT (>30 min) ^{†‡}	148	75	34 (45.3)	28	13 (46.4)	45	9 (20.0)	0.01⁹
1-h G (mmol/L) ^{**†}	148	75	14 (18.7)	28	1 (3.6)	45	1 (2.2)	0.009[†]
TSH (uIU/L)	111	55	11 (20.0)	17	4 (23.5)	39	8 (20.5)	0.95 [†]

[†] Fisher exact test; ¹ Pearson $\chi^2 = 1.533$; df=2; ² Pearson $\chi^2 = 0.142$; df=2; ³ Pearson $\chi^2 = 0.224$; df=2; ⁴ Pearson $\chi^2 = 1.329$; df=2; ⁵ Pearson $\chi^2 = 1.341$; df=2; ⁶ Pearson $\chi^2 = 0.358$; df=2; ⁷ Pearson $\chi^2 = 1.365$; df=2; ⁸ Pearson $\chi^2 = 2.947$; df=2; ⁹ Pearson $\chi^2 = 8.758$; df=2; ^{***} монофазна vs. бифазна, p<0.05; [†] монофазна vs. трифазна, p<0.05; [‡] бифазна vs. трифазна, p<0.05; статистичката значајност е индицирана со задебелен фронт; [‡] испитаници со преддијабетес; * 2 (2.7%), интолеранција на глукоза и 1 (1.3%), дијабетес мелитус тип 2.

Оваа разлика во post-hoc анализата се докажа како статистички значајна (p<0.05) помеѓу испитаниците со монофазна и бифазна и помеѓу оние со бифазна и трифазна морфологија, каде стриите беа почесто застапени кај испитаниците со монофазен и трифазен облик на морфологија на гликемична крива, соодветно.

Подоцно време на достигнување на максимална вредност на гликемијата имаше значајно повеќе (p<0.05) кај испитаниците со монофазна во споредба со оние со трифазна, како и повеќе помеѓу оние со бифазна во однос на оние со трифазна морфологија на гликемична крива. Повисока вредност на едночасовна гликемија беше увидена значајно повеќе (p<0.05) помеѓу испитаниците со монофазна споредено со оние со бифазна или трифазна морфологија на гликемичната крива.

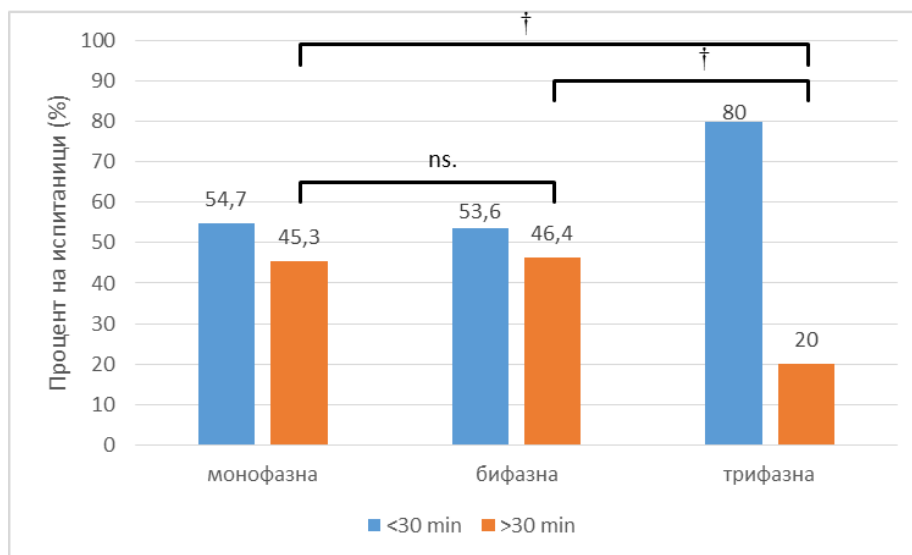
На табелата 57 прикажани се резултатите од кои се забележува фреквенцијата на испитуваните категории како и разликите во застапеноста на фреквенцијата на абнормалните испитувани лабораториски параметри и индекси во контекст на морфологијата на кривата на гликемијата при OGTT. Направена е дополнителна класификација на испитаниците согласно применетата методологија врз основа на морфологијата на гликемичната крива при OGTT и тоа на испитаници со монофазен, бифазен и некласифициран облик на кривата. Од статистичката анализа, констатирано е дека постои сигнификантна разлика во застапеноста на фреквенцијата на стриите ($p=0.03$) и вредноста на едночасовната гликемија при OGTT ($p=0.006$). Оваа статистичка значајност укажува на значајно ($p<0.05$) почесто присуство на стрии помеѓу испитаниците со монофазна наспроти испитаниците со некласифицирана крива. Статистички значајно ($p<0.05$) повисоки вредности за едночасовната гликемија при OGTT се следат помеѓу испитаниците со монофазна во компарација со испитаниците со бифазна морфологија на гликемичната крива.

Табела 57. Дистрибуција на абнормалните испитувани метаболни параметри помеѓу испитаниците според морфологијата на кривата на гликемијата при OGTT користејќи трихотомна класификација.

Варијабла (мерна вредност)	Вкупен број на испитаници	МОНОФАЗНА		БИФАЗНА		НЕКЛАСИФИЦИРАНА		p-вредност
		n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	
Степен на обезност (обезност vs. тешка обезност)	171	75	63 (84.0)	73	58 (79.5)	23	19 (82.6)	0.76 [†]
Категорија на обезност	171							0.30 [†]
I		75	12 (16)	73	15 (20.5)	23	4 (17.4)	
II			40 (53.3)		31 (42.5)		7 (30.4)	
III			23 (30.7)		27 (37)		12 (52.2)	
Метаболен синдром	124	58	17 (29.3)	52	14 (26.9)	14	4 (28.6)	0.96 [†]
Метаболно здравје	155	70	32 (45.7)	63	28 (44.4)	22	11 (50.0)	0.90 ¹
Нигрична акантоза	171	75	27 (36.0)	73	28 (38.4)	23	7 (30.4)	0.79 ²
Стрии [‡]	171	75	21 (28.0)	73	12 (16.4)	23	1 (4.3)	0.03[†]
ALT (U/L)	142	64	29 (45.3)	57	27 (47.4)	21	10 (47.6)	0.97 ³
AST (U/L)	143	65	4 (6.2)	57	3 (5.3)	21	2 (9.5)	0.80 [†]
TC (mmol/L)	156	70	10 (14.3)	64	3 (4.7)	22	1 (4.5)	0.13 [†]
TG (mmol/L)	156	71	26 (36.6)	63	21 (33.3)	22	9 (40.9)	0.80 ⁴
FPG (mmol/L)	171	75	1 (1.3) [‡]	73	0 (0.0)	23	2 (8.7) [‡]	0.05 [†]
2-h G (mmol/L)	171	75	3 (4.0)*	73	0 (0.0)	23	1 (4.3)*	0.24 [†]
FI (uIU/mL)	135	62	37 (59.7)	59	38 (64.4)	14	9 (64.3)	0.85 ⁵
PpI (uIU/mL)	136	61	29 (47.5)	60	34 (56.7)	15	9 (60.0)	0.51 ⁶
HOMA-IR	135	62	28 (45.2)	59	34 (57.6)	14	9 (64.3)	0.25 ⁷
Време на достигнување гликемичен пик при OGTT (>30 min)	171	75	34 (45.3)	73	22 (30.1)	23	10 (43.5)	0.14 ⁸
1-h G (mmol/L)**	171	75	14 (18.7)	73	2 (2.7)	23	3 (13.0)	0.005[†]
TSH (uIU/L)	126	55	11 (20.0)	56	12 (21.4)	15	5 (33.3)	0.54 ⁹

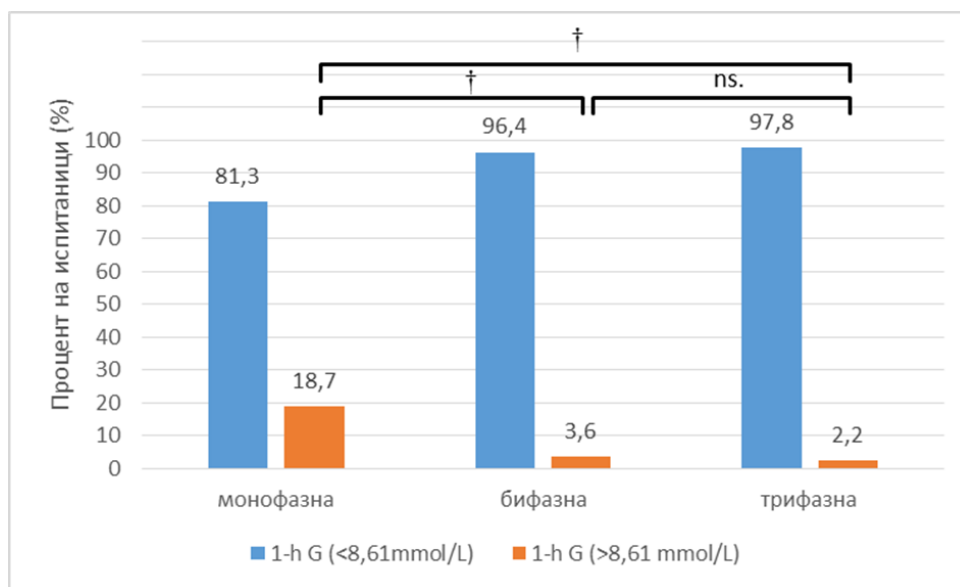
[†] Fisher exact test; ¹ Pearson $\chi^2 = 0.203$; df=2; ² Pearson $\chi^2 = 0.479$; df=2; ³ Pearson $\chi^2 = 0.064$; df=2; ⁴ Pearson $\chi^2 = 0.436$; df=2; ⁵ Pearson $\chi^2 = 0.316$; df=2; ⁶ Pearson $\chi^2 = 1.348$; df=2; ⁷ Pearson $\chi^2 = 2.741$; df=2; ⁸ Pearson $\chi^2 = 3.872$; df=2; ⁹ Pearson $\chi^2 = 1.249$; df=2; **, монофазна vs. бифазна, $p<0.05$; ‡ монофазна vs. некласифицирана, $p<0.05$; статистичката значајност е индицирана со задебелен фронт; ‡ испитаници со преддијабетес; * 2 (2.7%), интолеранција на глюкоза и 1 (1.3%), дијабетес мелитус тип 2; * испитаници со интолеранција на глюкоза.

На графиконот 28 се забележува дека постои значајна разлика во застапеноста на подолго време потребно за достигнување на максимална вредност на гликемијата (>30 min), и тоа помеѓу испитаниците со монофазна vs. трифазна и бифазна vs. трифазна морфологија на кривата на гликемијата.



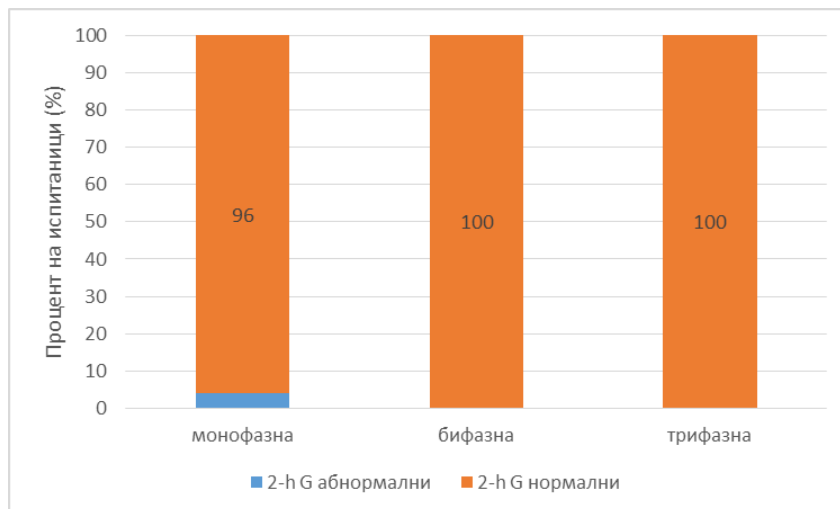
Графикон 28. Време потребно за достигнување на максимална вредност на гликемија при OGTT помеѓу испитаниците со различна морфологија на крива; † $p<0.05$; ns, $p>0.05$

На графиконот 29 е претставена дистрибуцијата на вредностите на едночасовната гликемија при OGTT со вредност поголема од 8.61 mmol/L. Значајно повисока дистрибуција ($p<0.05$) на повисоки вредности на едночасовната гликемија при OGTT се забележува помеѓу испитаниците со монофазна во компарација со испитаниците со бифазна и трифазна морфологија на кривата.



Графикон 29. Дистрибуција на фреквенцијата на повисоки вредности на едночасовна гликемија при OGTT помеѓу испитаниците во зависност од морфологијата на кривата при OGTT; † $p<0.05$; ns, $p>0.05$

Незначајна разлика беше забележана во поглед на застапеноста на гликозната интолеранција помеѓу различните групи на испитаници со различна морфологија на кривата, но сепак повисоки процент на застапеност беше евидентен кај испитаниците со монофазна морфологија на кривата (графикон 30).



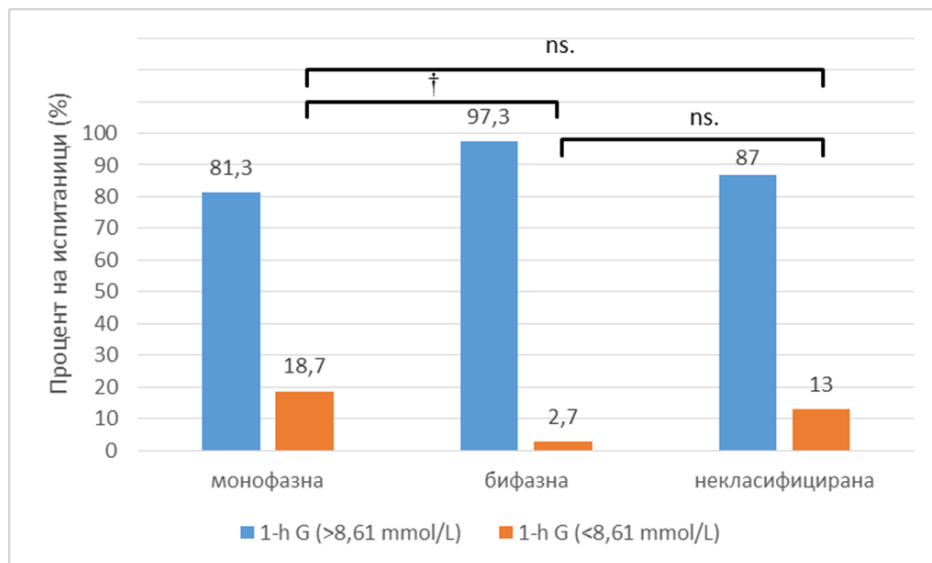
Графикон 30. Дистрибуција на абнормалните вредности на двочасовната гликемија при OGTT во зависност од морфологијата на кривата при OGTT.

Од табелата 58 се согледува дека испитаниците со монофазна морфологија на кривата при OGTT имаат поголем ризик од 3.32 пати за доцно достигнување на максималната вредност на гликемија при OGTT во споредба со испитаниците со трифазна морфологија, како и за 3.47 пати повисок кај испитаниците со бифазна во однос на испитаниците со трифазна морфологија на гликемичната крива.

Табела 58. Ризик за подолго потребно време за достигнување на максимална вредност на гликемија при OGTT во зависност од морфологијата на кривата на гликемија при OGTT.

Варијабла	χ^2	p-вредност	Odds ratio (95% Confidence Interval)
Морфологија на гликемична крива при OGTT			
Монофазна vs. трифазна			
↑доцно време на достигнување максимална вредност на гликемија	7.850	0.005	3.32 (1.40-7.84)
Бифазна vs. трифазна			
↑доцно време на достигнување максимална вредност на гликемија	5.726	0.02	3.47 (1.22-9.82)

На графиконот 31 е претставена статистички значајната разлика помеѓу монофазната и бифазната разлика во однос на вредноста на едночасовната гликемија при OGTT, чија фреквенција на зголемени вредности ($> 8.61 \text{ mmol/L}$) се бележи како значајно повисока кај испитаниците со монофазен наспроти испитаниците со бифазен образец на кривата.



Графикон 31. Фреквенција на зголемени вредности на едночасовна гликемија ($>8.61 \text{ mmol/L}$) помеѓу испитаниците со различен образец на кривата при OGTT (монофазна, бифазна и некласифицирана); $^{\dagger}p < 0.05$; ns, $p > 0.05$

4.13.2 Време потребно за достигнување на максимална вредност на гликемијата при OGTT

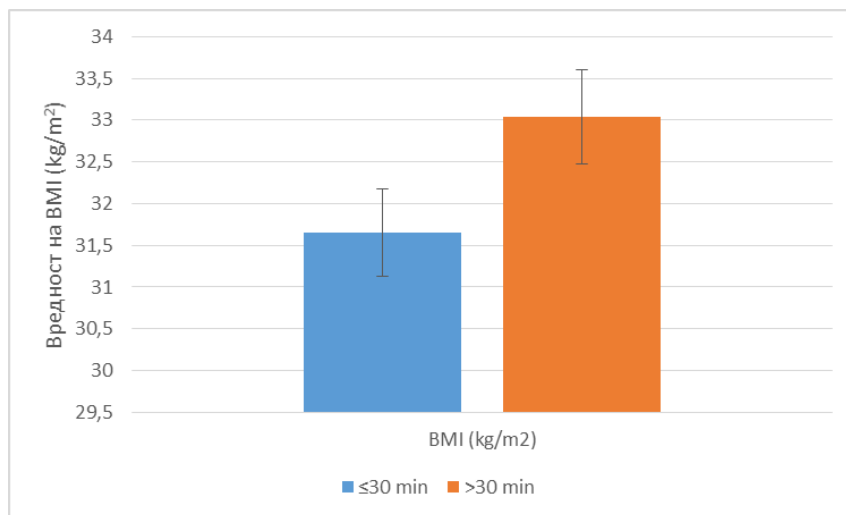
На табелата 59 презентирани се резултатите за метаболниот профил помеѓу испитаниците со рано (≤ 30 минути) и доцно време (> 30 минути) потребно за достигнување на максималната вредност на гликемијата при OGTT. Од овие податоци може да се забележи дека индексот на телесна маса кај испитаниците со подолго време изнесува 33.08 ($22.78-45.44 \text{ kg/m}^2$), додека кај испитаниците со пократко време 31.05 ($20.54-52.16 \text{ kg/m}^2$). Оваа разлика претставува статистички значајна разлика ($p=0.02$). Вредностите на концентрацијата на аланин аминотрансферазата кај испитаниците со подолго време изнесуваат $29.50 \pm 2.10 \text{ U/L}$, додека кај испитаниците со пократко време истите изнесуваат $30.86 \pm 2.99 \text{ U/L}$, а статистички анализираната разлика е несигнификантна ($p=0.65$). Концентрацијата на аспартат аминотрансферазата исто така, статистички значајно не покажа разлики помеѓу овие две испитувани групи ($p=0.92$). Просечните вредности на вкупниот холестерол бележат незначајно ($p=0.66$) повисоки вредности кај испитаниците со доцно време на достигнување на максимална вредност при OGTT и тоа $4.19 \pm 0.10 \text{ mmol/L}$, наспроти испитаниците со рано време на достигнување на гликозен пик, односно $4.15 \pm 0.08 \text{ mmol/L}$. Концентрацијата на триглицеридите на гладно во крвта на испитаниците со рано време изнесува $1.30 \pm 0.08 \text{ mmol/L}$, додека кај испитаниците со доцно време изнесува 1.24 ± 0.06 и истата е статистички незначајна ($p=0.85$). Гликемијата на гладно кај испитаниците со пократко време потребно за достигнување на максимална вредност на гликемијата при OGTT незначајно се разликува од вредностите на гликемијата кај испитаниците со доцно време ($4.16 \pm 0.04 \text{ mmol/L}$ наспроти $4.11 \pm 0.07 \text{ mmol/L}$, $p=0.46$). Разликата е очигледна кога станува збор за концентрацијата на глукоза два часа по спроведување на OGTT која е значајно повисока ($p=0.01$) кај испитаниците со доцно време на достигнување на гликемичен пик ($6.01 \pm 0.18 \text{ mmol/L}$) компарирано со испитаниците кај кои времето на достигнување на гликемичен пик при OGTT е пократко ($5.41 \pm 0.10 \text{ mmol/L}$). Се забележува дека вредностите за квантитативниот индекс за проценка на инсулинска резистенција и површината под гликемичната крива при OGTT не покажуваат статистички значајни разлики помеѓу групите ($p>0.05$). Инсулинемијата на гладно е повисока кај испитаниците со подолго време потребно за достигнување на гликемичен пик ($20.97 \pm 2.35 \text{ uIU/mL}$), но истите се незначајно повисоки во споредба со вредностите кај испитаниците со пократко време потребно за достигнување на гликемичниот пик ($20.62 \pm 1.12 \text{ uIU/mL}$). Вредностите на постпрандијалната инсулинемија кај испитаниците со подолго време потребно за достигнување на максимална вредност на гликемијата при OGTT изнесуваат ($110.30 \pm 11.68 \text{ uIU/mL}$), додека кај оние со пократко време изнесуваат ($93.61 \pm 6.56 \text{ uIU/mL}$) и истите значајно не се разликуваат помеѓу себе ($p=0.74$). Индексот на инсулинска резистенција се забележува дека има несигнификантно ($p=0.34$) повисоки вредности кај испитаниците со доцно време (3.84 ± 0.47) наспроти испитаниците со кратко време (3.83 ± 0.21) на достигнување на максимална вредност на гликемија при OGTT. Сумирано, од податоците прикажани во табелата се согледува дека разликите во речиси сите испитуваните параметри помеѓу испитаниците класифицирани според времето потребно за достигнување на максимална вредност на гликемијата при OGTT не покажуваат статистичка значајност. Исклучок претставува повисоката просечната вредност на двочасовната гликемија при OGTT, која е повисока кај испитаниците со доцно време на достигнување на максимална вредност на гликемијата при OGTT.

Табела 59. Антропометриски и метаболни параметри кај децата и адолесценти учесници во студијата според времето потребно за достигнување на максимална вредност на гликемија при OGTT.

Варијабла	N	≤ 30 min			>30 min			p-вредност
		n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	
BMI (kg/m ²)	173	105	31.65 ± 5.31 (0.52)	31.05 (20.54-52.16)	68	33.04 ± 4.63 (0.56)	33.08 (22.78-45.44)	0.02
ALT (U/L)	141	84	29.50 ± 19.25 (2.10)	23.00 (0.77-118.00)	57	30.86 ± 22.52 (2.99)	23.00 (0.97-103.00)	0.65
AST (U/L)	142	85	23.96 ± 11.11 (1.20)	21.00 (3.95-93.00)	57	24.48 ± 12.16 (1.61)	20.00 (4.60-76.00)	0.92
TC (mmol/L)	155	92	4.15 ± 0.79 (0.08)	4.02 (2.35-7.24)	63	4.19 ± 0.79 (0.10)	4.17 (2.56-7.50)	0.66
TG (mmol/L)	155	92	1.30 ± 0.74 (0.08)	1.12 (0.40-5.83)	63	1.24 ± 0.50 (0.062)	1.19 (0.45-2.65)	0.85
FPG (mmol/L)	171	103	4.16 ± 0.45 (0.04)	4.10 (3.30-6.20)	68	4.11 ± 0.58 (0.07)	4.10 (2.30-6.50)	0.46
2-h G (mmol/L)	171	103	5.41 ± 1.05 (0.10)	5.40 (2.80-7.70)	68	6.01 ± 1.51 (0.18)	5.90 (3.70-12.80)	0.01
FI (uIU/mL)	136	81	20.62 ± 10.09 (1.12)	17.40 (4.40-48.30)	55	20.97 ± 17.42 (2.35)	17.70 (2.30-126.00)	0.46
PpI (uIU/mL)	137	80	93.61 ± 58.71 (6.56)	79.60 (2.12-245.00)	57	110.30 ± 88.18 (11.68)	89.10 (2.00-300.00)	0.74
HOMA-IR индекс	136	81	3.83 ± 1.93 (0.21)	3.20 (0.73-9.83)	55	3.87 ± 3.46 (0.47)	3.31 (0.47-25.14)	0.34
QUICKI	136	81	0.32 ± 0.024 (0.03)	0.32 (0.28-0.40)	55	0.33 ± 0.03 (0.004)	0.32 (0.25-0.44)	0.28
AUC 120 h*mg*dL	171	103	234.43 ± 35.35 (3.48)	234.20 (130.61-347.21)	68	226.65 ± 50.82 (6.16)	217.54 (122.06-498.90)	0.06

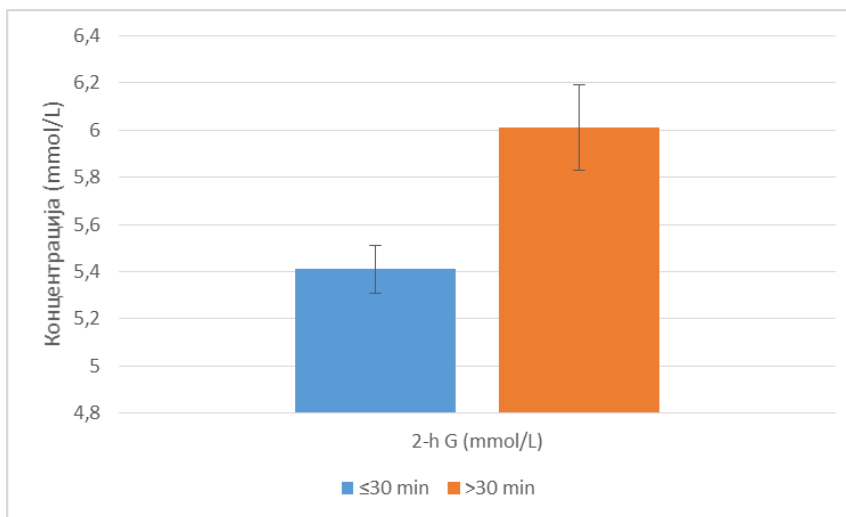
Податоците се претставени како средна вредност (СВ) ± стандардна девијација (СД) и ± стандардна грешка (СГ), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност); статистичката анализа за споредба на податоците помеѓу групите е направена со помош на Mann-Whitney U тестот; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

На графиконот 32 се забележува значајна разлика ($p=0.02$) во вредностите на индексот на телесна маса помеѓу испитаниците, и истите се повисоки помеѓу испитаниците со подолго потребно време за достигнување на максимална вредност на гликемијата при OGTT.



Графикон 32. Приказ на вредностите на индексот на телесна маса (BMI) помеѓу испитаниците со различно време потребно за достигнување на максимална вредност на гликемијата при OGTT.

На графиконот 33 може да се проследат значајно повисоки вредности на концентрацијата на двочасовната гликемија при OGTT кај испитаниците кај кои се следи подолго потребно време за досигнување на гликемичен пик при OGTT (>30 min).



Графикон 33. Приказ на вредностите на двочасовната гликемија помеѓу двете групи на испитаници со различно време потребно за достигнување на максимални вредности на гликемија при OGTT.

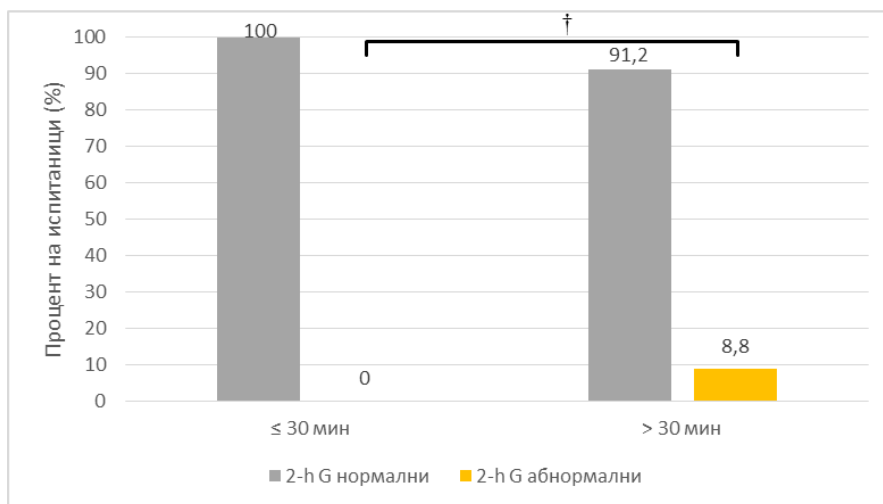
Во табелата која следи во продолжение на овој текст (табела 60) може да се согледа фреквенцијата на абнормалните метаболни параметри помеѓу испитаниците со кратко и доцно време на достигнување на гликемичен пик при OGTT. Претставени се фреквенциите на тешката обезност, категориите на обезност, метаболниот синдром, нигричната акантоза и стриите како и нивната дистрибуција во зависност од времето потребно за достигнување на гликемичен пик при OGTT.

Табела 60. Дистрибуција на абнормалните вредности на метаболните параметри помеѓу испитаниците според времето потребно за достигнување на максимална вредност на гликемија при OGTT.

Варијабла (мерна вредност)	Вкупен број на испитаници	≤30 min		>30 min		p-вредност
		n	n (%)	n	n (%)	
Степен на обезност (обезност vs. тешка обезност)	173	105	85 (81.0)	68	57 (83.8)	0.63 ¹
Категорија на обезност	173					0.24 ²
I		105	20 (19.1)	68	11 (16.2)	
II			52 (49.5)		27 (39.7)	
III			33 (31.4)		30 (44.1)	
Метаболен синдром	124	72	21 (29.2)	52	14 (26.9)	0.78 ³
Метаболно здравје	156	93	43 (46.2)	63	28 (44.4)	0.83 ⁴
Нигрична акантоза	173	105	34 (32.4)	68	29 (42.6)	0.17 ⁵
Стрии	173	105	20 (19.0)	68	14 (20.6)	0.80 ⁶
ALT (U/L)	143	86	39 (45.3)	57	28 (49.1)	0.66 ⁷
AST (U/L)	144	87	4 (4.6)	57	5 (8.8)	0.32 [†]
TC (mmol/L)	157	94	10 (10.6)	63	4 (6.3)	0.41 [†]
TG (mmol/L)	157	94	34 (36.2)	63	22 (34.9)	0.87 ⁸
FPG (mmol/L)	173	105	1 (1.0) [↓]	68	2 (2.9) [↓]	0.56 [†]
2-h G (mmol/L)	173	105	0 (0.0)	68	6 (8.8)*	0.003 [†]
FI (uIU/mL)	136	81	54 (66.7)	55	30 (54.5)	0.15 ⁹
PpI (uIU/mL)	137	80	43 (53.8)	57	30 (52.6)	0.90 ¹⁰
HOMA-IR	136	81	42 (51.9)	55	29 (52.7)	0.92 ¹¹
1-h G (mmol/L)	173	105	9 (8.6)	68	11 (16.2)	0.13 ¹²
Морфологија на гликемична крива (монофазна)	171	105	41 (39.0)	66	34 (51.5)	0.03 ¹³
TSH (uIU/L)	126	77	21 (27.3)	49	7 (14.3)	0.09 ¹⁴

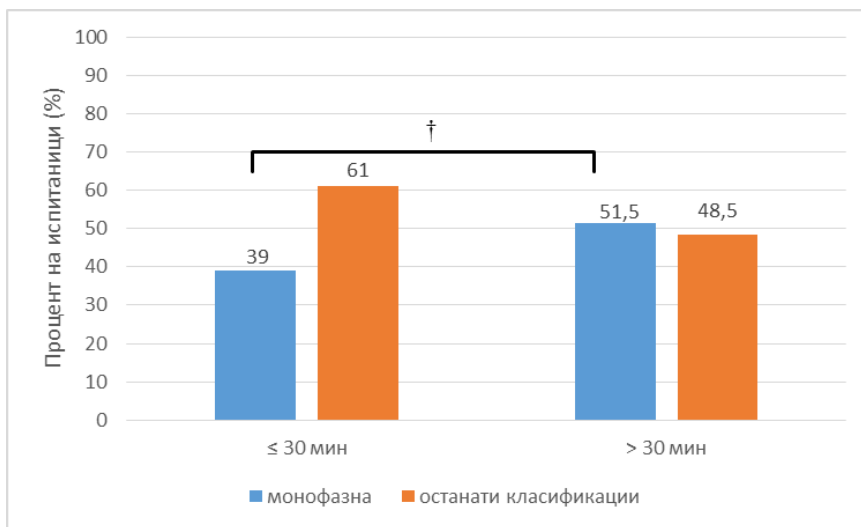
¹Pearson $\chi^2 = 0.231$; df=1; ² Pearson $\chi^2 = 2.886$; df=2; ³ Pearson $\chi^2 = 0.075$; df=1; ⁴ Pearson $\chi^2 = 0.049$; df=1; ⁵ Pearson $\chi^2 = 1.879$; df=1; ⁶ Pearson $\chi^2 = 0.062$; df=1; ⁷ Pearson $\chi^2 = 0.196$; df=1; ⁸ Pearson $\chi^2 = 0.026$; df=1; ⁹ Pearson $\chi^2 = 2.038$; df=1; ¹⁰ Pearson $\chi^2 = 0.017$; df=1; ¹¹ Pearson $\chi^2 = 0.010$; df=1; ¹² Pearson $\chi^2 = 2.335$; df=1; ¹³ Pearson $\chi^2 = 8.959$; df=3; ¹⁴ Pearson $\chi^2 = 2.922$; df=1; [†] Fisher exact test; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт; [↓] испитаници со предијабетес; * 5 (7.4%), интолеранција на глюкоза и 1 (1.5%), дијабетесес мелитус тип 2.

Статистички значајна разлика ($p=0.003$) се забележува во дистрибуцијата на фреквенцијата на нарушената глюкозна толеранција (графикон 34), односно во абнормалните вредности на двочасовната гликемија при OGTT кои се позастапени помеѓу испитаниците со подолго потребно време за достигнување на максимална вредност на гликемија при OGTT. Разликите во фреквенцијата на останатите параметри помеѓу овие две групи се статистички несигнификантни ($p>0.05$).



Графикон 34. Фреквенција на двочасовната гликемија при OGTT помеѓу испитаниците според времето потребно за достигнување на максималната вредност на гликемијата при OGTT; $\dagger p<0.05$.

На графиконот 35 прикажана е дистрибуцијата на морфологијата на кривата на гликемијата при OGTT помеѓу групите на испитаници со рано и доцно време потребно за достигнување на максималната вредност на гликемијата при OGTT.



Графикон 35. Фреквенција на морфологијата на гликемичната крива (монофазна) помеѓу испитаниците според време потребно за достигнување на максималната вредност на гликемијата при OGTT; $\dagger p<0.05$.

4.13.3 Вредност на едночасовната на гликемијата при оралниот глюкоза толеранс тест

На табелата 61 презентирани се резултатите за метаболниот профил помеѓу испитаниците со вредност на едночасовната концентрација на гликемија при OGTT помала или еднаква на 8.61 mmol/L и вредност поголема од 8.61 mmol/L.

Вредностите на индексот на телесна маса помеѓу испитаниците со пониска едночасовна гликемија при OGTT изнесува $31.99 \pm 5.05 \text{ kg/m}^2$, и истите се повисоки од оние кај испитаниците со повисока вредност на едночасовната гликемија при OGTT кои изнесуваат $33.75 \pm 5.25 \text{ kg/m}^2$. Забележаната разлика е на границата на статистичката значајност ($p=0.05$). Концентрацијата на аланин аминотрансферазата е повисока помеѓу испитаниците кои се класифицирани во групата со повисока едночасовна гликемија ($38.55 \pm 7.14 \text{ U/L}$), споредено со оние во групата со пониска едночасовна гликемија при OGTT ($28.96 \pm 1.72 \text{ U/L}$), но сепак ваквата разлика не се карактеризира со статистичка сигнификантност ($p=0.42$). Исто така, и вредностите на аспартат аминотрансферазата се повисоки кај испитаниците со вредност на едночасовната гликемија повисока од 8.61 mmol/L но и оваа разлика е статистички несигнификантна ($p=0.43$). Вредностите за вкупниот холестерол и триглицеридите на гладно забележуваат повисоки вредности кај оние испитаници кај кои едночасовната гликемија има повисоки вредности ($4.35 \pm 0.16 \text{ mmol/L}$ и $1.35 \pm 0.14 \text{ mmol/L}$, соодветно), но ваквата разлика е статистички несигнификантна ($p>0.05$) компарирано со вредностите за овие лабораториски параметри кај испитаниците од групата со пониска вредност на едночасовната гликемија при OGTT ($4.14 \pm 0.07 \text{ mmol/L}$ и $1.26 \pm 0.06 \text{ mmol/L}$, за вкупниот холестерол и триглицеридите на гладно, соодветно). Вредностите на гликемијата на гладно се статистички незначајно повисоки кај испитаниците со повисока вредност на едночасовна гликемија ($p=0.12$).

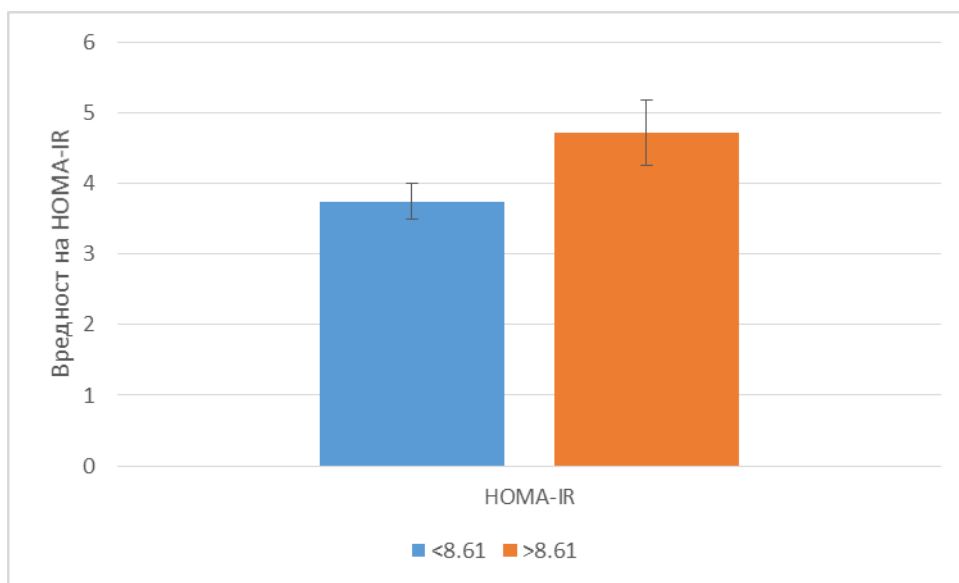
Се забележува дека кај испитаниците со едночасовна гликемија $>8.61 \text{ mmol/L}$ вредноста на двочасовната гликемија ($6.90 \pm 0.45 \text{ mmol/L}$) е статистички значајно ($p=0.000$) повисока од нејзината вредност помеѓу испитаниците со пониска едночасовна гликемија при OGTT ($5.48 \pm 0.09 \text{ mmol/L}$). Статистички значајно ($p=0.01$) повисоки вредности за инсулинемијата на гладно се забележуваат помеѓу испитаниците со вредност на гликемија $>8.61 \text{ mmol/L}$ еден час по OGTT ($24.79 \pm 2.16 \text{ uIU/mL}$) компарирано со вредноста на инсулинемијата на гладно помеѓу испитаниците со едночасовна гликемија $\leq 8.61 \text{ mmol/L}$ ($20.26 \pm 1.27 \text{ uIU/mL}$). Слично, вредностите на концентрацијата на постпрандијалната инсулинемија се статистички значајно ($p=0.000$) повисоки кај оние испитаници кои бележат повисока вредност во однос на испитаниците кои бележат понисока вредност на едночасовна гликемија при OGTT. Исто така, индексот на инсулинската резистенција е статистички значајно ($p=0.01$) повисок кај испитаниците со повисоки ($>8.61 \text{ mmol/L}$) вредности за едночасовна гликемија при OGTT (4.71 ± 0.46), додека вредностите за истиот помеѓу останатата група на испитаници со пониски вредности ($<8.61 \text{ mmol/L}$) изнесуваат 3.74 ± 0.25 . Квантитативниот индекс за проверка на инсулинската резистенција е значајно понизок ($p=0.01$) кај испитаниците со повисоки вредности за едночасовна гликемија, што укажува на пониско ниво на инсулинска сензитивност кај овие испитаници. Вредноста на површината под гликемичната крива при OGTT (AUC-120 min) бележи значајно повисоки вредности помеѓу испитаниците со повисоки вредности на едночасовна гликемија од 8.61 mmol/L ($302.34 \pm 11.54 \text{ h*mg*h}$) споредено со вредностите за истата помеѓу испитаниците со вредности за едночасовна гликемија пониски од 8.61 mmol/L ($221.94 \pm 2.47 \text{ h*mg*h}$).

Табела 61. Антропометриски и метаболни параметри кај децата и адолесценти учесници во студијата според вредноста на едночасовната гликемија при OGTT.

Варијабла	N	< 8.6111			> 8.6111			p-вредност
		n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	n	СВ ± СД (±СГ)	Медијана (мин. – макс.)	
BMI (kg/m ²)	171	153	31.99 ± 5.05 (0.41)	31.35 (22.78-52.16)	20	33.75 ± 5.25 (1.17)	34.58 (20.54-42.72)	0.05
ALT (U/L)	141	125	28.96 ± 19.20 (1.72)	23.00 (0.77-118.00)	16	38.55 ± 28.56 (7.14)	27.00 (4.83-93.00)	0.42
AST (U/L)	142	126	23.16 ± 8.67 (0.77)	20.50 (3.95-58.00)	16	32.18 ± 23.22 (5.81)	23.50 (8.89-93.00)	0.43
TC (mmol/L)	155	137	4.14 ± 0.80 (0.07)	4.05 (2.35-7.50)	18	4.35 ± 0.69 (0.16)	4.47 (3.30-5.82)	0.22
TG (mmol/L)	155	137	1.26 ± 0.66 (0.06)	1.12 (0.40-5.83)	18	1.35 ± 0.61 (0.14)	1.21 (0.50-2.56)	0.48
FPG (mmol/L)	171	151	4.11 ± 0.49 (0.04)	4.10 (2.30-6.20)	20	4.35 ± 0.61 (0.14)	4.30 (3.70-6.50)	0.12
2-h G (mmol/L)	171	151	5.48 ± 1.06 (0.09)	5.50 (2.80-8.90)	20	6.90 ± 2.00 (0.45)	6.85 (2.90-12.80)	0.000
FI (uIU/mL)	136	121	20.26 ± 13.93 (1.27)	16.90 (2.30-126.00)	15	24.79 ± 8.37 (2.16)	23.00 (12.70-41.90)	0.01
PpI (uIU/mL)	137	121	89.49 ± 62.92 (5.72)	72.80 (2.00-300.000)	16	184.22 ± 87.60 (21.90)	181.00 (57.60-300.00)	0.000
HOMA-IR индекс	136	121	3.74 ± 2.72 (0.25)	3.08 (0.47-25.14)	15	4.71 ± 1.79 (0.46)	4.78 (2.21-8.66)	0.01
QUICKI	136	121	0.32 ± 0.03 (0.002)	0.32 (0.25-0.44)	15	0.31 ± 0.02 (0.004)	0.30 (0.28-0.34)	0.01
AUC 120 h*mg*dL	171	151	221.94 ± 30.36 (2.47)	223.84 (122.06-286.36)	20	302.34 ± 51.59 (11.54)	292.78 (243.71-498.90)	0.000

Податоците се претставени како средна вредност (СВ) ± стандардна девијација (СД) и ± стандардна грешка (СГ), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност); статистичката анализа за споредба на податоците помеѓу групите е направена со помош на Mann-Whitney U тестот; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

На графиконот 36 се забележува дека вредностите за инсулинската резистенција претставени преку просечните вредности на HOMA-IR индексот се значајно повисоки кај испитаниците со вредност на едночасовна на гликемија при OGTT >8.61 mmol/L.



Графикон 36. Просечни вредности на HOMA-IR индексот на инсулинската резистенција помеѓу испитаниците според вредноста на едночасовната гликемија при OGTT.

Во табелата број 62 се прикажани резултатите во однос на застапеноста на тешката обезност, различните категории на обезност, метаболниот синдром, нигричната акантоза и присуството на стрии и нивната дистрибуција во зависност од вредноста на едночасовната гликемија при оралниот глукоза толеранс тест. Во табелата се презентира и дистрибуцијата на фреквенциите на абнормалните вредности за метаболните параметри за евалуација на метаболниот профил на испитаниците испитувани во студијата.

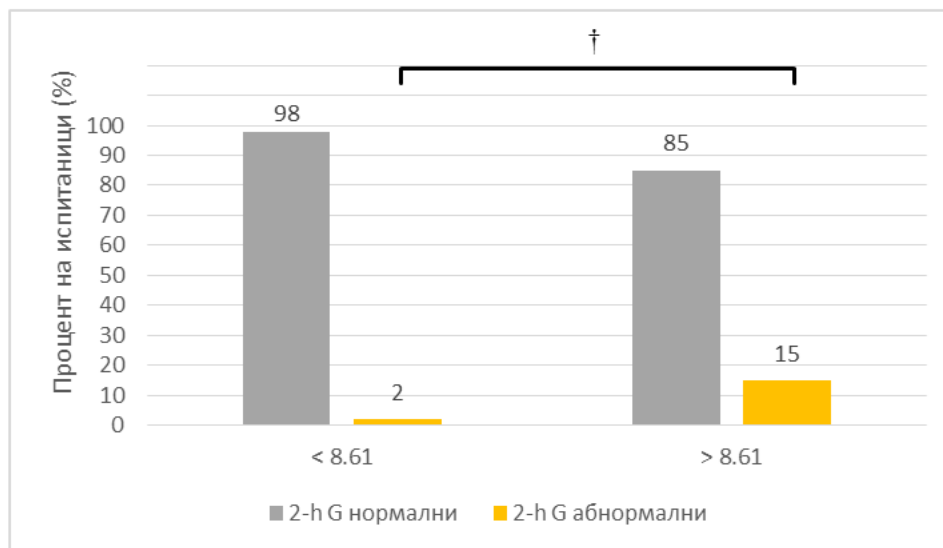
Табела 62. Дистрибуција на абнормалните вредности на метаболните параметри помеѓу испитаниците според вредноста на едночасовната гликемијата при OGTT.

Варијабла (мерна вредност)	Вкупен број на испитаници	<8.61 mmol/L		>8.61 mmol/L		p-вредност
		n	n (%)	n	n (%)	
Степен на обезност (обезност vs. тешка обезност)	173	153	125 (81.7)	20	17 (85.0)	1.00 [†]
Категорија на обезност	173					0.70 ¹
I		153	28 (18.3)	20	3 (15.0)	
II			71 (46.4)		8 (40.0)	
III			54 (35.3)		9 (45.0)	
Метаболен синдром	124	110	28 (25.5)	14	7 (50.0)	0.07 [†]
Метаболно здравје	156	138	62 (44.9)	18	9 (50.0)	0.68 ²
Нигрична акантоза	173	153	57 (37.3)	20	6 (30.0)	0.53 ³
Стрии	173	153	32 (21.0)	20	2 (10.0)	0.37 [†]
ALT (U/L)	143	127	58 (45.7)	16	9 (56.3)	0.42 ⁴
AST (U/L)	144	128	5 (3.9)	16	4 (25.0)	0.009 [†]
TC (mmol/L)	157	139	12 (8.6)	18	2 (11.1)	0.66 [†]
TG (mmol/L)	157	139	48 (34.5)	18	8 (44.4)	0.41 ⁵
FPG (mmol/L)	173	153	2 (1.3) [‡]	20	1 (5.0) [‡]	0.31 [†]
2-h G (mmol/L)	173	153	3 (2.0) [*]	20	3 (15.0) [*]	0.02 [†]
FI (uIU/mL)	136	121	71 (58.7)	15	13 (86.7)	0.05 [†]
PpI (uIU/mL)	137	121	59 (48.8)	16	14 (87.5)	0.003 [†]
HOMA-IR	136	121	60 (49.5)	15	11 (73.3)	0.10 [†]
Време на достигнување гликемичен пик при OGTT (>30 min)	173	153	57 (37.3)	20	11 (55.0)	0.13 ⁶
Морфологија на гликемична крива (монофазна)	171	152	61 (40.1)	19	14 (73.7)	0.02 [†]
TSH (uIU/L)	126	111	24 (21.6)	15	4 (26.7)	0.74 [†]

[†] Fisher exact test; ¹ Pearson $\chi^2 = 0.724$; df=2; ² Pearson $\chi^2 = 0.165$; df=1; ³ Pearson $\chi^2 = 0.402$; df=1; ⁴ Pearson $\chi^2 = 0.639$; df=1; ⁵ Pearson $\chi^2 = 0.682$; df=1; ⁶ Pearson $\chi^2 = 2.335$; df=1; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт; [‡] испитаници со преддијабетес; ^{*} испитаници со интолеранција на глукоза; * 2 (10.0%), интолеранција на глукоза и 1 (5.0%), дијабетес мелитус тип 2.

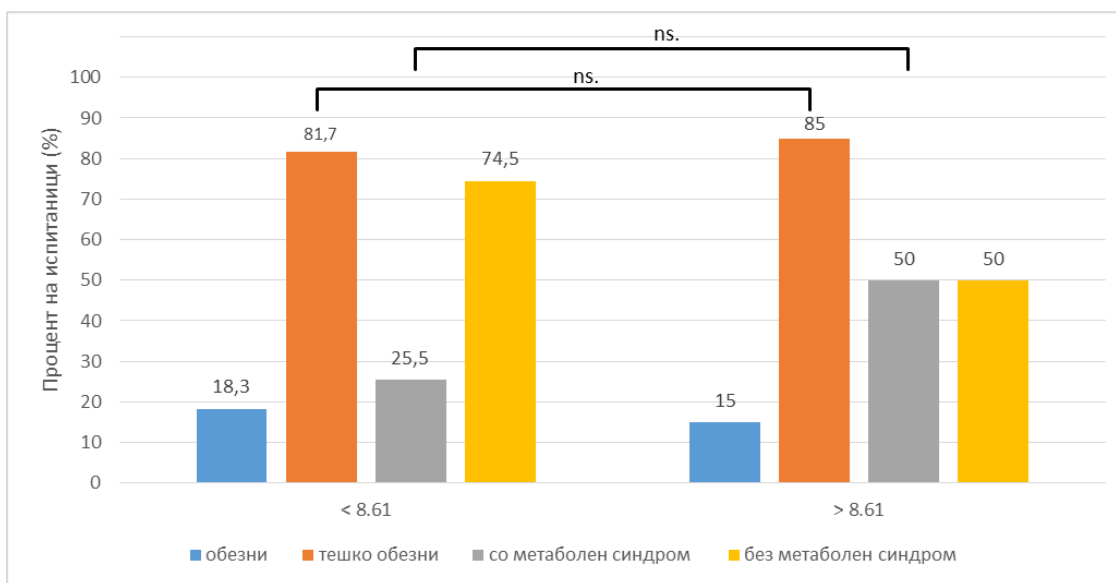
Од податоците презентирани во табела 62 се забележува дека застапеноста на метаболниот синдром е статистички маргинално незначајно ($p=0.07$) повисока кај испитаниците со повисока вредност на концентрацијата на гликемијата по еден час од OGTT и тоа 50% наспроти 25.5% од испитаниците со помала вредност на едночасовна гликемија. Статистички значајно позастапени се и абнормалните вредности за аспартат аминотрансферазата ($p=0.009$) и постпрандијалната инсулинемија ($p=0.003$) кај испитаниците со повисоки вредности на едночасовна гликемија. Се забележува дека кај испитаниците со повисока вредност на едночасовна гликемија се следи и статистички значајно ($p=0.02$) повисока фреквенција на гликозна интолеранција проследена преку абнормалните вредности на двочасовната гликемија при OGTT. Останатите вредности незначајно се разликуваат ($p>0.05$) меѓу овие две групи, но сепак повисоки вредности се следат кај испитаниците со повисока вредност на едночасовната гликемија при OGTT и тоа за: аланин аминотрансферазата, вкупниот холестерол, триглицеридите на гладно, двочасовната гликемија, инсулинемијата на гладно и HOMA-IR индексот.

На графиконот 37, се воочува дека процентуалната застапеност на абнормалните вредности за двочасовната гликемија при OGTT е повисока кај испитаниците со вредноста на едночасовна гликемија при OGTT >8.61 mmol/L.



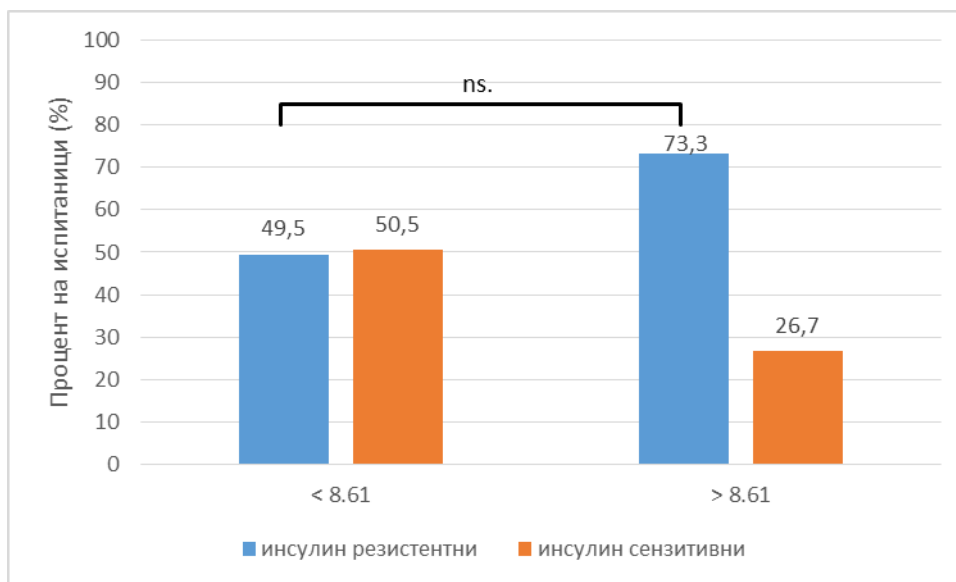
Графикон 37. Фреквенција на двочасовна гликемија при OGTT помеѓу испитаниците според вредноста на едночасовната гликемија при OGTT; † $p<0.05$.

Графиконот 38, покажува дека процентуалната застапеност на тешката обезност и метаболниот синдром е повисока кај испитаниците со вредноста на едночасовна гликемија при OGTT > 8.61 mmol/L.



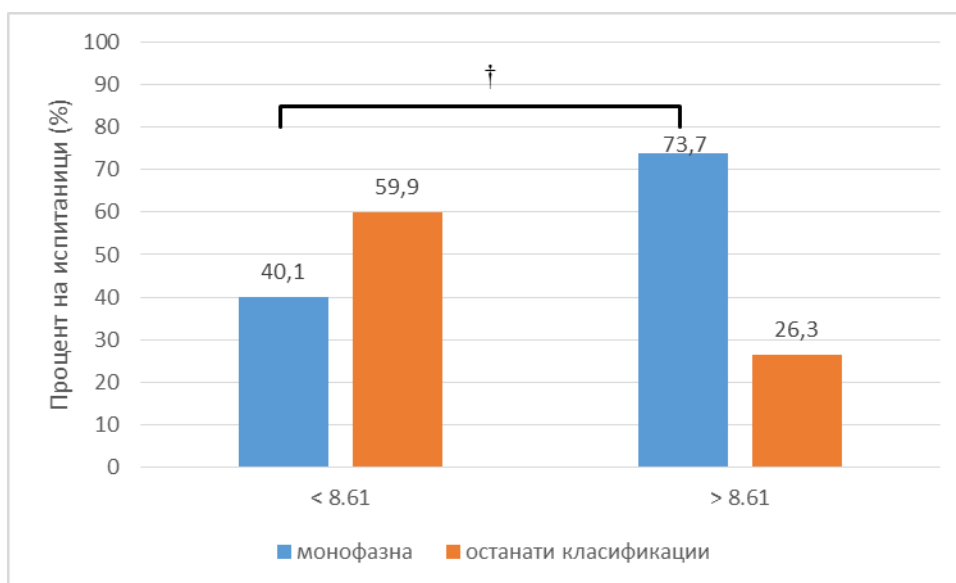
Графикон 38. Фреквенција на тешката обезност и метаболниот синдром помеѓу испитаниците според вредноста на едночасовната гликемија при OGTT; ns, $p > 0.05$.

Кај испитаниците со повисока вредност на едночасовна гликемија се забележува повисока фреквенција на инсулинската резистенција (графикон 39).



Графикон 39. Фреквенција на инсулинската резистенција помеѓу испитаниците според вредноста на едночасовната гликемија при OGTT; ns, $p > 0.05$

На графиконот 40, се воочува дека процентуалната застапеност на монофазната морфологија на гликемичната крива е повисока кај испитаниците со повисока вредност на едночасовна гликемија при OGTT.



Графикон 40. Фреквенција на монофазната гликемична морфологија помеѓу испитаниците според вредноста на едночасовната гликемија при OGTT; † $p<0.05$.

4.14 Евалуација на метаболниот профил во зависност од тироидниот статус

Во продолжение (табела 63) претставени се сумираните резултати од извршените анализи во зависност од вредностите на концентрацијата на тиреостимулирачкиот хормон во крвта, односно разликите во испитуваните метаболни параметри помеѓу испитаниците со вредности за тиреостимулирачкиот хормон пониски од 4.5 uIU/L и испитаниците со абнормални, односно вредности повисоки од 4.5 uIU/L.

Од табелата се согледува дека вредностите за индексот на телесната маса не се разликуваат помеѓу испитаниците класифицирани во двете групи ($p=0.15$). Генерално се согледува дека вредностите на сите испитувани метаболни параметри се повисоки кај обезните деца и адолесценти кои имаат абнормални односно покачени вредности на тиреостимулирачкиот хормон. Имено, концентрацијата на аланин аминотрансферазата е повисока кај испитаниците со абнормални вредности (37.95 ± 6.52 U/L) во споредба со испитаниците кај кои концентрацијата е под 4.5 uIU/L (26.74 ± 1.60 U/L). Ваквата разлика беше статистички незначајна ($p=0.54$). Вредноста на аспартат аминотрансферазата кај испитаниците со вредности пониски од 4.5 uIU/L е пониска (23.74 ± 1.13 U/L) од вредноста кај испитаниците кај кои тиреостимулирачкиот хормон има концентрации повисоки од 4.5 uIU/L (27.08 ± 3.20 U/L), но сепак разликата е статистички незначајна ($p=0.47$). Просечните вредности на концентрацијата на вкупниот хоестерол исто така бележат незначајно ($p=0.18$) повисоки вредности кај испитаниците со абнормални вредности за тиреостимулирачкиот хормон (>4.5 uIU/L) и тоа 4.37 ± 0.16 mmol/L во споредба со 4.13 ± 0.08 mmol/L забележана кај испитаниците со вредности за тиреостимулирачкиот хормон пониски од 4.5 uIU/L. Слично, иако концентрацијата на триглицеридите на гладно бележи благо повисоки вредности кај испитаниците со абнормални вредности за тиреостимулирачкиот хормон, таа разлика е статистички незначајна ($p=0.91$). Вредностите за плазма гликемијата на гладно и двочасовната гликемија при OGTT кај испитаниците со вредности на тиреостимулирачкиот хормон повисоки од 4.5 uIU/L се статистички незначајно ($p>0.05$) повисоки (4.19 ± 0.08 mmol/L и 5.71 ± 0.19 mmol/L, соодветно) во споредба со оние помеѓу испитаниците со вредности за тиреостимулирачкиот хормон пониски од 4.5 uIU/L (4.12 ± 0.06 mmol/L и 5.53 ± 0.13 mmol/L). Вредностите за инсулинемијата на гладно покажуваат статистички незначајно ($p=0.99$) повисоки вредности кај испитаниците кај кои тиреостимулирачкиот хормон покажува концентрации повисоки од 4.5 uIU/L (21.94 ± 2.37 uIU/mL) во компарација со испитаниците каде истиот бележи концентрации пониски од 4.5 uIU/L (21.49 ± 1.56 uIU/mL). Слично, и концентрацијата на постпрандијалниот инсулин во крвта на испитаниците не покажува статистички значајна разлика помеѓу двете испитувани групи ($p=0.45$). Индексот на инсулинската резистенција иако има повисоки вредности кај испитаниците со абнормални нивоа на тиреостимулирачки хормон (4.11 ± 0.44), разликата во споредба со неговата вредност помеѓу испитаниците со вредност за тиреостимулирачкиот хормон пониска од 4.5 uIU/mL (3.98 ± 0.31) не беше статистички сигнификантна ($p=0.80$). Вредностите на квантитативниот индекс за проценка на инсулинската резистенција, како и површината под кривата на гликемија при OGTT не се разликуваа значајно помеѓу овие две групи на испитаници. Концентрацијата на тироксионот беше незначајно повисока помеѓу испитаниците со абнормални вредности за тиреостимулирачкиот хормон ($p=0.30$).

Табела 63. Антропометриски и метаболни параметри кај децата и адолесценти учесници во студијата според вредностите на тиреостимулирачкиот хормон (TSH).

Варијабла	N	TSH < 4.5 uIU/L			TSH > 4.5 uIU/L			p-вредност
		n	CB ± CD (±CG)	Медијана (мин. – макс.)	n	CB ± CD (±CG)	Медијана (мин. – макс.)	
BMI (kg/m ²)	130	101	31.69 ± 5.00 (0.50)	31.23 (22.78-52.16)	29	33.01 ± 5.23 (0.97)	33.06 (23.01-46.88)	0.15
ALT (U/L)	113	90	26.74 ± 15.15 (1.60)	22.5 (0.97-82.00)	23	37.95 ± 31.27 (6.52)	22.00 (4.83-118.00)	0.54
AST (U/L)	113	90	23.74 ± 10.73 (1.13)	21.00 (4.60-93.00)	23	27.08 ± 15.33 (3.20)	21.00 (7.00-76.00)	0.47
TC (mmol/L)	119	94	4.13 ± 0.78 (0.08)	4.05 (2.35-7.24)	25	4.37 ± 0.79 (0.16)	4.23 (2.76-5.82)	0.18 [†]
TG (mmol/L)	119	94	1.29 ± 0.71 (0.07)	1.17 (0.40-5.83)	25	1.32 ± 0.62 (0.12)	1.11 (0.56-2.84)	0.91
FPG (mmol/L)	129	100	4.12 ± 0.55 (0.06)	4.00 (2.30-6.50)	29	4.19 ± 0.44 (0.08)	4.20 (3.30-5.10)	0.37
2-h G (mmol/L)	126	98	5.53 ± 1.31 (0.13)	5.40 (2.80-12.80)	28	5.71 ± 1.03 (0.19)	5.75 (3.50-7.80)	0.27
FI (uIU/mL)	116	91	21.49 ± 14.91 (1.56)	18.00 (2.30-126.00)	25	21.94 ± 11.86 (2.37)	17.90 (9.60-47.70)	0.99
PpI (uIU/mL)	116	92	100.76 ± 75.54 (7.88)	75.80 (2.00-300.00)	24	105.94 ± 69.49 (14.18)	109.00 (2.12-275.00)	0.45
HOMA-IR индекс	116	91	3.98 ± 2.99 (0.31)	3.29 (0.47-25.14)	25	4.11 ± 2.22 (0.44)	3.37 (1.88-8.99)	0.80
QUICKI	116	91	0.32 ± 0.03 (0.002)	0.32 (0.25-0.44)	25	0.32 ± 0.02 (0.004)	0.32 (0.28-0.35)	0.56
AUC 120 h*mg*dL	126	98	229.14 ± 46.64 (4.71)	225.69 (122.06-498.90)	28	238.54 ± 39.09 (7.39)	239.34 (130.61-319.91)	0.06
T4 (ug/dL)	130	101	7.15 ± 4.19 (0.42)	8.10 (0.93-17.00)	29	7.71 ± 4.03 (0.74)	8.90 (1.11-12.80)	0.30

Податоците се претставени како средна вредност (CB) ± стандардна девијација (CD) и ± стандардна грешка (CG), како и медијана (минимална вредност-максимална вредност); статистичката анализа за споредба на податоците помеѓу групите е направена со помош на Mann-Whitney U тестот; [†]податоците се анализирани со помош на Student T тестот. статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт.

На табелата 64 се следи деталниот приказ од разликите во дистрибуцијата на фреквенциите на абнормалните лабораториски параметри, како и во однос на застапеноста на степенот и категоријата на обезност, присуството на метаболниот синдром, нигричната акантоза, присуството на стрии и инсулинската резистенција помеѓу испитаниците со вредност за тиреостимулирачкиот хормон пониска од 4.5 uIU/L и испитаници со абнормални вредности (>4.5 uIU/L) за тиреостимулирачкиот хормон.

Табела 64. Дистрибуција на абнормалните испитувани метаболни параметри помеѓу испитаниците според вредностите за тиреостимулирачкиот хормон (TSH)

Варијабла (мерна вредност)	Вкупен број на испитаници	TSH <4.5 uIU/L		TSH > 4.5 uIU/L		p-вредност
		n	n (%)	n	n (%)	
Степен на обезност (обезност vs. тешка обезност)	130	101	85 (84.2)	29	24 (82.8)	1.00 [†]
Категорија на обезност	130					0.61 ¹
I		101	16 (15.8)	29	5 (17.2)	
II			52 (51.5)		12 (41.4)	
III			33 (32.7)		12 (41.4)	
Метаболен синдром	103	83	26 (31.3)	20	7 (35.0)	0.75 ²
Метаболно здравје	117	92	44 (47.8)	25	12 (48.0)	0.99 ³
Нигрична акантоза	130	101	37 (36.6)	29	15 (51.7)	0.14 ⁴
Стрии	130	101	22 (21.8)	29	4 (13.8)	0.44 [†]
ALT (U/L)	113	90	38 (42.2)	23	11 (47.8)	0.63 ⁵
AST (U/L)	113	90	4 (4.4)	23	3 (13.0)	0.15 [†]
TC (mmol/L)	119	94	7 (7.4)	25	4 (16.0)	0.24 [†]
TG (mmol/L)	119	94	35 (37.2)	25	10 (40.0)	0.80 ⁶
FPG (mmol/L)	129	100	2 (2.0) [†]	29	0 (0.0)	1.00 [†]
2-h G (mmol/L)	127	99	2 (2.0)*	28	1 (3.6)*	0.53 [†]
FI (uIU/mL)	116	91	60 (65.9)	25	15 (60.0)	0.58 ⁷
PpI (uIU/mL)	116	92	47 (51.1)	24	15 (62.5)	0.32 ⁸
HOMA-IR	116	91	49 (53.8)	25	13 (52.0)	0.87 ⁹
Време на достигнување гликемичен пик при OGTT (>30 min)	126	98	42 (42.9)	28	7 (25.0)	0.09 ¹⁰
1-h G (mmol/L)	126	98	11 (11.2)	28	4 (14.3)	0.74 [†]
Морфологија на гликемична крива (монофазна)	126	98	44 (44.9)	28	11 (39.3)	0.71 [†]

¹ Pearson $\chi^2 = 0.988$; df=2; ² Pearson $\chi^2 = 0.100$; df=1; ³ Pearson $\chi^2 = 0.000$; df=1; ⁴ Pearson $\chi^2 = 2.138$; df=1; ⁵ Pearson $\chi^2 = 0.234$; df=1; ⁶ Pearson $\chi^2 = 0.064$; df=1; ⁷ Pearson $\chi^2 = 0.302$; df=1; ⁸ Pearson $\chi^2 = 0.996$; df=1; ⁹ Pearson $\chi^2 = 0.027$; df=1; ¹⁰ Pearson $\chi^2 = 2.922$; df=1; [†] Fisher exact test; статистичката значајност е индицирана со задебелен фонт; [†] испитаници со предиабетес; * 1 (1.0%), интолеранција на глукоза и 1 (1.0%), дијабетес мелитус тип 2; * испитаници со интолеранција на глукоза.

Од резултатите прикажани во табелата може да се согледа дека не е утврдена статистичка сигнификантност ($p > 0.05$) при обработката на податоците и споредбената анализа во дистрибуцијата на фреквенциите на испитуваните параметри во студијата помеѓу двете испитувани групи.

5. ДИСКУСИЈА

Во оваа студија беа проследени ефектите на структурно променетото и прекумерно акумулираното адипозно ткиво и состојбата на обезност, преку низа лабораториски параметри. Прикажаните резултати укажуваат дека обезноста може сериозно да го наруши здравјето кај децата и адолесцентите.

Значајноста на оваа тема тесно се поврзува со раните нарушувања кои можат да настанат како резултат на постоечка обезност како што се: инсулинската резистенција, нарушената гликозна толеранција како и не-алкохолната хепатална болест [210]. Се смета дека степенот на обезност има влијание на метаболниот профил во младоста [210]. Не е за занемарување фактот што трошоците за тешката форма на обезност се најголеми од било која друга медицинска состојба [211].

Последните истражувања укажуваат на тоа дека кај децата можна е појава на кардиоваскуларна дисфункција независно од дислипидемија или инсулинска резистенција поврзани со обезноста. Се смета дека ваквите последици се како резултат на ексцесот на адипозност кај децата [212].

Прегледот низ научните податоци укажува дека постојат разлики во метаболниот профил во зависност од *степенот и различните категории на обезност*. Постојат податоци кои укажуваат дека преваленцата на обезноста и прекумерната тежина во детството полка се нормализира [213]. Загрижувачки е што за сметка на тоа се повеќе се зголемува преваленцата на децата со морбидна обезност [213, 214]. Се укажува дека децата со обезност и морбидна обезност имаат зголемен ризик за негативни ефекти по здравјето веднаш, но и во иднината [213].

Во нашата студија 81.7% од испитаниците беа со тешка форма на обезност, според дихотомната класификација на обезни и тешко обезни индивидуи. Во однос на стратификацијата на групите на обезноста во три категории согласно BMI на испитаниците, најголем процент (46.2%) беа во втората категорија на обезноста, 35.5% беа во третата категорија на обезноста, а најмал процент во првата категорија на обезноста (18.3%). Речиси ист процент на испитаници со тешка обезност беа од машкиот односно женскиот пол, 82.7% наспроти 80.6%.

За назначување е фактот дека во литературата постојат повеќе различни системи на класификација на обезноста. Примената на различни класификациони системи ќе резултира со различна фреквенција на обезноста и тешката обезност, соодветно. Оттука и важноста на постоење на унифицирани интернационално прифатени класификациони системи кои ќе овозможат реално отсликување на состојбата на обезноста [215].

Иако во нашата студија не беа утврдени значајни разлики за повеќето метаболни параметри кај различните категории на обезност помеѓу децата и адолесцентите, студиите кај адулти укажуваат на тоа дека разлики постојат и истите се значајни и се зголемуваат со зголемувањето на степенот на обезност. Така, во една студија која прави компарација на метаболниот профил помеѓу различните степени на обезност увидени се значајни разлики во нивото на триглицеридите, гликемијата на гладно и инсулинската резистенција (HOMA-IR) помеѓу тешко обезните и умерено обезните, како и помеѓу морбидно обезните и тешко обезните индивидуи. Разлики во концентрацијата на вкупниот холестерол, HDL-холестеролот, како и LDL-холестеролот не биле утврдени [216].

Постојат студии кај кои е утврдена и корелација помеѓу НОМА-IR и различните категории на обезност кај адултни индивидуи [216].

Во нашата студија кај момчињата тешката обезност беше застапена малку повеќе во споредба со девојчињата. Овие резултати се во согласност со резултатите од други испитувања [217, 218]. Во резултатите на една опсежна студија на пресек била најдена значајна разлика помеѓу машките и женските, препорачувајќи понатамошна подетална класификација на тешката обезност особено кај момчињата [198].

Исто така нивните резултати покажуваат дека обезните машки испитаници имаат повисока преваленца на абнормалните вредности на триглицеридите, гликолизираниот хемоглобин и систолниот крвен притисок во споредба со женските испитаници. Сепак, постои студија која покажува дека обезноста е почеста кај женските [219]. Во студијата на Rijks et al. (2015) овој процент е нешто поголем во корист на девојчињата и за обезните и за морбидно обезните [213].

Во нашата студија не беа утврдени значајни разлики во метаболните лабораториски параметри помеѓу обезните и тешко обезните испитаници. Сепак, вреди да се спомене дека кај испитаниците со тешка обезност, иако незначајно, се следат повисоки вредности за хепаталните ензими (ALT, AST), како и за параметрите на гликозниот метаболизам (двочасовнагликемија по OGTT, инсулинемија на гладно, постпрандијална инсулинемија, НОМА-IR). Генерално, од резултатите се согледува дека испитаниците со тешка обезност имаат повисоки просечни вредности на повеќе лабораториски параметри како елементи за иследување на метаболниот профил во споредба со испитаниците со обезност.

Авторите на цитираната студија забележале и значајна разлика во ферквенцијата на абнормалните параметри и тоа значајно повисока кај групата на тешко обезни испитаници [214]. Во различни студии се утврдуваат значајни разлики за различни метаболни параметри помеѓу обезните и тешко обезните индивидуи [214, 220]. Имено, значајни разлики помеѓу овие две испитувани групи не биле најдени во триглицеридите и гликемијата на гладно, но се забележале значајни разлики во следните испитувани параметри: вкупен холестерол, HDL-холестерол, ALT, инсулинемија на гладно, како и НОМА-IR индексот [214]. Како најчести кардиометаболни ризик фактори детектирани кај популацијата на деца и адолесценти со тешка обезност утврдени се ниските нивоа на холестерол со висока густина на липопротеини, хипертензијата и хипертриглицеридемијата во студија од Холандија, каде квалитетот на живот кај овие испитаници не бил засегнат од состојбата на тешка обезност. 80% имале барем 1 кардиометаболен ризик фактор покрај обезноста [221], што е компарабилно со високиот процент на испитаници со метаболно нездрава обезност (53%) од испитаниците во оваа студија.

Nair et al. (2017) не нашле значајна разлика помеѓу испитуваната група на обезни индивидуи и контролната група во однос на полот и возраста. Вкупниот холестерол, гликемијата на гладно, LDL холестеролот и ALT не покажале значајни разлики помеѓу овие две испитувани групи. Серумските триглицериди и HDL холестерол покажале значајно повисоки вредности кај обезните [222].

Во студија спроведена на 324 испитаници не била утврдена асоцијација помеѓу обезноста и концентрациите на липиди во крвта, а притоа во истата се дискутира дека постојат повеќе студии кои го потврдуваат тоа [223]. Во друга студија не се бележат значајни разлики во гликемијата на гладно и HDL холестеролот, додека се забележуваат значајно повисоки вредности за вкупниот холестерол, триглицеридите, инсулинемијата на гладно, инсулинската резистенција и LDL холестеролот [220].

Конзистентно со нашите резултати, авторите на студијата укажуваат дека вкупниот холестерол покажува незначајни разлики помеѓу трите групи на обезност. Уште повеќе, вкупниот холестерол покажува незначајно повисоки концентрации кај прекумерно тешките во споредба со останатите две категории на обезност. Но, значајни разлики забележале во вредностите на HDL-холестеролот, кој е со најниски вредности кај индивидуите со морбидна обезност [213].

Нашите резултатите од студијата покажуваат дека обезните деца и адолесценти имаат повисоки вредности за вкупниот холестерол во компарација со тешко обезните деца и адолесценти, иако оваа разлика не беше статистички значајна.

Овие резултати се во согласност со наодите на Salvatore et al. (2014), каде преваленцата на вкупниот и LDL холестеролот не следи тренд на покачување кај тешко обезните, притоа потенцирајќи ја неупотребливоста на овие параметри [224]. Вкупниот холестерол не се разликувал помеѓу различните класи на тешко обезните и нормално тешката контролна група [225]. Студија која опфатила 463 обезни деца и адолесценти не докажала значајност во разликите на вкупниот холестерол. Истата студија, докажала значајна разлика во вредностите на триглицеридите помеѓу умерено обезните и тешко обезните деца [226]. Една голема студија на пресек која ги испитувала кардиометаболните ризици кај тешко обезните деца и млади адулти покажала дека преваленцата на абнормалниот вкупен холестерол значајно се зголемува со категоријата на обезност [198].

Во нашата студија, кај испитаниците со тешка обезност беа забележани значајно пониски вредности на гликемија на гладно. Ваквата разлика не беше забележана кога станува збор за фреквенцијата на абнормалните вредности на овој параметар помеѓу овие две групи обезни и тешко обезни испитаници. Значајна разлика во вредностите на гликемијата на гладно и инсулинемијата на гладно е утврдена помеѓу испитаниците со и без инсулинска резистенција и присутна обезност [227]. Овие резултати се во континуитет со резултатите од нашата студија, каде покрај овие значајни разлики ние утврдивме и разлика во степенот на адипозност проследен преку индексот на телесна маса помеѓу овие две групи на испитаници.

Фреквенцијата на инсулинската резистенција била повисока (44.3%) помеѓу ообезните, наспроти 16.7% кај испитаниците со нормална тежина [227]. И во нашата студија највисок степен на инсулинска резистенција беше утврдена кај испитаниците во највисоката категорија на обезноста (59.6%), наспроти испитаниците од првата категорија (45.8%).

Прегледот на литературните податоци укажа на значајни разлики во биохемиските лабораториски параметри помеѓу прекумерно тешките и обезните индивидуи. Интересно е што вредностите на гликемијата на гладно се поголеми кај индивидуите со прекумерна тежина.

Оваа студија пронаоѓа дека кај обезните индивидуи постои повисок систолен и дијастолен крвен притисок во споредба со контролната група. Ваквото зголемување доколку остане незабележано, носи за 30-40% повисок ризик од идна исхемична срцева болест или мозочен инсулт [228]. Утврдено е дека прекумерната тежина и обезноста водат до висока преваленца на дислипидемија и инсулинска резистенција кај двата пола [229].

Една поголема студија на пресек покажала значајно повисока преваленца на гликоза во крвта кај испитаниците со тешка обезност [198]. Земајќи ја во предвид категоријата на тешката обезност, разликите во вредностите на гликемија на гладно како и преваленцата на абнормалните вредности на гликоза помеѓу децата и адолесцентите со обезност и тешка обезност, во нашата студија не беа значајни. Овие резултати се во склад со наодите на Rank et al. (2013) каде компарацијата на вредностите на гликемија како и преваленцата на абнормална гликемија помеѓу децата со умерена и тешка обезност не укажала на значајна разлика [226]. Значајни разлики во вредностите за гликоза во крвта биле најдени помеѓу нормално тешките и прекумерно тешките деца [230]. Вредностите на гликемија на гладно не биле значајно повисоки ниту помеѓу испитаниците со тешка обезност кои имале помалку од 3 фактори на ризик компарирани со не-обезни индивидуи, но се покажала значајна разлика во споредба со тешко обезната група која имала повеќе од три фактори на ризик [225]. Во резултатите од една слична студија може да се согледа дека гликемијата на гладно не се разликува значајно помеѓу прекумерно тешките, обезните и морбидно обезните индивидуи [213].

Имено, вредностите на гликемија на гладно се разликуваат и помеѓу популациите. Доказ за тоа се поновите студии кои укажуваат на регионалните разлики на вредностите на гликемијата независно од обезноста.

Nagman et al., (2014) во нејзините студии укажува на тоа дека постојат регионални разлики во нивото на гликемијата. Така, студијата која го споредувала нивото на гликемија помеѓу деца од Шведска и деца од Полска заклучува дека обезните деца од Шведска имаат повисоки вредности на гликемија споредено со обезните деца од Полска [231]. Исто така, ризикот за повисоки вредности на гликемија на гладно е повисок кај обезните деца од Шведска, за разлика од обезните деца во Германија [232]. Една студија која вклучила 54 обезни деца потврдува дека децата со инсулинска резистенција имаат повисоко ниво на гликемија споредено со обезните деца без инсулинска резистенција [233]. Значајно е тоа што обезните деца кои имаат повисоки вредности на гликемија, но сепак тие се во референтните граници, имаат поголем ризик да имаат нарушени вредности за гликоза толеранс тестот во иднина [234]. Затоа, треба да се има во предвид дека гликемијата на гладно не може да се користи како главен и единствен показател за гликозниот метаболизам при состојбата на обезност. Нивоата на гликемијата на гладно кај морбидната обезност се зголемувале по 24 месечната интервенција на животниот стил, што оди во прилог на фактот дека гликемијата на гладно не претставува параметар кој треба единствено да се користи во евалуацијата на ризикот по здравјето на обезните индивидуи [213]. Се забележале хипергликемични глукозни настани (екскурзии) со нивоа на гликемијата над 7.8 mmol/L кај дури 25% од децата со прекумерна тежина и обезност во слободни, односно неконтролирани секојдневни услови, што укажува на фактот дека оваа состојба е честа кај децата со одреден степен на адипозност [235].

Познато е дека во случаите на нормални концентрации на плазма гликемија можна е појава на глукозна интолеранција дури и при примена на посторги критериуми за класификација на нарушени вредности на плазма гликемија на гладно, поради што тестот со оптоварување со глукоза се препорачува како редовна скрининг процедура кај обезните деца и адолесценти при одредувањето на нарушувањата во глукорегулацијата. Опишан е и различен механизам на инсулински одговор при состојба на нарушена гликемија на гладно и нарушена глукозна толеранција во поглед на секрецијата на инсулин, каде се напоменува дека постпрандијалната инсулинемија (двочасовна инсулинемија при OGTT или реактивна хиперинсулинемија) е присутна и кај случаите каде што е детектирана претходна алтерација на вредностите на гликемијата на гладно како и кај случаите со нарушена глукозна толеранција. Во прилог на ова се нивоата на HOMA-IR помеѓу испитаниците со нарушена гликемија на гладно и оние со нарушена глукозна толеранција. Вредностите на HOMA-IR биле повисоки кај сите испитаници со нарушена гликемија на гладно, додека од случаите со глукозна интолеранција речиси во 80% од случаите.

Во една студија се забележале значајни разлики во инсулинемијата на гладно и инсулинската резистенција помеѓу обезните индивидуи и контролната група. Овие биле значајно повисоки кај обезните испитаници [220]. Слично, и во нашата студија се забележуваат повисоки вредности за овие параметри кај тешко обезните деца и адолесценти. Оваа разлика иако незначајна може да се очекува дека со текот на времето истата може да стане значајна како резултат на дејството на обезноста. Индексот на телесна маса покажува поврзаност со вредностите на индексот на инсулинска резистенција и инсулинемија на гладно во студијата на Nogueira de Almeida et al. (2017) [229].

Сепак, метаболните нарушувања асоцирани со обезноста не мора да значи дека секогаш се примарно резултат на степенот на обезноста [236].

Во студијата од Бразил спроведена на 199 адолесценти забележана е висока преваленца на дислипидемија и тоа кај 71.4% од испитаниците. Се забележува дека иако не била утврдена корелација помеѓу обезноста и нивото на гликемија, сепак инсулинската резистенција проценета преку HOMA-IR индексот бил поголема кај испитаниците со обезност. Кај оваа испитувана група било утврдено дека обезните испитаници имале понеповолни биохемиски маркери за метаболниот профил споредено со необезните индивидуи [237]. Во нашата студија, кај групата на испитаници со тешка обезност забележана е дополнително корелација на инсулинската резистенција со гликемијата 2 часа по OGTT тестот. Ова е значајно бидејќи само кај испитаниците со тешка обезност се следи ваквата поврзаност.

Во прилог на ова, вредноста за BMI е значајно повисока кај децата и адолесцентите со нарушена гликозна толеранција [238]. Испитаниците со тешка форма на обезност имаат поголем ризик за кардиометаболни нарушувања во споредба со испитаниците со обезност [214].

Покажано е дека 24 месечната интервенција за промена на животниот стил кај децата резултира со значајно намалување на вредностите подеднакво кај прекумерно тешките, обезните и морбидно обезните индивидуи [213].

Во оваа студија, но и во повеќето студии од научниот корпус на податоци може да се проследи дека метаболниот профил кај обезните деца и адолесценти забележува одредени разлики кои може да се должат на различниот *пол на испитаниците*. Метаболно предизвиканата хепатална болест како резултат на обезноста е најчеста хепатална болест во развиениот западен свет [239].

Се смета дека аланин аминотрансферазата (ALT) поседува најголем број од препорачаните карактеристики за да може да се користи како скрининг параметар кај индивидуи со ризик за појава на хепатална болест [240]. Како параметар за количина на масти во хепарот со поголема специфичност се одликува аланин аминотрансферазата наспроти гама глутамилтрансферазата [241]. Треба да се има во предвид дека, вредноста на аланин аминотрансферазата не се разликувала значајно помеѓу испитаниците со едноставна хепатална стеатоза и неалкохолниот стеатохепатит [242]. Поради тоа, иследувањето единствено на аланин аминотрансферазата за потврда и дијагноза на неалкохолната хепатална стеатоза е неоправдано. Литературните податоци укажуваат дека сензитивноста на аланин аминотрансферазата е многу пониска во споредба со ултрасонографијата во дијагнозата на оваа болест [239]. Од друга страна, пак, во едно истражување се препорачува користењето на односот помеѓу обемот на струкот и обемот на колковите како параметар кој е позначајно поврзан со елевираниот аланин аминотрансферазата нивоа [243]. Се назначува дека неалкохолната хепатална стеатоза претставува една од клучните коморбидитетни состојби кои се поврзани со обезноста [244]. Во литературата се споменува дека за скринингот на оваа состојба кај прекумерно тешките деца, се уште не постојат јасни препораки [245]. Студиите укажуваат дека аланин аминотрансферазата може да се смета за значаен параметар за рана детекција на неалкохолната хепатална стеатоза [246], иако истата состојба може да биде присутна и кај индивидуи со нормални вредности за аланин аминотрансферазата [247]. Исто така, неалкохолната хепатална стеатоза се поврзува со метаболниот синдром, како и инсулинската резистенција [193, 248].

Во нашата студија, поради постоењето на литературни податоци кои укажуваат на полова разлика, анализите се направени одделно кај момчињата и девојчињата. Така, утврдени се повисоки корелациони коефициенти во поврзаноста на аланин аминотрансферазата и параметрите на адипозноста кај момчињата.

Една студија спроведена на 975 здрави деца и адолесценти ги утврдува горните граници на нормалните референтни вредности на аланин аминотрансферазата кај двата пола. Во истражувањето се утврдува разлика во овие граници помеѓу двата пола, а истите се дефинираат како повисоки кај момчињата во споредба со девојчињата [249]. Причината за ваквата полова разлика се согледува во разликите во хормоните помеѓу момчињата и девојчињата [250, 243], но и разликите во мускулната маса помеѓу двата пола [250]. Препорачано е иследување за метаболниот синдром и неговите компоненти кај индивидуите кај кои се забележува продолжено елевирано ниво особено на аланин аминотрансферазата [249]. De novo липогенезата (de novo синтеза на масни киселини) се смета за главен фактор кој води кон појава на неалкохолната хепатална стеатоза [251]. Се смета дека улога во метаболната болест има функцијата на висцералното бело адипозно ткиво, а таа се однесува кон секреција на фактори кои можат да водат кон хепатална инсулинска резистенција преку зголемен прилив на масни киселини кон хепарот како резултат на интензивирана липолиза во висцералното адипозно ткиво [252].

Во литературните податоци често се среќава препораката за навремен скрининг за неалкохолната хепатална стеатоза, но постојат многу малку податоци за тоа како треба да се спроведе во практиката. Поради тоа се наметнува неизбежната потреба за консензус по однос на ова прашање и заземање на јасни ставови и патеки за правилно дејствување, а се посочува дека токму ваквата контроверзност постои како резултат на недоволните податоци за природниот тек на болеста, особено во детската возраст, како и немањето на прецизна алатка за скрининг [253, 254].

Во нашата студија забележани се повисоки просечни вредности на аланин аминотрансферазата кај момчињата во однос на девојчињата. Ваквиот резултат може да се должи на фактот што и референтните вредности за аланин аминотрансферазата вообичаено се повисоки кај момчињата. Но, исто така, кај момчињата се забележува повисока ферквенција на абнормални вредности на аланин аминотрансферазата имајќи во предвид дека класификацијата е направена согласно референтните вредности. Обезните момчиња имаат за 2.37 пати повисока можност да имаат покачен аланин аминотрансферазата од обезните девојчиња. Утврдена е независна поврзаност на машкиот пол како предиктор на појавата на неалкохолната хепатална стеатоза во неодманешната студија на Felix et al (2016) [255]. Неалкохолната хепатална стеатоза била значајно позастапена кај момчињата, односно 87.5% од испитаниците биле момчиња [255].

Во корпусот на податоци во научната литература се дискутира дека е пронајдена корелација помеѓу машкиот пол и покачените нивоа на аланин аминотрансферазата кај адолесцентите. Како причини за ваквите разлики се наведуваат можностите дека ваквата разлика во вредностите станува видлива со тек на пубертетот, но исто така се споменуваат и бихејвиоралните разлики (консумација на алкохол) кои можат да придонесат кон ваквите разлики [256].

Неалкохолната хепатална стеатоза се поврзува строго со машкиот пол [257]. Се укажува на потребата за ран третман и превенција на обезноста во детството особено кај момчињата [257]. Интересно е што вакви слични податоци се следат и во научните истражувања во источните земји.

Така на пример, во една студија од Јужна Кореја во која биле вклучени 871 адолесценти со обезност се утврдила поврзаност помеѓу нивоата на аланин аминотрансферазата и повеќето параметри на адипозноста кај обезните адолесценти од машки пол [258]. Серумските нивоа на аланин аминотрансферазата биле повисоки кај момчињата во споредба со девојчињата [258].

Полови разлики во појавата на елевација на нивоата на аланин аминотрансферазата помеѓу обезните деца и адолесценти не се најдени во студијата на Leung et al. (2009), но сепак се утврдила значајно поголема пропорција на момчиња во групата со елевација на нивоата на аланин аминотрансферазата. Според тоа, се смета дека момчињата се поподложни на покачувањето на нивоата на аланин аминотрансферазата споредено со девојчињата [259]. Слични вакви податоци се утврдени и во поопсежна студија на 654 деца и адолесценти третираны за обезност. Кај овие испитаници зголемени нивоа на аланин аминотрансферазата се детектирани и пред почетокот на третманот и по завршувањето на третманот за обезноста во споредба со испитаниците од женскиот пол.

Уште повеќе зголемените нивоа на аланин аминотрансферазата биле значајно поврзани со нигричната акантоза и позастапени кај испитаниците со инсулинска резистенција [257].

Друга студија која опфатила 16390 прекумерно тешки и обезни деца и адолесценти посочува дека испитаниците од машкиот пол имаат зголемен ризик за неалкохолна хепатална стеатоза, а тоа се утврдило преку зголемениот процент на испитаници со елевирани нивоа на аланин аминотрансферазата (14.4%), но и преку високата поврзаност на машкиот пол со неалкохолната хепатална стеатоза [252]. Во наведената студија неалкохолната хепатална стеатоза била дефинирана како присуство на елевирани нивоа на аспартат аминотрансферазата и/или аланин аминотрансферазата. Дополнително, елевираното ниво на испитуваните хепатални ензими било поврзано со возраста и инсулинемијата на гладно и индексот на телесна маса [252]. Резултатите од студијата се високо релевантни земајќи го во обзир бројот на вклучени испитаници.

Интересен е фактот што пикот на елевација на нивоата на аланин аминотрансферазата се забележува на преминот од препуберталниот кон пуберталниот период, што уште еднаш говори за влијанието на пуберталните промени како фактор кој придонесува за елевација на аланин аминотрансферазата при состојба на обезност [260]. Во овој контекст, бил утврден и висок процент на елевација на вредностите на аланин аминотрансферазата помеѓу обезните деца во препуберталниот период [256].

Постарите обезни деца имале повисоки нивоа на аланин аминотрансферазата. Како и во поголем дел од литературните податоци, забележана е и разлика за овој параметар помеѓу препуберталните и пуберталните испитаници од студијата. Поголем процент (44%) на деца во пуберталниот период имале елевација на аланин аминотрансферазата, додека овој процент бил значајно понизок (24%) кај обезните препубертални деца [259]. За споредба, во некои студии, не се забележуваат разлики во вредностите на аланин аминотрансферазата, ниту во процентот на абнормални вредности помеѓу различните возрасни групи на испитаниците. Имено, се смета дека разлика не е утврдена поради краткото времетраење на обезноста кај овие индивидуи [256]. Слично на резултатите од оваа студија, и во нашата студија не се пронајдени значајни разлики помеѓу преадолесцентите и адолесцентите.

Слични податоци се бележат и во студиите кои вклучуваат адулти. Во прилог на погоре дискутираните податоци, преваленцата на неалкохолната болест и елевирани нивоа на аланин аминотрансферазата е повисока кај возрасните мажи споредено со жените [261], што повторно оди во прилог на постоењето на различна полова дистрибуција.

Во друга студија не била пронајдена ваква асоцијација на покачени хепатални ензими со полот, пуберталниот стадиум, крвниот притисок, обемот на струк и висината. Согласно тоа, во студијата, полот и пуберталниот стадиум не се сметаат за фактори кои влијаат на нивоата на аланин аминотрансферазата. Значајно е што авторите на оваа студија утврдиле поврзаност помеѓу тежината и елевацијата на хепаталните ензими. Имено, со единечно зголемување на вредноста на тежината и обемот на струкот следи зголемување на ризикот за елевирани хепатални ензими [262]. Во оваа насока, метаболниот параметар ALT се препорачува за користење во дијагностиката на неалкохолната хепатална стеатоза, но треба да се имаат во предвид и препораките за правилно толкување во индикацијата за понатамошна биопсија [263].

Споредено со резултатите од хистопатолошките испитувања, дури и кај испитаниците со понезначајни промени во аланин аминотрансферазата може да се забележат значајни хистолошки нарушувања на хепарот во прилог на оваа болест [264].

Интересен е фактот кој произлегува од резултатите во нашата студија, каде дополнителната стратификација на подгрупи кај девојчињата (обезни и тешко обезни), тешко обезните девојчиња имаат значајно повисоки вредности за аланин аминотрансферазата во однос на обезните девојчиња.

Кај момчињата не се следи ваква или слична разлика. Од ова може да се заклучи дека кај девојчињата ваквата разлика во просечните вредности на овој параметар се забележува само во состојбата на тешка обезност, што говори за влијанието на степенот на адипозност на метаболниот профил на испитаниците.

Важноста на обезноста во контекст на неалкохолната црнодробна болест се согледува и преку нејзното времетраење. Имено, се потенцира дека обезноста од детството носи зголемен ризик за појава на елевирани нивоа на аланин аминотрансферазата и појава на неалкохолна хепатална стеатоза подоцна во возрасното доба. Заклучоците на цитираната студија велат дека истото може да биде превенирано доколку се интервенира во поглед на намалување/елиминирање на адипозноста што порано [261]. Во литературата се докажува зголемен ризик за елевирани хепатални ензими со пораст на адипозноста кај идни индивидуите. Зголемувањето на аланин аминотрансферазата, аспратат аминотрансферазата, гама глутамилтрансферазата претставуваат значајни маркери во целиот спектар на неалкохолната хепатална стеатоза и кај истите се забележува значајно зголемување при зголемена адипозност забележана преку порастот на индексот на телесна маса [239].

Во подолу цитираната студија од научната литература, забележана е стапка на покачени хепатални ензими кај 29% од испитуваната популација на 224 здрави прекумерно тешки или обезни деца. Поточно, значајно повисоки вредности на аланин аминотрансферазата биле забележани помеѓу испитаниците со обезност во споредба со оние со прекумерна тежина. Значајно е да се напомене дека и покрај тоа што кај обезните индивидуи се детектирани повисоки нивоа на аланин аминотрансферазата, сепак процентот на абнормални нивоа не се разликувал значајно помеѓу овие две испитувани групи [256]. Во прилог на ваквите пронајдоци, во некои од студиите се укажува и на корелација помеѓу индексот на телесна маса и аланин аминотрансферазата помеѓу здрави машки и женски индивидуи [265].

За поврзаноста на степенот на адипозност и високите нивоа на аланин аминотрансферазата говори и студијата спроведена кај студенти од двата пола од Нови Сад. Во оваа студија утврдено било значајно повисоко ниво на аланин аминотрансферазата и аспартат аминотрансферазата кај обезните и прекумерно тешките студенти во споредба со контролната група [251].

Децата и адолесцентите со тешка обезност во нашата студија покажаа висока преваленца на алтерирани вредности на аланин аминотрансферазата во споредба со децата и адолесцентите со обезност, иако оваа разлика не беше значајна. Овие наоди се во согласност со наодите на Slavatore et al. (2014) каде децата со обезност класа II и III имаат преваленца на абнормални вредности за аланин аминотрансферазата два пати повисок отколку децата со обезност од класа I [224].

Исто така се покажало дека тешко обезните деца со повеќе од 3 метаболни ризик фактори имаат значајно повисоки вредности на аланин аминотрансферазата [225]. Во нашата студија вредностите за аланин аминотрансферазата беа сигнификантно повисоки кај обезните момчиња отколку кај обезните девојчиња.

Преваленцата на абнормални вредности на аланин аминотрансферазата во двете групи, обезни и тешко обезни деца и адолесценти, во нашата студија беше значајно висока. Една поопсежна студија на половото специфична поврзаност на аланин аминотрансферазата со различни метаболни параметри укажува на повисока пропорција на обезни деца со зголемени вредности на аланин аминотрансферазата, особено кај момчињата. Момчињата со повисоки вредности на аланин аминотрансферазата имале повисоки вредности за обем на струкот. Ова повторно се должи на вообичаено ниските вредности на адипонектинот кај момчињата, што пак од друга страна е асоцирано со поголем обем на струкот [266].

Испитаниците кои имале неалкохолна хепатална стеатоза имале и највисоки вредности за аланин аминотрансферазата во студија спроведена на 131 на постпубертални адолесценти. Во оваа студија се утврдило дека испитаниците со инсулинска резистенција имале за 65% поголема шанса за развој на неалкохолна хепатална стеатоза. Обезните испитаници со неалкохолна хепатална стеатоза покажале повисоки вредности за индексот на инсулинска резистенција (НОМА-IR) и инсулинемија на гладно [267].

Причината за тоа зошто постои ваква полова разлика во нивоата на аланин аминотрансферазата и присуството на неалкохолната хепатална стеатоза, устануваат неразјаснети, но сепак се смета дека влијание има во хормоналните разлики од аспект на односот на андрогени/естрогени како еден од главните медијатори на инсулинската резистенција [268].

Разликите во метаболниот профил во зависност од полот утврдени во нашата во голема мера покажуваат сличност со пронајдоците на Garg et al. (2014) [269]. Една студија која имала за цел да ги испита абнормалностите во липидниот и глукозниот профил на обезните деца и адолесценти, не утврдува разлика во преваленцата на абнормалните вредности на параметрите на метаболниот профил помеѓу момчињата и девојчињата. Во оваа студија биле евалуирани вкупниот холестерол, холестеролот со висока густина на липопротеини и холестеролот со ниска густина на липопротеини, триглицеридите, гликемијата инсулинемијата на гладно и инсулинската резистенција. Сепак, и покрај тоа што не е утврдена статистичка значајност во разликите, може да се забележи дека кај девојчињата вредностите за триглицеридите, инсулинемијата на гладно и инсулинската резистенција се повисоки кај испитаниците од женски пол. Во истата студија утврдена е корелација помеѓу индексот на телесна маса и нивото на триглицеридите во целата популација, но поконкретно кај девојчињата [229]. Значајна разлика во метаболниот профил помеѓу двата пола не е утврдена ниту во студијата на Barseem et al. (2014). Имено, во оваа студија статистичка значајност се бележи во разликата на нивото на триглицеридите помеѓу двата пола, при што се констатира и дека истите се значајно повисоки кај момчињата [270].

Во нашата студија, ваквата разлика се одрази кај девојчињата, односно кај нив беа констатирани повисоки вредности за триглицеридите на гладно.

Во контекст на половата разлика во испитуваните параметри е и преваленцата на абнормалната гликемија на гладно во нашата студија која беше забележано дека е значајно повисока кај обезните момчиња во споредба со девојчињата. Резултатите од литературата покажуваат незначајна разлика помеѓу обезните машки и обезните женски индивидуи [215, 271]. Сепак, нашите резултати покажуваат дека преваленцата на абнормалната плазма гликоза 2 часа по OGTT исто така не покажува значајна полова разлика. Утврдена е и асоцијација помеѓу индексот на телесна маса и параметрите на гликозниот метаболизам (инсулин на гладно, постпрандијален инсулин, HOMA-IR) кај двата пола од нашата студија. Индексот на инсулинска резистенција бил утврден како повисок помеѓу девојчињата, иако оваа разлика не била статистички значајна [270].

Преваленцата на абнормалната гликемија на гладно во нашата студија беше значајно повисока кај обезните момчиња во споредба со девојчињата. Податокот во научната студија каде се увидува дека гликемијата на гладно е значајно повисока помеѓу момчињата во споредба со девојчињата [272] оди во прилог со резултатите од нашата студија, каде е утврдена повисока фреквенција на преддијабетес (абнормални вредности на гликемија на гладно) кај момчињата (6.3%). Овој пронајдок е конзистентен со резултатите од нашата студија, иако ваквата разлика во нашата студија не ја достигна статистичката значајност [272].

Сепак, за сеопфатно и целисходно утврдување на преддијабетесот, а подоцна и дијабетесот, секогаш во предвид треба да се имаат и вредностите од спроведениот OGTT тест. Кај препуберталните и пуберталните индивидуи утврдена е дека примената на OGTT е многу покорисна во детектирањето на инсулинската резистенција и нарушена глукозна толеранција, наспроти индексите од крвни примероци со претходен период на гладување [272].

Од друга страна, пак, нашите резултати покажуваат дека преваленцата на абнормалната плазма гликоза 2 часа по OGTT бележи значајна полова разлика по спроведување на OGTT тестот, односно нарушена гликозна толеранција е забележана кај дури 4.9% од девојчињата, додека процентот кај момчињата се намалува на 2.2%. Оттука и констатацијата дека нарушената толеранција на јаглехидрати е почесто застапена кај девојчињата во оваа студија. Резултатите од литературата покажуваат незначајна разлика во вредностите на гликемијата на гладно помеѓу обезните машки и обезните женски индивидуи [215, 271]. Друга поголема студија на пресек покажала значајно повисока преваленца на гликоза во крвта кај испитаниците со тешка безност [198].

Во студијата на Valerio et al.,(2006) не бил забележан ниту еден случај на нарушена гликемија на гладно, при што овој лабораториски параметар се покажал како несензитивен. Сепак, во истата студија преваленцата на нарушен гликоза толеранс тест кај испитуваната популација на обезни деца и адолесценти изнесувал 4% [273]. Резултатите од нашата студија се конзистентни со една друга студија, каде нарушени вредности за гликемија на гладно се забележани кај 3% од испитуваната популација, додека кај девојчињата не е забележан ниту еден случај. Слично на ова, процентот на нарушен гликоза толеранс тест се покачил значајно кај девојчињата достигнувајќи еднакво ниво како кај момчињата од 11% [232].

Во резултатите од нашата студија се бележи дека кај обезните девојчиња се забележуваат значајно повисоки вредности и стапка на абнормално покачени инсулин на гладно и НОМА-IR индекс во споредба со обезните момчиња. Имено, девојчињата имаат за 2.34 и 2.18 пати поголема можност да имаат повисоки вредности на инсулин на гладно и НОМА-IR индекс, респективно. Се забележува полова разлика и во фреквенцијата на нивните абнормални вредности во однос на овие два параметри. Ваквата асоцијација е поткрепена и со предиктивната моќ на полот на испитаниците за инсулинската резистенција. Имено, во оваа студија се утврди дека женскиот пол е значаен предиктор на инсулинската резистенција, а овој факт е поткрепен со униваријантната регресиона анализа. Слично, забележани се повисоки вредности на индексот на инсулинската резистенција [НОМА-IR] помеѓу женските испитаници. Дополнително, утврдена е значајна разлика во вредностите на површината под кривата на гликемијата при OGTT помеѓу двата пола, каде истата покажува значајно повисоки вредности помеѓу женските испитаници.

Постои голема дебата во научната литература за импактот на обезноста врз појавата и развојот на пубертетот, како и разлики во метаболниот профил во зависност од возраста на испитаниците односно *разлики помеѓу преадолесцентите и адолесцентите*. Во Соединетите Американски Држави во последните децении забележан е тренд на пораст на обезноста во детството кој се поклопува со порастот на предвремена теларха и менарха кај девојчињата [274].

Се смета дека последиците по здравјето кај обезноста во детството настануваат како резултат на метаболните нарушувања предизвикани од вишокот на акумулација на адипозно ткиво кое води до појава на хронични кардиоваскуларни заболувања, дијабетесес тип 2 како и хипертензија [275, 276].

Познато е дека инсулинската сензитивност се менува во тек на пубертетот. Така, инсулинската резистенција која притоа се јавува може да биде дополнително влошена како резултат на постоечка зголемена адипозност. Имено, состојбата на нагласена инсулинска резистенција следена со хиперинсулинемија во одредена мера се забележува кај децата со обезност и забрзана пубертетална матурација [277, 278, 279].

Интересно е што со почетокот на пубертетот се следи намалување на инсулинската сензитивност, а со матурацијата на пубертетот се бележи нејзино возобновување. Дополнително се забележува дека постојат расни разлики во контекст на овие настани, како што е истражувањето направено на девојчиња од белата и црната раса. Имено, кај девојчињата од црната раса се забележува дека возобновувањето на инсулинската сензитивност постпубертално е послабо [280].

Треба да се напомене дека зголемувањето на тежината, а следствено на тоа и на индексот на телесна маса специфичен за полот и возраста е очекувано во рамките на физиолошките граници за време на пубертетот кај девојчињата. Во оваа насока, предвремената појава на пубертетот ќе резултира со зголемени вредности на параметрите кои ја дефинираат обезноста.

Иако се уште не е утврдена директната причинско последична врска на адипозноста и појавата и развојот на пубертетот, кај девојчињата одредени студии укажуваат на тоа дека адипозноста води кон предвремена појава на пубертет [274].

Постојат повеќе теории за механизмите за влијанието на обезноста на пубертетот, но литературните податоци укажуваат дека обезноста дефинитивно има влијание врз појавата и развојот на пубертетот, а ваквото влијание се разликува во патофизиолошките механизми на настанување кај момчињата и девојчињата. Генерално, обезноста во детството води кон предвремена појава на пубертетот кај девојчињата, додека задоцнета негова појава кај момчињата [274]. Во друг ревиски пресек на литературните податоци се укажува дека механизмите за ефектите на обезноста и појавата на пубертетот кај момчињата се многу посложени. Всушност постојат мноштво студии кои утврдуваат поран почеток на пубертетот, но постојат и студии кои доаѓаат до заклучок на појава на задоцнет пубертет кај момчињата. Ефектите за влијанието на обезноста врз појавата на пубертетот кај момчињата се уште не се докрај јасни [281].

Во една студија од Кина, се утврдува дека повисокиот индекс на телесна маса препубертално резултирал со поран почеток на пубертетот и кај девојчињата и кај момчињата [282]. Се укажува на фактот дека адипозното ткиво претставува главен екстрагонадален извор на естрогени, особено кај девојчињата [282], но исто така и на андрогени, а притоа во овие процеси вклучени се мноштво на механизми [274], кои во овој момент не претставуваат цел на нашата студија и токму поради тоа нема да бидат детално коментирани. Познато е дека дистрибуцијата на адипозното ткиво се формира во периодот на адолесценцијата, а значаен е податокот дека адипозното ткиво претставува место на периферна конверзија на андростендионот и тестостеронот во естрадиол и естрон [283]. Се потпира дека обезноста е се почеста кај адолесцентната популација [284].

Во нашата студија кај преадолесцентите беше забележана значајно повисока стапка на највисокиот степен на обезност (категиорија III) во споредба со адолесцентите. Значајно е што, и покрај тоа што кај преадолесцентите се забележани повисоки вредности за одредени параметри на гликозниот метаболизам, кај адолесцентите се следи повисока фреквенција на абнормалните вредности за инсулин на гладно и постпрандијален инсулин согласно референтните вредности за пол и возраст. Исто така потврдена е поврзаност и на индексот на телесна маса со инсулинската резистенција кај преадолесцентите за разлика од адолесцентите.

Спроведената логистичка регресија за утврдување на предиктивната моќ на возраста во појавата на инсулинската резистенција утврди дека со зголемувањето на возраста се зголемува и ризикот за појава на инсулинска резистенција, што е во голема мера во согласност со литературните податоци презентирани во овој домен од студијата.

Во цитираната студија [285], при споредбата помеѓу децата и адолесцентите се утврдила поголема застапеност на обезноста кај децата (6-9 години), податок кој покажува висока сличност со нашите резултати, додека повисока стапка на елевирани триглицериди и нарушена гликемија на гладно кај адолесцентите (10-18 години).

Во нашата студија заедничко е што и преадолесцентите и адолесцентите со метаболен синдром фаворизираат полош метаболен профил. Показател за тоа се значајно повисоките вредности за вкупниот холестерол, инсулинемијата на гладно и индексот на инсулинската резистенција. Кај преадолесцентите дури се забележуваат и повисоки вредности за постпрандијалната инсулинемија.

За разлика од податоците во нашата студија, значајна преминација на пубертални индивидуи е забележана во групата на прекумерно тешки испитаници во споредба со групата од обезни испитаници, додека кај децата со и без метаболен синдром не била забележана значајна разлика во однос на пуберталниот стадиум [284].

Во една од студиите утврдено е дека преваленцата на обезноста опаѓала со возраста во испитуваната група на преадолесценти. Преваленцата на обезноста била поголема кај момчињата до 11 годишна возраст, додека повисока кај девојчињата на 12 годишна возраст [286].

Во студијата на Madeira et al. (2009) се истражувало влијанието на обезноста во раните фази врз почетокот на метаболичните нарушувања и појавата на метаболичниот синдром [287]. Поголем процент на индивидуи со метаболичниот синдром бил следен кај децата во пубертален стадиум [288].

Метаболичната инфламација (метаинфламација) е термин кој се среќава во литературните податоци, а укажува на инфламација која се јавува како резултат на постоењето на одредени метаболични абнормалности и истата може да се сретне во повеќето ткива вклучени во регулацијата на исхраната. Токму ваквата инфламација се смета дека е присутна уште во детството како резултат на постоечката обезност, а истото се поврзува и со растот на преваленцата на обезноста воопшто. Така, метаинфламацијата може да се јави уште од најраните развојни фази, па се до адолесценцијата [289].

Во нашата студија, преадолесцентите и адолесцентите со инсулинска резистенција имаат повисоки вредности за инсулинемија на гладно, постпрандијална инсулинемија на гладно, како и HOMA-IR индекс. Кај преадолесцентите со инсулинска резистенција дополнително беа забележани повисоки вредности за гликемија на гладно и вредноста на површината под гликемичната крива при OGTT по 120 минути (AUC 120), додека адолесцентите со инсулинска резистенција дополнително имаа повисоки вредности за триглицеридите. Вака покачените вредности на триглицеридите кај испитаниците со инсулинска резистенција иако се бележат како значајно зголемени само кај адолесцентите, нивната поврзаност со индексот на инсулинската резистенција е присутна и кај преадолесцентите. Научната студија спроведена кај 196 обезни деца и адолесценти утврдува статистички сигнификантна поврзаност помеѓу индексот на инсулинска резистенција (HOMA-IR) и индексот на телесна маса, триглицеридите, гликемијата и инсулинемијата на гладно, како и AUC 120 минути. Ваквата поврзаност на варијаблите се потврди и во нашата студија за сите погоре наведени параметри [272]. Во студија од Данска која го евалуирала метаболичниот профил и нарушената гликозна толеранција кај деца и адолесценти со различен степен на обезност и испитаници со нормална тежин, а се утврдува дека пуберталните испитаници имале поголем ризик за нарушена гликозна толеранција, односно покажувале полоша гликозна регулација во споредба со препуберталните испитаници.

Во оваа студија се наоѓа поврзаност помеѓу нарушената гликозна толеранција и повисоките степени на адипозност, но не е пронајдена асоцијација на нарушената гликозна толеранција со полот и возраста. Се укажува дека ваквите промени постојат независно од обезноста, но сепак се дискутира фактот дека обезноста дополнително може да влијае во предикција на оваа состојба или влошување на состојбата [290].

Дополнително, во нашите резултати единствено кај преадолесцентите утврдена е и корелација помеѓу инсулинската резистенција и двочасовната гликемија по OGTT и AUC 120. Интересни се резултатите добиени од 2017 обезни деца во 2015 година, каде било најдено дека процентот на метаболно здрави обезни индивидуи е повисок во препуберталниот период, додека процентот на метаболно нездрави индивидуи е повисок за време на пуберталниот период. Во постпуберталниот период постои изедначен процент на метаболно здрави и нездрави индивидуи. Така, според пронајдоците во оваа студија, како најзначаен предиктор на метаболно нездравата обезност се смета самиот влез кон пубертетот. Ваквите промени се забележливи дури независно од промената во тежината [291].

Во студија од Турција, метаболниот синдром бил значајно почест кај пуберталната група во споредба со препуберталната. Хиперинсулинемијата, нигричната акантоза и елевацијата во НОМА-IR индексот исто така биле значајно повисока кај пуберталната група [292].

Во суштината на *инсулинската резистенција* е намаленото дејство на хормонот инсулин врз ткивата на кој вообичаено делува. Тоа се согледува во намалената способност за искористување на гликозата од страна на адипозното и мускулното ткиво, како и супримирање на глуконеогенезата во хепарот. Причините за инсулинската резистенција се најразлични и може да бидат од генетски, па се до влијание на околината [293, 294]. Како значајни фактори кои можат да водат кон инсулинската резистенција се: обезноста, етникумот, полот, возраста, пуберталниот стадиум, начинот на исхрана итн. [294].

Обезноста се потврдува како главна детерминанта на инсулинската резистенција [295 296]. Проценката на инсулинската резистенција е потврдена преку користењето на НОМА-IR индексот кај деца и адолесценти, а неговата примена се препорачува и во клиничката практика [297].

Се смета дека една третина од децата и адолесцентите имаат синдром на инсулинска резистенција [232]. Во литературата се следат и податоци во кои се прикажува фреквенцијата на инсулинска резистенција кај необезни индивидуи која изнесувала 6.6%, како и френвенција на обезни индивидуи без инсулинска резистенција која изнесувала 21.3% помеѓу препубертални деца [298]. Други литературни податоци утврдуваат висока стапка на инсулинска резистенција кај децата и адолесцентите со метаболен синдром од дури 27% [299].

Постојат повеќе студии кои се занимаваат со утврдување на различни предиктори на инсулинската резистенција кај деца и адолесценти со прекумерна тежина и обезност. Во една таква студија се утврдил обемот на зглобот како предиктор (неговата коскена компонента) на инсулинската резистенција [300].

Во една неодамнешна студија од 2017 година, направена е споредба на лабораториските и антропометриските параметри помеѓу децата и адолесцентите. Утврдени се значајни разлики во одредени лабораториски параметри, а исто така се потврдуваат и одредени предиктори на инсулинската резистенција. Така, како предиктори на инсулинската резистенција кај децата и адолесцентите е утврден индексот на телесна маса, само кај децата предвременото родените и во пуберталниот стадиум, додека само кај адолесцентите, обемот на струкот.

Споредбата помеѓу децата со и без инсулинска резистенција и адолесцентите со и без инсулинска резистенција, укажува на понеповолен метаболен профил помеѓу испитаниците со инсулинска резистенција од двете групи. Поконкретно, овие испитаници имале повисоки вредности за гликемија и инсулинемија на гладно, НОМА-IR индекс, HDL-холестерол, но и серумски триглицериди [301]. Ова претставува сличен резултат со испитаниците од нашата студија.

Според резултатите од една научна студија, инсулинската резистенција е под влијание на пубертетот кај децата за разлика од адолесцентите. Дури 90% од децата во препуберталниот стадиум имале инсулинска резистенција [301].

Во резултатите на една лонгитудинална студија која ја иследуваа инсулинската резистенција и метаболниот профил на тешко обезни деца од претшколска возраст (2-6 години) кон школска возраст (8 години) утврдила дека кај овие пациенти инсулинската сензитивност најверојатно се намалува и пред тие да го достигнат пуберталниот период. Се смета дека вкупниот адипозитет во мал процент ја објаснува оваа состојба, но се наведуваат и можните ограничувања на студијата кои го потенцираат релативно малиот примерок на испитаници, како и одредениот број на случаи со предвремен пубертет [302].

Во нашата студија, кај групата на обезни деца и адолесценти со инсулинска резистенција генерално се следи понеповолен метаболен профил споредбено со испитаниците кои немаат инсулинска резистенција. Имено, кај овие испитаници значајно е тоа што имаат статистички значајно повисоки вредности на серумските триглицериди при евалуацијата на липидниот профил. Се забележуваат и повисоки вредности на останатите параметри како што се: гликемијата на гладно, двочасовната гликемија по OGTT, инсулинемијата на гладно, постпрандијалната инсулинемија, AUC 120. Од ова се следи дека кај испитаниците со инсулинска резистенција постои значителна промена во вредностите на лабораториските параметри за евалуација на гликозниот метаболизам. Кај овие испитаници за назначување е фактот што тие се постари, а индексот на телесна маса како индикатор за адипозноста кај овие индивидуи исто така е значајно повисок. Во прилог на ова одат и резултатите добиени од униваријантната логистичка регресија каде што BMI се докажува како статистички значаен предиктор на инсулинската резистенција. Дополнително беше утврдено дека двочасовната гликемија по оралниот глукоза толеранс тест претставува исто така значаен предиктор на инсулинската резистенција. Мултиваријантната регресиона анализа утврди здружена предиктивна моќ на возраста, полот, вредноста на индексот на телесна маса и триглицеридите и двочасовната гликемија по оралниот глукоза толеранс тест на инсулинската резистенција проследена преку вредностите на НОМА-IR. Предиктивната моќ на триглицеридите и нивната значајност во предикцијата на инсулинската резистенција е коментирана во резултатите кои следат во понатамошниот текст.

Нашите резултати се компарабилни со слични студии од литературата [303, 213, 304, 305, 306]. Интересно, споредбата на метаболниот профил на испитаници со нарушена глукозна толеранција и испитаници без нарушена глукозна толеранција утврдува значајно повисоки вредности за вкупниот холестерол помеѓу испитаниците без глукозна интолеранција, додека статистичка разлика не е утврдена кога споредбата е правена помеѓу испитаниците класифицирани како инсулин резистентни и инсулин сензитивни [272].

Студија која ги компарира групите на испитаници со и без инсулинска резистенција утврдува резултати кои се високо конзистентни со резултатите од нашата студија. Генерално се согледува дека испитаниците со инсулинска резистенција тежнеат кон понеповолен метаболен профил. Значајни разлики се увидени во вредностите на индексот на телесна маса, гликемијата на гладно, инсулинемијата на гладно, триглицеридемијата, додека ваква значајност не се забележува кога станува збор за вкупниот холестерол [306]. Студијата на Lim et al. дополнително утврдува значајни разлики и во нивоата на вкупниот холестерол помеѓу овие две групи [307].

Слично со нашите сознанија е и утврдената корелација помеѓу HOMA-IR и повеќето испитувани параметри во студијата, но најсилна помеѓу HOMA-IR и индексот на телесна маса, обемот на струкот и дијастолниот крвен притисок [270].

Согласно поновите податоци од истражувањата, односно имајќи ги во предвид факторите кои имаат влијание на инсулинската резистенција, препорачано е да се користат различни горни граници на референтните вредности за одредување на инсулинската резистенција, особено при користење на индексот HOMA-IR. Овие граници би требало да зависат од полот и од пуберталниот стадиум [308]. Во една студија, каде се утврдува висок степен на дисгликемија и дислипидемија помеѓу препуберталните деца, а во заклучоците се дава предност во користењето на индексите на инсулинска резистенција врз основа на спроведен OGTT тест наспроти индексите кои се добиваат од лабораториските параметри иследувани на гладно.

Ваквите заклучоци поаѓаат од резултатите во студијата каде што индексите на инсулинска резистенција изведени од лабораториски параметри кои се испитуваат на гладно помеѓу испитаниците биле во рамките на нормалните референтни вредности. По употребата на индексите на инсулинска сензитивност било забележано отстапување од нормалните горни граници [309]. Сепак валидноста на индексите на гладно во одредувањето на инсулинската сензитивност е докажана во други студии [310]. Така, корисноста и супериорноста на користењето на HOMA-IR во споредба со нарушените вредности на гликемија на гладно во детекцијата на метаболниот синдром се потврдени и во студијата на Turchiano et al. (2012). Така, кај испитаниците (адолесценти) кај кои бил користен HOMA-IR индексот во детекција на метаболниот синдром истиот бил потврден кај 15.1% од испитаниците, додека кај испитаниците кај кои била користена гликемијата на гладно метаболниот синдром бил детектиран кај 9.5% од испитаниците [311]. Дополнително, се укажува на корисноста од користењето на 75. перцентил на HOMA-IR како појдовна точка во можноста за постоење на еден или повеќе кардиометаболни ризик фактори. Меѓу нив особено се споменуваат: ниското ниво на HDL, високите триглицериди и вкупен холестерол како и покачените вредности на аланин аминотрансферазата [312]. Во оваа студија била забележана константно зголемување на HOMA-IR со највисока вредност помеѓу 13. и 15. година на испитаниците [313].

Во резултатите од нашата студија може да се согледа дека испитаниците со инсулинска резистенција се значајно постари од оние без инсулинска резистенција.

Со порастот на HOMA-IR се следи и значајно зголемување на иследуваните параметри за метаболниот профил на испитаниците и тоа: вкупниот холестерол, триглицеридите, гликемијата на гладно, инсулинемијата на гладно, како и намалување на вредностите на HDL-холестеролот [314].

Овие резултати укажуваат дека со зголемувањето на вредностите на инсулинската резистенција кај испитаниците се следи понеповолен метаболен профил и е во согласност со нашите сознанија.

За разлика од резултатите од нашата студија, но и повеќето во литературата, во студија која го споредувала метаболниот профил кај постпубертални адолесценти со обезност не биле утврдени значајни разлики во испитуваните лабораториски параметри за липидниот профил (вкупен холестерол, LDL холестерол, HDL холестерол, триглицериди) помеѓу испитниците со и испитаниците без инсулинска резистенција.

Конзистентно со резултатите од нашата студија е тоа што испитаниците со инсулинска резистенција бележат значајно повисоки вредности за индексот на телесна маса [315].

Во студија во која биле испитани 818 метаболити, споредбата на резултатите помеѓу испитаниците со и без инсулинска резистенција утврдила повисоки серумски концентрации на испитуваните метаболити кај децата со инсулинска резистенција, а тие разлики биле уште повеќе назначени кај женските испитаници [303]. Се укажува дека девојчињата имаат поголем ризик за инсулинската резистенција во лонгитудиналната студија кај 3348 преадолесцентни деца каде намалувањето на HOMA-IR било следено со пад на вредностите на BMI [296]. Во студија од Чешка се утврдува дека момчињата во периодот на адолесценција имаат поголем ризик за гликозна дисрегулација, а тоа се потврдува со фактот што инсулинската резистенција била многу почеста кај момчињата [316]. Овие резултати се во контраст со нашите каде инсулинската резистенција е повеќе застапена помеѓу испитаниците од женскиот пол. Исто така овие испитаници имаат и повисоки просечни вредности на HOMA-IR. Повисоки вредности за гликемијата на гладно се утврдени помеѓу момчињата во споредба со девојчињата, но сепак не е забележана значајна полова разлика помеѓу фреквенцијата на хипергликемијата [317]. Во конзистентност со податоците од нашата студија се и резултатите каде женските испитаници покажуваат понеповолен метаболен профил и значајно повисоки вредности за индексот на инсулинската резистенција (HOMA-IR) [318].

Во студијата на Kocova M et al. се доаѓа до заклучок дека децата со обезност покажуваат рани метаболни знаци (параметри) на обезноста вклучувајќи ги хиперинсулинемијата, високите лептински и ниските адипонектински нивоа. Утврдени се повисоки вредности на пик инсулинемијата помеѓу испитаниците во пуберталниот период. Сличност со нашата студија покажува податокот дека индексот на инсулинската резистенција (HOMA-IR) покажува повисоки вредности помеѓу испитаниците над 9 годишна возраст. Статистички значајно повисоки нивоа биле најдени за вредностите на концентрацијата на инсулин кај испитаниците од пуберталната група, а утврдена била и корелација на индексот на телесна маса со пик инсулинемијата, што претставува и наш впечаток од спроведената студија. Значаен допринос на оваа студија е заклучокот каде децата родени со тежина мала за гестациската возраст имаат пониски вредности на адипонектинот без разлика на терминот на породување (навремено или предвремено породување), со што е утврден и поголем ризик за развој на метаболниот синдром подоцна во животот [319].

Во нашата студија, пак, се следи податок каде момчињата имаат значајно повеќе нарушувања во гликемијата на гладно.

Гликемијата на гладно не покажува асоцијација со индексите на обезност кај здрави субјекти учесници во студијата [320]. Ваквата поврзаност укажува на сличност со резултатите од нашата студија. Но, покажано е дека индексот на телесна маса е добар индикатор во детекцијата на инсулинската резистенција [305]. Всушност и во нашата студија е докажана поврзаност помеѓу инсулинската резистенција и индексот на телесна маса.

Покажана е асоцијација помеѓу инсулинската резистенција и метаболниот синдром и неговите компоненти, особено елевираниот триглицериди, но и централната обезност [321]. Индексите на инсулинска резистенција бележеле повисоки вредности кај испитаниците со метаболен синдром во споредба со испитаниците без метаболен синдром [322, 323, 270]. Дури 70% од испитаниците со метаболен синдром имале инсулинска резистенција, додека 43% биле во групата без метаболен синдром [322]. Слични податоци се бележат и во нашите заклучоци од студијата. Инсулинската резистенција испитана преку НОМА-IR индексот претставува параметар кој може да користи во дијагностиката на метаболниот синдром [304, 324]. Во прилог на ова, во студија која анализираше 1,766 испитаници, инсулинската резистенција била најдобар предиктор за дијагностика на метаболниот синдром.

Уште повеќе, инсулинската резистенција како предиктор на метаболниот синдром е докажана како супериорна во однос на обезноста [325]. Се следи значајно повисока преваленца на метаболниот синдром, особено на хипергликемијата и хипертриглицеридемијата кај испитаниците кои имаат инсулинска резистенција [317].

Овие резултати се во силна согласност со нашата студија, каде метаболниот синдром е значајно повеќе застапен помеѓу испитаниците со инсулинска резистенција и обезност. Исто така, кај испитаниците со инсулинска резистенција има за 7.44 пати поголема можност (поголем ризик) за појава на метаболниот синдром. Повторно се согледува дека кај обезните индивидуи кај кои е присутна инсулинската резистенција, значително е почест и метаболниот синдром. Важно е да се напомене дека независно од тоа дали испитаниците имаат инсулинска резистенција, но имаат метаболен синдром се следат повисоки вредности за триглицеридите, вкупниот холестерол, но и повисоки вредности за индексот на инсулинска резистенција.

Конзистентно со нашите резултати, не е најдена разлика во дистрибуцијата на испитаниците со нигрична акантоза при споредбената анализа помеѓу испитаниците со и без инсулинска резистенција [326]. Но, значајно е што инсулинската резистенција се поврзува и со хепаталната стеатоза. Така, во една студија се утврдува дека нивоата на НОМА-IR над 4.9 можат да бидат индикативни за појава на хепатална стеатоза децата со обезност [327]. Во некои студии се укажува и на ексклузивното дејство на инсулинската резистенција, притоа не земајќи го во предвид влијанието на обезноста. Така, кај здрави испитаници вклучени во студијата со НОМА-IR индекс поголем од 2.6 имало значајно повисоки вредности на испитуваните кардиоваскуларни маркери во споредба со испитаниците со НОМА-IR помал од 2.6. Со ова се укажува на зголемен кардиоваскуларен ризик кај испитаници со НОМА-IR повисок од 2.6 без присуство на обезност како дополнителен фактор кој допринесува за состојбата [328].

Во прилог на ваквите пронајдоци, може да се дискутира и повисоката застапеност на абнормални вредности на аланин аминотрансферазата кај групата со инсулинска резистенција од нашата студија. Во однос на фреквенцијата на абнормалните лабораториски вредности, согласно референтните граници, кај испитаниците се следи значајно повисока фреквенција на абнормален аланин аминотрансферазата. Овие испитаници со инсулинска резистенција имаат за 2.51 пати поголема можност да имаат абнормални вредности за аланин аминотрансферазата.

Овој податок треба да се разгледува во контекст на ефектите на адипозноста, но и инсулинската резистенција и врз нарушувањата на хепарот. Како што беше и претходно споменато, овој параметар служи за евалуација на состојбата на хепарот, а неговите нарушени вредности можат да бидат резултат на не-алкохолното замастување на хепарот.

Во корпусот на податоци достапни во научната литература, во последните години се укажува на поврзаноста на *инсулинската резистенција и триглицеридите*. Постојат повеќе студии кои ја потврдуваат ваквата асоцијација. Значајно е што егзактниот механизам на нивната поврзаност се уште не е докрај објаснет, но евидентно е дека инсулинската резистенција последователно води кон нарушување во липидниот метаболизам во кој централно значење имаат елевираниите триглицериди и намалена продукција на HDL-холестеролот [329]. Забележано е дека хипертриглицеридемијата присутна пред пубертетот, континуирано и неочекувано е присутна и за време на пубертетот помеѓу обезните испитаници кои заедно со елевираниите нивоа на холестеролот со многу ниска густина на липопротеини и намалените нивоа на холестеролот со ниска густина на липопротеини (HDL-холестерол) претставуваат значаен крадиваскуларен ризик фактор за обезните испитаници. Забележани биле и повисоки нивоа на инсулинска резистенција (евалуирана со HOMA-IR) со зголемувањето на возраста, што повторно се доведува во контекст дека дислипидемијата покажува механизми блиски со инсулинската резистенција [330].

Посочена е и потенцијалната улога на триглицеридите во предикцијата на инсулинската резистенција. Исто така, има и одредени разлики во нивната асоцијација помеѓу белата и црната раса [331]. Дополнително, во една голема мултиетничка студија која вклучила исклучиво обезни испитаници (1,452) повторно се потврдува корисноста од TG/HDL-холестерол односот во предикцијата на инсулинската резистенција, но се укажува на можноста на етничко варирање и потребата на постоење на различни горни граници на референтните вредности за триглицеридите. Јачината на ваквата предикција била увидена особено кај испитаниците од белата раса [332].

HOMA-IR индексот се смета за особено корисен за потврдување на инсулинската резистенција, особено кога станува збор за популациските студии, иако вреди да се напомене дека постојат и негови недостатоци [333].

Во резултатите од нашата студија, индексот на инсулинската резистенција е генерално поврзан со параметрите на гликозниот метаболизам односно гликемијата на гладно, двочасовната гликемија по OGTT, инсулинемијата на гладно, постпрандијалната инсулинемија, AUC 120 и TSH. Интересно е што инсулинската резистенција, исто така, е поврзана со триглицеридите.

Литературните податоци укажуваат дека постои корелација помеѓу нивото на триглицеридите и степенот на инсулинска резистенција. Механизмот на оваа поврзаност е сложен, а за тоа постојат повеќе теории во научната јавност. Ваквата корелација, при дополнителната стратификација на испитаниците – на испитаници со и без инсулинска резистенција, се забележува само кај групата со инсулинска резистенција. Ваквиот податок води кон тоа дека триглицеридите може да служат како предвесник на инсулинската резистенција. Овие податоци се поткрепени со тоа што моделот на униваријантната логистичка регресија укажува дека триглицеридите се важен предиктор на инсулинската резистенција.

Истото дотолку беше потврдено и во моделот на мултиваријантната логистичка регресија, каде овој фактор значајно влијае во предикцијата на инсулинската заедно со останатите евалуирани фактори сумирани во секцијата на резултатите од овој труд.

Се среќава и студија која имплементирала користење на повеќе вакви односи како TG/HDL односот кои исто така покажуваат поврзаност со инсулинската резистенција. Така во студијата биле пресметани следните индекси: TG/BMI (триглицериди/индекс на телесна маса), TG/WHtR (триглицериди/однос тежина наспроти висина), TG/WC (триглицериди/обем на струк). Од нив, поголемо значење се оддава на односот TG/BMI. При употребата на овие односи, се дава до значење фактот за постоењето на варијабилност во вредноста на триглицеридите во поглед на различните етникуми [307].

Истражувачка цел на една друга студија била да се одреди предиктивната вредност на триглицеридите во идентификација на нарушената гликемија на гладно. Резултатите укажале на слаба предиктивна моќ на триглицеридите како изолиран фактор во детекцијата на нарушена гликемија на гладно [334], но концентрацијата на триглицеридите на гладно е докажан предиктор за инсулинската резистенција [335, 336, 337, 338], како и за развој на дијабетес [339]. Во тој контекст, покажана е и асоцијација помеѓу односот TG/HDL и инсулинската резистенција кај пациенти со новодијагностициран дијабетес тип 2 [340], но и кај здрави и млади индивидуи со инсулинска резистенција [341].

Во неодамнешна студија на 339 испитаници утврдена е силна корелација помеѓу инсулинската резистенција и триглицеридите. Се дискутира дека инсулинската резистенција може да се користи како објаснувачка варијабла за елевираниите триглицериди кај пациенти упатени за иследување и на хиперлипидемија. Намалувањето на инсулинската резистенција води кон намалување на триглицеридите [342]. Односот помеѓу триглицеридите и HDL-холестеролот е високо поврзан со инсулинската резистенција како и со проатероген липиден профил [343].

Интересен е податокот дека дури и умерено елевираниите триглицериди се поврзани со зголемени вредности на индексите за иследување на инсулинската резистенција и тоа кај здрава популација на здрави деца и адолесценти кои притоа немаат обезност [344].

Вакви резултати се следат и кај популација на млади адулти, во една понова студија од 2016 година се споменува и бенефит преку воведувањето на нов индекс во предикцијата на инсулинската резистенција – односот помеѓу триглицеридите на гладно и гликемијата на гладно кај млади адулти. Се увидела дека овој индекс може да биде поволен за скрининг на инсулинската резистенција кај млади адулти [345].

Слично на овие резултати, испитувана е и поврзаноста помеѓу триглицеридите, а особено на TG/HDL-холестерол односот, со инсулинската резистенција и кај испитаници со прекумерна тежина. Притоа се докажува дека специфичноста на високите вредности на овој однос е подобар во споредба со елевираниите триглицериди при детекција на испитаниците со прекумерна тежина и висок HOMA-IR [346]. Со ова се укажува на тоа дека примените во метаболните функции започнуваат уште при почетокот на ексцесната акумулација на адипозното ткиво.

Една студија која го истражувала ефектот на гените врз серумската концентрација на триглицеридите во период од 5 години покажала дека нивото на серумски триглицериди се зголемува, а овој ефект е уште повеќе потенциран и поманифестен во присуство на инсулинска резистенција [347]. Слично на овие сознанија, утвредно е дека со порастот на односот на TG/HDL се следи и зголемување на инсулинемијата на гладно, HOMA-IR, но се зголемува и фреквенцијата на нигрична акантоза и метаболен синдром кај испитаници со прекумерна тежина и обезност. Оние испитаници кои имале повисоки вредности на овој однос имале и значајно поголем ризик за појава на инсулинска резистенција [348].

Кај децата, докажано е дека со единечно зголемување на вредноста добиена преку односот TG/HDL-холестерол, ризикот за инсулинска резистенција се зголемува за 2.58 пати. Во истата студија се добиени резултати кои одат во прилог на оние од нашата студија во поглед на понеповолниот метаболен профил кај девојчињата во споредба со момчињата. Децата бележат повисока стапка на обезност, додека адолесцентите бележат повисоки вредности на индексот на инсулинска резистенција (HOMA_IR) [349].

Се истакнува супериорноста на TG/HDL-холестерол односот наспроти HOMA-IR во детекцијата на метаболниот синдром особено кај обезните деца и адолесценти [288].

Сепак, корелација помеѓу индексот на инсулинската резистенција (HOMA-IR) и нивото на триглицеридите не била утврдена во една студија од Египет спроведена на 60 обезни деца, но забележана е сигнификантна корелација со индексот на телесната маса [270].

Изменетите метаболните процеси во состојба на инсулинска резистенција се и причината за појава на високата стапка на дислипидемија во нашата студија, што се потврдува со високото ниво и високата фреквенција на абнормални нивоа на триглицериди помеѓу испитаниците со инсулинска резистенција.

Постојат повеќе појдовни дефиниции за *метаболниот синдром* во научната литература [350], но досега не постои консензус околу дефинирањето на критериумите кога станува збор за детската возраст. Сепак, сите од нив во себе ги вклучуваат компонентите како што се: хипертензија, дислипидемија, обезност и инсулинска резистенција.

Затоа, се потенцира важноста на постоењето на општо прифатени критериуми во дијагностиката на метаболниот синдром. Се укажува дека иследувањето на нови лабораториски параметри кои го отсликуваат метаболното здравје и го помагаат во дефинирањето на метаболниот синдром се од особена важност за педијатриската популација имајќи ги во предвид метаболните компликациите кои настануваат со обезноста, а се предвесник на некои кардиоваскуларни заболувања [351, 352].

Се претпоставува дека инфламацијата присутна во белото адипозно ткиво е во голема мерка заслужна за метаболните консеквенци кои произлегуваат од обезноста. Особено интересно е прашањето кое се наметнува во литературата, а тоа е – како инфламацијата на едно ткиво го засега функционирањето и нарушувањата на другите органи [353].

Со порастот во преваленцата на обезноста, се очекува и пораст во преваленцата на метаболниот синдром и кардиоваскуларните заболувања. Се смета дека и редукцијата на супкутаното адипозно ткиво е исто така поврзано со метаболниот синдром, притоа имплицирајќи ги протективните функции на ова ткиво [354]. Утврдено е дека користењето единствено на антропометриските параметри за предикција на метаболните абнормалности е недоволно и незадоволувачко кај популацијата на обезни деца и адолесценти [318].

Забележан е многу висок процент на присуство на одредени испитувани компоненти на метаболниот синдром. Кај дури 80% од испитаниците било утврдено присуство на една или две компоненти на метаболниот синдром. Кај речиси 20% било утврдено присуство на повеќе од три метаболни нарушувања. Значајно е дека колку е поголем бројот на метаболни нарушувања, толку е поголем степенот на обезност и инсулинска резистенција [355].

Согласно применетата дефиниција за метаболниот синдром, кај испитаниците со метаболен синдром од нашата студија се забележува повисока фреквенција на абнормални вредности за вкупен холестерол, триглицериди, инсулинемија на гладно, постпрандијална инсулинемија, и инсулинска резистенција. Метаболниот синдром во оваа студија е застапен со 28.2%, следејќи ја дефиницијата на Светската здравствена организација прилагодена за детската возраст. Ова претставува висок процент на застапеност на метаболниот синдром, особено ако се земе во предвид фактот дека одредени параметри за неговата евалуација не беа предмет на анализа на оваа студија. Тоа остава простор да се констатира дека ова би била најниската можна очекувана стапка на метаболниот синдром во оваа студија, а земајќи ги во предвид и останатите параметри, како што е деталната евалуација на крвниот притисок, оваа стапка може единствено да се зголеми. Затоа, согласно дефиницијата, имајќи во предвид дека крвниот притисок не е иследуван кај оваа испитувана популација на деца и адолесценти, може да се претпостави дека преваленцата на метаболниот синдром би изнесувала и повеќе. Важно е што кај овие испитаници покрај параметрите кои го одредуваат метаболниот синдром се следи и поголема вредност на гликозниот пик при OGTT тестот.

Кај овие испитаници веројатноста за појава на повиока вредност на гликозниот пик е за 3.69 повисока во споредба со испитаниците без метаболен синдром. Во студија која ги компарира вредностите на метаболните параметри врз основа на метаболното здравје и тоа помеѓу испитаници со метаболен синдром наспроти испитаници со метаболно нездрава и метаболно здрава обезност утврдила дека нивото на аланин аминотрасферазата исто така било значајно повисоко кај испитаниците со метаболен синдром споредено со испитаниците со метаболно здравата обезност, како и помеѓу испитаниците со метаболно нездрава обезност споредено со испитаниците со метаболно здрава обезност. Нивото на плазма гликемијата на гладно и двочасовната гликемија при OGTT не се разликувала значајно помеѓу групите [356]. Во нашата студија утврдена е повисока стапка на абнормални вредности на аланин аминотрасферазата помеѓу испитаниците со инсулинска резистенција, што оди во прилог на податоците од цитираната студија.

Слично, и во нашата студија нивото на двочасовната гликемија не покажува значајни разлики меѓу групите, додека тоа не е случај со плазма гликемијата на гладно, најверојатно поради тоа што тој параметар беше користен како еден од класификационите критериуми во нашата студија.

Во оваа насока е и фактот дека обезноста без оглед на присуството на останати метаболни абнормалности претставува значаен кардиоваскуларен ризик фактор, а тоа се докажува со студијата во која се потврдува дека кај обезните деца и адолесценти со и без метаболни компликации постои значајно задебелување на интимата и медијата на каротидните артерии во споредба со децата со нормална тежина. Дополнително, утврдени се и разлики во вредностите на триглицеридите и HDL-холестеролот во полза на метаболно здравите обезни индивидуи [357].

Слично, кај испитаниците со метаболен синдром веројатноста за појава на инсулинска резистенција е за 7.44 пати повисока во споредба со оние без метаболен синдром. Во прилог на ова е што вредностите на индексот на инсулинската резистенција се повисоки кај испитаниците со метаболен синдром. Сличност со нашата студија покажуваат значајно повисоките вредности на индексот на инсулинската резистенција помеѓу испитаниците со метаболен синдром. Во оваа насока се препорачува користењето на овој индекс (HOMA-IR) за предикција која ќе води до рана идентификација и справување со компликациите кои произлегуваат од метаболниот синдром [270].

Конзистентни со нашите пронајдоци се и резултатите од повеќе научни истражувања [358, 299, 359]. Сепак, во некои студии може да се увиди дека разликите во просечните вредности на вкупниот холестерол и гликемијата на гладно не се разликуваат помеѓу испитаниците со и без метаболен синдром [299, 359]. Во една студија од Клиничкиот центар во Крагујевац, Република Србија, утврдени се значајни разлики во целиот метаболен профил помеѓу испитаниците (деца и адолесценти) со метаболен синдром и контролната група која се состоела од обезни индивидуи без метаболни абнормалности [360]. Резултатите од оваа студија се конзистентни со оние од нашата студија, но сепак треба да се назначи дека при методолошкиот пристап кај нив се користени критериумите на Интернационалната федерација за дијабетес (IDF), која во својата класификација вклучува и евалуација на централна адипозност, што не беше случај во нашата студија.

Особена сличност се забележува во разликите во вредностите на инсулинската резистенција преку HOMA-IR и квантитативниот индекс за проверка на инсулинската сензитивност (QUICKI).

Вкупниот холестерол, може да се забележи дека е во повисоки концентрации токму кај испитаниците од нашата студија кај кои се бележи присуството на метаболниот синдром, иако тој не претставува критериум за дефинирање на метаболниот синдром во повеќето класификации. Во различни студии за примената на вкупниот холестерол има различен пристап во евалуацијата на липидниот профил на индивидуите за присуство на метаболниот синдром.

Иако гликемијата на гладно не забележува значајни разлики помеѓу испитаниците со и без метаболен синдром од нашата студија, се отсликува влијанието на присуството на метаболните абнормалности врз концентрациите на гликемијата два часа по спроведувањето на OGTT, како и концентрациите на инсулинемијата на гладно. Од поединечните компоненти на метаболниот синдром, дислипидемијата е онаа која е најфреквентна помеѓу испитаниците. Во оваа студија 43.6% од нив имале дислипидемија.

Исто така значајно е тоа што нигричната акантоза исто така може да служи за параметар кој се користи во предикцијата на метаболниот синдром и дислипидемијата [361].

Важно е да се напомене дека преваленцата на метаболниот синдром се разликува во различни студии, а тоа најчесто се должи на тоа која дефиниција во неговата детекција е применета. Употребата на различни дефиниции низ научните податоци води кон приказ на различен процент на фреквенција на метаболниот синдром. Затоа ваквите податоци кои се среќаваат низ научната литература треба да бидат разгледувани и анализирани со внимание и секогаш да се внимава на тоа кој критериум за иследување на метаболниот синдром бил применет.

Во тој контекст, во една студија се утврдува варијабилност во преваленцата на метаболниот синдром на популација од прекумерно тешки и обезни деца и адолесценти. Преваленцата варираше помеѓу 55.6% и 74% и тоа во зависност од применетиот критериум за дефинирање на метаболниот синдром. Сепак, не земајќи ја во предвид применетата дефиниција, важно е да се напомене дека без разлика на тоа која дефиниција е применета неговата преваленца е висока. Како најзастапени фактори се споменуваат хипертриглицеридемијата и абдоминалната обезност, додека хипергликемијата, како што е случајот во повеќето студии, имала најниска преваленца [362]. Резултатите од студиите одат во прилог на тоа дека високиот степен на инсулинската резистенција е поврзан со зголемениот ризик за појава на метаболниот синдром кај обезните деца. Овие деца имаат повисока фреквенција на абнормални лабораториски параметри за иследување на метаболниот профил [359].

Сепак, утврдено е дека обезноста ги зголемува ризик факторите кои може да доведат до метаболниот синдром [363]. Интересна е студијата која го испитува ризикот од метаболен синдром врз основа на времетраењето на обезноста. Се докажува дека колку порано настапи обезноста (на возраст од 5 години) се зголемува и ризикот за добивање на метаболен синдром [364]. Така, може да се утврди дека во предвид секогаш треба да се има времетраењето на изложеноста на ваквата метаболна состојба.

До слични сознанија е дојдено во повеќе различни научни истражувања дури и кај адултите. Нарушувањето во метаболните параметри се следи во присуство на метаболниот синдром независно од обезноста [365]. Во една студија која вршела контролирање на метаболните параметри кај обезните индивидуи по 24 месечно следење, не била утврдена поврзаност помеѓу перзистенцијата на метаболниот синдром и инсулинската резистенција, ниту неговата перзистенција можела да се употреби како предиктор кој ќе укаже на нарушување на глюкозната хомеостаза [366].

И покрај дискутираните недостатоци на ВМІ во научната литература во контекст на метаболниот синдром, во анализите од студиите се утврдува поврзаност помеѓу индексот на телесна маса и метаболниот синдром во детската возраст [358, 361]. Преваленцата на метаболниот синдром во една студија била 22.6%, а децата со елевирани триглицериди имале за 9.4 пати зголемен ризик за метаболен синдром [358]. Во друга студија, пак, хипертензијата била утврдена како најчеста компонента на метаболниот синдром, додека хипертриглицеридемијата била најмалку застапена. Сепак, оваа студија е од Нигерија и може да говори за етничките разлики во концентрацијата на триглицеридите, па затоа ваквите резултати секогаш треба да се евалуираат со големо внимание [355].

Во друга студија на 300 обезни деца, дислипидемијата (хипоалфалиппротеинемидемијата и хипертриглицеридемијата) и хипертензијата биле најпревалентни компоненти на метаболниот синдром [367]. Во една студија од Португалија во 2010 година на деца со прекумерна тежина и обезност од училишна возраст (7-9 години), забележана била стапка на метаболниот синдром од речиси 16%. Било утврдено дека кај сите испитаници имало присуство на абдоминална обезност. За одбележување е дека нигричната акантоза кај испитаниците со метаболен синдром бележи стапка од 53.8%, за разлика од оние без метаболен синдром каде била забележана стапка од речиси 16%. Останатите резултати како што се дислипидемијата и инсулинската резистенција помеѓу испитаниците со метаболен синдром се во согласност со нашите резултати [368]. Спроведена е студија на 300 обезни деца кај кои е споредуван метаболниот профил помеѓу испитаниците со присуство на една и/или две компоненти на метаболниот синдром и испитаниците со 3 или повеќе негови компоненти. Резултатите укажуваат дека испитаниците со 3 или повеќе компоненти имаат значајно повисоки вредности на испитуваните параметри.

Воедно и вредностите за индексот на инсулинската резистенција (НОМА-IR), биле значајно повисоки во групата која броела повеќе компонентни на метаболниот синдром [369].

Истражувањата исто така покажуваат дека и неалкохолната хепатална стеатоза го зголемува ризикот за појава на метаболниот синдром [370].

Во принцип, треба да се има во предвид високата преваленца на метаболниот синдром и неговите компоненти кај децата со обезност. Навременото негово откривање е поволно и за возрастното доба, ако се земе во предвид фактот дека овие нарушени метаболни параметри го зголемуваат ризикот од подоцнежни кардиоваскуларни заболувања.

Метаболното здравје и неговата презервираност е исклучително важна. Во научната јавност, во последните неколку години, се повеќе се дискутира околу обезноста и метаболното здравје кај индивидуите со обезност, така што концептот на метаболно здрава обезност во последно време зазема високо место во доменот на повеќето научни истражувања. Постојат студии во кои се предлага промени во животниот стил кои водат кон постигнување на состојба на метаболно здрава обезност од состојба на метаболно нездрава обезност. Се укажува дека индивидуите со метаболно здрава обезност имаат поповолен метаболен профил и значајно понизок кардиометаболен профил споредено со обезните индивидуи со метаболно нездрава обезност, па поради тоа оваа состојба на метаболно здрава обезност се предлага како прва алка во третманот за успешно справување со обезноста [221].

Во последните неколку години особен интерес од страна на истражувачите и научниците се упатува кон состојбите познати како „метаболно здрава обезност“ и „метаболно нездрава обезност“. Во оваа конотација обезноста, во зависност од компликациите кои се јавуваат, може да се дефинира како метаболно здрава и метаболно нездрава обезност. Обезноста и ефектите врз метаболниот профил како резултат на експанзија на белото адипозно ткиво можат да бидат присутни при различни стадиуми на обезноста, но и различен степен на адипозитет. Механизмите за настанувањето на оваа состојба се уште не се докрај целосно разјаснети.

Кај метаболно нездравата обезност една од теориите за нејзиното настанување наспроти метаболно здравата обезност покрај останатите механизми се и состојбата на адипозното ткиво, но и времетраењето на постоењето на обезноста. Се смета дека за време на обезноста, настануваат метаболни промени кои се должат на времето за кое оваа состојба перзистира. Се претпоставува дека подолгата експозиција на индивидуата на обезноста претставува и фактор повеќе кој влијае во настанувањето на метаболните нарушувања.

Постојат повеќе патофизиолошки механизми за кои се претпоставува дека има влијание врз состојбата на адипозното ткиво, а консеквентно и на неговите функции и нарушувања кои водат до одредени метаболни промени и го дефинираат метаболното здравје на индивидуата. Значајни разлики се утврдени во вредностите на HOMA-IR помеѓу испитаниците со метаболно здрава и нездрава обезност, што покажува конзистентност во поглед со резултатите од нашата студија. Дополнително, во оваа студија се препорачува и користењето на покачените серумски нивоа на уричната киселина како индикатор за метаболно нездравата форма на обезност [371].

Во корпусот литературни податоци се забележува дека метаболниот профил помеѓу обезните индивидуи се разликува. Токму поради тоа, во научната јавност се подигнува интересот за причините кои го дефинираат метаболниот профил при состојбата на обезност.

Слично како и кај метаболниот синдром, постојат повеќе различни критериуми и дефиниции според кои може да се класифицира и евалуира метаболното здравје на обезните индивидуи, а ова е уште покомплицирано кога станува збор за метаболното здравје во детската возраст.

Треба да се напомене дека во зависност од применетата дефиниција варира и преваленцата на метаболно здрави или метаболно нездрави испитаници низ студиите кои циркулираат во научната јавност. Имајќи го ова во предвид, добиените резултати треба внимателно да се анализираат и секогаш да се обрне големо внимание на методолошкиот пристап при класифицирањето на метаболното здравје.

Метаболно нездравата обезност се смета дека настанува како резултат на неколку причини кои се взаемно поврзани и придонесуваат за ваквата состојба. Имено, поголемото присуство на висцерално адипозно ткиво, намалените резерви на супкутано адипозно ткиво, хипертрофираните адипоцити, инфилтрацијата од имуни инфламаторни клетки во адипозното ткиво, компонентите на метаболниот синдром (дислипидемија, хипертензија, инсулинската резистенција) како и нарушената хепатална функција, но и генетските фактори се сметаат за значајни фактори во механизмот на настанување на оваа состојба.

Наспроти тоа, индивидуите кои се класифицираат како метаболно здрави и обезни имаат поголемо количество на супкутано адипозно ткиво, намалено количество на висцерално адипозно ткиво, мали адипоцити, релативно презервиран метаболен профил и хепатална функција. Сите тие се фактори кои ја дефинираат и партиципираат во одржувањето на метаболно здравата обезност. Се смета дека индивидуите кои биле метаболно здрави во детството го задржуваат подобриот метаболен профил и подоцна во возрасното доба. Сепак, постојат податоци кои укажуваат дека метаболно здравата обезност се јавува како компензаторен механизам при обезноста и истата постои во првите фази од обезноста [372].

Метаболно здравата обезност не треба да се сфати како состојба која не може да се промени и дека истата нема последици по здравјето. Доказ за тоа е студијата во која метаболно здравите обезни индивидуи имаат поголем ризик за развој на дијабетес тип 2 во споредба со метаболно здравите испитаници со нормална тежина [373]. Во цитираната студија [374] се укажува на важноста на идентификацијата на ваквиот фенотип во последните години особено поради евалуацијата и ризикот од појавата на кардиоваскуларни заболувања. Неговата важност доаѓа особено до израз доколку се следи континуирираниот пораст на преваленцата на деца и адолесценти со прекумерна тежина, обезност и тешка форма на обезноста.

Интересен е фактот што во една студија, преваленцата на метаболно здравата обезност се разликувала врз база применетата дефиниција и критериуми. Така според критериумите на Интернационалната федерација за дијабетес преваленцата на метаболно здравата обезност била речиси 21%, додека според Prince et al. таа изнесувала 23.8% [204]. Се утврдило дека едно од пет деца е метаболно здраво, додека останатите се метаболно нездрави [375]. Во друга слично дизајнирана студија, се утврдува разлика во преваленцата на метаболно здравата обезност од речиси 10%. Повторно се утврдени различни предиктори на метаболно здравата обезност врз основа на претходно применета дефиниција. Резултатите од ова истражување укажуваат дека 1 од 3 обезни деца е метаболно здраво. Исто така утврдено е дека само 54% од испитаниците класифицирани како метаболно нездрави според едната дефиниција биле исто така класифицирани како метаболно нездрави и според втората применета дефиниција [204]. Во друга студија утврдени се големи варијации во преваленцата на метаболно здравата обезност кои варираат од 4.2% до 13.6% во зависност од критериумите кои биле применувани [376]. Резултатите од нашата студија укажуваат на стапка на метаболно нездравата обезност кај 53% од испитаниците, што укажува на навистина висок процент. Овој податок треба да се разгледува и во контекст на тоа што повеќето испитаници припаѓаат во втората или третата категорија на обезност, што може да се толкува и како евентуална поврзаност на ефектот на категоријата на обезност врз метаболното здравје на испитаниците.

Во текот на изминатата 2018 година, публикуван е детален преглед на литературата кој во 80% согласување укажува на ордедена консензуална дефиниција која се препорачува да биде користена. Сепак, значајно е што се уште не е изграден став во поглед на иследувањата на гликемијата и инсулинемијата. Во моменталната дефиниција се препорачува мерење на гликемијата, но се уште не постојат јасни дефинирани рамки за тоа како истата е најправилно да биде иследувана и во кој контекст да биде евалуирана [377].

Направени се неколку анализи за испитувањето на разликите во метаболниот профил кај испитаниците во нашата студија. Генералниот заклучок води кон тоа дека кај групата на испитаници кај кои се следи метаболно нездравата обезност, логично се следат и значајно повисоки вредности за повеќе метаболни лабораториски параметри.

Имено, кај овие испитаници нивото на вкупниот холестерол и триглицеридите значајно се повисоки во споредба со испитаниците со метаболно здрава обезност. Всушност, овие параметри ја дефинираат нездравата обезност и поради тоа се следат како покачени кај оваа група на испитаници. Значаен е и фактот што кај оваа група се забележани и значајно повисоки вредности на индексот на инсулинската резистенција. Тоа значи дека кај овие индивидуи кои беа класифицирани според гликемијата на гладно, триглицеридите и холестеролот, инсулинската резистенција – која дополнително зависи и од концентрацијата на инсулинот во крвта, е со повисоки вредности анализирано преку вредностите на НОМА-IR. Во прилог на ова е и фактот дека инсулинската резистенција е значајно позастапена помеѓу испитаниците со метаболно нездрава обезност. Имено, беше утврдено дека кај испитаниците со инсулинска резистенција ризикот за појава на метаболно нездрава обезност е за 2.06 пати повиосок од испитаниците без инсулинска резистенција. Интересно е што кај групата со метаболно нездрава обезност, сепак не беше забележана разлика во вредностите на [204]. Според ова, може да се толкува дека самата обезност не секогаш е показател и детерминатор на метаболното здравје кај индивидуите со адипозитет. Значајни разлики се утврдени во вредностите на НОМА-IR помеѓу испитаниците со метаболно здрава и нездрава обезност, што покажува конзистентност во поглед со резултатите од нашата студија. Дополнително, во оваа студија од литературата се препорачува и користењето на покачените серумски нивоа на уричната киселина како индикатор за метаболно нездравата форма на обезност [371].

Иако постојат повеќе студии кои одат во прилог на тоа дека метаболно здравите индивидуи имаат помал ризик за кардиоваскуларни заболувања подоцна во животот, ваквиот концепт подлежи на голема дебата во научната јавност и во многу зависи од методолошкиот пристап и типот на заболувања чиј ризик се испитува. Имајќи ја во предвид дефиницијата за здравје предложена од страна на СЗО, при состојбата на обезност би требало да се говори во смисла на моменталното метаболно здравје, а не во смисла на „здравје“ како што е дефинирано од СЗО [31, 378].

Сепак, не треба да се изостави фактот дека и метаболно здравите и метаболно нездравите индивидуи генерално имаат зголемен ризик за здравствени последици и зголемен ризик за морталитет [379]. Споредбата на метаболните и антропометриските параметри помеѓу метаболно здравите и метаболно нездравите индивидуи утврдува значајни разлики за сите испитувани параметри. Значајно е што преку употребата на различните дефиниции се утврдиле различни предиктори, што упатува на потребата за постоење на консензуална дефиниција за дефинирање на метаболното здравје кај индивидуите [375]. Истражувањата во научната сфера одат дотаму што постојат и податоци за инсулинската резистенција, метаболниот профил, хроничната инфламација и оксидативниот стрес помеѓу морбидно обезните индивидуи (адулти) класифицирани понатаму во зависност од статусот на метаболното здравје, како метаболно здрави и метаболно нездрави со метаболен синдром.

Во една студија не се утврдени разлики во вредностите на индексот на телесна маса и вкупниот холестерол, додека останатите параметри значајно се разликуваат. Во оваа студија која опфатила 72 морбидно обезни адултни индивидуи утврдила понизок степен на инсулинска резистенција помеѓу метаболно здравите морбидно обезни индивидуи, а исто така инсулинемијата на гладно и HOMA-IR биле утврдени како предиктори на метаболниот синдром кај метаболно здравите морбидно обезни индивидуи [380].

Во согласност со резултатите од нашата, една студија утврдува значајни разлики во вредностите на повеќето метаболни параметри и тоа: крвниот притисок и триглицеридите. Плазма концентрациите на гликозата и серумскиот вкупен холестерол не покажале значајни разлики. Се следи маргинална значајност во вредностите на аланин аминотрансферазата [381]. Слични вакви резултати се добиени и во друга скорешна студија. Значајно е што [204] е повисок кај метаболно нездравите обезни индивидуи [382].

Во резултатите од нашата студија, исто така, значајно почесто е застапен и метаболниот синдром, што значи дека кај испитаниците со метаболно нездрава обезност почесто постои нарушување во повеќе од еден метаболен фактор, и покрај тоа што како метаболно нездрави индивидуи беа класифицирани сите оние кои имаат нарушување на еден лабораториски параметар од оние кои послужиле како критериуми за нејзино дефинирање.

Разлики во вредностите се забележуваат кај момчињата со метаболно нездрава обезност во контекст на повисоки вредности за аланин аминотрансфераза и гликемија на гладно во споредба со метаболно нездравите обезни девојчиња. Ова е и општ впечаток во резултатите од актуелната студија, не само кај оваа група на испитаници, што упатува на фактот за можноста за половата зависност за овој параметар.

Но, вредностите на аланин аминотрансфераза се повисоки кај групата на метаболно нездрави момчиња во споредба со метаболно нездравите девојчиња. Ова не може да се забележи помеѓу метаболно здравите момчиња и девојчиња. Така, во оваа конотација, покрај постоењето на полова разлика, треба да се има во предвид и метаболното здравје на индивидуите и постоењето на не-алкохолната хепатостеатоза. Имено, во литературата, кај одредени автори се следи и хепатостеатозата како еден од критериумите за дефинирање на метаболно нездравата обезност.

За одбележување е тоа што индексот на инсулинската резистенција е исто така значајно повисок кај метаболно нездравите индивидуи [380], што покажува високо ниво на конзистентност со резултатите од нашата студија, но кај детската популација. Во прилог на ова, повисок индекс на инсулинска резистенција се следи и кај адолесцентите со метаболно нездрава обезност [383].

Постојат повеќе студии кои се занимаваат со користењето на *различни гликозни параметри од гликозниот метаболизам* во предикцијата на предиабетесот, дијабетесот, како и метаболниот профил кај обезните деца и адолесценти. Се почесто се воведуваат нови параметри во иследувањето на метаболниот одговор кај индивидуите со цел да се добие маркер кој ќе може полесно да ги посочи оние со зголемен ризик за одредено метаболно нарушување, како што е дијабетесот и метаболните компликации на обезноста. Така, постојат студии кои ги имплементираат времето на достигнување на гликозен пик при OGTT, едночасовна гликемија при OGTT, како и морфологија на кривата при OGTT тестот.

Вредноста на секој од овие параметри во евалуацијата на метаболните компликации е различна во студиите и затоа генерално се прифаќа ставот дека ваквите заклучоци врз основа на овие параметри треба да се докажат во поголеми лонгитудинални студии.

Во оваа студија беше анализирана и *морфологија на гликозната крива која се добива при оралниот глукоза толеранс тест*. Повеќето студии докажуваат дека метаболниот профил, поконкретно параметрите на гликозниот метаболизам, се разликуваат кога станува збор за морфологијата на гликозната крива. Генерално е прифатено дека испитаниците со бифазен образец на OGTT кривата имаат поповолен гликозен метаболизам и имаат понизок ризик за дијабетес тип 2 [384].

Во актуелната студија, монофазниот облик на крива на OGTT е значајно позастапен кај испитаниците со повисоки вредности за едночасовна гликемија по оралниот глукоза толеранс тест. Ова е во согласност со повеќето литературни податоци. Всушност, литературните податоци посочуваат дека монофазниот облик на OGTT кривата може да се користи како предикторен фактор во појавата на дијабетес тип 2 кај педијатриските обезни пациенти [384]. Заедничко со нашите резултати е тоа што испитаниците со монофазен образец на кривата имаат значајно повисоки вредности за површината под кривата на гликемија при OGTT (AUC 120 минути), што оди во прилог на помалку поволен гликозен метаболизам кај испитаниците со монофазен облик на кривата [385, 386]. Во нашата студија, испитаниците со монофазен образец на кривата имаа највисока фреквенција на покачени вредности на едночасовната гликемија, што покажува сличност со студијата на Nolfе et al. (2012), каде се утврдува дека монофазната морфологија на гликемичната крива е асоцирана со највисоки концентрации на едночасовната гликемија и површината под кривата на гликемијата (AUC) при OGTT [386].

Сличност со нашата студија е што вкупниот холестерол, триглицеридите на гладно помеѓу испитаниците со монофазен и бифазен образец на OGTT кривата не покажуваат значајни разлики. Исто така, индексот на телесна маса не се разликува помеѓу испитаниците од овие две групи [384, 387]. Во други студии се покажува дека индексот на телесна маса е повисок кај испитаниците кои имаат монофазен образец на кривата [385, 208]. Земајќи ги во предвид литературните податоци каде што вредностите на индексот на телесна маса не се разликуваат помеѓу испитаниците со монофазен наспроти бифазен облик, не го карактеризира овој индекс како есенцијално зависен фактор кој значајно се разликува помеѓу различната морфологија на гликемична крива помеѓу испитаниците. Во нашата студија се следеа статистички незначајно повисоки вредности на индексот на телесна маса помеѓу испитаниците со монофазна морфологија на кривата при OGTT. Параметрите на гликозната и инсулинската хомеостаза не покажуваат значајни разлики со исклучок на QUICKI индексот [384]. Се дискутира дека морфологијата на гликозната крива при OGTT покажува рани промени во образецот во одговор на хипегликемија. Повеќето студии утврдуваат дека кај испитаниците со монофазен облик на кривата се следат разлики во параметрите на гликозниот метаболизам кои се иследуваат во корист на испитаниците со бифазен образец [388, 208, 385]. Слични резултати како во нашата студија, каде што се следи поврзаност помеѓу испитаниците со монофазен облик и повисока вредност на пикот на едночасовна гликемија, бележат и пронајдоците во студијата на Cree-Green et al. (2018) [197]. Во оваа студија, исто така, не се утврдени значајни разлики помеѓу ниту еден од испитуваните параметри помеѓу двете испитувани групи (монофазна и бифазна).

Значајно е да се напомене дека некои од испитуваните параметри како што се: HbA1C, инсулинемија на гладно бележеле повисоки вредности кај испитаниците со бифазен облик на кривата, додека гликемијата на гладно се карактеризирала со еднакви вредности помеѓу овие две групи [197]. Во друга студија гликемијата на гладно бележи повиоки вредности кај испитаниците со бифазен облик [208], а во една понова студија утврдена е маргинална статистички сигнификантна разлика за овој параметар [387]. Во една неодамнешна студија на обезни девојчиња на крајот од пуберталниот период, испитаниците се евалуирани класифицирајќи ги во три групи, како што беше направено, во една секција, и во оваа докторска дисертација. Разликите во вредностите на концентрацијата на евалуираните параметри не покажаа значајни разлики помеѓу трите испитувани групи, што исто така е во континуитет со резултатите на оваа студија. Така, се забележува дека во студијата не е забележана разлика во дистрибуцијата на категориите на обезност, нарушената гликозна толеранција. Високо конзистентно е што постои разлика помеѓу испитаниците со монофазна и бифазна морфологија на кривата во однос на површината под кривата на гликемија (AUC) при OGTT. Дополнително во студијата дојдено е до заклучок дека девојчињата со монофазен образец на кривата во крајниот стадиум од пубертетот имаат зголемен ризик од појава на инсулинска резистенција [389].

Погоре дискутираните податоци упатуваат кон тоа дека треба да се имаат во предвид слабостите во поглед на ваквото класифицирање на испитаниците, а особено во предвид теба да се имаат кога се земаат во обзир групите на класификација на морфологијата на гликозната крива.

Предмет на интерес во анализата на податоците за оваа студија зазема и евалуацијата на времето на постигнување на гликозен пик и вредноста на гликемија еден час по оралниот глюкоза толеранс тест. Во нашата студија, испитаниците кај кои времето на постигнување на гликозен пик е повеќе од 30 минути, исто така се забележуваат и повисоки вредности на гликемијата два часа по спроведување на OGTT тестот.

Исто така, кај оваа група на испитаници се следи и повисока фреквенција на испитаници со абнормална вредност на двочасовна гликемија при OGTT, односно значајно почеста интолеранција на гликоза. Вакви разлики во параметрите на јаглехидратниот метаболизам се забележува и помеѓу испитаниците со различна вредност за гликемијата еден час по OGTT. Имено, вредноста која е поголема од 8.6 mmol/L е поврзана со повисоки вредности и за останатите лабораториски параметри на јаглехидратниот метаболизам, како што се: двочасовната гликемија по OGTT, инсулинемијата на гладно, постпрандијалната гликемија, AUC 120, но и вредноста на индексот за инсулинска резистенција.

Се забележува дека овој параметар можеби може да се користи како дополнителен евалуациоен параметар заедно со двочасовната гликемија при OGTT. Кај овие испитаници, согласно погоре коментирани податоци се следи и поголема фреквенција на гликозна интолеранција (двочасовна гликемија по OGTT), абнормални вредности на постпрандијална инсулинемија, како и поголема фреквенција на испитаници со метаболен синдром.

Во прилог на тоа се и резултатите дека испитаниците со доцен гликозен пик се карактеризираат со повисок степен на преддијабетес при OGTT [197]. Овие сознанија се конзистентни со оние од нашата студија.

Дополнително, споредбата на групите со различно потребно време за достигнување на гликозен пик, како и вредноста на гликемијата еден час по OGTT, утврдила дека оние со доцно време на достигнување на максималната вредност на гликемија и повисока вредност на едночасовна гликемија по OGTT имаат повисоки вредности за HbA1C како и повисока вредност за максимална гликемија и истите се карактеризираат со континуирана инсулинска секреција [197]. Во оваа студија се препорачува дека времето потребно за достигнување на гликозен пик може да биде многу покорисен и поверодостоен фактор кој ја отсликува функцијата на бета клетките во панкреасот и може да се користи во евалуацијата на предиабетесот кај испитаници со зголемен ризик од дијабетес тип 2. Во прилог на констатираните резултати, одат и заклучоците од една понова студија каде одложеното време на постигнување на гликозен пик може да послужи како индикатор за инсулинската резистенција [390].

Поверодостојни резултати се добиваат кога во евалуацијата не се вклучува само морфологијата на гликозната крива, туку таа се евалуира во контекст со морфологијата на инсулинската крива како и со времето потребно за достигнување на пик на гликемијата [386]. Во една студија, користени се повеќе индекси за проценка на инсулинската резистенција преку параметрите добиени од OGTT. Од истражувањето се увидува дека користењето на тие индекси не покажува предност во однос на оние кои се добиени од примероци од крв по претходно гладување [391].

Треба да се има во предвид дека времето за достигнување на пик на гликемијата како и вредноста на гликемијата еден час по OGTT треба да послужат како фактори кои ќе насочат кон подетално испитување и дефинирање на други метаболни нарушувања кај индивидуите. Конзистентно со ова, во резултатите од оваа студија испитаниците кои имале повисоки вредности на гликемијата еден час по OGTT имале повисок процент на метаболен синдром во споредба со оние кои се карактеризирале со пониски вредности.

Литературниот преглед на податоците укажува и на поврзаност помеѓу обезноста и различни ендокрини нарушувања, а како една од нив се споменува и поврзаноста со *тиroidиниот статус* кај индивидуите со обезност.

Научните студии утврдиле промени во функционирањето на тироидната жлезда кај обезните испитаници уште пред да бидат опишувани останатите метаболни нарушувања [392]. Интересно е што метаболните нарушувања кои се среќаваат кај метаболниот синдром [393] се всушност заеднички со нарушувањата кои настануваат како резултат на тироидната дисфункција [394]. Не постојат доволно научни докази кои ја потврдуваат врската помеѓу тироидните нарушувања и метаболните нарушувања кај обезноста [395].

Повеќето студии утврдуваат дека нивото на тироидните хормони може да се разликува помеѓу обезните испитаници, но секогаш во предвид треба да се имаат причините поради кои се јавува ваквата варијабилност. Така, треба да се има во предвид периодот кога се вршени испитувањата, како и видот на обезноста, но и степенот на обезност како значаен фактор кој може да има влијание [396]. Се поставува прашањето дали порастот на преваленцата на обезноста може да биде фактор кој ќе ги помести референтните граници на TSH. Се посочува фактот за подетални истражувања во контекст на тоа дали елевираниот TSH во одговор на тироиден дефицит може да има улога во настанокот на обезноста [397].

Се претпоставува дека промените кај тироидната жлезда се од функционален карактер при состојба на ексцес на телесна тежина особено земајќи го во предвид фактот дека доаѓа до нејзино подобрување по загубата во тежина [398, 399, 397].

Се спекулира дека елевираниите нивоа на TSH при состојбата на обезност може да се должат како резултат на поголемата потрошувачка на енергија од страна на ексцесот на акумулација на адипозно ткиво – состојба што ја карактеризира обезноста. Поради тоа, третманот со тироидни хормони не треба да биде појдовен кај едноставната обезност, која не е резултат на претходен хипотироидизам [400, 392, 395].

Утврдена е корелација помеѓу вредностите на BMI и вредностите на TSH во повеќе студии [395, 397, 401]. Кај децата и адолесцентите со обезност се следат високи нормални или умерено покачени вредности за TSH [402, 403, 398, 404, 405]. Поточно се смета дека нивото на TSH е поврзано и со степенот на обезност [402]. Овој податок е конзистентен со оние од нашата студија. Имено во нашата студија е утврдена позитивна корелација помеѓу BMI и вредностите на TSH кај тешко обезните испитаници. Ваква корелација на TSH со BMI и HOMA-IR се бележи и кај испитаниците со инсулинска резистенција. Дополнително е утврдена и позитивна корелација помеѓу HOMA-IR и TSH кај испитаниците со тешка обезност, што е во согласност со литературните податоци [234, 406, 407]. Во една скорешна студија исто така се увидува постоењето на корелација помеѓу инсулинската резистенција и нивоата на TSH кај обезните испитаници. Во оваа студија не се забележани значајни разлики во нивоата на TSH помеѓу обезните испитаници со и без метаболен синдром [408]. Покачените вредности на TSH и T4 се честа појава кај децата со обезност. Се укажува дека инциденцата на тироидни антитела кај овие пациенти е ниска и затоа не треба да се разгледува во контекст на автоимунитет.

Се претпоставува дека со намалувањето на вредностите ќе се следи и намалување на вредностите на тиреостимулирачкиот хормон и тироксинот [401]. Во една студија од Италија во 2010 година утврдено е дека помеѓу обезните испитаници зачестено постои умерено покачување на вредностите на TSH кај обезните индивидуи. Сепак, во истата оваа студија не е утврдена поврзаност на нивоата на TSH со останатите метаболни ризик фактори [234]. Слично, и во нашата студија по направената стратификација на обезните испитаници на две групи, со нормални и зголемени нивоа на TSH, не беа утврдени значајни разлики во испитуваните метаболни параметри, ниту пак значајни варијации во вредностите на индексот на телесна маса.

Согласно резултатите од истата студија, авторите препорачуваат дека овие испитаници не треба да бидат третираны како супклиничка форма на хипотироидизам сметајќи дека оваа состојба претставува консеквенца на обезноста, а не причина за нејзиното настанување [234]. Во нашата студија се бележат значајни разлики во TSH кај испитаниците со тешка обезност и метаболен синдром и оние со тешка обезност без метаболен синдром. Според ова, кај испитаниците кои имаат тешка обезност и инсулинска резистенција/метаболен синдром се следат и повисоки просечни вредности на TSH.

Нигричната акантоза претставува кадифена пигментирана промена на кожата, која најчесто се појавува околу вратот, аксилите или ингвинумот. Често е поврзана со обезноста, па затоа често може да се забележи кај популацијата на индивидуи со обезитет [409]. Бидејќи дерматолошкиот пристап во третманот на оваа состојба често е незадоволувачки, концентрирањето на состојбата на обезност е од полза [410].

Во нашата студија оваа состојба беше детектирана кај 32.5% од обезните деца и адолесценти вклучени во студијата. Интересно е тоа што кај групата на испитаници со нигрична акантоза се забележуваат повисоки вредности за индексот на телесна маса. Испитаниците со акантоза се карактеризираат со повисок степен на адипозитет. Појавата на нигрична акантоза се поврзува со инсулинската резистенција. Кога нигричната акантоза е присутна, гликемијата на гладно е вообичаено нормална. OGTT тестот може да отстапува од нормалните референтни вредности. Испитувањето на индексите на инсулинската резистенција ќе укаже на нејзино постоење. Поврзаноста на нигричната акантоза со инсулинската резистенција може да се следи во повеќе трудови во литературниот корпус на податоци. Во една неодамнешна студија се утврдило дека кај 31.3% од испитаниците со нигрична акантоза имало и инсулинска резистенција [411]. Резултатите сумирани во еден систематичен преглед на литературните податоци ја потврдуваат поврзаноста на нигричната акантоза со инсулинската резистенција кај обезните деца и адолесценти [412].

Забележлива е и високата застапеност на нигричната акантоза кај испитаниците со метаболен синдром во студија спроведена во Крагујевац, каде истата е детектирана кај 35.7% од случаите, додека кај нас истата е застапена со 51.4% помеѓу испитаниците со метаболен синдром [360].

Постојат трудови кои применуваат степенување или градирање на нигричната акантоза во зависност од тежината на клиничката слика, при што се одредуваат неколку различни параметри. Во една од студиите се покажува дека стратификацијата на нигричната акантоза во повеќе степени, не резултирала со подобра предикција на инсулинската резистенција. Во оваа студија се укажува на тоа дека обезноста ја има централната улога во предикцијата на инсулинската резистенција, додека присуството односно отсуството на нигричната акантоза може да се користи како помошна алатка во нејзиното детерминирање [413]. Во резултатите од нашата студија се согледува слична ваква поврзаност. Имено, испитаниците кои имаат нигрична акантоза имаат значајно почесто присуство на тешката обезност, односно категоријата III од попрецизната стратификација на степените на обезност. Ова значи дека нигричната акантоза е значајно позастапена кај потешките степени на обезноста, што може да се дискутира во правец на тоа дека влијание има и функционалната состојба на акумулираното адипозно ткиво, но и времетраењето на состојбата на обезност и метаболните консеквенци кои произлегуваат како резултат на нејзиното постоење [410]. Постојат и други студии кои утврдуваат значајна поврзаност на обезноста со нигричната акантоза [414, 415].

Така забележани се значајни разлики во вредностите на индексот на телесна маса дури и кај прекумерно тешки испитаници со и без нигрична акантоза. Оваа студија дополнително објаснува дека индексот на телесна маса е покорисен во одредувањето на инсулинската резистенција наспроти нигричната акантоза.

Се дискутира дека поврзаноста на нигричната акантоза и инсулинската резистенција се рефлектира преку поголемата зачестеност на оваа состојба помеѓу прекумерно тешките и обезни индивидуи [414].

Се дискутира и фактот дека нигричната акантоза може да претставува ран показател на метаболните промени како резултат на промената на нутрициските навики [415]. Во други студии, подеталното стратифицирање на нигричната акантоза било значајно поврзано со инсулинската резистенција [411, 416, 417].

Поконкретно, повисоките степени на нигрична акантоза биле најмногу поврзани со инсулинската резистенција [411]. Сепак, ваквата стратификација помеѓу испитаниците без инсулинска резистенција немала значајност [411, 416].

Од резултатите на нашата студија се согледува дека испитаниците со нигрична акантоза беа постари во споредба со оние без акантоза. Оваа состојба може да се разгледува во смисла на состојбата на метаболното здравје на обезните индивидуи. Имено, според литературните податоци, почесто испитаниците со метаболно нездрава безност се постари, а според некои студии кои го истражувале и времето на почеток на состојбата на безност, ова се препишува на времетраењето на делувањето на безноста. Се смета дека преку подолгата експозиција на адипозното ткиво настануваат компликациите на безноста. Нигричната акантоза, покрај поврзаноста со инсулинската резистенција, во една студија е поврзана и со бојата на кожата како и со адолесценцијата. Дополнителните иследувани лабораториски параметри не се разликувале помеѓу двете групи на испитаници, што е конзистентно и со резултатите од нашата студија [418].

Во друга студија се следи присуство на нигрична акантоза кај речиси 85% од испитаниците со безност [419]. Во друга студија на обезни деца покрај значајната поврзаност на нигричната акантоза со инсулинската резистенција и параметрите на гликозниот метаболизам, се следат и нарушувања кои ги афектираат и средните нивоа во концентрацијата на триглицеридите, па дури и на аспартат аминотрансферазата кај обезните испитаници со нигрична акантоза [420].

Сепак, маркерите на липидниот метаболен профил помеѓу испитаниците со и без нигрична акантоза не покажале значајни разлики. Разлики се забележани во параметрите на гликозниот метаболизам и на индексите на инсулинската резистенција, и истите се значајно повисоки кај испитаниците со нигрична акантоза. Така, обезните деца со нигрична акантоза имаат поголем ризик за инсулинска резистенција споредено со испитаниците кои исто така имаат безност, но имаат и отсуство на нигричната акантоза [411, 418].

Истите овие разлики се пронајдени и кај испитаниците од нашата студија кај кои се забележува присуство на стрии како последица на присутната безност. Кај испитаниците со нигрична акантоза има значајно повеќе застапеност на тешката безност и II категорија на безноста, како најтешка форма на безноста. Имено, кај испитаниците со акантоза има 3.32 пати пооглема можност да се појават стрии. За назначување е фактот што знајано поголема преваленца на тешка безност и III категорија на безноста има кај испитаниците со акантоза во споредба со испитаниците без нигрична акантоза.

Пронајдени се значајни разлики во образецот на групирање на компонентите на метаболниот синдром помеѓу испитаниците со нормална тежина и испитаниците со прекумерна тежина и обезност кои имаат присуство на нигрична акантоза, додека вакви разлики не биле забележани кај прекумерно тешките и обезни испитаници без нигрична акантоза во споредба со испитаниците со нормална тежина [421].

Во литературните податоци се следи речиси двојно поголемо присуство на нигричната акантоза кај обезните во споредба со прекумерно тешките испитаници [287, 284]. Можноста за појава на нигрична акантоза помеѓу обезните деца била за 3.8 пати повисока во споредба со прекумерно тешките [284]. Кај испитаниците со нигрична акантоза исто така имало повеќе испитаници со тешка обезност наспроти испитаниците со обезност и тоа 62% и 50.8% соодветно. Се забележува и повисока застапеност на метаболниот синдром [418].

6. ЗАКЛУЧОК

Високата дистрибуција на абнормалните вредности на метаболните параметри кај обезните деца воопшто, е евидентна. Беше констатирано дека абнормалниот вкупен холестерол не бележи значајно различни вредности како резултат на алтерација на липидниот метаболизам кај различните категории на обезност. Се препорачува и понатамошна подетална класификација на обезните деца и адолесценти во повеќе категории на обезност.

Во студијата се утврди дека постои полова разлика во алтерацијата на вредностите на аланин аминотрансферазата. Констатирано е дека аланин аминотрансферазата бележи повисоки вредности кај момчињата, а исто така има и значајно повисока фреквенција на зголемени абнормални вредности кај оваа популација испитаници. Утврдено е дека кај момчињата ризикот за појава на алтерирани односно зголемени вредности на аланин аминотрансферазата е за 2.37 пати поголема во споредба со девојчињата.

Инсулинската резистенција е високо превалентна кај обезните деца и адолесценти. Кај значајно повисок процент од испитаниците од женски пол се докажа присуството на инсулинската резистенција. Исто така, фреквенцијата на инсулинската резистенција беше повисока помеѓу адолесцентите.

Обезните индивидуи со инсулинска резистенција имаат понеповолен метаболен профил. Овие испитаници имаат повисоки вредности за индексот на телесна маса, повисоки вредности за гликемија на гладно и два часа по спроведување на OGTT, како и повисоки вредности и фреквенција на абнормални нивоа на триглицериди на гладно во крвта.

Во тој контекст, значаен е пронајдокот каде што највисоката инсулинска резистенција беше поврзана со највисоките концентрации на триглицериди. Така, триглицеридите се докажаа како сигнификантен предиктор на инсулинската резистенција кај испитуваната популација на деца и адолесценти во студијата.

Високата фреквенција на тешката обезност и метаболните алтерации асоцирани со состојбата на адипозитет, односно метаболните параметри кај сите испитаници, особено оние на аланин аминотрансферазата и триглицеридите, како и фреквенцијата на метаболниот синдром треба да да ги упатат клиничките доктори кон адекватна превенција и третман на обезноста уште од детството и адолесценцијата.

7. ЛИТЕРАТУРА

- [1] Garrow JS. Obesity and related diseases. London: Churchill Livingstone; 1988.
- [2] World Health Organization (WHO). Obesity and overweight fact sheet, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (2017, accessed 3 March 2017).
- [3] Bays HE, Seger JC, Primack C, McCarthy W, Long J, Schmidt SL, Daniel S, Horn DB, Westman EC: Obesity Algorithm, presented by the American Society of Bariatric Physicians. 2016 - 2017. www.obesityalgorithm.org (Accessed =12 March 2017).
- [4] Jo J, Gavrilova O, Pack S, et al. Hypertrophy and/or Hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth. *PLoS Comput Biol*. 2009;5(3):e1000324.
- [5] Frühbeck G. Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. *Methods Mol Biol*. 2008;456:1–22.
- [6] Kierszenbaum AL, Tres LL. Histology and Cell Biology, An Introduction to Pathology. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
- [7] Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(9):639–660.
- [8] Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(3):254–266.
- [9] Bays HE. Adiposopathy: Is “sick fat” a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(25):2461–2473.
- [10] Bjørndal B, Burri L, Staalesen V, Skorve J, Berge RK. Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *J Obes*. 2011;2011:490650.
- [11] Blaak E. Gender differences in fat metabolism. 2001:499–502.
- [12] Patel P, Abate N. Role of subcutaneous adipose tissue in the pathogenesis of insulin resistance. *J Obes*. 2013;2013:489187.
- [13] Feng B, Zhang T, Xu H. Human adipose dynamics and metabolic health. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281:160–77.
- [14] Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol (Oxf)*. 2012;205(2):194–208.
- [15] Tchkonja T, Thomou T, Zhu Y, et al. Mechanisms and Metabolic Implications of Regional Differences among Fat Depots. *Cell metabolism*. 2013;17(5):644–656.
- [16] Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013;9(2):191–200.
- [17] Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrisons Manual of Medicine*, 18th Edition. New York, US: McGraw-Hill Medical; 2011.
- [18] Pawlina W, Michael RH. *Histology: A Text and Atlas: with Correlated Cell and Molecular Biology*. 8th e. Philadelphia, PA: Walters Kluwer Health; 2018.
- [19] Kumar V, Abbas AK, Jon Aster J. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012.
- [20] Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech*. 2017;10(6):679–689.
- [21] Ono H. Molecular Mechanisms of Hypothalamic Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1317.

- [22] Lewandowska E, Zieliński A. White adipose tissue dysfunction observed in obesity. *Pol Merkur Lekarski*. 2016;40(239):333–6.
- [23] Redinger RN. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;3(11):856–863.
- [24] Chalovich JM, Eisenberg E. Adipose tissue as an immunological organ. *Biophys Chem*. 2005;257(5):2432–2437.
- [25] Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014.
- [26] Clément K, Ferré P. Genetics and the pathophysiology of obesity. *Pediatr Res*. 2003;53(5):721–725.
- [27] Wilborn C, Beckham J, Campbell B, et al. Obesity: prevalence, theories, medical consequences, management, and research directions. *J Int Soc Sports Nutr*. 2005;2(2):4–31.
- [28] Walley AJ, Asher JE, Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nat Rev Genet*. 2009;10(7):431–442.
- [29] Blüher M, Michael MD, Peroni OD, et al. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev Cell*. 2002;3(1):25–38.
- [30] Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte - At the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003;144(9):3765–3773.
- [31] Jung CH, Lee WJ, Song KH. Metabolically healthy obesity: a friend or foe?. *Korean J Intern Med*. 2017;32(4):611–621.
- [32] Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia*. 2016;59(6):1075–88.
- [33] Coppack SW. Adipose tissue changes in obesity. *Biochem Soc Trans*. 2005;33(Pt 5):1049–52.
- [34] González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJJ, Moreno LA, Bray GA, Martínez JA. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17034.
- [35] Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(9):E439–47.
- [36] Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):956–66.
- [37] Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifar S, Nerstedt A, Smith U. Impaired Adipogenesis and Dysfunctional Adipose Tissue in Human Hypertrophic Obesity. *Physiol Rev*. 2018;98(4):1911–1941.
- [38] Gustafson B, Hedjazifar S, Gogg S, Hammarstedt A, Smith U. Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(4):193–200.
- [39] Belligoli A, Compagnin C, Sanna M, et al. Characterization of subcutaneous and omental adipose tissue in patients with obesity and with different degrees of glucose impairment. *Sci Rep*. 2019;9(1):11333.
- [40] Kim JA, Park HS. White blood cell count and abdominal fat distribution in female obese adolescents. *Metabolism*. 2008;57(10):1375–9.
- [41] Elks CM, Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(2):99–104.

- [42] Peper JS, Dahl RE. Emerging Technologies and Their Applications in Lipid Compartment Measurement. 2015;22(2):134–139.
- [43] Shirai K. Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(3):295–304.
- [44] Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, et al. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes.* 2007;56(12):2910–2918.
- [45] Divoux A, Tordjman J, Lacasa D, et al. Fibrosis in Human Adipose Tissue : Composition , Distribution , and Link With Lipid Metabolism and Fat. *Diabetes.* 2010;59:2817–2825.
- [46] Muir LA, Neeley CK, Meyer KA, et al. Adipose tissue fibrosis, hypertrophy, and hyperplasia: Correlations with diabetes in human obesity. *Obesity.* 2016;24(3):597–605.
- [47] Bays HE, González-Campoy JM, Henry RR, et al. Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? *Int J Clin Pract.* 2008;62(10):1474–1483.
- [48] WHO Multicentre growth reference study group. WHO Child Growth Standards based on length / height , weight and age. *Acta Paediatr.* 2006;450:76–85.
- [49] de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85:660–667.
- [50] De Onis M (2015). World Health Organization Reference Curves. In M.L. Frelut (Ed.), *The ECOG’s eBook on Child and Adolescent Obesity*. Retrieved from ebook.ecog-obesity.eu
- [51] CDC. Prevalence of Overweight and Obesity Among Children and Adolescents: United States, 1963–1965 Through 2011–2012. 2017. Available online: https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_child_11_12/obesity_child_11_12.htm (accessed on 15 March 2017).
- [52] Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320: 1240–1243.
- [53] Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):709–757.
- [54] Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Available at: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>. Accessed 20 May 2016.
- [55] Kelly AS, Barlow SE, Rao G, et al. Severe Obesity in Children and Adolescents : Identification , Associated Health Risks , and Treatment Approaches. *Circulation.* 2013;128:1689–1712.
- [56] Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, et al. Assessment of Child and Adolescent Overweight and Obesity. *Pediatrics.* 2007; 120:S193.
- [57] Wells JCK, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child.* 2006;91(7):612–617.
- [58] Romero-Corral A, Somers V. Accuracy of Body Mass Index to Diagnose Obesity In the US Adult Population. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(6):959–966.
- [59] Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(3):S56–S59.
- [60] Hall DMB, Cole TJ. What use is the BMI? *Arch Dis Child.* 2006;91(4):283–286.

- [61] Pietrobelli A, Faith MS, David BA, et al. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: A validation study. *J Pediatr*. 1998;132 (2):204–210.
- [62] Must A, Anderson SE. Body mass index in children and adolescents: considerations for population-based applications. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(4):590–594.
- [63] Boeke CE, Oken E, Kleinman KP, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Gillman MW. Correlations among adiposity measures in school-aged children. *BMC Pediatr*. 2013;13:99.
- [64] Martin-Calvo N, Moreno-Galarraga L, Martinez-Gonzalez M. Association between Body Mass Index, Waist-to-Height Ratio and Adiposity in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2016;8(8):E512.
- [65] Hertelyova Z, Salaj R, Chmelarova A, et al. The association between lipid parameters and obesity in university students. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(7):769–778.
- [66] Gupta N, Goel K, Shah P, et al. Childhood obesity in developing countries: Epidemiology, determinants, and prevention. *Endocr Rev*. 2012;33(1):48–70.
- [67] Ahmad QI, Ahmad CB, Ahmad SM. Childhood Obesity. *Indian Jf Endocrinol Metab*. 2010;14(1):19–25.
- [68] Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant A. Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutr J*. 2005;4:24.
- [69] The GBD 2013 Obesity Collaboration, Ng M, Fleming T, et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9945):766–781.
- [70] Gebremedhin S. Prevalence and differentials of overweight and obesity in preschool children in Sub-Saharan Africa. *BMJ Open*. 2015;5(12):e009005.
- [71] Jones RE, Jewell J, Saksena R, Ramos Salas X, Breda J. Overweight and Obesity in Children under 5 Years: Surveillance Opportunities and Challenges for the WHO European Region. *Front Public Health*. 2017;5:58.
- [72] Dimitrovska Z, Spiroski I, Polozhani A, Isjanovska R, Kendrovski V. Prevalence of overweight and obesity as determinants of risk factors in children and adolescents in the Republic of Macedonia. *Archives of Public Health*. 2009; 1(1):113–122.
- [73] Wijnhoven TM, van Raaij JM, Spinelli A, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6-9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010. *BMC Public Health*. 2014;14:806.
- [74] Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, et al. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obes Facts*. 2019;12(2):244–258.
- [75] Ranjani H, Mehreen TS, Pradeepa R, et al. Epidemiology of childhood overweight & obesity in India: A systematic review. *Indian J Med Res*. 2016;143(2):160–174.
- [76] Ahrens W, Pigeot I, Pohlabeln H, et al. Prevalence of overweight and obesity in European children below the age of 10. *Int J Obes*. 2014;38(2):S99–S107.
- [77] Blüher S, Meigen C, Gausche R, et al. Age-specific stabilization in obesity prevalence in German children: a cross-sectional study from 1999 to 2008. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6(2-2):e199-e206.
- [78] Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011–2012. *JAMA*. 2014;311(8):806–814.

- [79] Wabitsch M, Moss A, Kromeyer-Hauschild K, et al. Unexpected plateauing of childhood obesity rates in developed countries. *BMC Med.* 2014;12:17.
- [80] de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1257–1264.
- [81] Lakshman R, Elks CE, Ong KK. Childhood obesity. *Circulation.* 2012;126(14):1770–1779.
- [82] Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KMV. Incidence of Childhood Obesity in the United States. *N Eng J Med.* 2014;370(17):1660–1.
- [83] Pienaar AE. Prevalence of overweight and obesity among primary school children in a developing country: NW-CHILD longitudinal data of 6-9-yr-old children in South Africa. *BMC Obes.* 2015;2(1):2.
- [84] Bygdell M, Ohlsson C, Céline J, Saturnus J, Söndén A, Kindblom JM. The rise and the recent decline of childhood obesity in Swedish boys: the BEST cohort. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(5):807–812.
- [85] Albuquerque D, Stice E, Rodríguez-López R, Manco L, Nóbrega C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Mol Genet Genomics.* 2015;290(4):1191–1221.
- [86] Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy Balance and Obesity. *Circulation.* 2012;126(1):126–132.
- [87] Lee YS. The role of genes in the current obesity epidemic. *Ann Acad Med Singapore.* 2009;38(1):45–47.
- [88] Nguyen M, Dang E-SBH. The epidemiology of obesity. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(1):1–7.
- [89] Anderson B, Rafferty AP, Lyon-Callo S, Fussman C, Imes G. Fast-food consumption and obesity among Michigan adults. *Prev Chronic Dis.* 2011;8(4):A71.
- [90] Jacobs DR. Fast food and sedentary lifestyle: A combination that leads to obesity. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):189–190.
- [91] Braithwaite I, Stewart AW, Hancox RJ, Beasley R, Murphy R, Mitchell EA. Fast-food consumption and body mass index in children and adolescents: an international cross-sectional study. *BMJ Open.* 2014;4(12):e005813.
- [92] Karnik S, Kanekar A. Childhood Obesity: A Global Public Health Crisis. *International Journal of Preventive Medicine.* 2012;3(1):1–7.
- [93] Mustajoki F. Obesogenic food environment explains most of the obesity epidemic. 2015;131(15):1345–52.
- [94] Lifshitz F, Lifshitz JZ. Globesity: the root causes of the obesity epidemic in the USA and now worldwide. 2014;12(1):17–34.
- [95] Jones CL. The Genetics of Pediatric Obesity. 2015;33(4):395–401.
- [96] Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, et al. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med.* 1990;322(21):1483–7.
- [97] Price RA, Gottesman II. Body fat in identical twins reared apart: Roles for genes and environment. *Behav Genet.* 1991;21(1):1–7.
- [98] Bouchard C, Tremblay A, Després JP, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med.* 1990;322(21):1477–82.

- [99] Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Hayakawa K. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20(6):501–506.
- [100] Bouchard C, Pérusse L, Dériaz O, Després JP, et al. Genetic influences on energy expenditure in humans. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1993;33(4-5):345–350.
- [101] Min J, Chiu DT, Wang Y. Variation in the heritability of body mass index based on diverse twin studies: a systematic review. *Obes Rev*. 2013;14(11):871–882.
- [102] Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*. 1986;314(4):193–198.
- [103] Sørensen TI, Price RA, Stunkard AJ, et al. Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings. *BMJ*. 1989;298(6666):87–90.
- [104] Levian C, Ruiz E, Yang X. The pathogenesis of obesity from a genomic and systems biology perspective. *Yale J Biol Med*. 2014;87(2):113–126.
- [105] Albuquerque D, Estévez MN, Víbora PB, et al. Novel variants in the MC4R and LEPR genes among severely obese children from the iberian population. *Ann Hum Genet*. 2014;78(3):195–207.
- [106] Ranadive SA, Vaisse C. Lessons from extreme human obesity: monogenic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(3):733–51.
- [107] Stein QP1, Mroch AR, De Berg KL, et al. The influential role of genes in obesity. *S D Med*. 2011;12-15:17.
- [108] Farooqi IS, Rahilly SO. Monogenic Obesity in Humans. *Annu Rev Med*. 2005;56:443–456.
- [109] Vaisse C, Clement K, Durand E, et al. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest*. 2000;106(2):253–262.
- [110] González-Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, et al. Monogenic human obesity: role of the leptin-melanocortin system in the regulation of food intake and body weight in humans. *An Sist Sanit Navar*. 2012;35(2):285–293.
- [111] Perrone L, Marzuillo P, Grandone A, et al. Chromosome 16p11.2 deletions: another piece in the genetic puzzle of childhood obesity. *Ital J Pediatr*. 2010;36:43.
- [112] Blakemore AIF, Froguel P. Investigation of Mendelian forms of obesity holds out the prospect of personalized medicine. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1214(1):180–189.
- [113] Farooqi IS, O’Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(10):569–577.
- [114] Froguel P, Blakemore AIF. The power of the extreme in elucidating obesity. *N Engl J Med*. 2008;359(9):891–893.
- [115] Choquet H, Meyre D. Genomic insights into early-onset obesity. *Genome Med*. 2010;2(6):36.
- [116] Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, et al. Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain 30% of severe obesity in children from a consanguineous population. *Obesity*. 2015;23(8):1687–1695.
- [117] Zhao Y, Hong N, Liu X, et al. A novel mutation in Leptin gene is associated with severe obesity in Chinese individuals. *Biomed Res Int*. 2014;2014:10–12.

- [118] Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci*. 2016;130(12):943–986.
- [119] Loos RJF. Recent progress in the genetics of common obesity. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(6):811–829.
- [120] Hinney A, Volckmar A-L, Knoll N. Chapter Five - Melanocortin-4 Receptor in Energy Homeostasis and Obesity Pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;114:147–91.
- [121] Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*. 2003;348(12):1085–95.
- [122] Doulla M, McIntyre AD, Hegele RA, et al. A novel MC4R mutation associated with childhood-onset obesity: A case report. *Paediatr Child Heal*. 2014;19(10):515–518.
- [123] Rittenhouse DR, Shortell SM, Fisher ES. Clinical Spectrum of Obesity and Mutations in the Melanocortin 4 Receptor Gene. *N Engl J Med*. 2009:2301–2303.
- [124] Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med*. 2007;356(3):237–247.
- [125] Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387(6636):903–908.
- [126] Krude H, Biebermann H, Gruters A. Mutations in the human proopiomelanocortin gene. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;994:233–239.
- [127] Krude H, Biebermann H, Luck W, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet*. 1998;19(2):155–157.
- [128] Challis BG, Pritchard LE, Creemers JWM, et al. A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism. *Hum Mol Genet*. 2002;11(17):1997–2004.
- [129] Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet*. 1997;16(3):303–306.
- [130] Chung WK. An Overview of Mongenic and Syndromic Obesities in Humans. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(1):122–128.
- [131] Farooqi IS, Volders K, Stanhope R, et al. Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3369–3373.
- [132] Choquet H, Meyre D. Molecular basis of obesity: current status and future prospects. *Curr Genomics*. 2011;12(3):154–168.
- [133] Creemers JWM, Choquet H, Stijnen P, et al. Heterozygous mutations causing partial prohormone convertase 1 deficiency contribute to human obesity. *Diabetes*. 2012;61(2):383–390.
- [134] Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts*. 2016;9(3):158–173.
- [135] Dubern B, Clément K. Aspects génétiques de l’obésité. *Press Medicale*. 2007;36(11):1598–1605.

- [136] Ichihara S, Yamada Y. Genetic factors for human obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(7-8):1086–1098.
- [137] Mutch DM, Clément K. Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet.* 2006;2(12):1956–1963.
- [138] Garver WS, Newman SB, Gonzales-Pacheco DM, et al. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. *Genes Nutr.* 2013;8(3):271–287.
- [139] Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: A review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(12):1249–1263.
- [140] Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(1):3–13.
- [141] Hurren BJ, Flack NAMS. Prader Willi Syndrome: A spectrum of anatomical and clinical features. *Clin Anat.* 2016;29(5):590–605.
- [142] Elena G, Bruna C, Benedetta M, et al. Prader-Willi Syndrome: Clinical aspects. *J Obes.* 2012;2012:473491.
- [143] Priya S, Nampoothiri S, Sen P, et al. Bardet-Biedl syndrome: Genetics, molecular pathophysiology, and disease management. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64(9):620–627.
- [144] Cherian MP, Al-Sanna'a NA. Clinical spectrum of Bardet-Biedl syndrome among four Saudi Arabian families. *Clin Dysmorphol.* 2009;18(4):188–194.
- [145] Farag TI, Teebi AS. High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin. *Clin Genet.* 1989;36(6):463–464.
- [146] Tobin JL, Beales PL. The nonmotile ciliopathies. *Genet Med.* 2009;11(6):386–402.
- [147] M'Hamdi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of bardet-biedl syndrome. *Mol Syndromol.* 2014;5(2):51–56.
- [148] Zaghloul N a, Katsanis N. Mechanistic insights into Bardet-Biedl syndrome , a model ciliopathy. *Mol Biol.* 2009;119(3):428–437.
- [149] Hinney A, Vogel CIG, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: Recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19(3):297–310.
- [150] Waalen J. The genetics of human obesity. *Transl Res.* 2014;164(4):293–301.
- [151] Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science.* 2007;316(5826):889–894.
- [152] Fawcett KA, Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet.* 2010;26(6):266–274.
- [153] Sällman Almén M, Rask-Andersen M, Jacobsson J a, et al. Determination of the obesity-associated gene variants within the entire FTO gene by ultra-deep targeted sequencing in obese and lean children. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(3):424–431.
- [154] Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, et al. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids Health Dis.* 2016;15:108.
- [155] Cox LM, BlaserMJ. Pathways in microbe-induced obesity. *Cell Metab.* 2014;17(6):883–894.
- [156] Ponterio E, Gnessi L. Adenovirus 36 and obesity: An overview. *Viruses.* 2015;7(7):3719–3740.
- [157] Lenz M, Richter T, Mühlhauser I. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(40):641–648.

- [158] Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, et al. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007;298(17):2028–2037.
- [159] Grundy SM. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *Am J Clin Nutr* . 1998;67(3):563S-72S. 1998;67(3):1998.
- [160] Pi-Sunyer X. The Medical Risks of Obesity. 2010;121(6):21–33..
- [161] Segula D. Complications of obesity in adults: a short review of the literature. *Malawi Med J*. 2014;26(1):20–24.
- [162] Daniels S. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes*. 2009;33 Suppl 1(S1):S60–5.
- [163] Bray GA. Medical Consequences of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2583–2589.
- [164] Spiotta RT, Luma GB. Evaluating obesity and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Am Fam Physician*. 2008;78(9):1052–1058.
- [165] Wen B, Lampe JN, Roberts AG, et al. Orthopedic Complications of Overweight in Children and Adolescents. October. 2007;454(1):42–54.
- [166] Wills M. Orthopedic complications of childhood obesity. *Pediatr Phys Ther*. 2004;16(4):230–235.
- [167] Vander Wal JS, Mitchell ER. Psychological complications of pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(6):1393–1401.
- [168] Fiorino EK, Brooks LJ. Obesity and Respiratory Diseases in Childhood. *Clin Chest Med*. 2009;30(3):601–608.
- [169] Subak L, Richter H, Hunskaar S. Obesity and urinary incontinence: epidemiology and clinical research update. *J Urol*. 2009;182:3–5.
- [170] Phatak UP, Pashankar DS. Obesity and Gastrointestinal Disorders. *J Pediatr*. 2015;60:441–445.
- [171] Artz E, Haqq A, Freemark M. Hormonal and metabolic consequences of childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(3):643–658.
- [172] Sherwood G. Treatment options. 2005;501(c):455–469.
- [173] Coppock JH, Ridolfi DR, Hayes JF, et al. Current Approaches to the Management of Pediatric Overweight and Obesity. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014;16(11):1-15.
- [174] Reilly JJ. Obesity in childhood and adolescence: evidence based clinical and public health perspectives. *Postgrad Med J*. 2006;82(969):429–437.
- [175] Baker JL, Farpour-Lambert NJ, Nowicka P, et al. Evaluation of the overweight/obese child - Practical tips for the primary health care provider: Recommendations from the childhood obesity task force of the European association for the study of obesity. *Obes Facts*. 2010;3(2):131–137.
- [176] Matson KL, Fallon RM. Treatment of Obesity in Children and Adolescents. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(1):45–57.
- [177] Daneschvar HL, Aronson MD, Smetana GW. FDA-Approved Anti-Obesity Drugs in the United States. *Am J Med*. 2016;129(8):879.e1–879.e6.
- [178] Sherafat-Kazemzadeh R, Yanovski SZ, Yanovski JA. Pharmacotherapy for childhood obesity: present and future prospects. 2013;37(1):1–15.

- [179] Rajjo T, Mohammed K, Alsawas M, et al. Treatment of Pediatric Obesity: An Umbrella Systematic Review. 2017;102(3):763–775.
- [180] Mary L Ee Vance , M.D., and N Elly Mauras MD. Growth Hormone Therapy in Adults and Children. N Engl J Med. 1999;341(10):879–884.
- [181] Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. J Clin Invest. 2002;110(8):1093–1103.
- [182] Gibson WT, Farooqi IS, Moreau M, et al. Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta133G mutation: Report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(10):4821–4826.
- [183] Vu L, Switzer NJ, De Gara C, et al. Surgical interventions for obesity and metabolic disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27(2):239–246.
- [184] Chang SH, Stoll CRT, Song J, et al. Bariatric surgery: an updated systematic review and meta analysis, 2003–2012. JAMA Surg. 2014;149(3):275–287.
- [185] Inge TH, Xanthakos S a, Zeller MH. Bariatric surgery for pediatric extreme obesity: now or later? Int J Obes (Lond). 2007;31(1):1–14.
- [186] Alqahtani AR, Elahmedi MO. Pediatric Bariatric Surgery: The Clinical Pathway. Obes Surg. 2015;25(5):910–921.
- [187] Rubino F. From bariatric to metabolic surgery: Definition of a new discipline and implications for clinical practice. Curr Atheroscler Rep. 2013;15(12):369.
- [188] Cordera R. From bariatric to metabolic surgery: Looking for a “disease modifier” surgery for type 2 diabetes. World J Diabetes. 2016;7(2):27.
- [189] Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(8):1–13.
- [190] CDC. Defining Childhood Obesity. 2015. Available online: <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html> (accessed on 12 March 2017).
- [191] World Health Organization. Training course on child growth assessment. Module C: interpreting growth indicators. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.
- [192] WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Heal Organ. 2010:138665.
- [193] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition , Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1 : Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. 1998;15(7):539–553.
- [194] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28:412–419.
- [195] Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose / Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. Pediatrics. 2005;115(4):500–503.
- [196] Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(7):2402–10.

- [197] Cree-Green M, Xie D, Rahat H, Garcia-Reyes Y, Bergman BC, Sherzinger A, Diniz Behn C, et al. Oral Glucose Tolerance Test Glucose Peak Time Is Most Predictive of Prediabetes and Hepatic Steatosis in Obese Girls. *J Endocr Soc.* 2018;2(6):547–562.
- [198] Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N Eng J Med.* 2015;373(14):1307–1317.
- [199] Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, et al. Serum Alanine Aminotransferase and Its Association with Metabolic Syndrome in Children: The Bogalusa Heart Study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders.* 2011;9(3):211–216.
- [200] Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, et al. SAFETY Study: Alanine Aminotransferase Cutoff Values Are Set Too High for Reliable Detection of Pediatric Chronic Liver Disease. *Gastroenterology.* 2010;138(4):1357–1364.e2.
- [201] Soghier L, Pham K, Rooney S. Reference Range values for Pediatric Care. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2014;70.
- [202] Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents : Summary Report. *Pediatrics.* 2011;128(5):S213–S256.
- [203] Tests D, Diabetes FOR. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(1):S13–S22.
- [204] Prince RL, Kuk JL, Ambler KA, Dhaliwal J, Ball GD. Predictors of metabolically healthy obesity in children. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1462–8.
- [205] Elmaogullari S, Demirel F, Hatipoglu N. Risk factors that affect metabolic health status in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(1):49–55.
- [206] Reaven GM, Brand RJ, Chen YD, Mathur AK, Goldfine I. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes.* 1993;42(9):1324–1332.
- [207] Kliegman, R., Stanton, B., St. Geme, J. W., Schor, N. F., & Behrman, R. E. (2016). *Nelson textbook of pediatrics* (Edition 20.). Philadelphia, PA: Elsevier.
- [208] Tschritter O, Fritsche A, Shirkavand F, Machicao F, Häring H, Stumvoll M. Assessing the shape of the glucose curve during an oral glucose tolerance test. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1026–33.
- [209] Phiske MM. An Approach to Acanthosis Nigricans. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(3):239–249.
- [210] Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care.* 2008;31(Suppl 2):S310–6.
- [211] Kral JG, Kava RA, Catalano PM, Moore BJ. Severe obesity: the neglected epidemic. *Obes Facts.* 2012;5(2):254–69.
- [212] Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GG, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(15):1309–19.
- [213] Rijks JM, Plat J, Mensink RP, Dorenbos E, Buurman WA, Vreugdenhil AC. Children With Morbid Obesity Benefit Equally as Children With Overweight and Obesity From an Ongoing Care Program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3572–80.
- [214] Salawi HA, Ambler KA, Padwal RS, Mager DR, Chan CB, Ball GD. Characterizing severe obesity in children and youth referred for weight management. *BMC Pediatr.* 2014;14:154.

- [215] Valerio G, Maffeis C, Balsamo A, et al. Severe Obesity and Cardiometabolic Risk in Children: Comparison from Two International Classification Systems. PLoS ONE. 2013;8(12):e83793.
- [216] Esteghamati A, Khalilzadeh O, Anvari M, Ahadi MS, Abbasi M, Rashidi A. Metabolic syndrome and insulin resistance significantly correlate with body mass index. Arch Med Res. 2008;39(8):803–8.
- [217] van Emmerik NM, Renders CM, van de Veer M, et al. High cardiovascular risk in severely obese young children and adolescents. Arch Dis Child. 2012;97(9):818–21.
- [218] Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. J Pediatr. 2007;150(1):12–17.e2.
- [219] Schönbeck Y, Talma H, van Dommelen P, et al. Increase in Prevalence of Overweight in Dutch Children and Adolescents: A Comparison of Nationwide Growth Studies in 1980, 1997 and 2009. PLoS ONE. 2011;6(11):e27608.
- [220] Patil GCL, Srinivas S. Comparison of clinical and biochemical profile of obese and nonobese children. Int J Cont Pediatr. 2018;6:185.
- [221] Makkes S, Renders CM, Bosmans JE, van der Baan-Slootweg OH, Seidell JC. Cardiometabolic risk factors and quality of life in severely obese children and adolescents in The Netherlands. BMC Pediatr. 2013;13:62.
- [222] Nair TB, Ghuliani R, Kumar SA. Correlation of Biochemical Variables to Obesity and Prediction of Cardiovascular Risk Factors in Children. Ann Med Health Sci Res. 2017;7:39–43.
- [223] Corvalán C, Uauy R, Kain J, Martorell R. Obesity indicators and cardiometabolic status in 4-y-old children. Am J Clin Nutr. 2010;91(1):166–74.
- [224] Salvatore D, Satnick A, Abell R, Messina CR, Chawla A. The prevalence of abnormal metabolic parameters in obese and overweight children. J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(7):852–5.
- [225] Codoñer-Franch P, Murria-Estal R, Tortajada-Girbés M, del Castillo-Villaescusa C, Valls-Bellés V, Alonso-Iglesias E. New factors of cardiometabolic risk in severely obese children: influence of pubertal status. Nutr Hosp. 2010;25(5):845–51.
- [226] Rank M, Siegrist M, Wilks DC, et al. The cardio-metabolic risk of moderate and severe obesity in children and adolescents. J Pediatr. 2013;163(1):137–42.
- [227] Onal ZE, Atasayan V, Gürbüz T, Hepkaya E, Nuhuğlu C. Association of glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels with insulin resistance in obese children. Afr Health Sci. 2014;14(3):533–8.
- [228] Nageswara Rao GS, Gurumurthy P, Sruti E, Cherian KM. The clinical and biochemical parameters in relation to the serum neopterin levels in Indian children and adolescents. J Clin Diagn Res. 2013;7(4):618–621.
- [229] Nogueira-de-Almeida CA, Mello ED. Correlation of BMI Z-scores with glucose and lipid profiles among overweight and obese children and adolescents. J Pediatr (Rio J). 2018;94:308–12.

- [230] Hrafnkelsson H, Magnusson KT, Sigurdsson EL, Johannsson E. Association of BMI and fasting insulin with cardiovascular disease risk factors in seven-year-old Icelandic children. *Scand J Prim Health Care*. 2009;27(3):186–191.
- [231] Hagman E, Arani PI, Fischer M, Danielsson P, Marcinkiewicz K, Petriczko E, Marcus C. Blood sugar levels are higher in obese young children in Sweden than in Poland. *Acta Paediatr*. 2014;103(11):1174–8.
- [232] Viner R, Segal T, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90(1):10–14.
- [233] Yuri YPM, Pateda V, Tirtamulya K, et al. Profile of fasting blood glucose in obese children with insulin resistance. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2013; 2013(Suppl 1):P100.
- [234] Grandone A, Santoro N, Coppola F, Calabrò P, Perrone L, et al. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocr Disorders*. 2010;10:1–7.
- [235] Rijks J, Karnebeek K, van Dijk JW, et al. Glycaemic Profiles of Children With Overweight and Obesity in Free-living Conditions in Association With Cardiometabolic Risk. *Sci Rep*. 2016;6:31892.
- [236] Ighbariya A, Weiss R. Insulin Resistance, Prediabetes, Metabolic Syndrome: What Should Every Pediatrician Know?. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):49–57.
- [237] Romero A, Fornias Machado de Rezende L, Romero SCS, Villar BS. Relationship between obesity and biochemical markers in Brazilian adolescents. *Rev bras cineantropom desempenho hum*. 2014;16(3):268–276.
- [238] Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002;346(11):802–10.
- [239] Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11 Suppl 1):S74–80.
- [240] Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC; Public Policy Committee of the American Association for the Study of Liver Disease. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*. 2008;47(4):1363–70.
- [241] Xie J, Zhang S, Yu X, et al. Association between Liver Enzymes with Metabolically Unhealthy Obese Phenotype. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):198.
- [242] El-Karaksy HM, El-Koofy NM, Anwar GM, El-Mougy FM, El-Hennawy A, Fahmy ME. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese and overweight Egyptian children: single center study. *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17(1):40–46.
- [243] Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, et al. Waist-to-height ratio is more closely associated with alanine aminotransferase levels than body mass index and waist circumference among population-based children: a cross-sectional study in Japan. *BMC Pediatr*. 2015;15:59.
- [244] Festi D, Colecchia A, Sacco T, et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obesity Rev*. 2004; 5:27–42.
- [245] Feldstein AE, Patton-Ku D, Boutelle KN. Obesity, nutrition, and liver disease in children. *Clin Liver Dis*. 2014;18(1):219–231.

- [246] Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, Choi LJ, Garcia MA, Ellis LL, et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(10):1267–77.
- [247] Molleston JP, Schwimmer JB, Yates KP, Murray KF, Cummings OW, Lavine JE, et al. Histological Abnormalities in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Normal or Mildly Elevated Alanine Aminotransferase Levels. *J Pediatr.* 2014;164(4):707–713.
- [248] Nobili V, Manco M. Therapeutic strategies for pediatric non-alcoholic fatty liver disease: a challenge for health care providers. *World J Gastroenterol.* 2007;13(18):2639–41.
- [249] Poustchi H, George J, Esmaili S, et al. Gender differences in healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels in adolescence. *PLoS One.* 2011;6(6):e21178.
- [250] Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999;340: 1801–1811.
- [251] Colak E, Pap D, Majkic-Singh N, Obradovic I. The association of obesity and liver enzyme activities in a student population at increased risk for cardiovascular disease. *J Med Biochem.* 2013;32: 26–31.
- [252] Wiegand S, Keller KM, Röbl M, L'Allemand D, Reinehr T, Widhalm K, Holl RW; vAPV-Study Group and the German Competence Network Adipositas. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes.* 2010;34(10):1468–74.
- [253] Koot BGP, Nobili V. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in children: do guidelines provide enough guidance? *Obes Rev.* 2017;18(9):1050–1060.
- [254] Delvin E, Patey N, Dubois J, Henderson M, Lévy É. Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Med Biochem.* 2015;34(1):3–12.
- [255] Félix DR, Costenaro F, Gottschall CB, Coral GP. Non-alcoholic fatty liver disease (Nafld) in obese children- effect of refined carbohydrates in diet. *BMC Pediatr.* 2016;16(1):187.
- [256] Engelmann G, Hoffmann GF, Grulich-Henn J, Teufel U. Alanine aminotransferase elevation in obese infants and children: a marker of early onset non alcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon.* 2014;14(4):e14112.
- [257] Dalla Valle M, Laatikainen T, Potinkara H, Nykänen P, Jääskeläinen J. Girls and Boys Have a Different Cardiometabolic Response to Obesity Treatment. *Front Endocrinol.* 2018;9:579.
- [258] Ahn MB, Bae WR, Han KD, et al. Association between serum alanine aminotransferase level and obesity indices in Korean adolescents. *Korean J Pediatr.* 2015;58(5):165–171.
- [259] Leung DH, Williams K, Fraley JK, Klish WJ. Age- and ethnic-specific elevation of ALT among obese children at risk for nonalcoholic steatohepatitis (NASH): implications for screening. *Clin Pediatr.* 2009;48(1):50–7.
- [260] Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, et al. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr.* 2003;143:500–505.
- [261] Yan Y, Hou D, Zhao X, Liu J, Cheng H, Wang Y, Mi J. Childhood Adiposity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adulthood. *Pediatrics.* 2017;139(4). pii: e20162738.
- [262] Deeb A, Attia S, Mahmoud S, Elhaj G, Elfatih A. Dyslipidemia and Fatty liver disease in overweight and obese children. *J Obes.* 2018;2018:8626818.

- [263] Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al., Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;42(3):641–649.
- [264] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–357.
- [265] Jamali R, Pourshams A, Amini S, Deyhim MR, Rezvan H, Malekzadeh R. The upper normal limit of serum alanine aminotransferase in Golestan Province, northeast Iran. *Arch Iran Med*. 2008;11(6):602–7.
- [266] Di Bonito P, Sanguigno E, Di Fraia T, et al. Association of elevated serum alanine aminotransferase with metabolic factors in obese children: sex-related analysis. *Metabolism*. 2009;58(3):368–72.
- [267] Sanches PL, de Piano A, Campos RM, Carnier J, de Mello MT, Elias N, Fonseca FA, Masquio DC, da Silva PL, Corgosinho FC, Tock L, Oyama LM, Tufik S, Dâmaso AR. Association of nonalcoholic fatty liver disease with cardiovascular risk factors in obese adolescents: the role of interdisciplinary therapy. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3):265–72.
- [268] Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;122:1649–57.
- [269] Garg MK, Tandon N, Marwaha RK, Singh Y. Evaluation of surrogate markers for insulin resistance for defining metabolic syndrome in urban Indian adolescents. *Indian Pediatr*. 2014;51(4):279–84.
- [270] Barseem N, Helwa M. Homeostatic model assessment of insulin resistance as a predictor of metabolic syndrome: Consequences of obesity in children and adolescents. *EPAG*. 2015;63(1):19–24.
- [271] Ling JCY, Mohamed MNA, Jalaludin MY, Rampal S, Zaharan NL, Mohamed Z. Determinants of High Fasting Insulin and Insulin Resistance Among Overweight/Obese Adolescents. *Scientific Reports*. 2016;6:36270.
- [272] Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Assessment of abnormal glucose homeostasis and insulin resistance in Turkish obese children and adolescents. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(3):304–10.
- [273] Valerio G, Licenziati MR, Iannuzzi A, et al. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(4):279–84.
- [274] Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction*. 2010;140(3):399–410.
- [275] Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors and premature death. *N Engl J Med*. 2010;362(6):485–93.
- [276] Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obesity Rev*. 2012;13:985–1000.
- [277] Roemmich JN, Clark PA, Lusk M, Friel A, Weltman A, Epstein LH, Rogol AD. Pubertal alterations in growth and body composition. VI. Pubertal insulin resistance: relation to adiposity, body fat distribution and hormone release. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 2002;26:701–709.

- [278] Brufani C, Tozzi A, Fintini D, Ciampalini P, Grossi A, Fiori R, Kiepe D, Manco M, Schiaffini R, Porzio O, Cappa M, Barbetti F. Sexual dimorphism of body composition and insulin sensitivity across pubertal development in obese Caucasian subjects. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*. 2009;160:769–775.
- [279] Pilia S, Casini MR, Foschini ML, Minerba L, Musiu MC, Marras V, Civolani P, Loche S. The effect of puberty on insulin resistance in obese children. *Journal of Endocrinological Investigation* 2009;32:401–405.
- [280] Klein DJ, Aronson Friedman L, Harlan WR, Barton BA, Schreiber GB, Cohen RM, Harlan LC, Morrison JA. Obesity and the development of insulin resistance and impaired fasting glucose in black and white adolescent girls: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2004;27(2):378–83.
- [281] Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab*. 2009;20(5):237–42.
- [282] Li W, Liu Q, Deng X, et al. Association of prepubertal obesity with pubertal development in Chinese girls and boys: A longitudinal study. *Am J Hum Biol*. 2018;30(6):e23195.
- [283] Sikaris KA. The clinical biochemistry of obesity. *Clin Biochem Rev*. 2004;25(3):165–181.
- [284] Palhares HM, da Silva AP, Resende DC, Pereira GA, Rodrigues V Júnior, Borges MF. Evaluation of clinical and laboratory markers of cardiometabolic risk in overweight and obese children and adolescents. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(1):36–43.
- [285] Chen F, Wang Y, Shan X, et al. Association between childhood obesity and metabolic syndrome: evidence from a large sample of Chinese children and adolescents. *PLoS One*. 2012;7(10):e47380.
- [286] Vázquez FL, Díaz O, Pomar C. Prevalence of overweight and obesity among preadolescent schoolchildren in Galicia, Spain. *Child Care Health Dev*. 2010;36(3):392–5.
- [287] Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, Pinto LW, Borges MA, Bordallo MA. Impact of obesity on metabolic syndrome components and adipokines in prepubertal children. *J Pediatr*. 2009;85(3):261–8.
- [288] Liang J, Fu J, Jiang Y, Dong G, Wang X, Wu W. TriGlycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the chinese obese children: a cross section study. *BMC Pediatr*. 2015;15:138.
- [289] Singer K, Lumeng CN. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *J Clin Invest*. 2017;127(1):65–73.
- [290] Kloppenborg JT, Fonvig CE, Nielsen TRH, Møllerup PM, Bøjsøe C, Pedersen O, Johannesen J, et al. Impaired fasting glucose and the metabolic profile in Danish children and adolescents with normal weight, overweight, or obesity. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(3):356–365.
- [291] Reinehr T, Wolters B, Knop C, Lass N, Holl RW. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):301–8.
- [292] Ayça E. Prevalence of Metabolic Syndrome in Obese Prepubertal and Pubertal Children. *TJCL*. 2015;6:54.

- [293] Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Reviews*. 2000;21:585–618.
- [294] Liu L, Hironaka K, Pihoker C. Type 2 diabetes in youth.. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2004;34 (Supplement 1):254–272.
- [295] Chang CJ, Jian DY, Lin MW, Zhao JZ, Ho LT, Juan CC. Evidence in obese children: contribution of hyperlipidemia, obesity-inflammation, and insulin sensitivity. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125935.
- [296] Peplies J, Börnhorst C, Günther K, et al. Longitudinal associations of lifestyle factors and weight status with insulin resistance (HOMA-IR) in preadolescent children: the large prospective cohort study IDEFICS. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016;13(1):97.
- [297] Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(1):160–164.
- [298] Guerrero-Romero F, Aradillas-García C, Simental-Mendía LE, Torres-Rodríguez ML, Mendoza Ede L, Rosales-Cervantes J, Rodríguez-Ramírez G, Rodríguez Moran M. Biochemical characteristics and risk factors for insulin resistance at different levels of obesity. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1211–7.
- [299] Rosini N, Moura SA, Rosini RD, Machado MJ, Silva EL. Metabolic Syndrome and Importance of Associated Variables in Children and Adolescents in Guabiruba - SC, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(1):37–44.
- [300] Capizzi M, Leto G, Petrone A, Zampetti S, Papa RE, Osimani M, Spoletini M, et al. Wrist circumference is a clinical marker of insulin resistance in overweight and obese children and adolescents. *Circulation*. 2011;123(16):1757–62.
- [301] Lentferink YE, Elst MAJ, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ. Predictors of Insulin Resistance in Children versus Adolescents with Obesity. *J Obes*. 2017;2017:3793868.
- [302] Manco M, Spreghini MR, Luciano R, et al. Insulin sensitivity from preschool to school age in patients with severe obesity. *PLoS One*. 2013;8(7):e68628.
- [303] Mastrangelo A, Martos-Moreno GÁ, García A, et al. Insulin resistance in prepubertal obese children correlates with sex-dependent early onset metabolomic alterations. *Int J Obes*. 2016;40(10):1494–1502.
- [304] Singh Y, Garg MK, Tandon N, Marwaha RK. A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(4):245–251.
- [305] Gobato AO, Vasques AC, Zambon MP, Barros Filho Ade A, Hessel G. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(1):55–62.
- [306] Chiang JK, Lai NS, Chang JK, Koo M. Predicting insulin resistance using the triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio in Taiwanese adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:93.
- [307] Lim J, Kim J, Koo SH, Kwon GC. Comparison of triglyceride glucose index, and related parameters to predict insulin resistance in Korean adults: An analysis of the 2007-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212963.

- [308] Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(3):100–106.
- [309] Elsedfy H, Hussein Amr N, Hussein O, El Kholly M. Insulin resistance in obese pre-pubertal children: Relation to body composition. *EJMHG*. 2014;15(3):249–255.
- [310] Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care*. 2004;27(2):314–9.
- [311] Turchiano M, Sweat V, Fierman A, Convit A. Obesity, metabolic syndrome, and insulin resistance in urban high school students of minority race/ethnicity. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(11):1030–1036.
- [312] Šimunović M, Božić J, Milić L, Unić I, Škrabić V. The Prevalence of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk Factors in Obese Children and Adolescents in Dalmatia: A Hospital Based Study. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1823561.
- [313] Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, Sforza RW, Dallapiccola B, Manco M. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol*. 2016;53(2):251–60.
- [314] Cho J, Hong H, Park S, Kim S, Kang H. Insulin Resistance and Its Association with Metabolic Syndrome in Korean Children. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8728017.
- [315] Santos LC, Cintra Ide P, Fisberg M, Martini LA. Body trunk fat and insulin resistance in post-pubertal obese adolescents. *Sao Paulo Med J*. 2008;126(2):82–6.
- [316] Aldhoon-Hainerová I, Zamrazilová H, Dušátková L, et al. Glucose homeostasis and insulin resistance: prevalence, gender differences and predictors in adolescents. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):100.
- [317] Yi KH, Hwang JS, Kim EY, Lee SH, Kim DH, Lim JS. Prevalence of insulin resistance and cardiometabolic risk in Korean children and adolescents: a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(1):106–13.
- [318] Morandi A, Miraglia Del Giudice E, Martino F, Martino E, Bozzola M, Maffei C. Anthropometric indices are not satisfactory predictors of metabolic comorbidities in obese children and adolescents. *J Pediatr*. 2014;165(6):1178–1183.e2.
- [319] Kocova M, Sukarova-Angelovska E, Tanaskoska M, Palcevska-Kocevska S, Krstevska M. Metabolic Setup and Risks in Obese Children. *J Med Biochem*. 2015;34(1):31–37.
- [320] Lim SM, Choi DP, Rhee Y, Kim HC. Association between Obesity Indices and Insulin Resistance among Healthy Korean Adolescents: The JS High School Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125238.
- [321] Srinivasa Nageswara Rao G, Prema G, Priya G, et al. Comparison between serum insulin levels and its resistance with biochemical, clinical and anthropometric parameters in South Indian children and adolescents. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(1):22–27.
- [322] Pastucha D, Filipčíková R, Horáková D, Radová L, Marinov Z, Malinčíková J, Kocvrlich M, Horák S, Bezdičková M, Dobiáš M. The incidence of metabolic syndrome in obese Czech children: the importance of early detection of insulin resistance using homeostatic indexes HOMA-IR and QUICKI. *Physiol Res*. 2013;62(3):277–83.
- [323] Baso AJA, Lisal JS, Daud D. HOMA-IR and serum vitamin D in obese children with metabolic syndrome. *Curr Pediatr Res*. 2018;22(4):268–273.

- [324] Juárez-López C, Klünder-Klünder M, Medina-Bravo P, Madrigal-Azcárate A, Mass-Díaz E, Flores-Huerta S. Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents. *BMC Public Health*. 2010;10:318.
- [325] Utzschneider KM, Van de Lagemaat A, Faulenbach MV, Goedecke JH, Carr DB, Boyko EJ, Fujimoto WY, et al. Insulin resistance is the best predictor of the metabolic syndrome in subjects with a first-degree relative with type 2 diabetes. *Obesity*. 2010;18(9):1781–7.
- [326] Pulungan A, Puspitadewi A, Sekartini R. Prevalence of insulin resistance in obese adolescents. *Paediatr Indones*. 2013;53(3):167–72.
- [327] Ubiña-Aznar E, Tapia-Ceballos L, Rosales-Zabal JM, Porcel-Chacón R, Poveda-Gómez F, Lozano-Calero C, Ortiz-Cuevas C, Rivas-Ruiz F, Sánchez Cantos A, Navarro Jarabo JM. Insulin resistance and the metabolic syndrome are related to the severity of steatosis in the pediatric population with obesity. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017;109(11):772–777.
- [328] Burrows R, Correa-Burrows P, Reyes M, Blanco E, Albala C, Gahagan S. Healthy Chilean Adolescents with HOMA-IR ≥ 2.6 Have Increased Cardiometabolic Risk: Association with Genetic, Biological, and Environmental Factors. *J Diabetes Res*. 2015;2015:783296.
- [329] Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res*. 2005;36(3):232–40.
- [330] Pinhas-Hamiel O, Lerner-Geva L, Copperman NM, Jacobson MS. Lipid and insulin levels in obese children: changes with age and puberty. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(11):2825–31.
- [331] Bovet P, Faeh D, Gabriel A, Tappy L. The prediction of insulin resistance with serum triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol levels in an East African population. *Arch Intern Med*. 2006;166(11):1236–7.
- [332] Giannini C, Santoro N, Caprio S, et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1869–1874.
- [333] Ikeda Y, Suehiro T, Nakamura T, Kumon Y, Hashimoto K. Clinical significance of the insulin resistance index as assessed by homeostasis model assessment. *Endocr J*. 2001;48:81–86.
- [334] Lin SX, Berlin I, Younge R, et al. Does elevated plasma triglyceride level independently predict impaired fasting glucose?: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*. 2013;36(2):342–347.
- [335] Stern MP, Fatehi P, Williams K, Haffner SM. Predicting future cardiovascular disease: do we need the oral glucose tolerance test? *Diabetes Care*. 2002;25:1851–1856.
- [336] Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D’Agostino RB Sr. Prediction of incident diabetes mellitus in middleaged adults: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med*. 2007;167:1068–1074.
- [337] Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Investigators. Identifying individuals at high risk for diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care*. 2005;28:2013–2018.
- [338] Mann DM, Bertoni AG, Shimbo D, et al. Comparative validity of 3 diabetes mellitus risk prediction scoring models in a multiethnic US cohort: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2010;171:980–988.

- [339] Riediger ND, Clark K, Lukianchuk V, Roulette J, Bruce S. Fasting triglycerides as a predictor of incident diabetes, insulin resistance and β -cell function in a Canadian First Nation. *Int J Circumpolar Health*. 2017;76(1):1310444.
- [340] Ren X, Chen ZA, Zheng S, et al. Association between Triglyceride to HDL-C Ratio (TG/HDL-C) and Insulin Resistance in Chinese Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154345.
- [341] Murguía-Romero M, Jiménez-Flores JR, Sigríst-Flores SC, et al. Plasma triglyceride/HDL-cholesterol ratio, insulin resistance, and cardiometabolic risk in young adults. *J Lipid Res*. 2013;54(10):2795–2799.
- [342] Glueck CJ, Khan NA, Umar M, Uppal MS, Ahmed W, Morrison JA, Goldenberg N, et al. Insulin resistance and triglycerides. *J Investig Med*. 2009;57(8):874–81.
- [343] Olson K, Hendricks B, Murdock DK. The Triglyceride to HDL Ratio and Its Relationship to Insulin Resistance in Pre- and Postpubertal Children: Observation from the Wausau SCHOOL Project. *Cholesterol*. 2012;2012:794252.
- [344] Simental-Mendía LE, Castañeda-Chacón A, Rodríguez-Morán M, Aradillas-García C, Guerrero-Romero F. Relationship between elevated triglyceride levels with the increase of HOMA-IR and HOMA- β in healthy children and adolescents with normal weight. *Eur J Pediatr*. 2015;174(5):597–605.
- [345] Guerrero-Romero F, Villalobos-Molina R, Jiménez-Flores JR, Simental-Mendia LE, Méndez-Cruz R, Murguía-Romero M, Rodríguez-Morán M. Fasting Triglycerides and Glucose Index as a Diagnostic Test for Insulin Resistance in Young Adults. *Arch Med Res*. 2016;47(5):382–387.
- [346] Yoo DY, Kang YS, Kwon EB, Yoo EG. The triglyceride-to-high density lipoprotein cholesterol ratio in overweight Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(3):158–163.
- [347] Justesen JM, Andersson EA, Allin KH, et al. Increasing insulin resistance accentuates the effect of triglyceride-associated loci on serum triglycerides during 5 years. *J Lipid Res*. 2016;57(12):2193–2199.
- [348] Iwani NA, Jalaludin MY, Zin RM, et al. Triglyceride to HDL-C Ratio is Associated with Insulin Resistance in Overweight and Obese Children. *Sci Rep*. 2017;7:40055.
- [349] Hirschler V, Maccallini G, Sanchez M, Gonzalez C, Molinari C. Association between triglyceride to HDL-C ratio and insulin resistance in indigenous Argentinean children. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(8):606–12.
- [350] Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: a systematic review. *Int J Obes*. 2012;36(1):1–11.
- [351] Higgins V, Adeli K. Pediatric Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Laboratory Assessment. *EJIFCC*. 2017;28(1):25–42.
- [352] Magge SN, Goodman E, Armstrong SC; Committee on nutrition; section on endocrinology; section on obesity. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Pediatrics*. 2017;140(2):pii: e20171603.
- [353] Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation--mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(8):1771–1776.

- [354] Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2016;5:2048004016633371.
- [355] Onyenekwu CP, Dada AO, Babatunde OT. The prevalence of metabolic syndrome and its components among overweight and obese Nigerian adolescents and young adults. *Niger J Clin Pract*. 2017;20(6):670–676.
- [356] Farello G, Antenucci A, Ceci F, Ambrosi M, Verrotti A. Anthropometric and metabolic parameters to distinguish metabolically healthy obese children from children with metabolic syndrome. *Curr Pediatr Res* 2017; 21(1): 158–163.
- [357] Farello G, Antenucci A, Stagi S, Mazzocchi C, Ciocca F, Verrotti A. Metabolically healthy and metabolically unhealthy obese children both have increased carotid intima-media thickness: a case control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):140.
- [358] Medina ON, Arriaga RV, Valverde LF, Rodríguez López CP, Skidmore OM, González Torres MC, Camacho MEI, et al. Prevalence of metabolic syndrome in overweight and obese schoolchildren. *Ciencias Clínicas* 2015;16(1):18–25.
- [359] Zaki ME, Mohamed SK, Bahgat KA, Kholoussi SM. Metabolic syndrome components in obese Egyptian children. *Ann Saudi Med*. 2012;32(6):603–610.
- [360] Folić N, Folić M, Marković S, Andjelković M, Janković S. Risk factors for the development of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek*. 2015;143(3-4):146–52.
- [361] Santoro N, Amato A, Grandone A, et al. Predicting metabolic syndrome in obese children and adolescents: look, measure and ask. *Obes Facts*. 2013;6(1):48–56.
- [362] Rodrigues L, Mattos AP, Koifman S. Prevalence of metabolic syndrome in overweight and obese outpatient children and adolescents: Comparative analysis using different clinical definitions. *Revista Paulista de Pediatria*. 2011;29:178–185.
- [363] Perichart-Perera O, Balas-Nakash M, Schiffman-Selechnik E, Barbato-Dosal A, Vadillo-Ortega F. Obesity increases metabolic syndrome risk factors in school-aged children from an urban school in Mexico city. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(1):81–91.
- [364] Pacheco LS, Blanco E, Burrows R, Reyes M, Lozoff B, Gahagan S. Early Onset Obesity and Risk of Metabolic Syndrome Among Chilean Adolescents. *Prev Chronic Dis*. 2017;14:E93.
- [365] Simão AN, Lozovoy MA, Simão TN, Venturini D, Barbosa DS, Dichi JB, Matsuo T, Cecchini R, Dichi I. Immunological and biochemical parameters of patients with metabolic syndrome and the participation of oxidative and nitroactive stress. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(7):707–12.
- [366] da Silva Cardoso Cantalice A, Fronteira I, de Almeida Nogueira J, da Silva Reichert AP, Muniz Medeiros CC, Collet N. Persistence of metabolic syndrome and its impact on glucose metabolism in overweight and obese children and adolescents. *Int J Adolesc Med Health*. 2016;30(1):1–7.
- [367] Zaki ME, El-Bassyouni HT, El-Gammal M, Kamal S. Indicators of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Arch Med Sci*. 2015;11(1):92–98.
- [368] Pedrosa C, Oliveira BM, Albuquerque I, Simões-Pereira C, Vaz-de-Almeida MD, Correia F. Obesity and metabolic syndrome in 7-9 years-old Portuguese schoolchildren. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2(1):40.

- [369] Yin J, Li M, Xu L, Wang Y, Cheng H, Zhao X, Mi J. Insulin resistance determined by Homeostasis Model Assessment (HOMA) and associations with metabolic syndrome among Chinese children and teenagers. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):71.
- [370] Prokopowicz Z, Malecka-Tendera E, Matusik P. Predictive Value of Adiposity Level, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance for the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosis in Obese Children. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:9465784.
- [371] Rocha EPAA, Vogel M, Stanik J, Pietzner D, Willenberg A, Körner A, Kiess W. Serum Uric Acid Levels as an Indicator for Metabolically Unhealthy Obesity in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(1):19–27.
- [372] Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1391(1):85–100.
- [373] Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev*. 2014;15(6):504–515.
- [374] Roberson LL, Aneni EC, Maziak W, et al. Beyond BMI: The "Metabolically healthy obese" phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality -- a systematic review. *BMC Public Health*. 2014;14:14.
- [375] Nasreddine L, Tamim H, Mailhac A, AlBuhairan FS. Prevalence and predictors of metabolically healthy obesity in adolescents: findings from the national "Jeeluna" study in Saudi-Arabia. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):281.
- [376] Liu C, Wang C, Guan S, et al. The Prevalence of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity according to Different Criteria. *Obes Facts*. 2019;12(1):78–90.
- [377] Damanhoury S, Newton AS, Rashid M, Hartling L, Byrne JLS, Ball GDC. Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review. *Obes Rev*. 2018;19(11):1476–1491.
- [378] Blüher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol*. 2014;171(6):R209–19.
- [379] Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter?. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2294–2300.
- [380] Cătoi AF, Pârnu AE, Andreicuț AD, et al. Metabolically Healthy versus Unhealthy Morbidly Obese: Chronic Inflammation, Nitro-Oxidative Stress, and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2018;10(9):1199.
- [381] Chun S, Lee S, Son HJ, et al. Clinical Characteristics and Metabolic Health Status of Obese Korean Children and Adolescents. *Korean J Fam Med*. 2015;36(5):233–238.
- [382] Khokhar A, Chin V, Perez-Colon S, Farook T, Bansal S, Kochummen E, Umpaichitra V. Differences between Metabolically Healthy vs Unhealthy Obese Children and Adolescents. *J Natl Med Assoc*. 2017;109(3):203–210.
- [383] Mangge H, Zelzer S, Puerstner P, Schnedl WJ, Reeves G, Postolache TT, Weghuber D. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. *Obesity*. 2013;21(1):E71–7.
- [384] Herrera-Martínez AD, Enes P, Martín-Frías M, Roldán B, Yelmo R, Barrio R. The monophasic pattern in oral glucose tolerance test as a predictive risk factor of type 2 diabetes in obese paediatric patients]. *An Pediatr*. 2017;87(4):211–217.

- [385] Kim JY, Michaliszyn SF, Nasr A, et al. The Shape of the Glucose Response Curve During an Oral Glucose Tolerance Test Heralds Biomarkers of Type 2 Diabetes Risk in Obese Youth. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1431–1439.
- [386] Nolfe G, Spreghini MR, Sforza RW, Morino G, Manco M. Beyond the morphology of the glucose curve following an oral glucose tolerance test in obese youth. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(1):107–14.
- [387] De Andrade Mesquita L, Pavan Antoniolli L, Cittolin-Santos GF, Gerchman F. Distinct metabolic profile according to the shape of the oral glucose tolerance test curve is related to whole glucose excursion: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):56.
- [388] Fuchigami M, Nakano H, Oba K, Metori S. Oral glucose tolerance test using a continuous blood sampling technique for analysis of the blood glucose curve. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1994;31(7):518–24.
- [389] Bervoets L, Mewis A, Massa G. The shape of the plasma glucose curve during an oral glucose tolerance test as an indicator of Beta cell function and insulin sensitivity in end-pubertal obese girls. *Horm Metab Res*. 2015;47(6):445–51.
- [390] Wang X, Zhao X, Zhou R, et al. Delay in glucose peak time during the oral glucose tolerance test as an indicator of insulin resistance and insulin secretion in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig*. 2018;9(6):1288–1295.
- [391] George L, Bacha F, Lee S, Tfayli H, Andreatta E, Arslanian S. Surrogate estimates of insulin sensitivity in obese youth along the spectrum of glucose tolerance from normal to prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2136–2145.
- [392] Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):40–44.
- [393] Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008;29:777–822.
- [394] Ruhla S, Weickert MO, Arafat AM, et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol* 2010;72:696–701.
- [395] Pacifico L, Anania C, Ferraro F, Andreoli GM, Chiesa C. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clin Chim Acta*. 2012;413(3-4):396–405.
- [396] Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316:165–171.
- [397] Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3614–7.
- [398] Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3088–3091.
- [399] Marras V, Casini M.R, Pilia S, Carta D, Civolani P, Porcu M, Uccheddu AP, Loche S. Thyroid function in obese children and adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2010;73:193–197.
- [400] Erhardt E (2015). Thyroid Function And Child And Adolescent Obesity. In M.L. Frelut (Ed.), *The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity*. Retrieved from ebook.ecog-obesity.eu
- [401] Ghergherehchi R, Hazhir N. Thyroid hormonal status among children with obesity. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6(2):51–55.

- [402] Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:487–491.
- [403] Radetti G, Kleon W, Buzi F, Crivellaro C, Pappalardo L, di Iorgi N, Maghnie M. Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4749–4754.
- [404] De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P, Giorgino R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:265–269.
- [405] Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M, Camastra S, Niccolini P, Lamacchia M, Rossi M, Iervasi G, Ferrannini E. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: effects of weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:1001–1006.
- [406] Aeberli I, Jung A, Murer SB, Wildhaber J, Whildhaber-Brooks J, et al. During rapid weight loss in obese children, reductions in TSH predict improvements in insulin sensitivity independent of changes in body weight or fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5412–8.
- [407] Santos MI, Limbert C, Marques FC, Rosário F, Lopes L. Childhood obesity, thyroid function, and insulin resistance – is there a link? A longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(5-6):557–62.
- [408] Răcățianu N, Leach N, Bondor CI, Mârza S, Moga D, Valea A, Ghervan C. Thyroid disorders in obese patients. Does insulin resistance make a difference? *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(6):575–583.
- [409] Hulse T. Acanthosis nigricans in a young, overweight boy. *Pract Diab Int*. 2005;22(2):1357–8170.
- [410] Ng HY. Acanthosis nigricans in obese adolescents: prevalence, impact, and management challenges. *Adolesc Health Med Ther*. 2016;8:1–10.
- [411] Venkatswami S, Anandam S. Acanthosis nigricans: a flag for insulin resistance. *JEMDSA*. 2014;19(2):68–74.
- [412] Abraham C, Rozmus CL. Is acanthosis nigricans a reliable indicator for risk of type 2 diabetes in obese children and adolescents? A systematic review. *J Sch Nurs*. 2012;28(3):195–205.
- [413] Kobaissi HA, Weigensberg MJ, Ball GD, Cruz ML, Shaibi GQ, Goran MI. Relation between acanthosis nigricans and insulin sensitivity in overweight Hispanic children at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1412–6.
- [414] Dietz HW. Overweight and precursors of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr*. 2001;138(4):453–454.
- [415] Novotny R, Li F, Fialkowski MK, et al. Prevalence of obesity and acanthosis nigricans among young children in the children's healthy living program in the United States Affiliated Pacific. *Medicine*. 2016;95(37):e4711.
- [416] Koh YK, Lee JH, Kim EY, Moon KR. Acanthosis Nigricans as a Clinical Predictor of Insulin Resistance in Obese Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016;19(4):251–258.

- [417] Patidar PP, Ramachandra P, Philip R, et al. Correlation of acanthosis nigricans with insulin resistance, anthropometric, and other metabolic parameters in diabetic Indians. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(Suppl 2):S436–S437.
- [418] Kluczynik CE, Mariz LS, Souza LC, Solano GB, Albuquerque FC, Medeiros CC. Acanthosis nigricans and insulin resistance in overweight children and adolescents. *An Bras Dermatol.* 2012;87(4):531–7.
- [419] Gunadi A, Pateda V, Umboh A, Tirtamulia KS. Correlation between acanthosis nigricans and insulin resistance in obese children in Manado. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(Suppl 1):P95.
- [420] Sayarifard F, Sayarifard A, Allahverdi B, Ipakchi S, Moghtaderi M, Yaghmaei B. Prevalence of Acanthosis nigricans and Related Factors in Iranian Obese Children. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):SC05–SC07.
- [421] Kong AS, Vanderbloemen L, Skipper B, et al. Acanthosis nigricans predicts the clustering of metabolic syndrome components in Hispanic elementary school-aged children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(11-12):1095–1102.