



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Мирјана Н. Миљковић

**ПРОЦЕНА УТИЦАЈА ЛЕПТИНА,
ГРЕЛИНА И ТИРОИДНЕ ФУНКЦИЈЕ НА
ТИП ИСХРАЊЕНОСТИ ДЕЦЕ И
АДОЛЕСЦЕНАТА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2016.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Mirjana N. Miljković

**ESTIMATION OF LEPTIN, GHRELIN AND
THYROIDAL FUNCTION INFLUENCES ON
NUTRITIONAL STATUS IN CHILDREN
AND ADOLESCENTS**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2016.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:

Проф. др Љиљана Шаранац

Наслов:

Процена утицаја лептина, грелина и тироидне функције на тип исхрањености деце и адолесцената

Резиме:

Хомеостаза енергије је равнотежа између енергетског уноса и енергетске потрошње. Неуроендокрина осовина хипоталамус-хипофиза-штитна жлезда од кључног је значаја у овој регулацији. Анорексигени (лептин) и орексигени (грелин) хормони имају важну улогу у регулацији хомеостазе кроз контролу енергетског уноса. Лептин супримира апетит, док грелин стимулише апетит и унос хране.

Циљеви истраживања били су: одредити и упоредити концентрације лептина и грелина у испитаника различите исхрањености; одредити и упоредити концентрације хормона тироидне жлезде Т3, Т4, fТ3, fТ4 и TSH у испитаника различите исхрањености; испитати корелације нивоа лептина и грелина са хормонима тироидне жлезде и TSH.

Истраживање је обављено на Клиници за Дечје интерне болести у Нишу, у ендокринолошкој амбуланти, период јануар 2014 - фебруар 2015. године. Подаци су прикупљани проспективно. Истраживање је обухватило 88 деце: гојазне, мршаве и контролну групу. Подела је извршена на основу ITM-SD.

Добијени резултати показују да је PTM у групи гојазних статистички значајно виша него у групи мршавих. Вредности свих наведених антропометријских параметара највеће су у групи гојазних, статистички значајно у односу на обе групе. Вредности лептина и односа лептина/TM и лептин/грелин највећи су у групи гојазних, статистички значајно у односу на мршаве. Вредности грелина, односа грелин/TM и грелин/лептин највеће су код мршавих, а најниже код гојазних. Изузев TSH који је статистички значајно већи код гојазних испитаника у односу на контролну и групу мршавих, нема статистички значајних разлика осталих параметара (Т3, Т4, fТ3, fТ4) између група.

Добијени резултати указују да је за нормалну исхрањеност неопходно успоставити здраву равнотежу између ова два хормона. У овом комплексном систему регулације који укључује и тироидне хормоне важни су генетски утицаји и фактори средине што захтева додатна истраживања. Ово је прва студија која испитује нивое грелина, лептина и тироидних хормона у различитим типовима исхрањености деце и адолесцената у нашој земљи. Резултати омогућују боље разумевање орекситропне хормонске регулације у поремећајима као што су гојазност и потхрањеност.

| | |
|----------------------------------|--|
| Научна област: | Медицина, Педијатрија |
| Научна дисциплина: | Ендокринологија |
| Кључне речи: | лептин, грелин, гојазна деца, нормално исхрањена, потхрањена |
| УДК: | 577.17:616-056.25-053.2(043.3) |
| CERIF класификација: | B 007; B 660; B 480 |
| Тип лиценце Креативне заједнице: | CC BY-NC-ND |

Data on Doctoral Dissertation

| | |
|------------------------|---|
| Doctoral Supervisor: | Professor, Ljiljana Šaranac, M.D, PhD |
| Title: | Estimation of leptin, ghrelin and thyroidal function influences on nutritional status in children and adolescents |
| Abstract: | <p>Energy homeostasis is the balance between energy input and expenditure. The neuroendocrine HPT axis has a main significance in this regulation. Anorexigenic (leptin) and orexigen (ghrelin) hormones have a key role in homeostatic regulation by energy intake control.</p> <p>Research aims: to determine and compare leptin, ghrelin, thyroid hormones and TSH concentrations in examinees with different nutritional status and to examine the correlation of leptin and ghrelin levels with investigated hormones.</p> <p>The research has been conducted at Clinic for children's internal medicine in Nis, from January 2014 to February 2015. The prospective study included 88 children: obese, undernourished and control group divided based on BMI-SD.</p> <p>The results show that body mass at birth in the obese group was statistically significantly higher than in the group of the thin ones. The values of all listed anthropometric parameters have been the highest in the obese group, statistically significant compared to the values of both groups. The values of leptin, leptin/BM and leptin/ghrelin ratio are the highest in the obese group, all statistically significant in comparison to the thin ones. Values for ghrelin, ghrelin/BM and ghrelin/leptin ration are the highest in the thin ones, and the lowest in the obese ones. Except TSH, which is statistically significantly higher in the obese examinees compared to the control and thin group, there are no statistically significant differences between other parameters among groups.</p> <p>The obtained results point out that, for normal nutritional status, it is necessary to establish these two hormones balance. In this complex regulatory system, involving thyroid hormones, the genetic and environmental factors importance requires the additional investigations. This is the first study which investigates ghrelin, leptin and thyroid hormones in different nutritional status types of children and adolescents in our country. The results provide better understanding of obesity and undernutrition disorders orexitropic hormonal regulation.</p> |
| Scientific Field: | Medicine, Pediatrics |
| Scientific Discipline: | Endocrinology |

Key Words:

leptin, ghrelin, childhood obesity, lean children, undernutrition
children

UDC:

577.17:616-056.25-053.2(043.3)

CERIF
Classification:

B 007; B 660; B 480

Creative
Commons
License
Type:

CC BY-NC-ND

Најтоплије и најискреније се захваљујем мојој менторки, професорки Љиљани Шаранац, особи блиставог ума, великог и чистог срца, и нежне душе, за све што је учинила за мене у току израде доктората а и пре тога, такође се захваљујем њеној породици, Тијани и Љубиши, јер су ме увек срдечно примали у свој дом.

Велико хвала за проф. Ивану Стојановић и доц. Јелену Башић јер су реализовале испитивање, увек имале време за мене и биле подршка кад је било тешко, као и запосленима Института за биохемију.

Захваљујем се проф. Бориславу Каменову за најлепше часове медицине и педијатрије.

Хвала запосленима Клинике за дечје интерне болести и лабораторије, посебно др Мирјани Илић јер сам се код њих осећала увек прихваћено и уважено.

Захваљујем се проф. Силвији Сајић за сугестије током израде дисертације.

Велика подршка су ми били и проф. Златко Ђурић и доц. Бојко Бјелаковић.

Хвала др Горану Цветановићу са којим сам почела освајање овог великог циља за дружење, подршку и свакодневну бригу о мени, као и његовој породици која је увек уз мене.

Хвала др Небојши Димитријевићу за разумевање без много речи и помоћ у сваком тренутку.

Хвала др Марији Стојиљковић, мојој Попи, јер зна свако слово овог рада.

Знам да би се завриетку доктората највише радовали они који дуго нису са мном, мој отац, Никола Спасић који ме је безусловно подржавао у свему и највише од свих веровао у мене, и мој супруг Светозар Миљковић који ме је уписао на докторске студије и радовао се сваком мом успеху.

Највише хвала мојој мајци Зорици Спасић, мом највећем критичару, којој сам ја увек најважнија и која то показује у сваком тренутку.

Хвала запосленима Службе за педијатрију Опште болнице Лесковац за подршку.

Свим мојим пријатељима се захваљујем на радости коју уносе у мој живот.

Докторат посвећујем Милошу, мом најбољем пријатељу

САДРЖАЈ

| | |
|---|----|
| 1. УВОД..... | 1 |
| 1.1. Неуроендокрина регулација хомеостазе енергије..... | 1 |
| 1.1.1. Стимулација уноса хране | 2 |
| 1.1.2. Инхибиција уноса хране | 3 |
| 1.1.3. Интеракција између система меланокортина и осе хипоталамус-хипофиза-штитна жлезда | 4 |
| 1.1.4. Хипоталамус-хипофиза-штитна жлезда | 4 |
| 1.1.5. НРТ оса у стањима смањеног нутритивног уноса | 5 |
| 1.1.6. Лептин и НРТ оса | 6 |
| 1.1.7. Систем меланокортина и НРТ осе | 6 |
| 1.1.8. Термогенеза, тироидни хормони и систем меланокортина | 6 |
| 1.2. Гојазност | 7 |
| 1.2.1. Етиопатогенетски чиниоци гојазности | 8 |
| 1.2.2. Генетски фактори | 8 |
| 1.2.3. Развојни чиниоци | 8 |
| 1.2.4. Исхрана..... | 10 |
| 1.2.5. Чиниоци социјалног и културног окружења | 10 |
| 1.2.6. Физичка активност | 10 |
| 1.2.7. Клиничка слика гојазности..... | 10 |
| 1.2.8. Масно ткиво као ендокрини орган | 11 |
| 1.2.9. Коморбидитети гојазности | 11 |
| 1.3. Потхрањеност | 13 |
| 1.3.1. Преваленција | 13 |
| 1.3.2. Патофизиологија потхрањености | 14 |
| 1.4. Лептин | 15 |
| 1.4.1. Фактори који регулишу циркулишуће вредности лептина..... | 17 |
| 1.4.2. Рецептори лептина | 17 |
| 1.4.3. Улога лептина у хомеостази енергије | 20 |
| 1.4.4. Улога лептина у неуроендокриној физиологији и патофизиологији | 23 |
| 1.4.5. Лептин у односу на хипоталамо-хипофизно-тиреоидну осу | 25 |
| 1.4.6. Лептинска резистенција..... | 25 |
| 1.4.7. Улога лептина у осећају задовољства | 27 |

| | |
|--|----|
| 1.5. Грелин..... | 27 |
| 1.5.1. Ген и прекурсорске варијанте грелина..... | 28 |
| 1.5.2. Ткивна дистрибуција грелина | 30 |
| 1.5.3. Мозак | 30 |
| 1.5.4. Друга ткива | 31 |
| 1.5.5. Нормална експресија ацил грелина и регулација његове експресије и интеракције..... | 31 |
| 1.5.6. Улога ацил грелина у регулацији уноса хране | 32 |
| 1.5.7. Регулација хомеостазе укупне енергије организма од стране ацил грелина | 32 |
| 1.5.8. Утицај ацил-грелина на унос воде..... | 33 |
| 1.5.9. Секретија ацил грелина | 33 |
| 1.5.10. Утицај ацил грелина на метаболизам глукозе..... | 33 |
| 1.5.11. Утицај ацил грелина на метаболизам липида..... | 34 |
| 1.5.12. Утицај ацил грелина на спавање..... | 35 |
| 1.5.13. Утицај ацил грелина на памћење..... | 36 |
| 1.5.14. Утицај ацил грелина на анксиозно понашање..... | 36 |
| 1.5.15. Улога ацил грелина код гојазности | 37 |
| 1.5.16. Улога ацил грелина код анорексије..... | 38 |
| 1.5.17. Повезаност плазматских вредности ацил грелина и телесне масе..... | 39 |
| 1.5.18. Ацил грелин у регулацији исхране и телесне масе..... | 40 |
| 1.5.19. Осовина хипоталамус-хипофиза-тироидна жлезда | 41 |
| 1.6. Тироидна жлезда и њена улога у организму | 42 |
| 1.6.1. Синтеза тироидних хормона | 42 |
| 1.6.2. Метаболизам тироидних хормона | 43 |
| 1.6.3. Ефекти тироидних хормона на раст и развој..... | 44 |
| 1.6.4. Регулација тироидне функције | 45 |
| 2. ЦИЉ РАДА | 46 |
| 2.1. Радне хипотезе..... | 46 |
| 3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОД РАДА | 47 |
| 3.1. Статистичка анализа података | 50 |
| 4. РЕЗУЛТАТИ..... | 51 |
| 4.1. Испитаници..... | 51 |
| 4.2. Поређење испитиваних параметара контролне и групе гојазних препубертетских испитаника..... | 70 |
| 4.3. Поређење испитиваних параметара контролне и групе гојазних пубертетских испитаника..... | 78 |
| 5. ДИСКУСИЈА | 86 |

| | |
|--|-----|
| 5.1. Карактеристике испитаника | 86 |
| 5.2. Утицај порођајне масе на гојазност у детињству и одраслом добу | 87 |
| 5.3. Антропометријски параметри међу испитаницима | 88 |
| 5.4. Лептин, грелин и њихови изведени параметри код испитаника у односу на ITM-SD и пубертетски статус | 90 |
| 5.4.1. Лептин | 90 |
| 5.4.2. Грелин..... | 93 |
| 5.5. Параметри тироидне функције испитаника у односу на ITM-SD и пубертетски статус | 97 |
| 5.6. Серумске вредности С реактивног протеина код испитаника у односу на ITM-SD и пубертетски статус | 98 |
| 5.7. Ниво гликемије и НОМА-IR код испитаника у односу на ITM-SD и пубертетски статус | 100 |
| 5.8. Параметри хепатобилијарног система код испитаника у односу на ITM-SD и пубертетски статус | 102 |
| 5.9. Хематолошки параметри код испитаника у односу на ITM-SD и пубертетски статус | 104 |
| 5.10. Вредности електролита код испитаника у односу на ITM-SD и пубертетски статус | 105 |
| 5.11. Корелације лептина и грелина са хормонима тироидне жлезде Т3, Т4, fТ3, fТ4 и TSH у односу на ITM-SD | 105 |
| 6. ЗАКЉУЧАК..... | 108 |
| 7. ЛИТЕРАТУРА..... | 110 |

ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА

- AgRP – Агутију сродни пептид
- AIDS – стечени синдром имунодефицијенције
- ALT – аланин трансминаза
- AMPK – AMP-ом активисана протеин киназа
- AST – аспартат трансминаза
- ATP – аденозин-трифосфат
- BDNF – неуротрофични фактор можданог порекла
- Ca²⁺ – јон калцијума
- CART – кокаин амфетамином регулисан транскрипт
- ЦНС – централни нервни систем
- CoA – коензим А
- CRH – кортикотропни рилизинг хормон
- CRP – С реактивни протеин
- CV – коефицијент варијације
- DM – шећерна болест
- EGF – епидермални фактор раста
- ELISA – имуноензимски есеј
- Er – црвена крвна зрнца, еритроцити
- ER – ендоплазматични ретикулум
- FH – фоликулостимулишући хормон
- fT3 – слободни (free) тријодтиронин
- fT4 – слободни (free) тироксин
- GABA – гама-амино бутерна киселина
- GH – хормон раста
- GHRH – рилизинг хормона раста
- GHS – секретогог хормона раста
- GHS-R – рецептор за секретогог хормона раста

ГИТ – гастроинтестинални тракт
GLP-1 – глугагону сличан пептид-1
GM-CSF – гранулоцитно-макрофагни колоностимулишући фактор
GnRH – гонадотропни рилизинг хормон
GOAT – грелин O ацил-трансфераза
GPR-39 – G протеин 39
GPCR – рецептор куплован са протеином G
H₂O₂ – водоник пероксид
HbA1c – гликозилирани хемоглобин
HBW – велика порођајна маса
HCl – хлороводонична киселина
Hct – хематокрит
HDL – липопротеин велике густине
Hgb – хемоглобин
HNG – хипоталамо-хипофизно-гонадална осовина
HOL – холестерол
HPT – хипоталамус-хипофиза-штитна жлезда
IgA – имуноглобин A
IGF-1 – инсулину сличан фактор раста 1
IGFBP-1 – везујући протеин 1 за инсулину сличан фактор раста
IL – интерлеукин
iRNK – информациона рибонуклеинска киселина
ITM – индекс телесне масе
JAK-STAT 3 – Јанус Киназа сигнални гласник и активатор транскрипције
JAK2-STAT 3 – Јанус Киназа 2 сигнални гласник и активатор транскрипције
K⁺ – јон калијума
LDL – липопротеин ниске густине
Le – бела крвна зрнца, леукоцити
LGA – деца рођена велика за гестациону старост
LH – лутеинизирајући хормон
LHA – латерални хипоталамус
MAPK – митоген активисана протеин киназа

MC3R – меланокортин рецептор 3
MC4R – меланокортин рецептор 4
MCH – меланин концентришући хормон
MCP-1 – моноцитни хемоатрактантни протеин 1
mTOR – таргет место за Рапамицин
Na⁺ – јон натријума
NPY – неуропептид Y
Ob-R – рецептор за лептин
ObRS – специфични рецептор
Ox1R – орексин 1 рецептор
Ox2R – орексин 2 рецептор
OK – обим кука
OS – обим струка
P – перцентил
PAI-1 – инхибитор активатор платзминогена
PC-1 – про-хормон конвертаза 1
PC-2 – про-хормон конвертаза 2
PI3K – фосфатидил инозитол 3 киназа
POMC – про-опио-меланокортински прекурсор
PTM – порођајна телесна маса
PTD – порођајна телесна дужина
PVN – перивентрикуларно једро
RAS – ренин ангиотензин систем
rT3 – реверзни T3
SD – стандардна девијација
SF-1 – стероидогенични фактор 1
SGA – деца рођена мала за гестациону старост
СЗО – Светска Здравствена Организација
TT3 – укупни тријодтиронин
TT4 – укупни тироксин
TBG – тироксин везујући протеин
ТВРА – транстирелин, тироксин везујући преалбумин

TGL – триглицериди
TM – телесна маса
TNF- α – фактор некрозе тумора α
T γ – крвне плочице, тромбоцити
TRH – тиреотропни рилизинг хормон
TSH – тиреостимулишући хормон
TV – телесна висина
UCP-1 – некуплован протеин 1
UCP-2 – некупловани протеин 2
VDRL – липопротеин веома мале густине
VTM - вишак телесне масе
 α -MSH – алфа меланостимулишући хормон

1. УВОД

1.1. Неуроендокрина регулација хомеостазе енергије

Хомеостаза енергије је процес регулисан многобројним механизмима. Енергетски унос је великим делом одређен навикама у исхрани и треба да задовољи енергетске потребе организма за базални метаболизам, активности и термогенезу. Заправо, циљ хомеостазе је да осигура адекватан енергетски унос тако да појединац може да се прилагоди променљивим потребама енергије током дана, сезонским променама и физиолошким променама као што су раст, трудноћа, дојење, велике физичке активности и болест. Смањени унос нутријената доводи до стања негативног енергетског биланса и то се дешава код мршављења, малнутриције, рестрикције хране и болести. У стањима смањеног енергетског уноса потрошња енергије је редукована. Организам мора да прилагоди свој метаболизам тако да задовољи основне енергетске потребе, да одржи телесну масу и да обезбеди депозите енергије у масном ткиву, јетри и мишићима. Ова хомеостаза енергије се постиже неуроендокрином регулацијом енергетског уноса и потрошње енергије (Gortari и Joseph-Bravo, 2006; Keesey и Powley, 2008, Schneeberger и сар. 2014).

Сигнали који настају при уносу хране, током дигестије и апсорпције хране деле се на прегастричне и постгастричне и могу бити неуронски и метаболички. Сензорне, чулне, карактеристике хране, као што је укус, регистроване у усној дуљи, путем рецептора преносе се до орбитосензорног кортекса, амигдала и хипокампуса, а затим до хипоталамуса, дајући осећај ситости. Постгастрични сигнали резултат су транспорта хране кроз интестинум, што изазива секрецију многобројних гастроинтестиналних полипептида који утичу на унос хране и регулишу метаболичке процесе. Холецистокинин делује локално успоравајући гастрично пражњење и повећава секрецију панкреасних ензима. Овим путем се активирају аферентна влакна *p. vagusa* што изазива осећај ситости. Грелин, хормон глади, који се секретује у желуцу има супротно деловање и његова секреција се инхибише уносом хране. Уносом хране расту вредности гликемије и из панкреаса се секретује инсулин који активира складиштење

енергије у адипоцитима. Лептин, хормон ситости, се секретује из масног ткива и активира потрошњу енергије. Лептин и инсулин делују на хипоталамусне неуроне изазивајући продукцију пептида који учествују у хомеостази енергије. Током дана активирају се сигнали за анаболичке путеве који опадају током ноћи када се активирају анорексигени путеви, што доводи до осећаја ситости (Foster-Schubert и Cummings, 2006; Smith, 2000).

Хипоталамус се сматра местом хомеостазне регулације где се декодирају неуронски утицаји из других делова мозга као и хормонски сигнали. Дискретне популације неурона у различитим једрима хипоталамуса експримирају специфичне неуротрансмитере и неуропептиде под утицајем нутритивног статуса. Неуромодулатори који контролишу осећај ситости и глади синтетишу се у хипоталамичким једрима: аркуатном једру, латералном хипоталамичком једру, вентромедијалном, дорзомедијалном и паравентрикуларном једру (Meier и Gressner, 2004).

1.1.1. Стимулација уноса хране

Стања негативног енергетског биланса као што су гладовање, рестрикција хране, лактација и многа друга, карактеришу се осећајем глади, смањеном термогенезом и смањеним вредностима лептина и инсулина. Смањена синтеза ових хормона индукује синтезу два орексигена пептида: Неуропептид Y (NPY) у аркуатном једру и дорзомедијалном једру и агутију сродни пептид (AgRP) у аркуатном једру (Gortari и Joseph Bravo, 2006). Неурони оба једра одговорна за синтезу NPY имају рецепторе за лептин и глукосензитивни су (инхибирају их високе вредности глукозе). Скок гликокортикоида у стресним ситуацијама, као што је глад, повећавају ослобађање NPY. Неурони NPY имају везе са лимбичким регионима одакле добијају прецизне сигнале о емоционалном значају хране (Chambers AP и Woods, 2012).

Рецептори NPY (Y1-Y5) су присутни у целом мозгу и одговорни су за посредовање. Током гладовања број неурона који експримирају Y1 у аркуатном једру и Y5 у латералном хипоталамусу се смањују. Неурони NPY дорзомедијалног једра активирају се у стањима повећане физичке активности, рестрикцији хране, лактацији; они експримирају рецепторе за пролактин и естроген и сматра се да имају значајну улогу у хиперфагији. Постоје и алтернативни орексигени путеви као AgRP који компензују недостатак NPY у контроли хомеостазе енергије. Улога се огледа у

подстицају уноса хране, у поништавању инхибиције узроковане лептином и у редукцији термогенезе (Chen и сар. 2004, Vi и сар. 2005).

Друга два пептида која утичу на повећање уноса хране су орексин и меланоконцентришући хормон, МСН. Ови сигнални молекули се синтетишу у неуронима латералног једра хипоталамуса и перикортикалне области (Hanada и сар. 2000).

Улога орексина је мало позната, постоје две форме, А и Б које настају од прекурсора препро-орексина, а испољавају активност преко орексин 1 рецептора (Ox1R) и орексин 2 рецептора (Ox2R) (Scammell и Winrow, 2011).

Аксони грелин-синтетишућих неурона стварају директне синаптичке контакте са орексин продукујућим неуронима што указује на њихову спрегу у изазивању осећаја глади и стимулације уноса хране (Toshina и сар. 2003).

1.1.2. Инхибиција уноса хране

Неурони аркуатног једра продукују анорексигене пептиде, алфа меланостимулишући хормон (α -MSH) и кокаин амфетамином регулисан транскрипт (CART).

Алфа MSH потиче из процеса прераде про-опио-меланокортинског прекурсора, POMC. Про-опиомеланокортинске ћелије из латералног дела аркуатног једра имају рецепторе за лептин. Повећање серумских вредности лептина доводи до повећања синтезе POMC и ослобађања α -MSH, што за последицу има смањен унос хране и губитак енергије (Millington, 2007).

Анорексигени фактор CART инхибисан је током рестрикције хране. Његова експресија се смањује када опадају вредности лептина, продукта адипозног ткива који супримира апетит и ствара осећај ситости (Kristensen и сар. 1998; Lee и сар. 2013).

Латерални хипоталамус је још један регион који регулише унос хране кроз експресију и ослобађање кортикотропног рилизинг хормона (CRH) и других пептида, и има анорексигени ефекат. Кортикотропни рилизинг хормон изазива осећај ситости, повећава тонус симпатикуса и потрошњу енергије (Okamoto и сар. 2001, Smith и сар. 2001).

Кортикотропни рилизинг хормон и тиреотропни рилизинг хормон (TRH) имају анорексигена својства, њихова централна администрација инхибира унос хране, али

место одговорно за TRH продукујуће неуроне у овим ефектима још није дефинисано (Schwartz и сар. 2000).

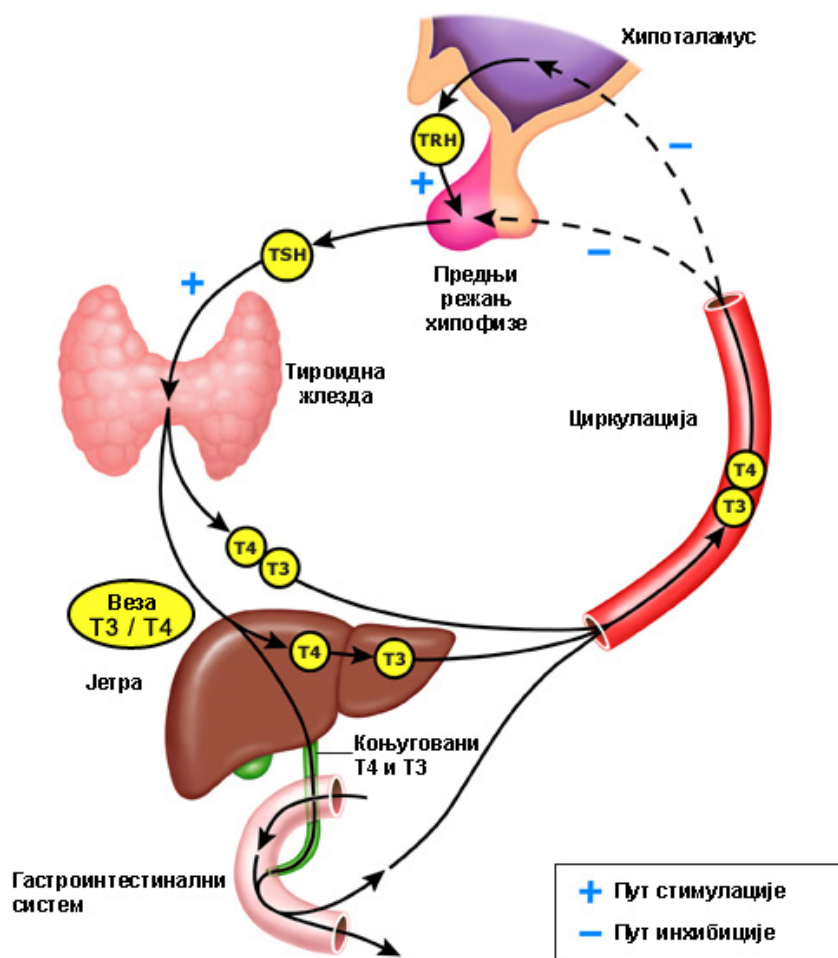
1.1.3. Интеракција између система меланокортина и осе хипоталамус-хипофиза-штитна жлезда

Хомеостаза енергије је равнотежа између енергетског уноса и енергетске потрошње. Неуроендокрина осовина хипоталамус-хипофиза-штитна жлезда (НРТ) регулише енергетску потрошњу преко тироидних хормона утичући на повећање процеса термогенезе. Ова осовина од кључног је значаја у регулацији хомеостазе енергије. Почетне студије су указале на кључну улогу система меланокортина у регулацији хомеостазе кроз контролу енергетског уноса, касније је доказана значајност интеракције између система меланокортина и НРТ осе. Ова интеракција омогућава контролу енергетског уноса и енергетске потрошње (Mazzoccoli и сар. 2010; Fekete и Lechan, 2014).

1.1.4. Хипоталамус-хипофиза-штитна жлезда

Тиреотропни рилизинг хормон је есенцијалан за нормалну биосинтезу и ослобађање тироидног стимулишућег хормона (TSH) из предњег режња хипофизе.

Неурони који стварају TRH најбројнији су у перивентрикуларном једру. Тиреостимулишући хормон стимулише штитну жлезду да синтетише и ослобађа тријодтиронин (T3) и тироксин (T4) (Fekete и Lechan, 2014).



Слика 1. Хипоталамусно-хипофизно-тироидна оса (преузето са: Alaska Health Improvement Center, <http://alaskahealth.info>)

1.1.5. НРТ оса у стањима смањеног нутритивног уноса

У стањима смањеног енергетског уноса долази до развоја централног хипотиреоидизма који се сматра адаптивним механизмом. Овај процес регулише се на нивоу перивентрикуларног једра (PVN) модулацијом синтезе TRH, чиме се показује учешће централног механизма у овом физиолошком адаптивном одговору. Приликом смањеног енергетског уноса смањује се експресија информационе рибонуклеинске киселина (iRNK), TRH у PVN, где су хипофизотропни TRH неурони локализовани. У овај адаптивни механизам укључени су неурони PVN, док су хипофизотропни TRH неурони у латералном хипоталамусу ван утицаја гладовања (Chopra и Smith, 1975; Usdan и сар. 2008).

1.1.6. Лептин и НРТ оса

Лептин преноси сигнале са периферије до централног нервног система (ЦНС) о преласку организма из ситости у стање глади. Регулација НРТ осе лептином може бити директна преко дуге форме његових рецептора за лептин (Ob-R) који су присутни на субтипу TRH неурона у PVN, или индиректно преко његове активности у аркуатном једру. (Kim и сар. 2000).

1.1.7. Систем меланокортина и НРТ осе

Лептин активира експресију POMC гена у аркуатном једру, а продукт те активације, α -MSH, посредује у индиректној регулацији експресије TRH. У аксонским терминалима се налази и AgRP који додатно инервише TSH неуроне у PVN. Заправо, сви TRH неурони имају контакте са нервним влакнима која садрже α -MSH, а истовремено су инервисани од стране аксона који садрже AgRP.

Алфа MSH и AgRP се везују за меланокортин рецептор 3 (MC3R) и меланокортин рецептор 4 (MC4R), али се не зна који подтип ових рецептора је укључен у ову регулацију. Међутим, доказано је да TRH неурони показују експресију само за MC4R (Fekete и сар. 2000).

Неопходна су додатна истраживања како би се утврдила улога других периферних хормона у регулацији енергетског баланса који такође могу утицати на НРТ осу кроз систем меланокортина.

1.1.8. Термогенеза, тироидни хормони и систем меланокортина

Термогенеза подразумева стварање топлоте за одржавање температуре тела. Термогенетски механизми су класификовани као обавезни и као адаптивни. Исхраном индукована термогенеза је форма адаптивне термогенезе. Код младих сисара главно место процеса термогенезе је мрко масно ткиво. Значајан термогенетски капацитет мрког масног ткива се огледа у његовој јединственој способности да уклони фосфорилацију на контролисани начин омогућавајући да се смањи енергетска потрошња (Cannon и Nedergaard, 2004).

Примарни молекул укључен у адаптивну термогенезу мрког масног ткива је некупловани протеин (UCP-1), који се налази са унутрашње стране мембране

митохондрија ћелија мрког масног ткива. Регулисан је од стране симпатичког нервног система и периферних хормона, укључујући тироидне хормоне. Излагање хладноћи и хиперфагија изазивају повећање UCP-1 у мрком масном ткиву. Интрацелуларна конверзија T4 у T3 посредством дејодиназе типа 2 је индукована повећањем UCP-1 протеина у мрком масном ткиву. Храном индукована термогенеза можда није повезана са промењеном активношћу дејодиназе типа 2 у мрком масном ткиву, али се сматра да тироидни хормони појачавају храном индуковану термогенезу (de Jesus и сар. 2001).

Централни систем меланокортина регулише термогенезу у мрком масном ткиву и потрошњу енергије. Алфа MSH повећава температуру мрког масног ткива као и симпатичку активност, док AgRP делује супротно (Petrović и сар. 2003).

Регулација адаптивног процеса термогенезе од стране меланокортина делимично може да се оствари преко НРТ осе. Агутију сродни пептид повећава масу мрког масног ткива али смањује UCP-1 протеин и серумске вредности TSH. Инхибиција НРТ осе од стране AgRP смањује вредности UCP-1 у мрком масном ткиву, што доводи до енергетске потрошње (Martinez-deMena и сар. 2015; Fekete и сар. 2000).

1.2. Гојазност

Гојазност је стање прекомерног нагомилавања масти у организму. Телесна маса је регулисана многобројним физиолошким механизмима који одржавају равнотежу између уноса и потрошње енергије. Несклад између енергетског уноса и потрошње изазива гојазност.

Гојазност међу децом и адолесцентима добија епидемијске размере широм света. Постоје подаци да је у свету 10% школске деце преухрањено, а 25% гојазно (Ebbeling и сар. 2002; Ogden и сар. 2002). Највећа преваленца преухрањености и гојазности у Европи међу децом узраста 7-11 година је у Италији (36%), Шпанији (34%) и Грчкој (31%). Преваленца преухрањености и гојазности међу децом у осталим деловима Европе је мања али не и занемарљива, у Великој Британији 20%, у Француској 19%, у Бугарској 18%, у Немачкој 16%, а у нашој земљи 17% (Lobstein и Frelut, 2003).

1.2.1. Етиопатогенетски чиниоци гојазности

Гојазност је мултифакторијална и резултат је интеракције генетских, психолошких и развојних чиниоца, као и чиниоца социјалног и културног окружења (Miller и сар. 2004).

1.2.2. Генетски фактори

Генетски фактори на још увек недовољно јасан начин утичу на развој гојазности. Резултати студија код близанаца показују да се 50-70% предиспозиција за гојазност наслеђује. Ризик за настанак гојазности код деце је 80% уколико су оба родитеља гојазна, 40% уколико је гојазан само један родитељ и 14% уколико су родитељи нормалне телесне масе. Индекс телесне масе (ИТМ) усвојене деце показује корелацију са ИТМ њихових биолошких родитеља, а не показује корелацију са ИТМ старатеља (O'Brien и сар. 2004; Dietz, 1983).

Генетским студијама на хуманом геному откривено је 244 гена који су у вези са повећаном телесном масом (ТМ) и гојазношћу (Rankinen и сар. 2006). Региони у геному мапирани позиционим клонирањем у вези са гојазношћу су на хромозоимима 1q, 11q, 18q, 2p, 5q, 20q. Код испитаника који су рано развили гојазност пронађене су делеције у региону 16p11.2 које обухватају неколико гена који су укључени у процес сигнализације лептина и инсулина (Vochukova и сар. 2010). Такође, откривено је и неколико конгениталних сртурктурних абнормалности у вези са раним настанком гојазности у детињству и застојем у развоју (10q22.3-23.2, 16p11.2, Xq27.1-q28) (Dasouki и сар. 2011). Лептинска и лептин рецепторска дефицијенција узроковане мутацијом гена који кодирају синтезу лептина и лептинских рецептора доводи до гојазности услед хиперфагије (Kelesidis и сар. 2010). Такође, мутације гена чији су производи укључени у лептин-меланокортински систем регулације хомеостазе енергије, попут мутације РОМС гена, про хормон конвертазе-1 (РС-1), МС3R, МС4R, узрокују тешку гојазност са почетком у раном детињству (Foster-Schubert и Cummings, 2006).

1.2.3. Развојни чиниоци

Пренатална хипернутриција може оставити доживотни ризик за развој гојазности. Претерана исхрана током трудноће и гојазност мајке током трудноће

условљавају превелики прелазак нутритивних супстанци преко плаценте, што може узроковати трајне промене апетита, неуроендокриних функција и хомеостазе енергије. Резултати студија потврдили су директну везу између гојазности мајке, веће телесне масе новорођенчета и повећаног ризика за развој гојазности у каснијем животу (Dyer и Rosenfeld, 2011). Студија спроведена у Шведској потврдила је да мајке са већим ИТМ у 25% случајева рађају децу која су велика за гестацијску старост (LGA), а такође је нађено да је веза између гојазности мајке и повећане порођајне масе новорођенчета хормон лептин, зато што су код неонатуса са већом порођајном масом за гестациону доб измерене повишене вредности лептина у умбиликалној крви (Shekhawat и сар. 1998).

Недовољни доток нутријената током гестационог развоја доводи до интраутериног застоја у расту. Касније током детињства ово може бити узрок настанка гојазности, метаболичког синдрома и шећерне болести тип 2. Наиме, због мањка нутритивних материја долази до "метаболичког програмирања" *in utero* и до развоја "штедљивог фенотипа". Недовољна исхрана плода утиче на β ћелије панкреаса и инсулин сензитивна ткива, што у одраслом добу доводи до резистенције на инсулин и метаболичког синдрома (Biosca и сар. 2011).

Студије међу одраслима који су *in utero* током прве половине трудноће били изложени смањеном дотоку хранљивих материја показале су склоност ових особа ка развоју гојазности и коронарне болести, док они који су били изложени смањеном дотоку хранљивих материја током каснијег периода гестационог развоја склонији су настанку интолеранције глукозе и резистенције на инсулин (Chiavaroli и сар. 2014).

Деца на вештачкој исхрани имају већи ризик за гојазност у детињству у односу на децу која су дојена. Одојчад која су била на вештачкој исхрани од рођења имала су већу телесну масу у раном детињству од одојчади која су дојена. Сматра се да дојење има протективни ефекат у вези настанка гојазности јер учествује у процесима метаболичког програмирања тј. раног стицања "саморегулације" у уносу хране (Vafa и сар. 2012).

Између 4 и 5. године живота ИТМ се нормално смањује, а затим почиње да расте што се наставља током адолесценције. Поновни пораст ИТМ назива се "скок адипозности" и уколико наступи у узрасту ранијем од уобичајног сматра се да постоји пораст ризика за гојазност у каснијем добу (Rolland-Cachera и сар. 2006).

1.2.4. Исхрана

Напретком прехранбене технологије значајно се променио начин исхране. У традиционалној исхрани доминирају сложени угљени хидрати са малим учешћем масти и протеина животињског порекла, док је данашњи начин исхране највећим делом састављен од масти и протеина животињског порекла.

Све већа употреба "брзе хране", заслађених и газираних напитака, слаткиша, тестенина и "грицкалица" одражава се на нутритивни статус деце. Ове намирнице имају висок гликемијски индекс и доводе до пораста постпрандијалне концентрације глукозе у крви и индукују низ хормонских промена које стиумулишу глад. Намирнице са високим гликемијским индексом доводе до централне гојазности, метаболичког синдрома и шећерне болести тип 2 (Bowman и сар. 2004; Ebbeling и сар. 2004).

1.2.5. Чиниоци социјалног и културног окружења

Друштвено-економске и културолошке промене које су захватиле читав свет несумњиво су се одразиле на нутритивни статус деце. Деца се налазе у "обезогеној средини", окружена ресторанима брзе хране, продавницама у којима могу да купе прерађену готову храну пуну адитива и масти, слаткише и напитке. Деца све чешће нередовно једу (прескачу оброке) и све чешће једу ван куће због заузетости родитеља. Агресивне медијске кампање које прате ове производе, релативно пријатан укус и лака доступност значајно доприносе њиховој великој употреби међу децом и адолесцентима (Ball и сар. 2003; Ball и Crawford, 2005).

1.2.6. Физичка активност

У неколико последњих деценија физичка активност деце је значајно редукована. Деца све мање времена проводе у игри а све више уз телевизију и компјутер.

1.2.7. Клиничка слика гојазности

Постоје два основна типа гојазности висцерална (централна, абдоминална) и гојазност доњег дела тела (периферна, гиноидна). Већу опасност по здравље представља централна гојазност јер адипоцити у пределу трбуха играју значајну улогу

у настанку дијабетеса и коронарне болести. Најбољи показатељ за процену централне гојазности у клиничкој пракси су обим струка (OS) и однос обима струка и обима кука (OS/OK) (Redinger, 2007).

1.2.8. Масно ткиво као ендокрини орган

Дуго се сматрало да је масно ткиво пасивни депо који служи за складиштење вишка енергије. Међутим, 70-тих година XX века дошло се до открића хемијских супстанци које се секретују из адипоцита од којих су неки инфламациони цитокини, други имају улогу у метаболичким реакцијама, а неки су укључени у процесима хемостазе. Сем продукције биоактивних полипептида масно ткиво има бројне рецепторе који реагују на еферентне сигнале ендокриног и централног нервног система. Масно ткиво секретује: лептин, тумор некротизујући фактор α (TNF- α), интерлеукин 6 (IL-6), моноцитни хемоатрактантни протеин 1 (MCP-1), инхибитор активатора плазминогена (PAI-1), адипонектин, протеине који стимулишу ацилацију, резистин, протеине ренин ангиотензин система (RAS). Већина ових биолошки активних пептида корелише са степеном гојазности и инсулинском резистенцијом. Интерлеукин-6 смањује експресију лептинских и инсулинских рецептора узрокујући инсулинску и лептинску резистенцију. Протеини RAS доводе до повећања тонуса крвних судова, секреције алдостерона из надбубрежних жлезда и реапсорпције натријума (Na⁺) и воде у бубрезима што доприноси порасту крвног притиска (Kershaw и Flier, 2004; Galic и сар. 2010).

1.2.9. Коморбидитети гојазности

Повишени ИТМ у детињству је генератор метаболичког синдрома који се карактерише абдоминалном гојазношћу, интолеранцијом глукозе, резистенцијом на инсулин, дислипидемијом (низак липопротеин велике густине - HDL и хипертриглицеридемија), хипертензијом, хроничном инфламацијом и протромботичним стањем. Око 24-51% гојазне деце узраста 12-19 година има метаболички синдром. Због хемодинамских и хормонских промена код гојазних долази до оштећења бубрега, стеатозе јетре, стеатохепатитиса, оваријалног хиперандрогенизма код девојака, гинекомастије код дечака, холециститиса, холелитијазе, панкреатитиса,

апнее у сну, стрес инконтиненције, бола у куковима, коленима и стопалима, деформитета кичменог стуба, равних табана и многих других оштећења.

Поремећај менструалног циклуса уз инсулинску резистенцију, акне, хирзуитизам и acanthosis nigricans карактерише синдром полицистичних јајника што није ретка последица гојазности код девојчица (Daniels, 2009; Ebbeling и сар. 2002).

Психолошки проблеми попут анксиозности, разних фобија, депресије, агресивности, злоупотребе дувана су чешћи код гојазних адолесцената.

Уочено је да сва гојазна деца немају метаболички синдром и друге метаболичке компликације.

Они се описују се као "метаболички здрави гојазни" јер имају нормалну осетљивост на инсулин, нормалан крвни притисак, немају дислипидемију, стеатозу јетре, инфламаторне и имунолошке поремећаје (Vuković и Zdravković, 2012).

Критеријуми за дијагнозу метаболичког синдрома код деце и адолесцената узраста од 10 до 16 година су: налаз абдоминалне гојазности дефинисане на основу обима струка ($OC \geq 90$ перцентила за пол и узраст, стандарди за обим струка у одраслих не могу се применити у педијатријској популацији због великих варијација у односу на доб, расну и етничку припадност), и два или више карактеристичних клиничких, односно лабораторијских налаза: триглицериди $\geq 1,7$ mmol/L, HDL-холестерол $\leq 1,03$ mmol/L, систолни притисак ≥ 130 или дијастолни ≥ 85 mm Hg и гликемија $\geq 5,6$ mmol/L). Адултни критеријуми се могу применити код адолесцената старијих од 16 година (Mancini, 2009; Weiss и сар. 2004).

Инсулинска резистенција је стање смањене биолошке вредности инсулина да у уобичајеним концентрацијама омогући периферно искоришћавање глукозе, супримира продукцију глукозе у јетри и инхибише синтезу липопротеина врло мале густине (VDRL), што резултује хиперинсулинемијом наше како би се одржало еугликемијско стање у организму. Као крајњи исход метаболичке декомпензације која се развија годинама настаје шећерна болест тип 2. Болест почиње у детињству са периферном резистенцијом на деловање инсулина уз хиперинсулинемију наше (Rosenberg и сар. 2005).

За процену функције бета ћелија панкреаса и степена метаболичке инсулинске резистенције користи се НОМА-индекс.

1.3. Потхрањеност

Потхрањеност (протеинско-енергетска малнутриција) се дефинише као неравнотежа (дисбаланс) између уноса нутријената и енергетске потребе организма како би се омогућио нормалан раст и развој као и одржавање есенцијалних функција организма.

Основни узроци потхрањености деце су неадекватан унос хране и различита обољења. Неадекватан унос хране настаје због недостатка хране, неодговарајуће неге детета, лоших услова живота, ниског степена образовања родитеља, некавалитетне здравствене заштите и других разлога. Најважнији органски узроци су целијакија, хроничне инфламаторне болести црева, друге хроничне болести, бубрежне, хроничне инфекције или психогени узроци праћени поремећајем апетита као анорексија и депресија (Тогру и сар. 2004).

1.3.1. Преваленција

Према подацима Светске здравствене организације (СЗО), до 2015. године, 113,4 милиона деце млађе од 5 година било је потхрањено, највише у Азији и Африци.

У нашој земљи преваленција потхрањености деце износи мање од 2%, мање од 7% деце заостаје у расту, а 4% заостаје у развоју (Republički zavod za statistiku Republike Srbije, 2010).

Потхрањеност је најчешћа код деце и жена у генеративном периоду. У Азији и Африци неухрањено је 25-50% жена у периоду рађања, што има за последицу рађање деце са малом порођајном масом.

Потхрањеност је забележена код 40% деце са неуролошким обољењима, 34,5% са инфективним обољењима, 33,3% са цистичном фиброзом, 28,6% са кардиоваскуларним болестима, 27,3% код онколошких болесника, 23,6% код деце са болестима гастроинтестиналног система, 43,8% код деце са више дијагноза (Joosten и Hulst, 2008).

По неким студијама, 11% деце на пријему у болници је акутно неухрањено, а 9% је хронично неухрањено.

1.3.2. Патофизиологија потхрањености

Потхрањеност утиче на готово сваки органски систем због недостатка протеина, есенцијалних масних киселина, витамина и минерала.

Енергија је неопходна за све биохемијске и физиолошке процесе у организму. Унос протеина путем хране је неопходан због обезбеђивања аминокиселина које учествују у процесу синтезе телесних протеина, као и других једињења са многобројним биохемијским и физиолошким улогама. Такође је важан правилан унос микронутријената, јер они учествују у бројним метаболичким путевима организма као компоненте и кофактори у ензимским процесима (Castiglia, 1996).

Квашиоркор и маразам су две форме протеинско-енергетског дефицита; код квашиоркора калоријски унос може бити адекватан, али је протеински унос недовољан. Маразам подразумева неадекватан унос и калорија и протеина. У клиничкој слици код квашиоркора се уочавају едеми, док их код маразма нема (Jaya Rao и сар. 1968).

Недостатак микронутријената код деце има неповољан утицај на раст и развој, а најчешће недостају гвожђе, јод, цинк и витамин А.

Потхрањеност код деце доводи до смањења линеарног раста и развоја, изазива промене у когнитивним и другим физиолошким функцијама (Golden, 1982).

Поремећаји у имунском одговору код потхрањене деце опонашају поремећаје имунског одговора код деце са стеченим синдромом имунодефицијенције (AIDS). Јавља се смањење Т лимфоцита, оштећење лимфоцитног одговора, смањење фагоцитозе, смањење комплемената и појединих цитокина, смањење секреције имуноглобина А (IgA). Ово представља подлогу за настанак тешких, хроничних инфекција. Најчешће настаје инфективна дијареја, што додатно отежава унос хране као и смањење абсорпције хранљивих материја у условима повећаних метаболичких потреба и губитка нутријената (Hughes и Kelly, 2006; Johanne и сар. 2014).

Студије су показале да код неухрањене деце долази до развојних промена мозга, што подразумева успорен раст и развој мозга, смањену тежину мозга, тањи церебрални кортекс, смањен број неурона, недовољну мијелинизацију и промене у дендритским спинама. Неуроимеџинг студије откриле су озбиљне промене у дендритским спинама кортикалних неурона код потхрањене одојчади. Ове промене су сличне променама које су описане код пацијената са менталном ретардацијом различитог степена (Levitsky и Strupp, 1995).

Потхрањеност се дели на акутну, трајање је мање од 3 месеца, и хроничну, трајање је преко 3 месеца.

Код хронично потхрањене деце уочене су промене у понашању, јавља се раздражљивост, апатија, анксиозност, пажња је смањена као и социјална одговорност (Sutker и сар. 1992).

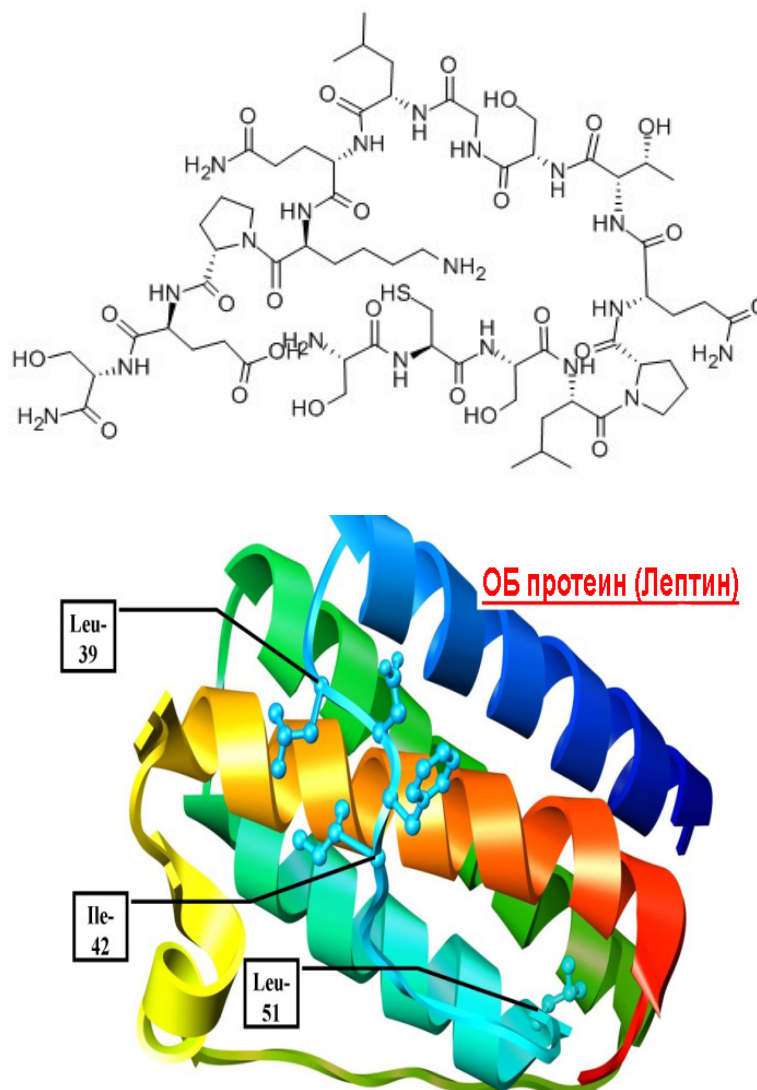
Потхрањена новорођенчад и одојчад имају успорен раст и развој, успорен развој моторичких способности, успорен ментални развој што оставља трајне когнитивне дефиците. Степен успорености раста и развоја зависи од дужине трајања нутритивног дефицита и узраста детета. Деца су највише осетљива на потхрањеност у периоду раног детињства. Сматра се да што се нутритивни дефицит јави у ранијем узрасту то су последице веће (Embleton и сар. 2001).

У неким студијама доказана је корелација између успореног раста, лошег успеха у школи и смањене интелигенције. Деца са хроничном малнутрицијом, нарочито она са интраутериним застојем раста или малнутрицијом у раном детињству, не остваре свој укупни потенцијал и не поправе своје когнитивне дефиците.

1.4. Лептин

Током друге половине XX века научници су интензивно проучавали два фенотипа гојазних мишева. Касније је откривено да њихови фенотипови потичу од хомозиготних мутација обезних (ob) и дијабетичних гена (db). Помоћу парабиозе (спајање васкуларних система две животиње којим се омогућава размена циркулишућих хормона) закључило се да постоји циркулишући фактор који је постао познат као лептин.

Име лептин потиче од грчке речи *leptos* што значи мршав, танак. Изоловала га је и описала група коју је предводио Jeffrey Friedman 1994. године (Zhang и сар. 1994).



Слика 2. Хемијска структура молекула лептина (преузето са Naturalis Historia, www.thenaturalhistorian.com)

Ген одговоран за синтезу лептина лоциран је на хромозому 7q31.3. То је полипептид састављен од 167 аминокиселина, молекулске масе 16 kDa, са четворохеликсном структуром сличном цитокинима (IL-2, IL-6, IL-12, IL-15 и гранулоцитно-макрофагни колонистимулишући фактор - GM-CSF). Ствара се примарно у адипоцитима белог масног ткива, а у мањим количинама се ствара и у другим ткивима: плаценти, оваријумима, скелетним мишићима, епителним ћелијама желуца, хипоталамусу, хипофизи, јетри, млечним жлездама и плућима. Лептин циркулише у слободној форми, али се налази и у везаној форми за протеин ObRe у плазми (Lee и Fried, 2009).

Вредности лептина у серуму су променљиве и прате циркадијални ритам, са највишим нивоима између поноћи и раних јутарњих сати и најнижим нивоима у раним поподневним сатима. Јутарњи нивои лептина прате ноћно гладовање и имају тенденцију да остану константни. Концентрација циркулишућег лептина може бити и до 75% већа у току ноћи у односу на послеподневне нивое.

Циркулишуће вредности лептина су директно пропорционалне количини телесних масноћа и флукутирају са тренутним променама у калоријском уносу. Узимање оброка утиче на осцилације нивоа лептина у серуму (Frederich и сар. 1995).

Секреција лептина је пулзативна и слична је код гојазних и мршавих, с тим да гојазни имају веће пулсне амплитуде.

Нивои лептина у серуму су ниски код витких особа и слободна форма лептина је приближно једнака везаној форми лептина. Међутим, слободни лептин може бити виши и до 25 пута у односу на везани лептин за ObRe у плазми гојазних особа. Нивои лептина брзо опадају после гладовања (24-48h) и код људи и код животиња (Radić и сар. 2003).

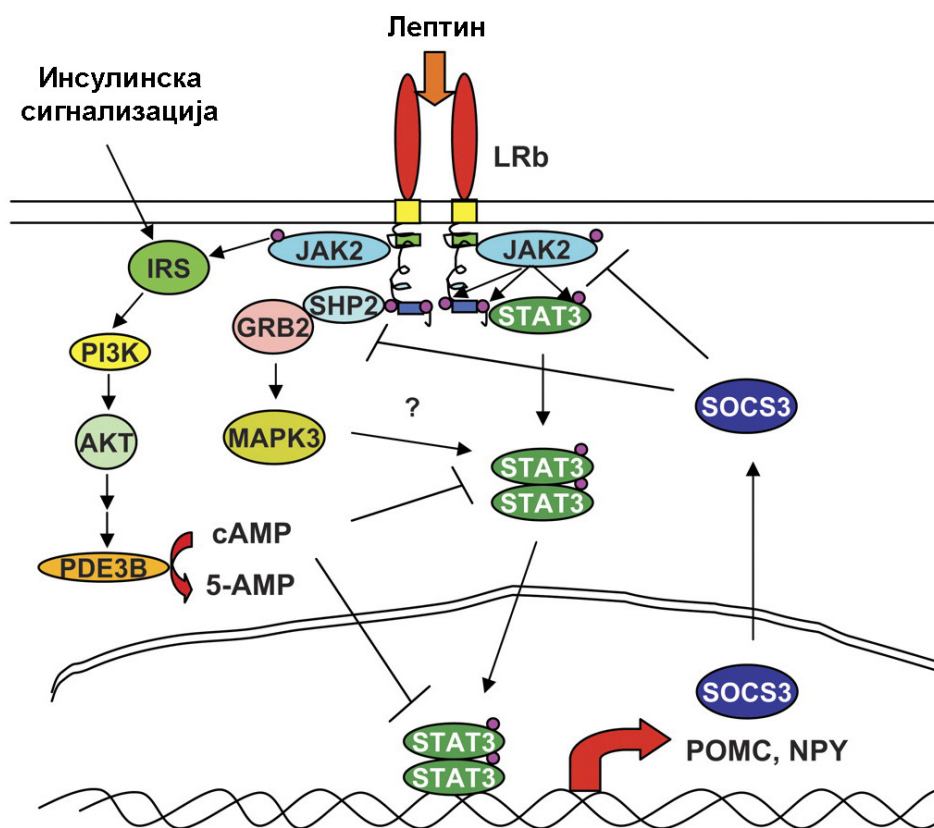
1.4.1. Фактори који регулишу циркулишуће вредности лептина

Вредности циркулишућег лептина у серуму су променљиве и под сталним су утицајем фактора који стимулишу и инхибишу његову секрецију. Фактори који стимулишу секрецију лептина су гојазност, прекомерни унос хране, инсулин, глукоза, гликокортикоиди, естрогени, инфламаторни цитокини укључујући TNF- α и IL-6. Инхибишући фактори на секрецију лептина су нискоенергетска стања са смањеним депоима масти, гладовање, агонисти катехоламина, тироидни хормони и андрогени (Mantzoros, 1999).

1.4.2. Рецептори лептина

Лептин испољава своје ефекте везујући се за специфичне рецепторе (ObRs) који су највише експримирани у мозгу и неким периферним ткивима. Идентификовано је најмање 6 изоформи рецептора за лептин (ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe, ObRf). Све ове изоформе имају идентичне екстрацелуларне домене, а разлика је у интрацелуларним доменима који се разликују у дужини и редоследу аминокиселина због алтернативног сплајсинга iRNK. Изоформе ObRa и ObRc учествују у транспорту

лептина кроз крвно-мождану баријеру. Изоформа ObRb битан је посредник у сигналној трансдукцији, нарочито у процесима регулације енергетске хомеостазе и неуроендокриних процеса. Место највеће експримираности ове изоформе је хипоталамус. Везивање лептина за ObRb рецептор покреће неколико сигналних путева (Van Gaal и сар. 2005). Јанус Киназа сигнални гласник и активатор транскрипције (ЈАК-STAT3) сигнални пут учествује у регулацији хомеостазе енергије (Ernst и сар. 2009, Bates и сар. 2005). Фосфатидил инозитол 3 киназа (PI3K) сигнални пут је битан за регулацију енергетског уноса и хомеостазу енергије (Plum и сар. 2006; Morris и Rui, 2009). Други сигнални путеви - митоген активисана протеин киназа (МАРК), АМР-ом активисана протеин киназа АМПК) и таргет место за рапамицин (mTOR) су још увек у фази изучавања (Kim и сар. 2000; Minokoshi и сар. 2002), (Табела 1).



Слика 3. Лептинска сигнализација (Gao и Horvat, 2008)

Табела 1. Лептинска сигнализација (Dardeno и сар. 2010)

| Сигнални пут | Место деловања | Механизам деловања | Клинички ефекти |
|------------------|--|--|--|
| ЈАК-STAT3 | Хипоталамус | Стимулише транскрипцију РОМС и супримира транскрипцију NPY | Регулише апетит и ТМ, Делеција STAT3 резултира смањењем раста и инфертилношћу. |
| PI3K | Хипоталамус | Стимулише РОМС неуроне, инхибира РОМС транскрипцију, повећава РОМС експресију | Регулише апетит и ТМ, Доприноси лептинској резистенцији код гојазности с обзиром на преклапање са инсулинским путем. |
| MAPK | Хипоталамус, јетра, панкреас, масно ткиво, миоцити | Стимулише РОМС неуроне и инхибише AgRP/NPY | Регулише апетит и ТМ, повећава симпатичку активност у мрком масном ткиву, повећава оксидацију масних киселина у периферним ткивима |
| AMPK | Хипоталамус, мишићи | Стимулише активност ацетил- СоА карбоксилазе у хипоталамусу у регулацији уноса хране и ТМ, инхибира ацетил-СоА карбоксилазу у мишићима | Регулише апетит и ТМ, стимулише оксидацију масних киселина у мишићима и повећава осетљивост мишића према инсулину |
| mTOR | Хипоталамус | Индукује фосфорилацију S6K1 који учествује у синтези протеина | Регулише апетит и ТМ |

Изоформа ObRe циркулише као солубилни рецептор у крви. У циркулацији функционална солубилна ObRe изоформа потенцијално моделује ниво лептина. Комплекс лептина са солубилним рецептором је у молекулском односу 1:1. Код особа са анорексијом висок ниво солубилног ObRe се налази у крви и он представља потенцијални резервоар за биоактивни лептин. Пораст солубилног ObRe има утицаја у настанку и прогресији парцијалне резистенције периферних ткива на лептин тако што супримира дејство лептина на ћелије. Смањење концентрације солубилне форме ObRe доводи до гојазности и периферне резистенције на лептин (Lou и сар. 2010).

Лептин контролише хомеостазу енергије и телесне масе првенствено преко активирања ObRb у хипоталамусу. Рецептор ObRb активира бројне Јанус Киназа 2 сигналне гласнике и активатор транскрипције (JAK2-STAT3), зависне и независне сигналне путеве, који делују као мрежа и посредују у дејству лептина. Активација појединих путева у мрежи лептинске сигнализације изгледа да је различито регулисана у субпопулацијама неурона који експримирају ObRb. Ови путеви су вероватно регулисани бројним хормонским, неуронским и метаболичким сигнаlima који унакрсно комуницирају са лептином (Dardeno и сар. 2010; Rosenblum и сар. 1996).

1.4.3. Улога лептина у хомеостази енергије

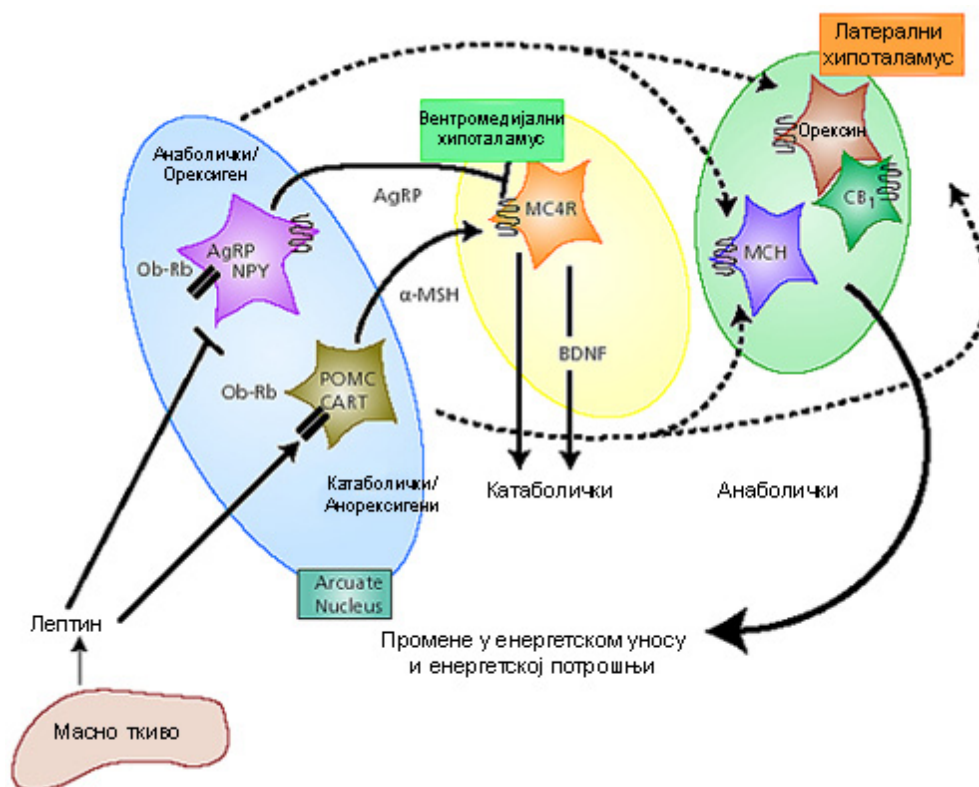
Лептин одржава хомеостазу енергије тако што усклађује енергетску потрошњу према енергетском уносу. Лептин реагује са неколико неуронских путева унутар и ван хипоталамуса и регулише енергетски унос путем орексигених и анорексигених неуропептида. Аркуатно једро у хипоталамусу је кључно место деловања лептина, јер 15-20% његових неурона експримира ObRb рецепторе. Ово једро се налази поред треће мождане коморе, непосредно изнад еминенције медијане, у региону где је крвно-мождана баријера специфично модификована да омогућава периферним пептидима (лептину и инсулину) да стигну до својих рецептора. Лептин делује на две популације неурона у аркуатном једру. Када се веже за ObRb рецептор лептин директно стимулише неуроне да секретују POMC. Про-опио-мелано кортин је прекурсорни протеин од кога се одваја α -MSH, тј. анорексигени неуропептид који смањује унос хране активирањем MC4R и MC3R. Лептин стимулише и POMC неуроне да секретују CART који супримира апетит (Hill, 2012; Millington, 2007).

Утврђено је да стимулацијом POMC неурона у аркуатном једру лептин инхибира AgRP и NPY неуроне који синтетишу орексигене неуропептиде (AgRP и

NPY). Неуропептид AgRP антагонизује сигнализацију α -MSH/MC4R и инхибира активност MC4R и NPY, што за последицу има повећање апетита и смањену потрошњу енергије. Лептин инхибира орексигене ефекте ових неурона тако што изазива хиперполаризацију аденозин-трифосфат (АТФ) зависних K⁺ канала, чиме смањује акциони потенцијал импулса (Hill, 2012).

Вентромедијални хипоталамус је још једно место лептинске активности. Неурони вентромедијалног једра који експримирају ObRb рецепторе пројектују ексцитаторне импулсе у POMC неуроне аркуатног једра. Доказано је да лептин стимулише два анорексигена неуропептида стероидогенични фактор 1 (SF-1) и неуротрофични фактор можданог порекла (BDNF). Недостатак ObRb на SF-1 неуронима код мишева доводи до изразите гојазности. Неуротрофични фактор можданог порекла је неуротрофин који утиче на развој мозга и регулише унос хране. Делеција BDNF гена доводи до гојазности и хиперлептинемije (Xu и сар. 2003).

Паравентрикуларно једро садржи неуроне који експримирају ObRb рецепторе који имају бројне синапсе са неуронима аркуатног једра. Они учествују у регулацији уноса хране и ТМ. У поређењу са мишевима који не експримирају MC4R, мишеви са селективном експресијом у PVN су мање хиперфагични и гојазни (Marsh и сар. 1999). Лептин смањује експресију proTRH и CRH у неуронима PVN. Лептин може индиректно утицати на регулацију хомеостазе енергије његовим утицајем на тироидну и адреналну осовину (Blevins и Baskin, 2010).



Слика 4. Дејство лептина и ефекти на аркуатно једро, ЛНА и вентромедијални хипоталамус (Flier, 2004)

Латерални хипоталамус (ЛНА), познатији као центар за глад, садржи неуроне који експримирају орексигене неуропептиде MCH и орексин, који су под утицајем лептина. Лептин инхибира експресију орексина тако што доводи до хиперполаризације неурона и смањује акциони потенцијал импулса. Такође, у латералном хипоталамусу се налазе неурони који експримирају ObRb рецепторе и имају гама-амино бутерну киселину (GABA) која има инхибиторни ефекат на унос хране. Неурони латералног хипоталамуса су густим везама повезани са вентралним тегменталним пољем, делом мезолимбичког допаминергичког система, који је укључен у процес награђивања (Berthoud и Münzberg, 2011).

Рецептори ObRb су широко распрострањени и у дорзо-вагалном комплексу. Дорзо-вагални комплекс, обухвата подручје *area postrema*, *nucleus solitarius tractus solitarius* -а и дорзално моторно једро *n. vagus*-а, и важи за кључно место контроле унете количине хране оброком. У дорзо-вагалном комплексу лептин делује синергистички са периферним сигнаlima засићења попут глукагону сличан пептид-1 (GLP-1) и холецистокина који стварају осећај ситости као одговор на унос хране (Нuo и сар. 2007).

Лептин регулише енергетску потрошњу не само преко контроле апетита и енергетског уноса већ и путем активације адренергичког и меланокортинског система. Код мишева лептин повећава симпатичку активност у мрком масном ткиву што доводи до убрзања метаболичких процеса и повећавања базалне температуре. Такође, лептин повећава потрошњу кисеоника и експресију UCP-1, који су неопходни у процесу термогенезе у мрком масном ткиву мишева. Ови ефекти настају због супресије MCH (Ukropes и сар. 2006).

1.4.4. Улога лептина у неуроендокриној физиологији и патофизиологији

Поред улоге у контроли уноса хране, лептин делује и као ендокрини и паракрини фактор у регулацији пубертета и репродукције, модулише осетљивост ткива на инсулин, утиче на диспозицију масти и повезује имунски и едокрини систем у току процеса репарације.

Лептин је главни сигнал у мозгу за складиштење масти потребне за иницијацију пубертета, успостављање и редовност менструалног циклуса и репродуктивне способности. Ниво лептина се повећава пре пубертета као и количина масног ткива која је максимална на почетку пубертета. Пубертет се састоји из два процеса: матурације гонадалне функције (гонадарха) и повећања секреције андрогена (адренарха). У хипоталамусу лептин директно стимулише хипоталамо-хипофизо-гонадну осовину (HNG) убрзањем секреције гонадотропин рилизинг хормона (GnRH), а у аденохипофизи директно стимулише ослобађање лутеинизирајућег хормона (LH) и мање фоликулостимулирајућег хормона (FH). Ефекти лептина на гонаде подразумевају и експресију функционалних рецептора на површини фоликуларних ћелија оваријума, гранулозним ћелијама, интерстицијским ћелијама, а такође и Лајдиговим ћелијама (Cunningham и сар. 1999).

Лептин смањује експресију NPY у аркуатном једру и тако отклања инхибиторно дејство NPY на пулсативно ослобађање GnRH (Susann и Mantzoros, 2007).

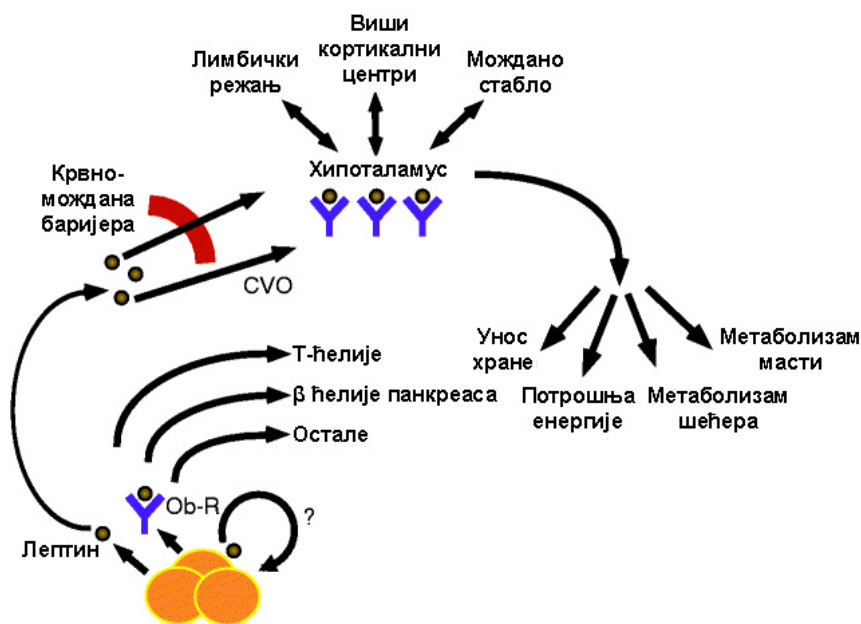
Код дечака, пубертетско повећање лептина у серуму претходи порасту тестостерона у серуму, хормона раста и инсулину сличаног фактор раста 1 (IGF-1). Ниво лептина опада до базалних концентрација после три године од повећања нивоа тестостерона (Mann и Plant, 2002).

Код девојчица, ниво лептина се повећава током пубертета и прати повећање естрогена. Овај сексуални диморфизам настаје зато што је пулсна амплитуда секреције

лептина из адипозног ткива 2-3 пута већа у девојчица, затим количина масти код девојчица има различиту дистрибуцију са већим односом субкутане према висцералној масти, девојчице имају више нивое лептина у серуму и мање количине лептин везујућих протеина, а и масно ткиво девојчица је сензитивније на хормоне који стимулишу стварање лептина (гљикокортикоиди) (Mann и Plant, 2002).

Лептин регулише сензитивност на инсулин и хомеостазу глукозе контролом баланса енергије и телесних масти и другим независним путевима у централном нервном систему. Инсулин стимулише адипогенезу, синтезу и секрецију лептина у адипозном ткиву, док лептин инхибира стварање инсулина у панкреасу. Лептин утиче на ћелије панкреаса дуготрајном физиолошком контролом секреције инсулина и адаптацијом секреције према степену ускладиштења телесне масти. Претпоставља се да резистенција панкреаса на лептин доприноси хиперинсулинемији у гојазних особа и прави подлогу за развој шећерне болести (Segal и сар. 1996).

Лептин стимулише липолизу у масном ткиву, оксидацију масних киселина, инхибише липогенезу посредовану инсулином (Siegrist-Kaiser и сар. 1997).



Слика 5. Ефекти лептина-шематски приказ (Friedman и Halaas, 1998)

На глатким мишићним ћелијама и ендотелним ћелијама крвних судова у високом нивоу су експримиране рецепторске изоформе за лептин. Лептин учествује у хомеостазу крвног притиска контролом васкуларног тонуса посредством симпатичке активације (Bravo и сар. 2006).

Лептин испољава индиректне ефекте на компоненте циркулације тако што промовише агрегацију тромбоцита и тромбозу као одговор на васкуларно оштећење. Гојазност прати убрзана атеротромбоза и повећање системског оксидативног стреса. Главна функција лептина у периферним ткивима је превенција ексцесивне депозиције липида и развоја липотоксичности (Elbatarny и сар. 2007).

1.4.5. Лептин у односу на хипоталамо-хипофизно-тиреоидну осу

Лептин утиче на тироидну осу регулишући експресију TRH. Студије *in vivo* и *in vitro* на глодарима показале су да лептин директно стимулише неуроне PVN да експримирају TRH и повећавају експресију pro-TRH гена. Лептин такође индиректно утиче на TRH неуроне у PVN преко сигнала из аркуатног једра. Као што меланокортини могу стимулисати тироидну осу, AgRP је може инхибирати. Лептин стимулише прохормон конвертазу 1 и 2 (PC1 и PC2) да одвајају TRH из proTRH у PVN. У стањима гладовања вредности про конвертазе 1 и 2 опадају, док примена лептина враћа вредности конвертаза на нивое пре гладовања. Студије на глодарима показале су да гладовање рапидно супримира TRH експресију у PVN што доводи до смањења вредности T3 и T4, а примена лептина врло брзо поништава ове промене.

Сматра се да лептин директно стимулише ослобађање T4 из тироидне жлезде и/или директно повећава биоактивност TSH (Riccioni и сар. 2004; Nedvídková и сар. 2000; Kim и сар. 2000).

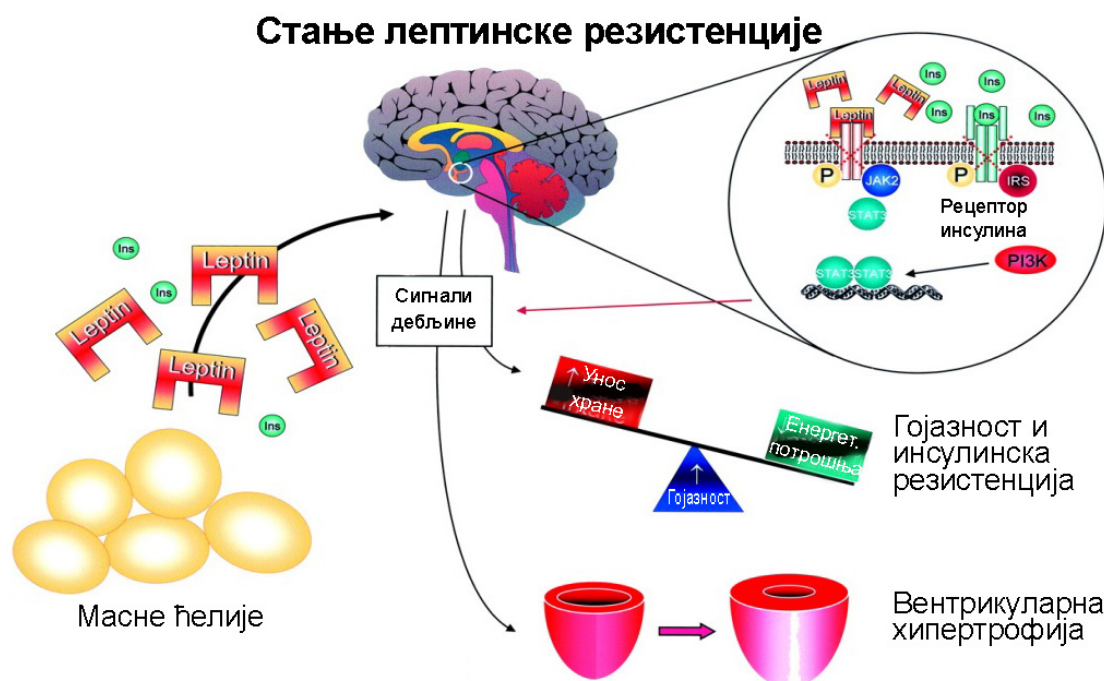
Иницијално, откриће лептина је сматрано кључним моментом у решавању проблема гојазности. Међутим, недавне студије су показале да је за хомеостазу енергије најважнији међусобни однос лептина и тироидних хормона. Пад вредности лептина супримира експресију TRH у PVN што повећава вредности TSH (Zimmermann-Belsing и сар. 2003).

1.4.6. Лептинска резистенција

Већина гојазних људи има веће вредности лептина од мршавих и особа са урођеном дефицијенцијом лептина. Првобитно се мислило да резистенција лептина настаје због мутација на лептинском рецептору или због ретких моногенских мутација који доводе до гојазности. Мутације других гена укључујући POMC и MC4R, такође резултирају гојазним фенотипом са придруженим неуроендокриним дисфункцијама.

Међутим, забележено је само неколико случајева гојазности код људи због моногенских мутација, изгледа да је већина случајева гојазног фенотипа мултифакторијална (Myers и сар. 2008; Myers и сар. 2010).

Пролазак лептина преко крвно-мождане баријере код гојазних је смањен. Делимични узрок томе је хиперлептинемија која се јавља код гојазних због засићења транспортера са последичним смањењем његове транспортне активности. Концентрација лептина потребна да се достигне засићење појединих делова мозга је различита. Студије на мишевима су показале да се лептин у различитим деловима мозга налази у различитим концентрацијама. Код мршавих, хипоталамус садржи већу концентрацију лептина него било који други део мозга, док код гојазних хипоталамус садржи мање лептина од других региона (Burguera и сар. 2000; Banks и сар. 2004).



Слика 6. Шематски приказ лептинске резистенције (Sader и сар. 2003)

Стрес ендоплазматског ретикулума (ЕР) игра велику улогу у развоју лептинске резистенције. Код гојазних особа и дијабетичара, у јетри, масном ткиву и панкреасним β ћелијама, доказан је повећани стрес ЕР.

Повећање стреса ЕР код гојазних мишева инхибира сигнализацију лептинских рецептора а хемијски протеини који смањују стрес ЕР повећавају осетљивост на лептин. Негативни ефекат стреса ЕР на лептинску сензитивност може допринети инсулинској резистенцији (Ozcan и сар. 2009; Hosoi и сар. 2008).

Неколико лептин дефицијентних стања, укључујући потпуни недостатак лептина, повезано је са инсулинском резистенцијом и шећерном болешћу. Лептин побољшава инсулинску резистенцију не само смањењем телесне масе и масног ткива већ и активацијом инсулин-сензитивних ткива (масно ткиво и ткиво јетре). Сем тога, лептин активира сигналне путеве који се преклапају са инсулином, укључујући STAT3, MAPK и PI3K. Ово преклапање указује на заједничку патогенетску основу лептинске и инсулинске резистенције код гојазних (Xu и сар. 2005).

1.4.7. Улога лептина у осећају задовољства

Лептин утиче на хедонистичке аспекте уноса хране и тако доприноси одржавању хомеостазе енергије. Лептин интерреагује са мезолимбичким допаминергичким системом који регулише узбуђење, расположење и осећај задовољства. Мезолимбички систем укључује вентрални тегментум, субстанцију нигру, амигдалу, префронтални кортекс, аркуатно једро, nucleus accumbens, постеро-латерални, вентрални стриатум (глобус палидус и путамен). Рецептори ObRb пронађени су у вентралном тегментуму и субстанцији нигри. Неуроне који експримирају ObRb рецепторе у латералном хипоталамусу инервише вентрални тегментум. Директна администрација лептина у латерални хипоталамус подстиче експресију тирозин хидроксилазе, ензима укљученог у стварање допамина у вентралном тегментуму. Све то сугерише утицај лептина на мезолимбички допамински систем што доводи до смањења мотивације и жеље за узимањем хране (Leshan и сар. 2010; Orland и сар. 2010).

1.5. Грелин

Током 1996. године клониран је рецептор за секретотог хормона раста (GHS) из хумане хипофизе и хипоталамуса (Howard и сар. 1996). Ген који кодира рецептор за секретотог хормона раста налази се на 3q26.2 и његовом транслацијом добијају се два транскрипта 1a и 1b (McKee и сар. 1997).

Назив потиче од индијске речи за раст.

Грелин је откривен 1999. године као први природни ендогени лиганд рецептора хормона раста који се везује за GHS-R1a (Kojima и Kangawa, 2005). Неколико месеци после открића грелина, откривен је гастрични пептид назван мотилин, састављен од

аминокиселинских секвенци сличним грелину (Којима и сар. 1999; Tomasetto и сар. 2000).

Њихова сличност указује да су се ова два система развила из истог предачког система.

1.5.1. Ген и прекурсорске варијанте грелина

Ген за грелин налази се на хромозому 3p25-26 и састављен је од 5 егзона и 4 интрона (Kanamoto и сар. 2004). Информациона RNK гена грелина преводи се у пре-про грелин који подлеже транслационим модулацијама у ћелијама, при чему протеазе одвајају поједине делове пептида и ацил модификујући прекурсор, што доводи до стварања пептида грелина.

Пептид грелина састављен је од 28 аминокиселина и подлеже посттранслационој модификацији. Ова модификација повећава липофилност и предуслов је за интеракцију између молекула грелина и рецептора куплованим са протеином G (GPCR) тј. рецептора за секретогог хормона раста 1а (Tomasetto и сар. 2000). Грелин је први природни пептид за који је откривено да има ацил групу као резултат пост-транслационе модификације. Ензим одговоран за ацил модификацију грелина, откривен 2008. године а то је грелин О-ацилтрансфераза (GOAT). Експресија GOAT је карактеристична за ћелије желуца, црева, тестиса и панкреаса у ендоплазматском ретикулуму (Којима, 2008; Којима и сар. 1999).



Слика 7. Шематски приказ молекула грелина (St-Pierre и сар. 2003)

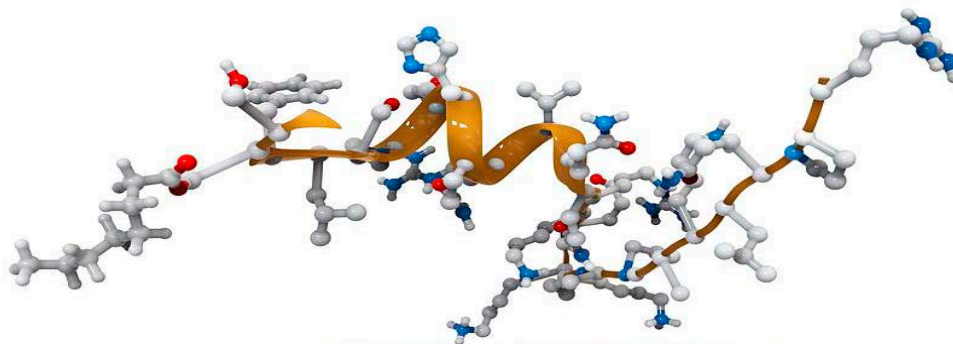
Модификација је такође важна за регулацију транспорта грелина кроз крвно-мождану баријеру. Ацил грелин делује на GHS-R1a и стимулише ослобађање хормона раста на другачији начин од стимулације хипоталамусним рилизинг хормоном за хормон раста (GRHR).

Молекулска форма грелина која не подлеже пост-транслационој модификацији је неациловани (дес-ацил грелин), који се такође синтетише у желуцу и улази у циркулацију. Однос дес-ацил грелина и ацил грелина у плазми креће се од 2,5:1, 3:1 па све до 9:1. Како дес-ацил грелин нема способност да се веже за GHS1a дуго се сматрало да је инактиван пептид. Недавне студије су откриле да се овај пептид синтетише и секретује у високо регулисаном процесу у одговору на недостатак хране код мишева, те се сматра да испољава своје дејство преко рецептора који су другачији од GHS-1a и који још увек нису идентификовани. Студије су потврдиле да дес-ацил грелин активно учествује у уносу хране, мотилитету гастроинтестиналног тракта (ГИТ), телесној конституцији, адипогенези, инсулинској секрецији и резистенцији. Дес-ацил грелин је метаболички активан пептид који учествује у метаболизму глукозе и липида, уносу хране и ступа у интеракцију са ацилованим грелином у контроли метаболизма, а не учествује у ендокриним процесима.

Дес-ацил грелин-14 је откривен у желуцу и циркулацији пацова и мишева са истим биолошким ефектима као и грелин али, да ли ова форма грелина постоји код људи још увек је непознато. Код глодара ацил грелин стимулише гастрично пражњење на дозно-зависни начин док дес-ацил грелин и мотилин немају овакав ефекат (Dornonville de la Cour и сар. 2004; Kojima и Kangawa, 2005).

Обестатин је пептидни хормон који потиче од истог про-протеина као и грелин. Обестатин је полипептид састављен од 23 аминокиселине. Сматрало се да се везује за G протеин 39 (GPR 39) и смањује унос хране. Убрзо су ефекти обестатина на унос хране постали дискутабилни али је откривено да учествује у побољшању памћења, има анксиолитички (умирујући) ефекат, инхибира жеђ, активира кортикалне неуроне и стимулише пролиферацију ретиналних пигментних епителних ћелија (Lagaud и сар. 2007; Gourcerol и сар. 2007).

Грелин је примарно експримиран у желуцу, секундарно у нижим партијама дигестивног тракта (танко и дебело црево), (van der Lely и сар. 2004). Ендокрина улога екстрагастроинтестиналног грелина је непозната.



Слика 8. Структурни приказ молекула грелина (преузето са Fine Art America, <http://fineartamerica.com>)

1.5.2. Ткивна дистрибуција грелина

Код кичмењака грелин се углавном синтетише у желуцу. Највећи број тих ћелија се налази у фундусу и представљају посебну врсту ендокриних ћелија у мукозном слоју желуца. Четири типа ендокриних ћелија је идентификовано у желудачној мукози: ECL ћелије, D ћелије, ентерохроматинске ћелије и X/A like ћелије (Date и сар. 2000; Rindi и сар. 2002).

Грелин имунореактивне ћелије се могу наћи у дуоденуму, јејунуму, илеуму и дебелом цреву у опадајућим вредностима. Као у желуцу, главни молекулски облици интестиналног грелина су ацил грелин и дес-ацил грелин (Gaytan и сар. 2004).

Грелин се ствара и у панкреасу али није сигурно утврђено које панкреасне ћелије га синтетишу. Нивои панкреасног грелина се не мењају под утицајем глади. Ћелије које секретују грелин у панкреасу најбројније су од половине гестације до постнаталног периода, после рођења њихов број опада. Експресија грелина у панкреасу предходи експресији грелина у желуцу.

Тачна улога грелина унутар острваца панкреаса је још увек непозната и може имати паракрину улогу у регулацији секреције инсулина или улогу у метаболизму глукозе (Pettersson и сар. 2002; Lejeune и сар. 2006).

1.5.3. Мозак

Грелин је откривен у аркуатном једру хипоталамуса мозга пацова. Такође, присутан је у неуронима хипоталамуса у околини III мождане коморе између дорзалног, вентралног, паравентрикуларног једра и аркуатног једра хипоталамуса. Код људи,

грелин је експримиран у шест различитих региона мозга: фронталном кортексу, темпоралном, визуелном, понсу, медули и хипоталамусу (Wang и сар. 2002). Експресија грелина у хипоталамусу је већа код гојазних него код мршавих (Couse и сар. 2006).

1.5.4. Друга ткива

Информациона RNK грелина детектована је у многим ткивима у ниским концентрацијама. Унутар предњег режња хипофизе детектована је и iRNK и пептид грелина. Плацента, Т и В лимфоцити, субкутано и висцерално масно ткиво, оваријуми и тестиси су такође места где се експримира грелин (Korbonits и сар. 2001; Gnanapavan и сар. 2002; Ghelardoni и сар. 2006).

1.5.5. Нормална експресија ацил грелина и регулација његове експресије и интеракције

Ацил грелин стимулише ослобађање хормона раста (Којима и сар. 1999). Резултати студија показују да GH, соматостатин, кортистатин и инсулину сличан фактор раста-1 директно инхибирају секрецију ацил грелина. Ови резултати показују да постоји стимулишући ефекат ацил грелина на ослобађање GH и негативна спрега (feedback) контрола GH и соматостатина на секрецију ацил грелина у желуцу. Ацил грелин, такође доводи до повећања циркулишућих концентрација соматостатина и панкреасног полипептида и смањује концентрацију инсулина у плазми, што је праћено последичном хипергликемијом (Seoane и сар. 2007; Arosio и сар. 2003).

Ацил грелин је пронађен у гастроинтестиналном тракту почевши од желуца до дебелог црева, у хипоталамусу (укључујући аркуатно једро и хипофизу), панкреасу, масном ткиву, срцу, плућима. Највеће концентрације грелина откривене су у желуцу. Дистрибуција грелин-имунореактивних ћелија у ГИТ-у је у желуцу, дуоденуму, јејунуму, илеуму, цекуму, колону, али нису пронађене у миентеричном плексусу (Којима и сар. 1999; Date и сар. 2000). Ћелије грелина смештене су у гастричним жлездама и у зависности од контакта са гастричним луменом деле се на ћелије отвореног и затвореног типа. Ћелије отвореног типа поседују цитоплазматске продужетке у апикалном делу који су у контакту са гастричним луменом и сматра се да је њихова функција регулисана преко информација које пристижу из лумена желуца (унос хране, рН желуца). Број ових ћелија се постепено повећава од желуца ка

дисталном делу црева. Ови резултати сугеришу да постоје два типа ћелија грелина које имају другачији начин регулације функције и имају различите физиолошке улоге у различитим деловима ГИТ-а (Sakata и сар. 2002).

1.5.6. Улога ацил грелина у регулацији уноса хране

Ацил грелин је једини (до сада) изоловани гастроинтестинални пептид који стимулише апетит и унос хране. Глад доводи до повећања концентрација ацил грелина и укупног грелина у серуму мишева док унос хране доводи до пада вредности грелина (Woods и D'Alessio, 2008). Препрандијални пораст и постпрандијални пад грелина у серуму код људи подржавају концепт да грелин игра физиолошку улогу у иницијацији obroka, као и контроли уноса хране независно од нутритивног статуса. Ацил грелин учествује и у регулацији мотилитета ГИТ-а, секрецији хлороводоничне киселине (HCl) у желуцу, секрецији панкреасних ензима са циљем да олакша процесе варења и апсорпције из дигестивног тракта (Schmid и сар. 2005; Chen и сар. 2009).

1.5.7. Регулација хомеостазе укупне енергије организма од стране ацил грелина

Поред утицаја на апетит, ацил грелин утиче на исхрањеност и количину масног ткива у организму. Дугорочна примена ацил грелина код мишева и људи повећава телесну масу. Централна и периферна администрација ацил грелина смањује енергетску потрошњу и потрошњу кисеоника код мишева (Tschöb и сар. 2000), супримира процесе термогенезе у мрком масном ткиву кроз директну инхибицију симпатичке нервне активности (Yasuda и сар. 2003) и повећава експресију iRNK некуплованог протеина (UCP-2) у белом масном ткиву што резултује повећањем масног ткива у организму (Tsubone и сар. 2005). Недавне студије су откриле да током смањеног енергетског уноса ацил грелин ограничава сагоревање белог масног ткива посредством GHS-R1a. Централна примена ацил грелина код мишева доводи до повећања ингестије масти који предиспонирају развој гојазности (Perez-Tilve и сар. 2011).

1.5.8. Утицај ацил-грелина на унос воде

Централно и периферно ињектиран ацил грелин код мишева делује инхибиторно на унос воде. Резултати су потврдили да ацил грелин делује као антидипсогени пептид. Ацил грелин дакле учествује у регулацији уноса хране (стимулаторно) и уноса воде (инхибиторно), што му даје посебну улогу у регулацији уноса хране и воде (Hashimoto и сар. 2007).

1.5.9. Секреција ацил грелина

Концентрације ацил грелина у серуму се мењају под утицајем холинергичке и адренергичке активности. Повећање серумских вредности ацил грелина узрокују мускарински агонисти, α адренергички антагонисти и β адренергички агонисти, док опадање изазивају мускарински антагонисти и α адренергички агонисти. Постпрандијални скок ацил грелина је највероватније изазван симпатичком активношћу (Hosoda и Kangawa, 2008).

Постпрандијални пад грелина у серуму није изазван храном у желуцу или дуоденуму већ повећањем осмоларности у нижим партијама црева, скоком инсулина и скоком глукозе у крви. Степен постпрандијалне супресије грелина пропорционалан је калоријској вредности унете хране. Сем тога, врста нутријената (хране) утиче на регулацију грелина. Глукоза и аминокиселине смањују вредности грелина брже и јаче у односу на масти и фруктозу. Супресорни ефекат масти на грелин у серуму је независан од вредности GH и инсулина. Масти и фруктоза изазивају релативно слабу супресију грелина у плазми у поређењу са глукозом и аминокиселинама што може довести до повећања калоријског уноса, повећања телесне масе и гојазности (Overduin и сар. 2005). Електрофизиолошким истраживањима дошло се до закључка да активност глукоза сензитивних неурона у једру nucleus tractus solitarii може бити модулисана од стране ацил грелина (Wang и сар. 2008).

1.5.10. Утицај ацил грелина на метаболизам глукозе

Ацил грелин учествује у регулацији хомеостазе глукозе и секреције инсулина индукујући неколико гена, укључујући IA-2 β , аутоантиген β ћелија панкреаса за шећерну болест (DM) тип 1. Инхибиција експресије овог гена IA-2 β RNK

интерференцијом ублажава ацил грелин повезани инхибиторни ефекат на глукозу стимулишућу секрецију инсулина, што указује да постоји повезаност између ацил грелина, IA-2 β и глукозо-стимулисане секреције инсулина (Doi и сар. 2006). У *in vitro* условима, ацил грелин изазива ослобађање глукозе из примарних хепатоцита док дес-ацил грелин то супримира. Дес-ацил грелин може да антагонизује ацил грелин индуковано ослобађање глукозе преко GHS-R1a независног пута, указујући да ацил и дес-ацил грелин могу бити независни хормони способни да модулишу метаболизам хепатичне глукозе делујући директно на јетру (Gauna и сар. 2005). Администрација егзогеног ацил грелина изазива повећање глукозе у крви и значајно смањује вредности инсулина после интраперитонеалног иницирања глукозе код мишева. То показује да краткотрајна администрација ацил грелина може супримирати ослобађање инсулина *in vivo* (Tong и сар. 2010). Студије на људима показале су да егзогени ацил грелин има ефекат на смањење плазматског инсулина и повећање плазматске глукозе код млађих и старијих волонтера са нормалном гликемијом. Администрација ацил грелина била је праћена пролазним ослобађањем инсулина током оралног оптерећења слободним масним киселинама. Егзогени обестатин делује као моћни инхибитор инсулинске секреције, али нема директни утицај на хомеостазу глукозе и секрецију инсулина (Ren и сар. 2008).

Грелин игра кључну улогу у ентеро-инсуларној оси. Ацил грелин утиче на метаболизам глукозе не само на њен ендокрини ефекат, већ на њен директни ефекат на хепатоците, тако што стимулише хепатично ослобађање глукозе (Micic и сар. 2007). Ацил грелин инхибише секрецију инсулин сензитивног протеина - адипонектина из адипоцита и стимулише ослобађање неких контрарегулаторних хормона укључујући ГН, кортизол, епинефрин, вероватно и глукагон, панкреасни полипептид и соматостатин (Broglio и сар. 2004). Ефекти ацил грелина на метаболизам глукозе и секрецију инсулина вероватно су посредовани преко GHS-R1a, док дес-ацил грелин делује преко других рецептора (Soares и Leite Moreira, 2008).

1.5.11. Утицај ацил грелина на метаболизам липида

Дес-ацил грелин, ацил грелин и синтетизован GHS делују као антилиполизни фактори у адипозном ткиву везујући се за специфичне рецепторе који су различити од GHS-R1a у *in vitro* условима (Muccioli и сар. 2004). Ацил грелин и дес-ацил грелин су експримирани у абдоминалном субкутаном масном ткиву. Обе форме грелина

посредују у таложењу масти посредством Y1 рецептора, док дес-ацил грелин изазива липолизу, липогенезу и секрецију лептина. Студије су потврдиле важност осовине желуцац-масно ткиво-мозак у детерминацији ефекта грелина на метаболизам липида (Kos и сар. 2009). Истраживања су потврдиле да канабиноиди и ацил грелин стимулишу АМПК активност у хипоталамусу и срцу, али инхибишу АМПК у јетри и масном ткиву. Активација АМПК кроз фосфорилзацију резултује смањењем малонил коензима А (CoA) у хипоталамусу и повећањем карнитин-палмитоилтрансферазе 1. Синергичко дејство ацил грелина и канабиноида на АМПК указују да постоји механизам за повећање масног ткива и апетита. Ефекти грелина на липогенезу и метаболизам угљених хидрата могу такође бити објашњени преко активације АМПК (Kola и сар. 2005).

Субкутано ињектирање ацил грелина код пацова доводи до ткивно-специфичних промена у митохондријама и генима који кодирају метаболизам масти, фаворизујући таложење триглицерида у јетри и скелетним мишићима (Barazzoni и сар. 2005). Дуготрајна интравенска инфузија ацил грелина индукује специфично повећање белог масног ткива у ретроперитонеалном и ингвиналном региону, стеатозу јетре изазвану посредством GHS-R1a-зависног липидоретенционог механизма. Централни ацил грелин учествује у контроли ћелијског метаболизма масног ткива тако што индукује таложење липида, независно од ацил грелин индуковане хиперфагије која је посредована симпатичким нервним системом. Централни ацил грелин регулише периферни метаболизам липида независно од GH секреције. Ова открића указују да ЦНС посредством неуроендокриних кругова регулише метаболичку хомеостазу масног ткива. Слободне масне киселине у нормалним вредностима код људи имају незнатан супресивни ефекат на укупне вредности грелина у плазми код људи (Gormsen и сар. 2006).

Обестатин редукује холестерол (HOL) и триглицериде (Nagaraj и сар. 2008).

1.5.12. Утицај ацил грелина на спавање

Ацил грелин деполаризује латеродорзалне неуроне тегменталног једра и педункуло-понтно-тегменталног једра преко GHS-R1a, доводећи до смањена проводљивости K⁺ јона што индукује деполаризацију. Ова открића објашњавају електрофизиолошку основу учешћа латеродорзалних неурона тегменталног једра у целуларним процесима у којима ацил грелин учествује у регулацији спавања и

будности (Takano и сар. 2009). Људи који мало спавају имају смањен серумски лептин, повећан укупни грелин и повећан ИТМ. Доказано је да се спавањем повећавају вредности укупног грелина у току ноћи код здравих док је код гојазних тај скок мањи (Taheri и сар. 2004).

Ови докази потврђују повезаност између стања будности и спавања, и метаболичких параметра. Једна ноћ без сна повећава осећај глади и вредност укупног грелина у серуму. Мањак сна може пореметити количину, састав и распоред уноса хране код људи. Краткотрајно спавање код гојазних олакшава екцесивни унос енергије из грицкалица, али не из оброка (Nedeltcheva и сар. 2009).

Сва ова сазнања могу објаснити како утицај смањеног сна и његово ремећење доприносе губитку неуроендокрине контроле хомеостазе енергије, која може резултовати променом навика у исхрани, дебљању и гојазности.

Значајан пад просечне дужине спавања у последњих 50 година поклапа се са повећањем преваленце гојазности, заједно са поремећајима метаболизма и ендокриним поремећајима (Van Cauter и сар. 2008).

1.5.13. Утицај ацил грелина на памћење

Циркулишући ацил грелин улази у неуроне хипокампуса и везује се за неуроне хипокампадне формације, где доводи до формирања дендритичних синапси. Ове грелин индуковане синаптичке промене су паралелне са повећањем просторног учења и памћења. Поремећај гена који кодира грелин резултује смањењем броја синапси и смањује учинак памћења (Diano и сар. 2006).

Ова открића потврђују везу између високих можданих функција и ацил грелина.

1.5.14. Утицај ацил грелина на анксиозно понашање

Краткотрајни стрес повећава плазматске вредности адреналног кортизола и укупног грелина код пацова, док интрацеребровентрикуларни грелин повећава хипоталамусно ослобађање норадреналина и адреналног кортизола у гладном стању након стреса.

Ова открића показују да ацил грелин и обестатин могу имати улогу посредника у неуроендокрином одговору и понашању приликом стреса, као и да желудац може

имати веома значајну улогу не само у регулацији апетита већ и у регулацији анксиозности.

1.5.15. Улога ацил грелина код гојазности

Систем грелин-GHS-R1a је важан у регулацији апетита, потрошњи енергије и регулацији телесне масе. Важно је разумети комплексне физиолошке процесе у регулацији телесне масе, укључујући прецизну улогу грелина у патогенези прекомерне тежине и гојазности. Поред изазивања хиперфагије периферна администрација ацил грелина повећава масу масног ткива, редукује искоришћавање масти, што резултује повећањем телесне масе код мишева и гојазност код пацова. Ова открића наглашавају улогу ацил грелина у модулацији енергетског баланса, поред свог хиперфагичног ефекта. Повећање телесне масе код пацова изложених прекомерном уносу хране резултује смањењем циркулишућих вредности грелина (Wren и сар. 2001 b; Williams и сар. 2006; Tschör и сар. 2000). Сличан ефекат јавља се и код људи након преједања. Код људи укупан грелин у гладном стању негативно корелише са ИТМ и телесним масноћама, док вредности обестатина у гладном стању такође негативно корелишу са ИТМ и телесним масноћама (Ravussin и сар. 2001).

Укупне плазматске вредности грелина су ниже код гојазних него код мршавих људи. Гојазни људи имају нижи степен експресије рецептора за секреторног хормона раста (GHS-R) у оменталном масном ткиву. Неке студије потврђују да сви продукти гена грелина негативно корелишу са ИТМ и телесним масноћама. Вредности укупног грелина у плазми у гладном стању код гојазних су нисходно регулисане као последица вишка енергије и вишка масних наслага (Rodríguez и сар. 2009).

Вредности укупног грелина код мршавих људи падају на најниже вредности после obroка. Код гојазних људи постпрандијална супресија је смањена после obroка што предиспонира хиперфагију, додавање у маси и гојазност. Код гојазних људи грелин бележи мање повећање током ноћи у односу на мршаве. Приликом разматрања патофизиологије гојазности треба узети у обзир све ове чиниоце: абнормално низак укупни грелин у стањима глади, недостатак постпрандијалне супресије укупног грелина и смањен ноћни пораст укупног грелина у серуму. Однос циркулишуће вредности укупног грелина у плазми у стању глади и обестатина позитивно корелишу са ИТМ и већи је код гојазних људи у односу на нормално исхрањене (Tschör и сар. 2001).

Прадер-Вилијев синдром је најчешћи прототип генске гојазности код људи, укључујући и поремећаје на неколико гена на хромозому 15, што се карактерише хиперфагијом, ГН дефицијенцијом, хипогонадизмом, дизморфним карактеристикама и конгнитивним оштећењима. Значајно повећање плазматских вредности укупног и ацил грелина постоји код Прадер-Вилијевог синдрома (Cummins и сар. 2002). Повишене вредности грелина делују као орексигени фактор, доводећи до неконтролисаног апетита. Вредности дес-ацил грелина остале су непромењене у поређењу са гојазном децом која немају Прадер-Вилијев синдром, док вредности обестатина у гладном стању могу бити повећане. Степен постпрандијалне супресије укупног грелина је био мањи код пацијената са Прадер-Вилијевим синдромом него код гојазних и мршавих без овог синдрома (Butler и Bittel, 2007).

У стањима глади повећана је експресија iRNK ацил грелина. Липиди супримирају периферну секрецију грелина слабије од глукозе и аминокиселина код пацова и људи, како код мршавих тако и гојазних (Feinle-Bisset и сар. 2005). Фруктоза смањује постпрандијалну супресију укупног грелина доприносећи чињеници да висок проценат масти и висок проценат фруктозе у исхрани предиспонирају гојазност (Teff и сар. 2004).

Гојазни људи су осетљивији на апетит стимулишуће ефекте ацил грелина у односу на мршаве људе указујући да инхибиција циркулације ацил грелина може бити корисна у терапијском третману гојазности (Druce и сар. 2005).

Хипертриглицеридемија, изазвана уносом масне хране, изазива већи пролазак ацил грелина кроз крвно-моздану баријеру и тиме појачава орексигени ефекат ацил грелина у мозгу. Немогућност тела да се одупре деловању ацил грелина може погоршати адаптивне механизме и довести до развоја метаболичког синдрома и гојазности. Фармаколошка инхибиција ацил грелина би пронашла своје место у терапији гојазности (Banks и сар. 2008).

Тако гојазност настаје као резултат дисрегулације неуронских кругова који обезбеђују повезаност између генетских фактора и чиниоца спољашње средине.

1.5.16. Улога ацил грелина код анорексије

Код пацијенткиња са анорексијом нервозом јутарње вредности укупног грелина у стањима глади биле су сигнификантно веће него код контролне групе и конституционално мршавих људи (Hotta и сар. 2004). Постпрандијални пад укупног

грелина у плазми као одговор на унос хране остао је незабележен код пацијенткиња са анорексијом нервозом (Tanaka и сар. 2004; Tolle и сар. 2003). Код ових пацијенткиња, такође, пронађене су високе вредности GH и кортизола у плазми и ниске вредности IGF-1, 17- β -естрадиола, тријодотиронина, лептина, FH и LH. Вредности глукозе (на таште) су ниже, док су вредности инсулина више код пацијенткиња са анорексијом у поређењу са контролном групом (Germain и сар. 2007). Нутритивна рехабилитација у потпуности враћа високе вредности грелина на нормалне вредности или се високе вредности грелина, GH, кортизола и ниске вредности лептина делимично враћају у нормалним границама (Tolle и сар. 2003). Ова запажања наговештавају могуће постојање резистенције грелина у кахектичним стањима узрокованог поремећајима у исхрани. Значајно повећан грелин и GH у стању анорексије може бити последица хроничног негативног биланса енергије. Недавне студије су показале да су вредности обестатина, ацил грелина и дес-ацил грелина значајно веће код пацијената са анорексијом (Nakahara и сар. 2007).

1.5.17. Повезаност плазматских вредности ацил грелина и телесне масе

Циркулишуће концентрације грелина значајно корелишу са ИТМ и телесним масноћама и ниске су код гојазних људи. Доказано је да смањење ТМ повећава циркулишуће вредности грелина, док повећање ТМ смањује вредности грелина. Повећање вредности грелина је уско повезано са повећањем експресије GHS-R1a у хипоталамусу. Код гладовања или дуготрајне рестрикције хране побољшавају се повратне информације за грелин, што индукује стимулацију апетита. Циркулишуће вредности грелина опадају у енергетски прекомерним стањима. Prader–Willi-јев синдром, наследна хипергрелинемија, је изузетак, ту постоји и повећање телесне масе и концентрације грелина.

Дакле, грелин/GHS-R1a систем доприноси адаптивном метаболичком механизму као одговор на промене у нутритивном статусу и каскади повратних информација између нутритивног уноса и ЦНС и активно учествује у регулацији биланса енергије код сисара (Kim и сар. 2003; Chen и сар. 2009).

1.5.18. Ацил грелин у регулацији исхране и телесне масе

Дуготрајна централна администрација ацил грелина код пацова значајно повећава унос хране и ТМ, међутим унос хране изазван активношћу егзогеног ацил грелина није смањен дуготрајном хипергрелинемијом код трангенских мишева са прекомерном експресијом хуманог гена грелина.

Краткотрајна администрација егзогеног ацил грелина у високим дозама стимулише енергетски унос хране код гојазних и мршавих. Међутим, ниске дозе ацил грелина повећавају унос хране једино код гојазних људи. Ослобађање ГН посредством ацил грелина је било смањено код гојазних у односу на мршаве испитанике. Чињенице указују да је узимање хране као одговор на ацил грелин код гојазних процес који се дуго одржава. Гојазни људи су осетљивији на апетит стимулишуће ефекте ацил грелина и његова орексигена моћ је независна од ослобађања ГН (Chen и сар. 2009).

Анимална студија је показала да повећање масних наслага код пацова после уношења високо масне хране у трајању од пет недеља није изазвало инхибиторни ефекат, тј. смањење апетита.

Сем експресије у хипоталамусу, GHS-R1a показује експресију и у другим деловима мозга као што су тегментална ареа и мезолимбични путеви за награду који даље шаљу импулсе преко допаминергичких путева. На тај начин се испољава централни ефекат грелина на енергетски баланс и друге функције за које се ангажују екстрахипоталамички путеви. Постоје чињенице које указују да поред деловања преко висцеро-вагално-аферентног пута директно на ниво грелина, продукти гена грелина су дубоко укључени у модулисање осећаја за награду и мотивацију за јачање хедонистичких и подстицајних реакција на храну (Malik и сар. 2008).

Микроињектирање ацил грелина у вентралној тегменталној ареи, кључној структури метаболичко-допаминергичног система, изазива неконтролисано понашање у исхрани. Микроињектирање ацил грелина у аркуатном једру изазива умерен унос хране код пацова. Интраперитонеална администрација ацил грелина доводи до локомоторне стимулације и секреције повећаних доза допамина што је неопходно за осећај награде при уносу хране (Naleid и сар. 2005).

Блокада допаминске бета хидроксилазе онемогућава да ацил грелин изазове глад што указује да активност ацил грелина може бити укључена у механизмима награђивања. Коришћењем функционалне магнетно резонантне имеџинг технике активност неурона се повећала у амигдали, орбитофронталном кортексу и предњем

делу инсуле приликом гледања слика хране код здравих волонтера код којих је интравенски апликован ацил грелин. Додатна активност ацил грелина корелира са самопроцењеним степеном глади. Ове чињенице указују да постоје нераскидиве повезаности биолошких функција ацил грелина у регулацији награђивања и понашања у вези са исхраном (Malik и сар. 2008).

Биолошки путеви регулације апетита и чежње за храном се често преклапају и интерреагују. Апетит је под утицајем јаких регулаторних механизма, когнитивни механизми често замењују хомеостатске контролне системе. Продукти гена грелина одржавају осећај ситости, контролу уноса хране, чак умањују складиштење енергије (смањују масне наслаге), нормализују телесну масу код уноса обезогених нутријената, контролишу алкохолну и наркотску зависност (Malik и сар. 2008).

1.5.19. Осовина хипоталамус-хипофиза-тироидна жлезда

Хипотироидизам изазива повећање iRNK грелина у желуцу и укупних циркулишућих вредности грелина, док у хипертироидизму су ове вредности смањене.

Вредности грелина су смањене у хипертироидизму, али са постизањем еутироидног стања, после примене лекова, ове вредности су се нормализовале. Инсулин и ИТМ су главни фактори који утичу на концентracије грелина у хипертироидизму, док вредности Т3 и Т4 немају ефекте на концентracију грелина (Theodoropoulou и сар. 2009).

Циркулишуће вредности укупног грелина у тироидној дисфункцији су повезане са резистенцијом на инсулин, а не са глађу, уносом хране и антропометријским променама. Тироидни хормони стимулишу унос хране код људи и пацова. Хипоталамусни неуропептид Y/Y рецептор активира се смањењем лептина у циркулацији али не и повећањем грелина (Giménez-Palop и сар. 2005; Ishii и сар. 2003).

Хипотироидизам није праћен сигнификантним променама вредности циркулишућег грелина. Серумске вредности грелина које су незнатно повећане код хипотироидних пацијената враћају се на нормалне вредности после супституције левотироксином (Gjedde и сар. 2008).

1.6. Тироидна жлезда и њена улога у организму

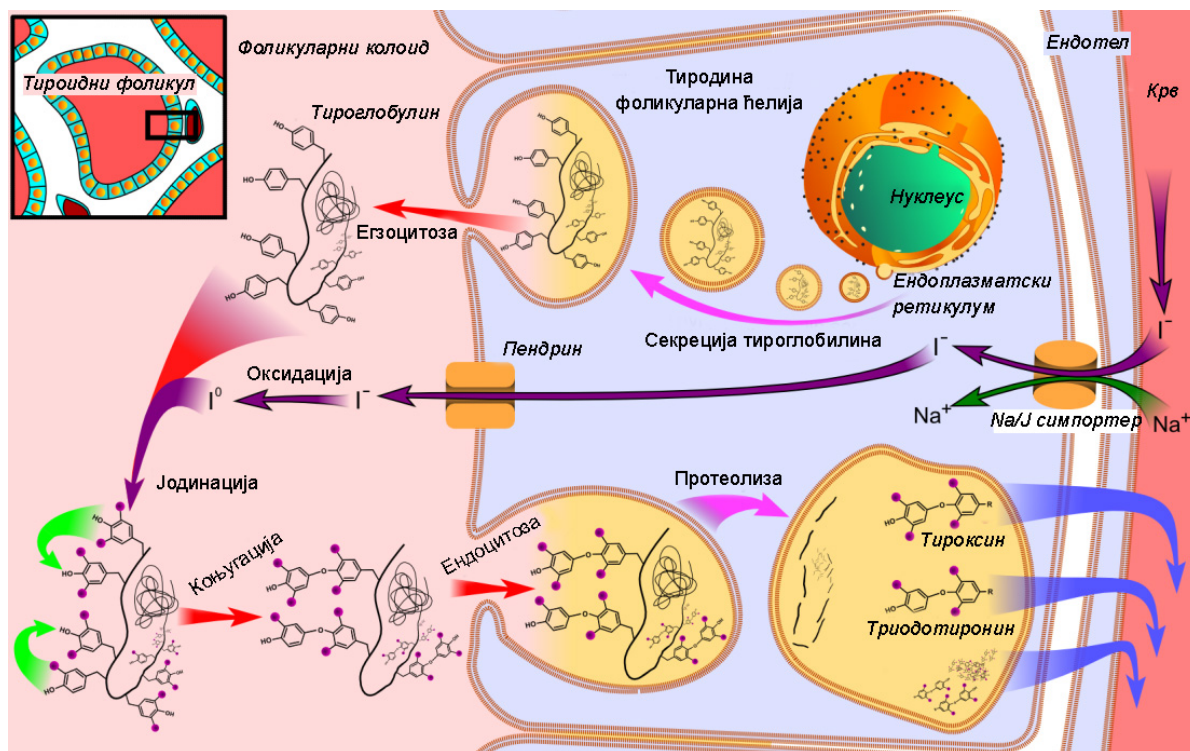
Штитна (тироидна) жлезда и њени хормони имају изузетно важну улогу у процесима хомеостазе енергије која је неопходна за активан живот.

1.6.1. Синтеза тироидних хормона

Најважнији супстрати за синтезу тироидних хормона су јод и тирозин. Тирозин у организму није дефицитаран чак ни код фенилкетонурије, док јод може бити дефицитаран. Тироидна жлезда има способност преузимања јода из крви који се користи у синтези хормона.

Почетни корак у синтези тироидних хормона је транспорт јода кроз мембрану тироцита. Ради се о активном транспорту, градијент тироидеја: серум је 30-40:1. Јод се даље транспортује кроз апикалну мембрану тироцита помоћу ањонског транспортера. У даљем процесу обавља се оксидација јода уз водник пероксид (H_2O_2). Јодинацију тирозина катализује мембранска тироидна пероксидаза која такође учествује у процесу купловања јодтирозин тиреоглобулина у јодтиронин. Тиреоглобулин се ендоцитозом преузима у тироците посредством рецептора мегалина и тироидног асијалогликопротеинског рецептора. После ендоцитозе, лизозомном протеолизом из тиреоглобулина се ослобађа тироксин, Т4, тријодтиронин, Т3, и јодтирозински остаци. Јодтиронини се везују за протеине плазме и транспортују до циљних ткива. Јодтирозинске резидуе се дејодирају и јод може бити употребљен као супстрат за поновну синтезу хормона (Kuiper и сар. 2005).

Концентрације циркулишућег тиреоглобулина код здраве деце крећу се од 1 до 80 ng/ml. Повећане вредности тироглобулина постоје код тироидне хиперактивности укључујући ендемску гушавост, субакутни тироидитис, Graves–Basedow-љеву болест, токсичну мултинодуларну струму, тироидни аденом и папиларно-фоликуларни карцином (Hall, 1989; Fisher, 1990).



Слика 9. Синтеза тироидних хормона (Hägström, 2014)

1.6.2. Метаболизам тироидних хормона

Тироидеја је једини извор T_4 , док највећи део T_3 у циркулацији настаје процесом монодејодизације T_4 у периферним ткивима.

Оба хормона се у циркулацији налазе везана за протеине плазме. Око 70% хормона везано је за тироксин везујући протеин (ТВГ). У мањој мери тироксин је везан за транстирелин (ТВРА), док је најмања количина тироксина везана за албумин (Harvey и Williams, 2002).

Само 0,03% T_4 циркулише слободно у крви (слободни-free T_4 , fT_4), док је T_3 слободна фракција 10 пута концентрованија и износи 0,3% (Hall, 1989; Fisher, 1990).

Сем у циркулацији тироидни хормони се налазе и у депоима који се на основу брзине размене хормона између плазме и ткива деле на: брзе (јетра, бубрези, плућа), интермедијарне (црева и кости) и споре (скелетни мишићи и кожа).

Главни метаболички пут тироидних хормона је дејодинација. Процесом монодејодинације T_4 се конвертује у T_3 који је 3-4 пута метаболички активнији, и у реверзни T_3 (rT_3) који је метаболички неактиван. Из спољашњег прстена T_4 монодејодинацијом настаје T_3 , а из унутрашњег прстена rT_3 . У циркулацији 70%-90% T_3 потиче од периферне конверзије, а само 10-25% из штитне жлезде.

Тироидни хормони се из организма излучују урином и столицом у слободном и коњугованом облику (Šaranac, 2003).

1.6.3. Ефекти тироидних хормона на раст и развој

Тироидни хормони имају значајан утицај на метаболизам угљених хидрата, протеина и липида, а у току прве две године живота имају утицај на раст и развој.

Тријодтиронин се везује за мембранске, митохондријале и нуклеарне рецепторе. Најјачи афинитет Т3 има за нуклеарне рецепторе преко којих остварује своје главне ефекте. Везивањем Т3 за нуклеарне рецепторе подстиче се транскрипција и синтеза iRNK која кодира специфичне протеине попут хормона раста у хипофизи, ензима и протеина у јетри, укључујући ензим за малеинску киселину, синтезу тешког бета миозинског ланца у срцу, епидермални фактор раста (EGF) и његове рецепторе као и термогенин у мрком масном ткиву (Kelly, 2000).

Поред калоригенезе, тироидни хормони стимулишу транспорт воде и јона, убрзавају промет супстрата, стимулишу метаболизам холестерола, аминокиселина и липида, стимулишу раст и развој различитих ткива, попут ЦНС-а и костију у периоду развоја (Fisher, 1990).

У урођеној хипотиреози услед недостатка тироидних хормона цитоархитектура мозга је поремећена. Број неурона је смањен, мијелинизација, матурација, развој глијалног ткива и гранање дендрита је такође нарушено, тако да недостаје успостављање асоцијативних веза међу неуронима.

Соматски и скелетни раст и развој као и ницање зуба зависе од тироидних хормона. Утицај тироидних хормона на скелетни и соматски раст посредован је хормоном раста и соматомедином. Познато је да синтеза хормона раста зависи од тироидних хормона. Такође, 60-70% постнаталног раста и диференцијације мозга зависе од тироидних хормона (Fisher, 1990; Robson, 2005).

Дефицит тироидних хормона у узрасту од 3-4 године доводи до успореног соматског и линеарног раста костију. Коштано сазревање је успорено као и раст дијафиза, док раст епифиза и минерализација потпуно престају. Присутна је дисгенеза са појавом више центара осификације.

Недостатак тироидних хормона код деце доводи до успореног полног сазревања. Међутим, у неким случајевима долази до убрзаног полног сазревања са повишеним нивоом циркулишућих гонадотропина. Код девојчица, услед повишених нивоа

пролактина, може се јавити галактореја, ако је естроген довољно висок да дође до развоја дојки и синтезе млека. Тачан механизам овог убрзаног полног сазревања и повећање серумских вредности гонадотропина није потпуно разјашњен. Могуће објашњење за хиперсекрецију пролактина је повишен TSH у примарној хипотиреози (Fisher, 1990; Saranas и сар. 2010).

У школском узрасту и адолесценцији дефицит тироидних хормона доводи до смањења соматског и линеарног раста костију као и до успореног сазревања костију. Пубертет се јавља касније и не долази до потпуног сазревања. Код девојчица се јављају менорагија и олигоменореја (Taam, 2011).

1.6.4. Регулација тироидне функције

Функцију фоликуларних ћелија тироидне жлезде регулишу TSH и концентрација јода. Хормони тироидне жлезде T3 и T4 негативном повратном спрегом инхибишу секрецију TSH и TRH.

Тиреотропни рилизинг хормон делује стимулативно на секрецију TSH, настаје у хипоталамусу и путем крвотока доспева до хипофизе, везује се за своје рецепторе, активира аденил-циклазу што за последицу има егзоцитозу гранула које садрже TSH (Warner и Mittay, 2012).

Тиреостимулишући хормон се лучи пулсативно, највише током ноћи. Код одраслих се за период од 24 часа ослободи око 9 пулсева амплитуде 3 mV/ml. Гликокортикоиди модулирају циркадијални ритам секреције TSH.

Соматостатин, норепинефрин, серотонин и допамин делују инхибиторно на ослобађање TSH. Фактори који доводе до инхибиције 5-дејодиназе су гладовање, потхрањеност, акутна обољења и медикаменти (гликокортикоиди). Због тога, код нетироидних болести ниво T3 је снижен уз нормалне нивое T4 и TSH (Šaranac, 2009).

2. ЦИЉ РАДА

Основни циљеви истраживања:

1. Одредити и упоредити концентрације лептина и грелина у испитаника различите исхрањености.
2. Одредити и упоредити концентрације хормона тироидне жлезде T3, T4, fT3, fT4 и TSH у испитаника различите исхрањености.
3. Испитати корелације нивоа лептина и грелина са хормонима тироидне жлезде и TSH у испитаника различите исхрањености.

2.1. Радне хипотезе

- Испитаници различите исхрањености имају различите серумске концентрације лептина и грелина.
- Постоји позитивна корелација између ИТМ и серумске концентрације лептина, а негативна је корелација са серумском концентрацијом грелина.
- Постоји позитивна корелација између серумске концентрације лептина и нивоа TSH.

3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОД РАДА

Истраживање је организовано као студија пресека и обухватило је укупно 88 деце и то: 36 гојазних, 25 мршавих, и 27 нормалне исхрањености која су била контролна група.

Истраживање је обављено на Клиници за Дечје интерне болести у Нишу у ендокринолошкој амбуланти, у периоду од јануара 2014. до фебруара 2015. године.

Подаци су прикупљани проспективно.

Сви испитаници и њихови законски заступници су пре укључивања бити упознати са циљевима истраживања и било им је понуђено да потпишу пристанак за учешће у истраживању, добијена је и сагласност Етичког комитета Медицинског факултета за спровођење истраживања (Број 01-2113-8 од 01.04.2013. године).

Критеријуми за укључивање:

1. деца оба пола узраста > 6 и < 18 година.
2. сагласност деце и њихових законских заступника у писаној форми.

Критеријуми за искључивања:

1. деца узраста < 6 и > 18 година.
2. деца са хроничним болестима.
3. деца са акутним инфекцијама.

Сва испитивања су стандардизована по месту рада (амбуланта ендокринологије, Клинике за дечје интерне болести, Центар за медицинску биохемију и Институт за биохемију Медицинског факултета у Нишу), времену (јутарњи сати) и методу рада.

После узимања анамнезе и клиничког прегледа, испитаницима су извршена антропометријска мерења: телесна висина, TV, телесна маса, ТМ, обим струка и обим кукова, одакле се израчунава однос OS/OK.

Телесна висина и телесна маса су мерене дигиталном вагом са стадиометром са прецизношћу од 0,5 cm и 0,5 kg, ујутру, пре доручка, са минимумом одеће.

Телесна маса изражена је у kg, затим као вишак или мањак у kg и као % вишка или мањка ТМ у односу на идеалну масу за актуелну висину.

Из добијених вредности TV и TM је израчунат ITM (TM kg/ TV m^2) и одређен ITM-P и стандардна девијација (SD) за пол и узраст испитаника, Z скор (за TM и TV) израчуван је по формули (Spagnoli и сар. 1995):

$$Z \text{ skor} = \frac{x - x_{sr}}{SD}$$

На основу ITM-P и SD испитаници су класификовани:

- деца са нормалном исхрањеношћу за пол и узраст, ITM од 3 до 85 перцентила, између -2 SD и +2 SD,
- деца са прекомерном тежином и гојазна за пол и узраст, ITM > 85 перцентила, односно > од +2 SD,
- умерено и тешко потхрањена деца за пол и узраст, испод 3 перцентила, односно < -2 SD.

Обим струка је мерен у нивоу најмање циркумференције између последњег ребра и гребена илијачне кости, у стојећем ставу, после мирног експиријума. Изражаван је у сантиметрима, док је обим кука мерен у нивоу највеће циркумференције кукова и такође изражаван у сантиметрима.

За процену абдоминалне гојазности израчунавани су однос обима струка и кукова (Zimmet и сар. 2007).

На основу Tanner-а извршена је подела испитаника различите исхрањености на препубертетске и пубертетске (Marshall и Tanner, 1970).

Лабораторијска испитивања

Крв за лабораторијска испитивања је узимана из кубиталне вене, ујутру, после десетосатног гладовања.

Крвна слика је рађена на апарату PENTRA ES 60 HORIBA Medical.

Остале анализе: CRP, липидни статус, хепатограм, гликемија су рађени на апарату ERBA Mannheim XL 600.

Тироидни статус је одређиван методом хемилуминисценције на апарату Architect I 2000 SR.

Квантитативне вредности тиреостимулишућег хормона су одређиване хемилуминисцентним микропартикуларним имуноесејем (Architect TSH assay). Нормалне вредности TSH у серуму су од 0,26-3,5 mIU/L. Дневне варијације TSH су

незнатне. Стрес не утиче на концентрацију овог хормона. Висок ниво TSH уз снижене концентрације тироидних хормона знак је примарне тироидне инсуфицијенције. Повећана концентрација TSH у еутироидних особа указује на смањену тироидну резерву.

Укупни тироксин, (TT4), је одређиван хемилуминисцентном методом коришћењем кита Architect Total T4. Нормалне вредности TT4 су 60-155 nmol/L. Концентрација T4 повећана је у хипертиреози, а снижена у хипотиреози.

Концентрација слободног T4 (fT4) прати концентрацију укупног T4. Слободни тироксин одређиван је истом методом уз употребу Architect Free T4 кита, а референтне вредности су 10-25 nmol/L.

Укупни тријодтиронин, (TT3), одређиван је хемилуминисцентном методом уз коришћење Architect Total T3 имуноесеја. Нормалне вредности T3 су 1,2-3,0 nmol/L. Одређивање T3 представља поуздан параметар за утврђивање хипертиреозе а мање је поуздан за дијагностику хипотиреозе од T4. Слободни T3, (fT3), одређиван је истом методом уз употребу Architect Free T3 имуноесеја. Референтне вредности су: 4-8 pmol/L.

Лептин

Вредности лептина у серуму мерене су употребом Quantikine Elisa Human Leptin Immunoassay USA&Canada. Сензитивност есеја је била 7,8 pg/ml са intra-assay коефицијента варијације (CV) 3,3% и inter-assay CV 5,4%.

Деца нису узимала храну 10 часова пре узимања узорка крви за анализе. После узорковања крв је центрифугирана на 1500 обртаја по минути у трајању од 10 минута. Издвојени серум је замрзаван на -20°C до тренутка извођења ELISA теста.

Концентрација лептина је повишена код гојазних а снижена код мршавих.

Грелин

Укупне вредности грелина мерене су употребом комерцијалног Хуманог Grelin Elisa Kita Cusabio Biotech Co.LTD. Сензитивност есеја је била 0,156 pg/ml, и intra-assay коефицијент варијације (CV) био је <8% и inter-assay CV <10%.

Из истог замрзнутог узорка серума одређивана је и концентрација грелина.

Код гојазних вредности грелина су ниже док је код мршавих грелин повишен.

Инсулин

Вредности инсулина у серуму мерене су ELISA тестом употребом кита MG59011-Insulin ELISA-IBL international из замрзнутог узорка серума. Сензитивност есеја била је 1,76 $\mu\text{U/ml}$, intra-assay коефицијент варијације био је 2,6%, док је CV inter-assay био 2,88%.

Инсулинска резистенција је израчунавана помоћу HOMA индекса (енг. Homeostasis Model Assessment), по формули Matthews-а: гликемија (у mmol/L) \times инсулинемија (uIU/ml)/22,5.

3.1. Статистичка анализа података

Статистичка анализа података обављена је програмским пакетом SPSS 15.0. За континуалне варијабле срачунаване су средње вредности (X), стандардне девијације (SD) и медијане (Me), што је у табелама представљено као $X \pm SD$ (Me), а дат је и опсег вредности (минимална–максимална). Категоријске варијабле су представљене апсолутним и релативним (процентувано) бројевима.

За испитивање нормалности дистрибуције континуалних варијабли примењиван је Шапиро-Вилк (Shapiro-Wilk) тест.

Поређење вредности континуалних варијабли између група, у зависности од нормалности расподеле, вршено је Студентовим t тестом (Student t -test) независних узорака, у случају нормалне расподеле, или Ман Витнијевим тестом (Mann-Whitney test), у случају да расподела одступа од нормалне.

Тестирање пропорције категоријских варијабли између група испитивано је Пирсоновим χ^2 тестом (Pearson's chi square test) или одговарајућим модификацијама овог теста.

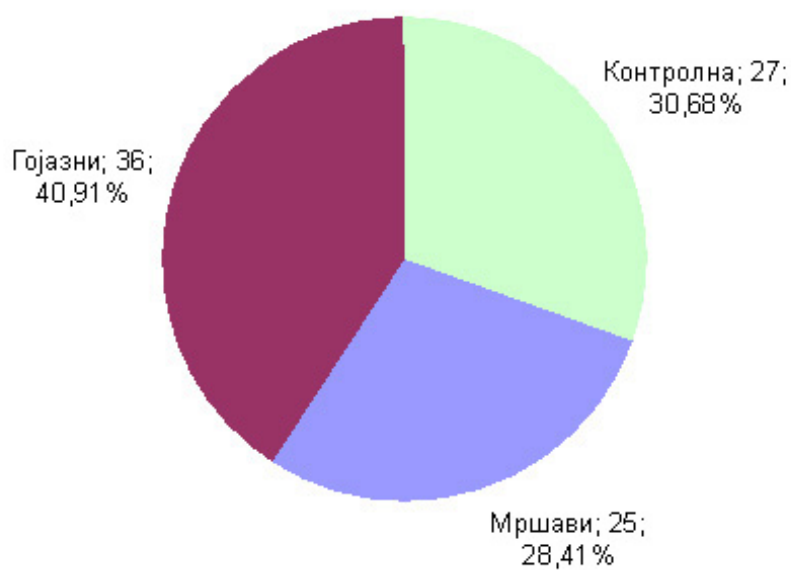
У зависности од нормалности расподеле варијабли, веза између континуалних варијабли утврђивана је Пирсоновим коефицијентом линеарне корелације (Pearson's coefficient of linear correlation) – r , код нормалних расподела, или Спирмановим коефицијентом корелације рангова (Spearman rank correlation coefficient) ρ , у случају одступања од нормалне расподеле коефицијентом корелације.

4. РЕЗУЛТАТИ

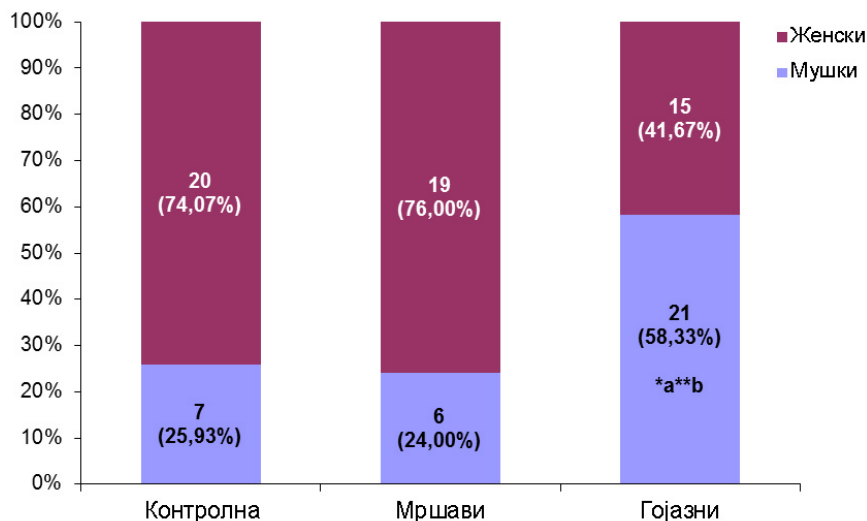
4.1. Испитаници

Истраживање је обухватило 88 испитаника - деце, узраста од 6 до 17 година и 8 месеци. Од укупног броја 54 (61,36%) је било женског, а 34 (38,64%) мушког пола. Истраживање је спроведено у периоду од јануара 2014. до фебруара 2015. године.

На основу вредности индекса телесне масе (ITM-SD) испитаници су подељени у три групе, групу гојазних у којој је било 36 (40,91%), групу мршавих са 25 (28,41%) и контролну групу коју је чинило 27 (30,68%) испитаника (Графикон 1).

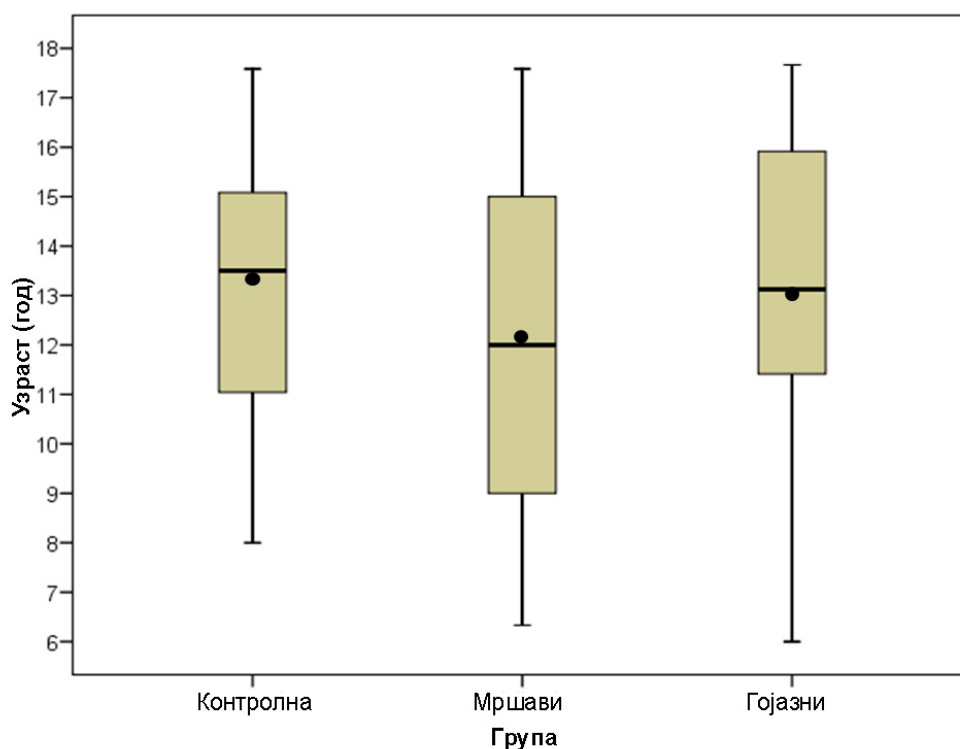


Графикон 1. Структура испитаника по групама



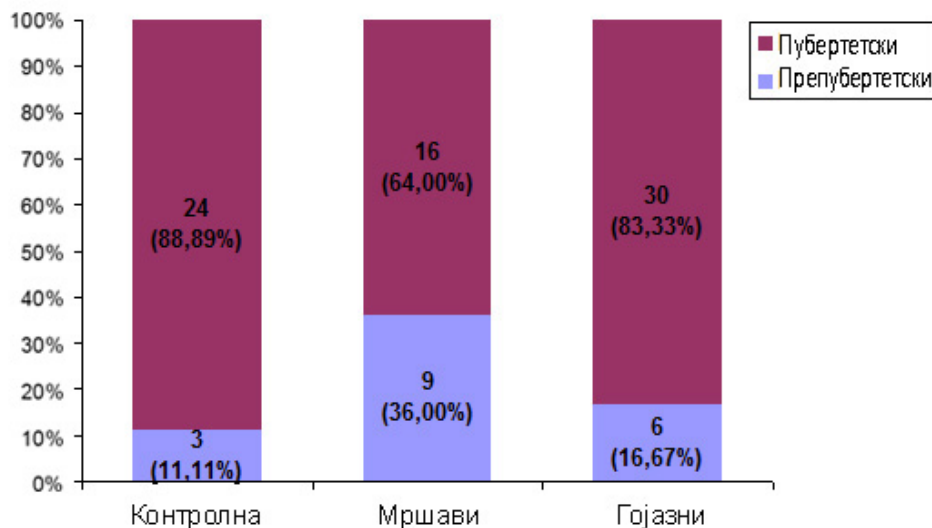
Графикон 2. Полна структура испитиваних група
 a – vs контролна, b – vs мршави; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ (χ^2 test)

На Графикону 2 приказана је полна структура испитиване деце. Може се уочити да је мушки пол заступљенији у групи гојазних у односу на контролну ($p < 0,05$) и групу мршавих ($p < 0,01$), јер се у времену извођења студије пресека код ендокринолога јавило више гојазних дечака.



Графикон 3. Узраст у испитиваним групама
 (средње вредности су на бокс-плот дијаграму приказане тамним кружићем)

Статистички параметри узраста испитаника по групама приказани су на графикану 3. Групе испитаника се нису статистички значајно разликовале по узрасту (Студентов т-тест независних узорака).



Графикон 4. Заступљеност препаубертетских и пубертетских испитаника у испитиваним групама

Табела 1. Телесна маса и телесна дужина на рођењу у испитиваним групама

| | Контролна | Мршави | Гојазни |
|------|---|---------------------------|--|
| PTM | 3424,07 ±428,18 ^{b***} (3450,00) | 2906,00 ±498,19 (2700,00) | 3670,83 ±516,50 ^{ab*} (3675,00) |
| (g) | 2550,00 – 4200,00 | 2150,00 – 3900,00 | 2700,00 – 4500,00 |
| PTD | 52,63 ±1,84 ^{a***} (53,00) | 51,84 ±1,62 (51,00) | 53,19 ±2,10 ^b (53,00) |
| (cm) | 50,00 – 57,00 | 49,00 – 56,00 | 50,00 – 58,00 |

Подаци су представљени као $X \pm SD$ (Me), Min – Max

a – vs контролна, b – vs мршави, c – vs гојазни; * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$

(Студентов т-тест независних узорака и Ман-Витнијев тест)

Порођајна телесна маса (PTM) највећа је у групи гојазних, статистички значајно виша него у групи мршавих, као и контролној групи ($p < 0,05$). Најмања телесна маса на рођењу је у групи мршавих, статистички значајно нижа у односу на контролну ($p < 0,001$). Порођајна телесна дужина (PTD), највећа је у групи гојазних, статистички значајно виша него у групи мршавих ($p < 0,05$) у којој је телесна дужина на рођењу уједно и најнижа (Табела 1).

Табела 2. Антропомеријски параметри у испитиваним групама

| | Контролна | | | Мршави | | | Гојазни | | |
|----------------------|-----------|-----------------------|----------|--------|-------------|----------|---------|------------------------|----------|
| TV | 156,67 | $\pm 12,88^{b^*}$ | (160,00) | 144,16 | $\pm 21,64$ | (147,00) | 160,81 | $\pm 16,03^{b^{***}}$ | (163,75) |
| (cm) | 126,00 | -174,00 | | 108,00 | -191,00 | | 124,50 | -185,00 | |
| TM | 55,31 | $\pm 14,29^{b^{***}}$ | (54,00) | 31,69 | $\pm 11,56$ | (30,00) | 80,43 | $\pm 21,90^{ab^{***}}$ | (80,00) |
| (kg) | 29,00 | -77,00 | | 16,00 | -57,00 | | 42,00 | -128,50 | |
| VTM | 3,75 | $\pm 6,86$ | (3,40) | -11,71 | $\pm 4,06$ | (-12,00) | 26,26 | $\pm 11,16$ | (25,00) |
| (kg) | 3,80 | -8,42 | | -2,00 | -18,00 | | 10,00 | -52,00 | |
| OS | 74,19 | $\pm 10,36^{b^{***}}$ | (77,00) | 58,72 | $\pm 10,92$ | (58,00) | 93,67 | $\pm 12,77^{ab^{***}}$ | (107,50) |
| (cm) | 47,00 | -93,00 | | 32,00 | -82,00 | | 66,00 | -112,00 | |
| OK | 93,56 | $\pm 11,44^{b^{***}}$ | (94,00) | 75,80 | $\pm 10,72$ | (77,00) | 105,81 | $\pm 14,12^{ab^{***}}$ | (104,00) |
| (cm) | 69,00 | -108,00 | | 55,00 | -94,00 | | 80,00 | -141,00 | |
| OS/OK | 0,79 | $\pm 0,07$ | (0,80) | 0,77 | $\pm 0,09$ | (0,78) | 0,89 | $\pm 0,13^{ab^{***}}$ | (0,86) |
| | 0,57 | -0,91 | | 0,50 | -0,89 | | 0,77 | -1,40 | |
| ITM | 22,10 | $\pm 3,10^{b^{***}}$ | (21,52) | 14,65 | $\pm 1,39$ | (14,48) | 30,60 | $\pm 4,92^{ab^{***}}$ | (29,43) |
| (kg/m ²) | 16,83 | -25,96 | | 12,36 | -17,31 | | 22,38 | -43,95 | |
| TV-P | 63,13 | $\pm 32,36^{b^*}$ | (74,50) | 38,99 | $\pm 33,23$ | (37,30) | 79,31 | $\pm 21,81^{b^{***}}$ | (87,10) |
| | 0,80 | -83,80 | | 0,70 | -75,90 | | 4,60 | -99,90 | |
| TV-SD | 0,44 | $\pm 1,21^{b^*}$ | (0,70) | -0,35 | $\pm 1,54$ | (-0,30) | 1,21 | $\pm 1,30^{ab^{***}}$ | (1,10) |
| | 2,40 | -2,90 | | -2,50 | -2,00 | | 1,70 | -6,50 | |
| ITM-SD | 0,85 | $\pm 0,88^{b^{***}}$ | (1,00) | -2,56 | $\pm 0,41$ | (-2,70) | 2,85 | $\pm 0,66^{ab^{***}}$ | (2,70) |
| | 1,00 | -1,80 | | -3,00 | -2,10 | | 2,10 | -4,50 | |
| ITM-P | 73,89 | $\pm 20,72^{b^{***}}$ | (80,00) | 1,93 | $\pm 0,49$ | (1,90) | 98,06 | $\pm 2,29^{ab^{***}}$ | (98,00) |
| | 25,00 | -82,00 | | 1,20 | -2,90 | | 92,00 | -107,00 | |

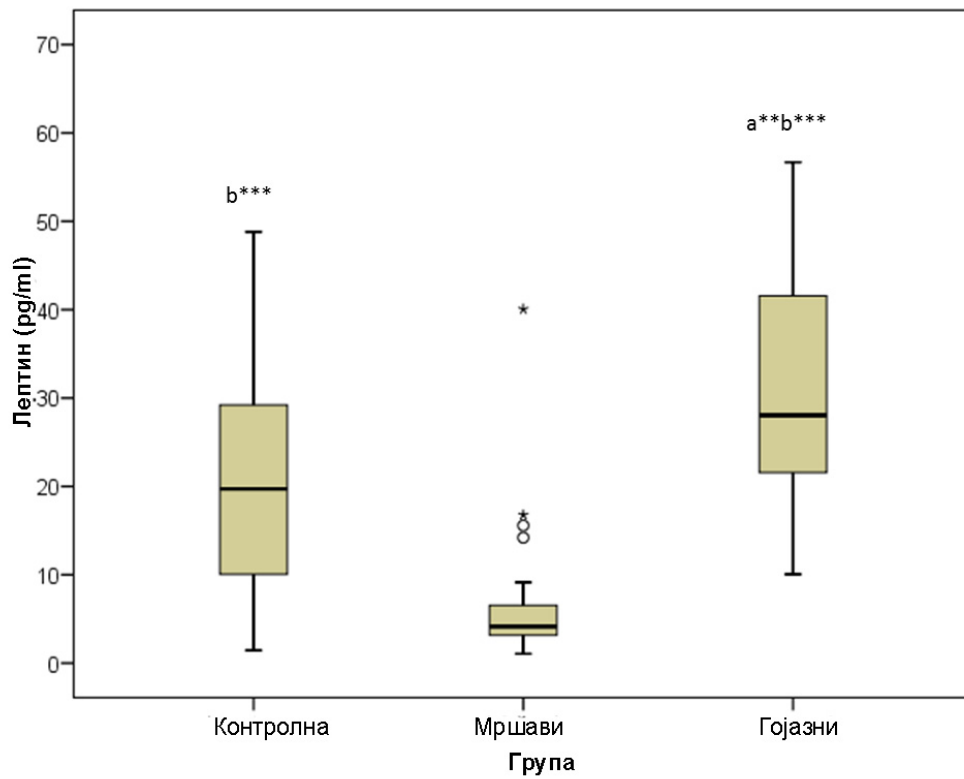
Подаци су представљени као $X \pm SD$ (Me), Min – Max

a – vs контролна, b – vs мршави, c – vs гојазни; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

(Студентов т-тест независних узорака и Ман-Витнијев тест)

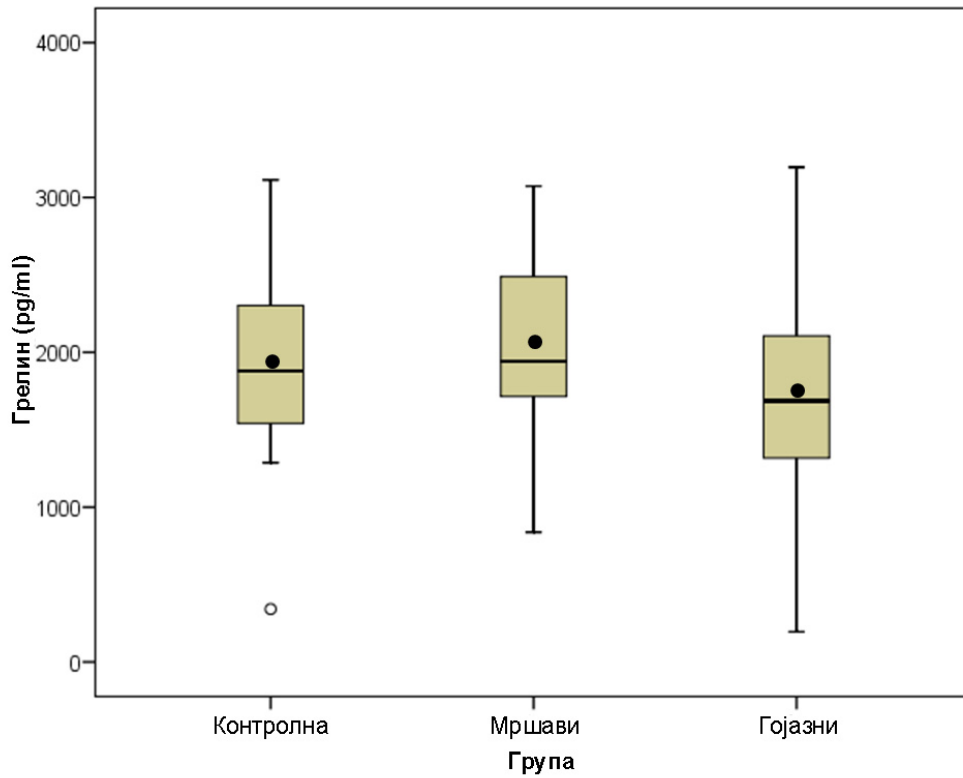
Вредности свих наведених антропометријских параметара највеће су у групи гојазних (Табела 2), статистички значајно, у односу на обе групе, веће су вредности TM, OS, OK, OS/OK, ITM, ITM-SD и ITM-P ($p < 0,001$). У односу на групу мршавих на нивоу статистичке значајности од $p < 0,001$ у групи гојазних већи су TV-P и TV-SD, а на нивоу $p < 0,01$ TV, док је TV-SD већа у групи гојазних у односу на контролну на нивоу статистичке значајности од $p < 0,05$.

Изузев OS/OK, сви параметри у табели статистички су већих вредности у контролној него у групи мршавих, на нивоу статистичке значајности од $p < 0,001$, а нивоу од $p < 0,05$ већи су TV и TV-P.

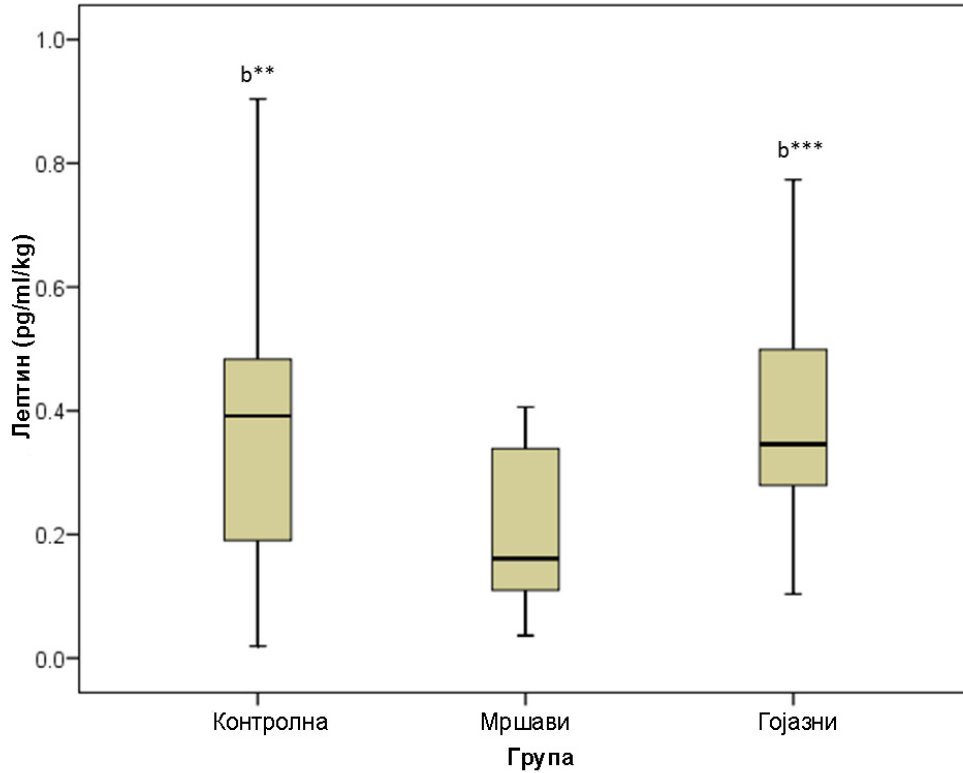


Графикон 5. Вредности лептина у испитиваним групама

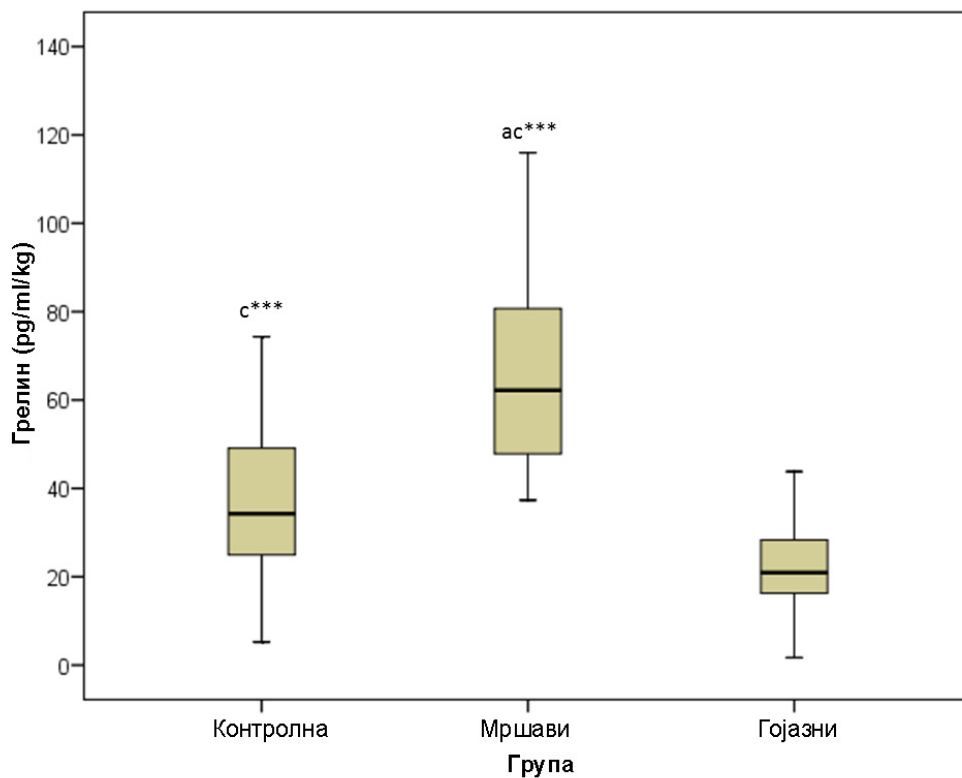
а – vs контролна, б – vs мршави, с – vs гојазни; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (Ман-Витнијев тест)



Графикон 6. Вредности грелина у испитиваним групама
(средње вредност грелина су на бокс-плот дијаграму приказане тамним кружићем)

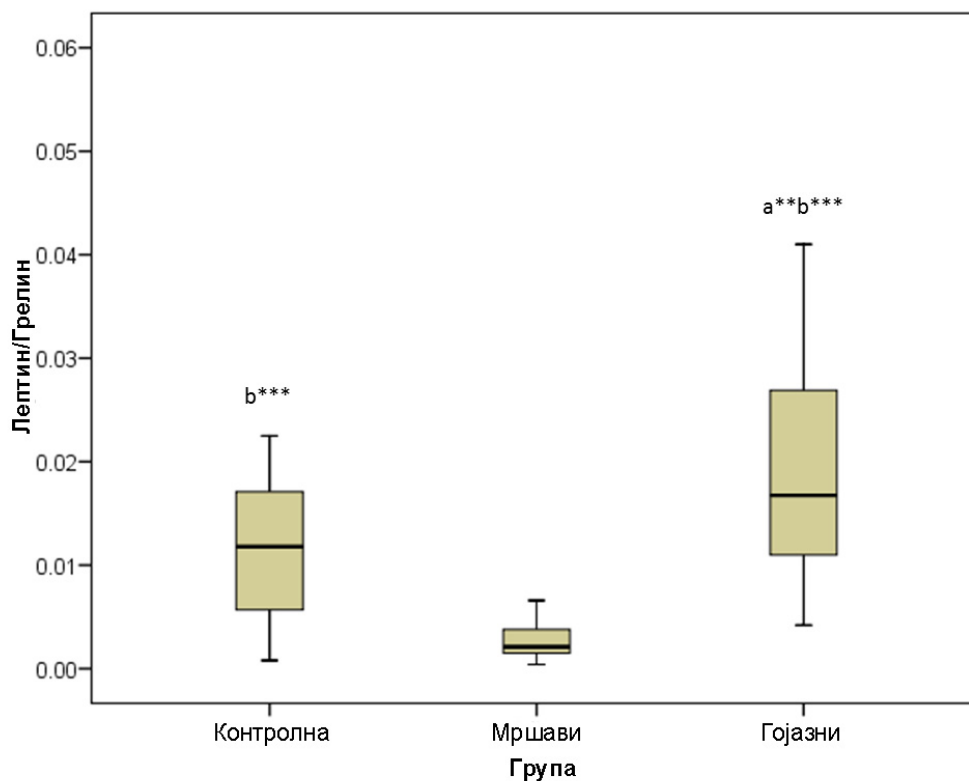


Графикон 7. Вредности односа лептин/ТМ у испитиваним групама
b – vs мршави, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (Ман-Витнијев тест)



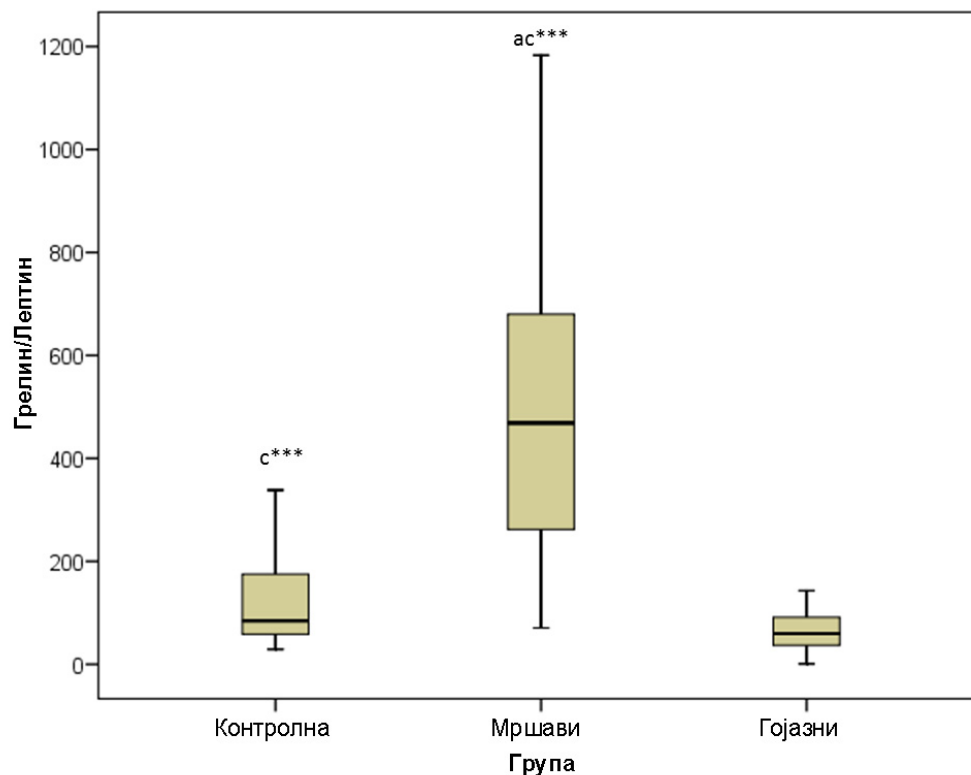
Графикон 8. Вредности односа грелин/ГМ у испитиваним групама

a – vs контролна, c – vs гојазни; *** – $p < 0,001$ (Ман-Витнијев тест)



Графикон 9. Вредности односа лептин/грелин у испитиваним групама

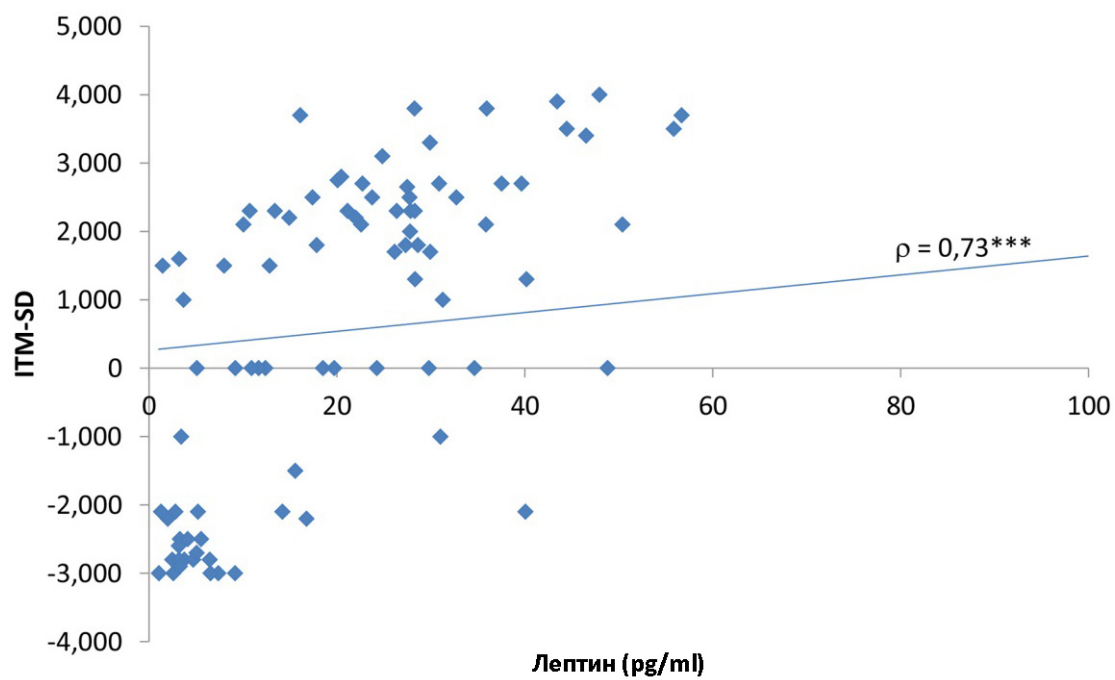
a – vs контролна, b – vs мршави; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (Ман-Витнијев тест)



Графикон 10. Вредности односа грелин/лептин у испитиваним групама

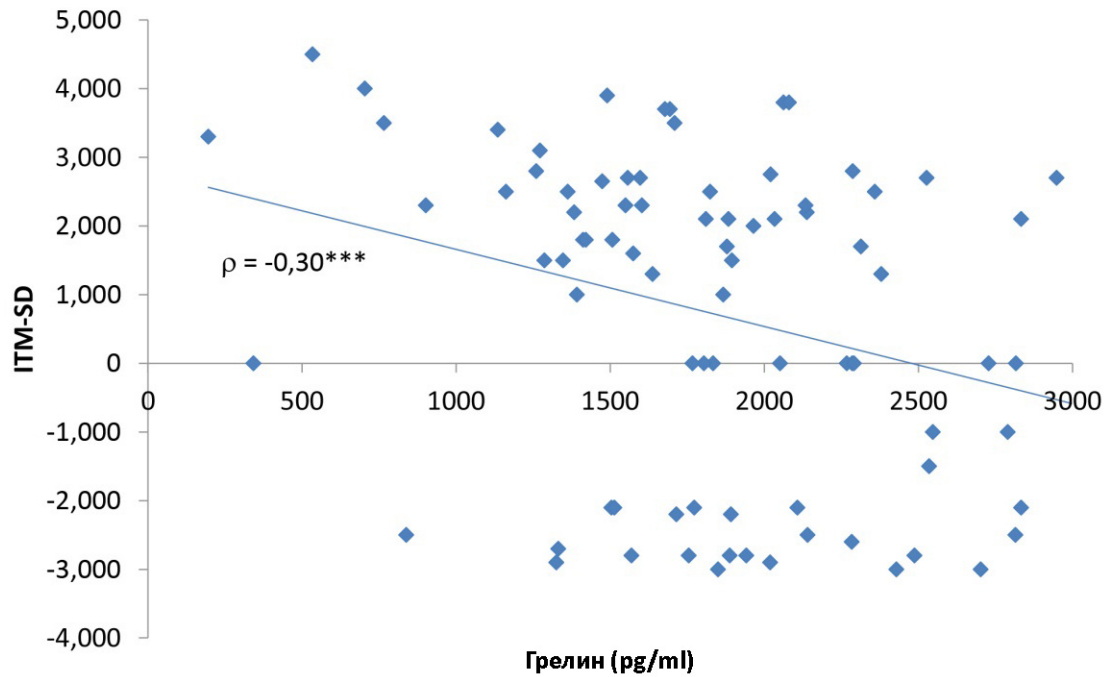
a – vs контролна, c – vs гојазни; *** – $p < 0,001$ (Ман-Витнијев тест)

Вредности лептина, лептина/ТМ и односа лептин/грелин највеће су у групи гојазних, све статистички значајне у односу на мршаве (код којих су ове вредности уједно и најмање), $p < 0,001$, а лептин и однос лептин/грелин и у односу на контролну ($p < 0,01$), (Графикон 5, Графикон 7, Графикон 9). Вредности преостала три параметра: грелина, грелина/ТМ и односа грелин/лептин највеће су код мршавих, а најниже код гојазних, с тим да су грелин/ТМ и грелин/лептин статистички значајно виши и за гојазне и контролну групу, $p < 0,001$ (Графикон 6, Графикон 8, Графикон 10).



Графикон 11. Позитивна линеарна корелација лептина са ITM-SD у испитиваном узорку

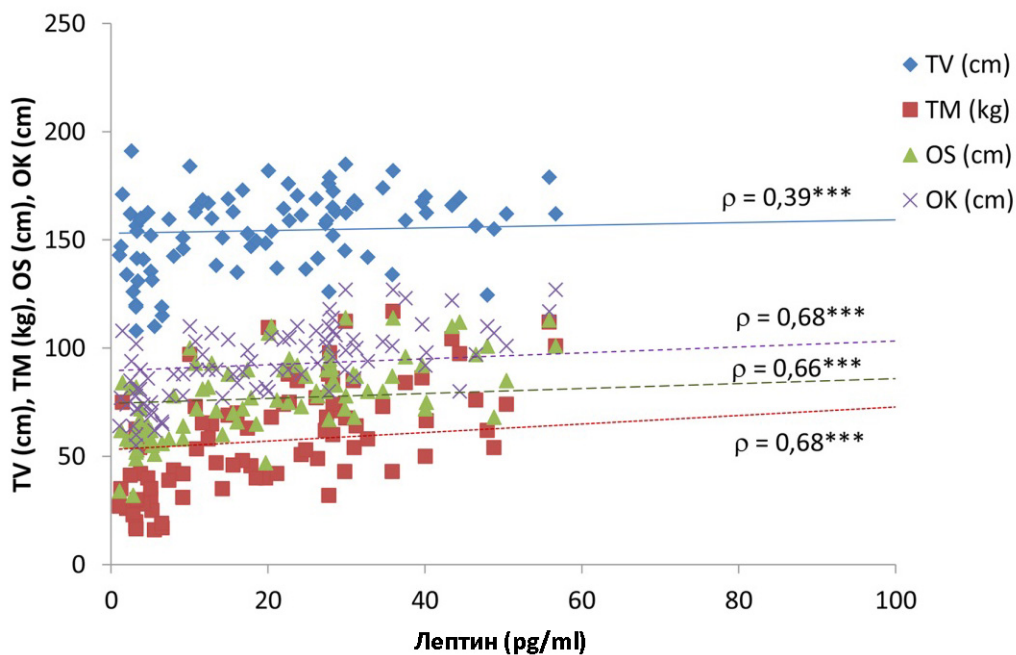
*** – $p < 0,001$ (ρ – Спирманов коефицијент корелације рангова)



Графикон 12. Негативна линеарна корелација грелина са ITM-SD у испитиваном узорку

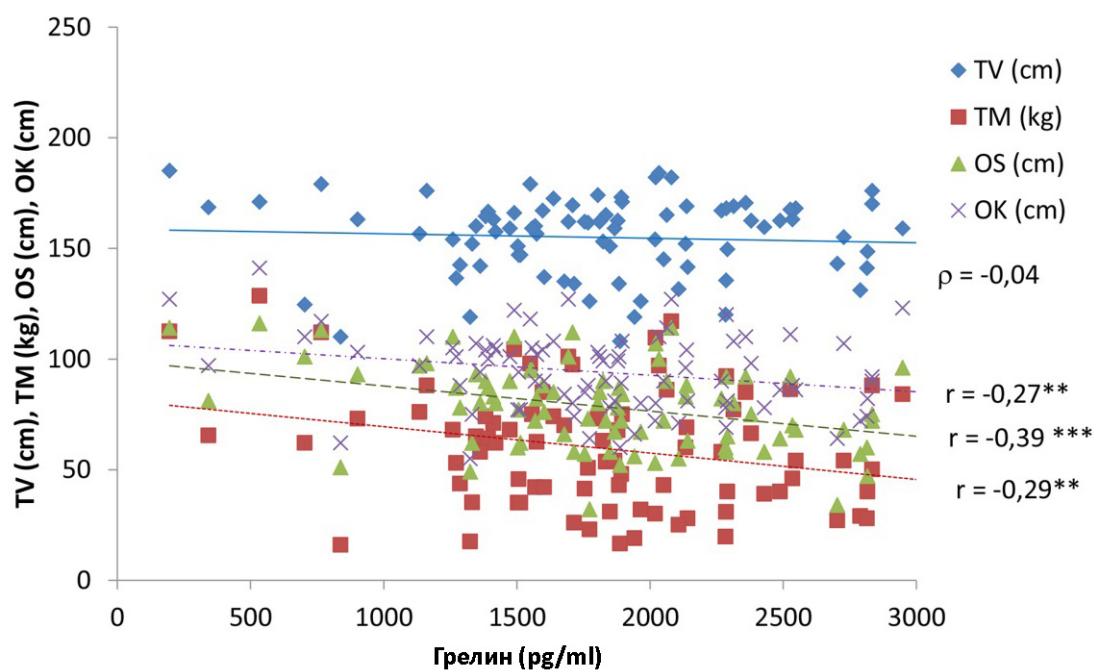
*** – $p < 0,001$ (ρ – Спирманов коефицијент корелације рангова)

На основу Спирмановог коефицијента корелације лептин позитивно, статистички значајно и веома снажно ($p < 0,001$) корелише са ITM-SD, док је корелација грелина негативна, статистички значајна и средњег интензитета ($p < 0,01$), (Графикони 11 и 12).



Графикон 13. Позитивне линеарне корелације лептина са TV, TM, OS и ОК у испитиваном узорку

*** – $p < 0,001$, (ρ – Спирманов коефицијент корелације рангова)



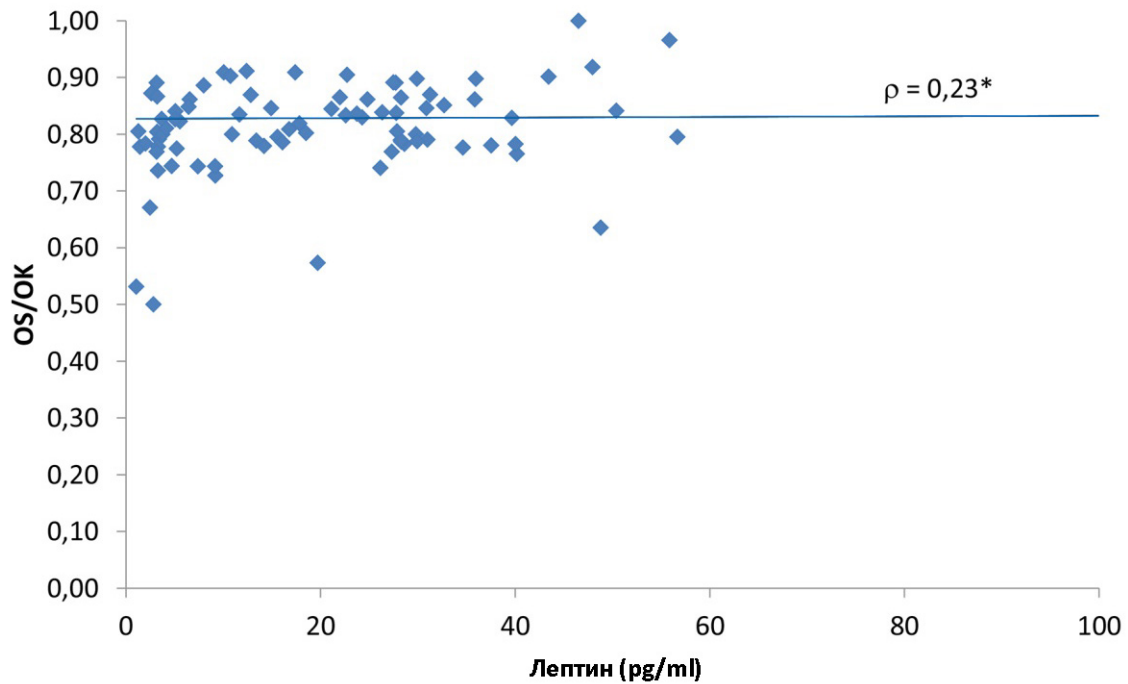
Графикон 14. Негативне линеарне корелације грелина са TV, TM, OS и ОК у испитиваном узорку

** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

(ρ – Спирманов коефицијент корелације рангова, r – Пирсонов коефицијент линеарне корелације)

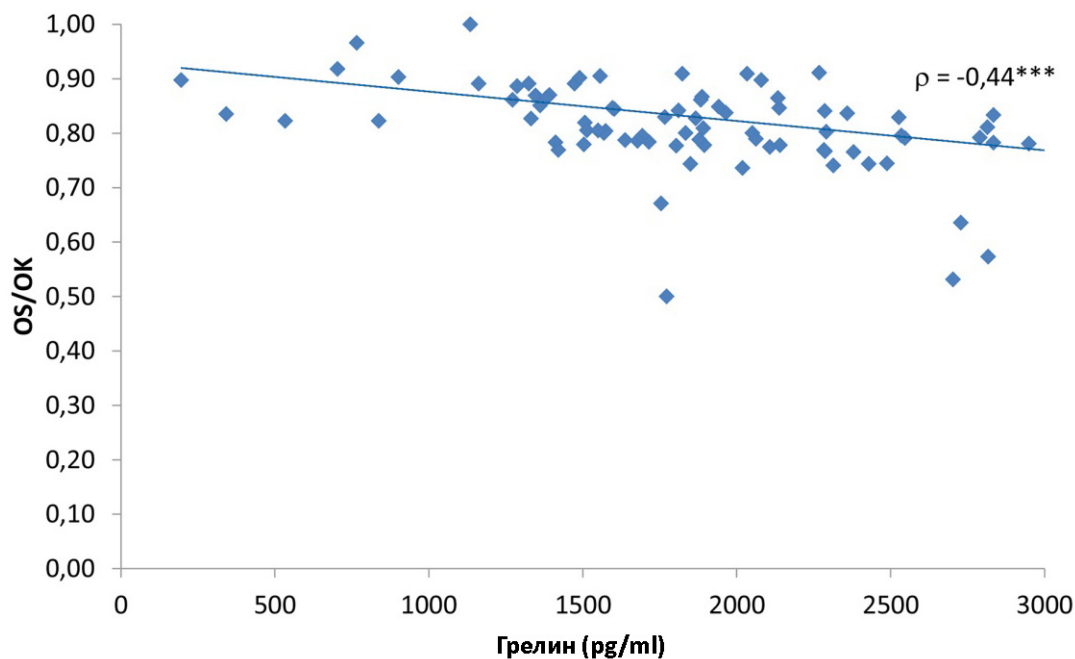
Лептин позитивно, статистички значајно и веома снажно корелише са ТМ, OS, ОК, а нешто мањим интензитетом са TV ($p < 0,001$) (Графикон 13).

Грелин негативно, статистички значајно и средњим интензитетом корелише са OS, а малим интензитетом са ТМ и ОК ($p < 0,01$) (Графикон 14).



Графикон 15. Позитивна линеарна корелација лептина са OS/OK у испитиваном узорку

* – $p < 0,05$ (ρ – Спирманов коефицијент корелације рангова)



Графикон 16. Негативна линеарна корелација грелина са OS/OK у испитиваном узорку

*** – $p < 0,001$ (ρ – Спирманов коефицијент корелације рангова)

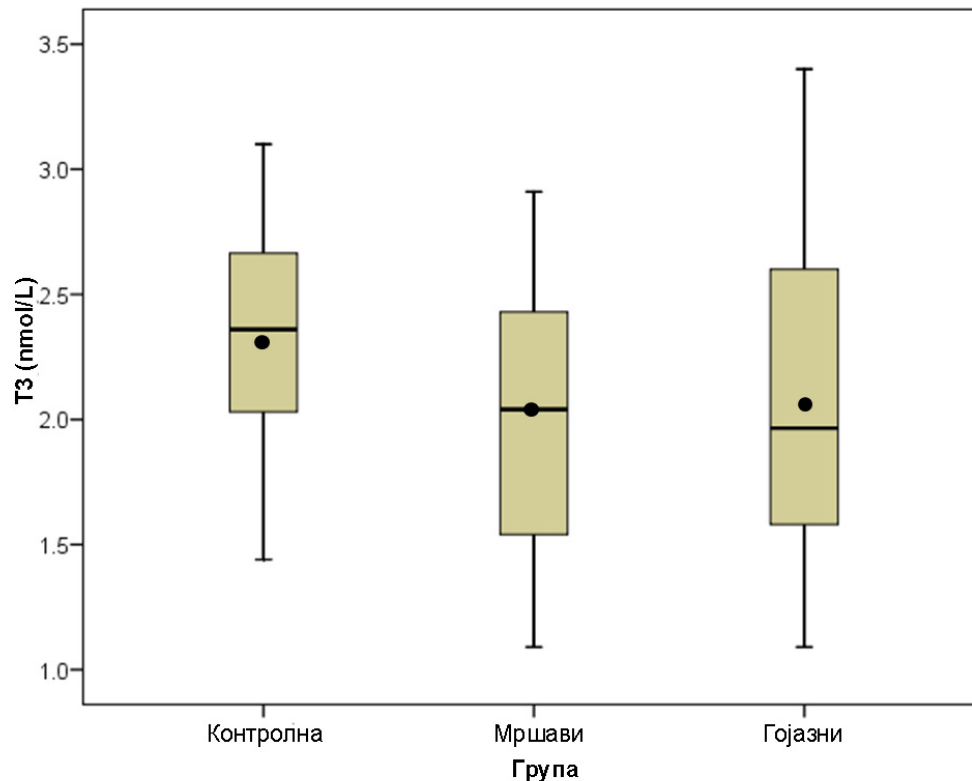
Лептин позитивно, статистички значајно и малим интензитетом корелише са OS/OK ($p < 0,05$), док је корелација са овим параметром грелина негативна, статистички значајна ($p < 0,001$) и средњег интензитета (Графикони 15 и 16).

Табела 3. Корелације лептина и грелина са хормонима тироидне жлезде T3, T4, fT3, fT4 и TSH код испитаника различите исхрањености

| | T3 | T4 | fT3 | fT4 | TSH |
|------------------|--------|-------|-------|-------|--------|
| Контролна | | | | | |
| Лептин | -0,32 | -0,03 | -0,25 | -0,11 | 0,04 |
| Грелин | -0,29 | -0,04 | -0,04 | -0,20 | -0,10 |
| Мршави | | | | | |
| Лептин | -0,03 | 0,20 | -0,16 | 0,26 | -0,41* |
| Грелин | -0,42* | 0,02 | -0,25 | -0,10 | -0,27 |
| Гојазни | | | | | |
| Лептин | -0,18 | 0,02 | 0,07 | 0,06 | 0,04 |
| Грелин | 0,26 | -0,06 | 0,07 | -0,15 | -0,21 |

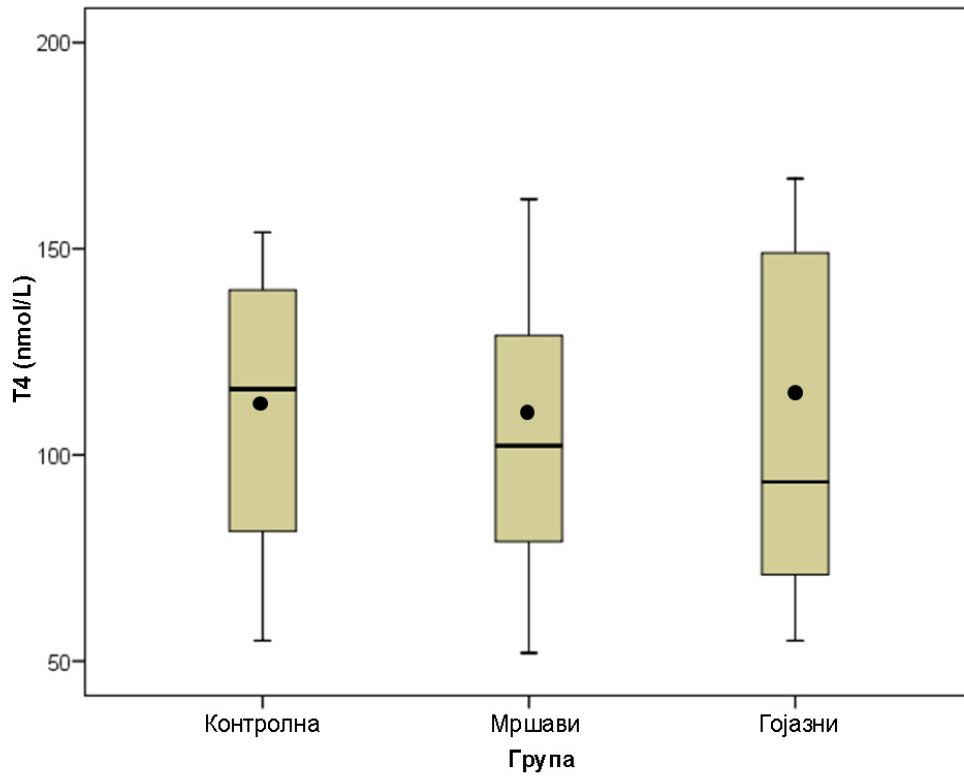
* – $p < 0,05$ (Спирманов коефицијент корелације рангова, Пирсонов коефицијент линеарне корелације)

У начелу, корелације лептина и грелина са хормонима тироидне жлезде и TSH у формираним групама понаособ не корелишу статистички значајно. Неке од корелација су средњег интензитета, због мале величине група те корелације нису и статистички значајне. Једине статистички значајне корелације утврђене су код мршавих испитаника и то негативне корелације средњег интензитета између лептина и TSH и грелина и T4 ($p < 0,01$), (Табела 3).

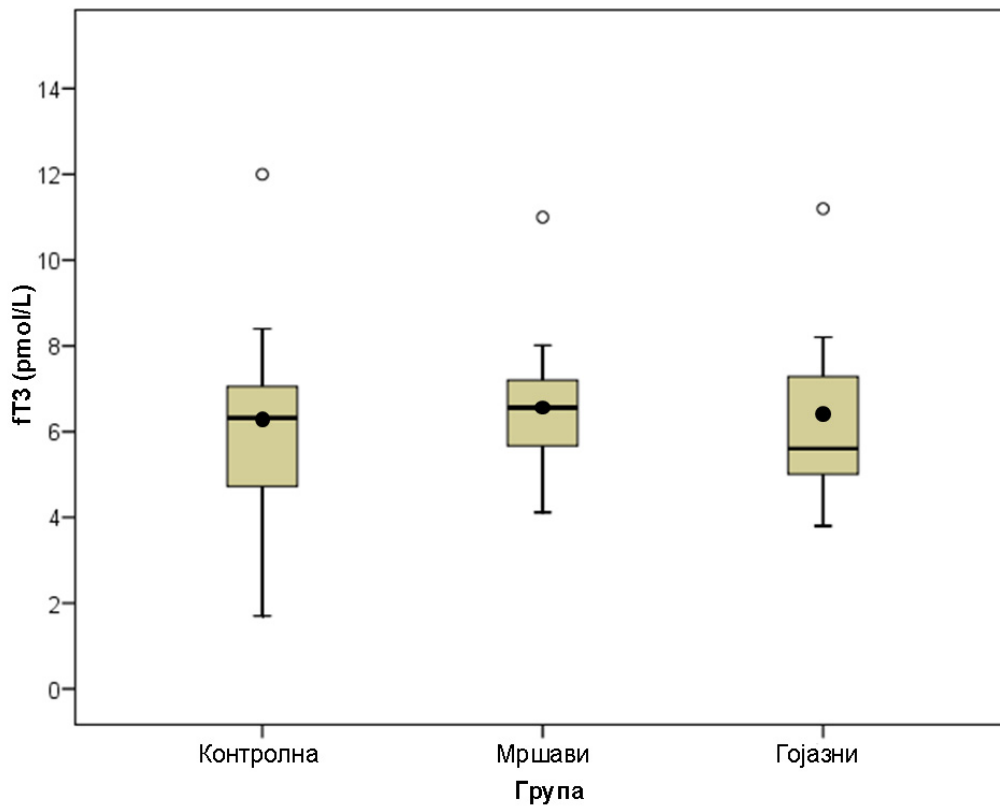


Графикон 17. Вредности T3 у испитиваним групама

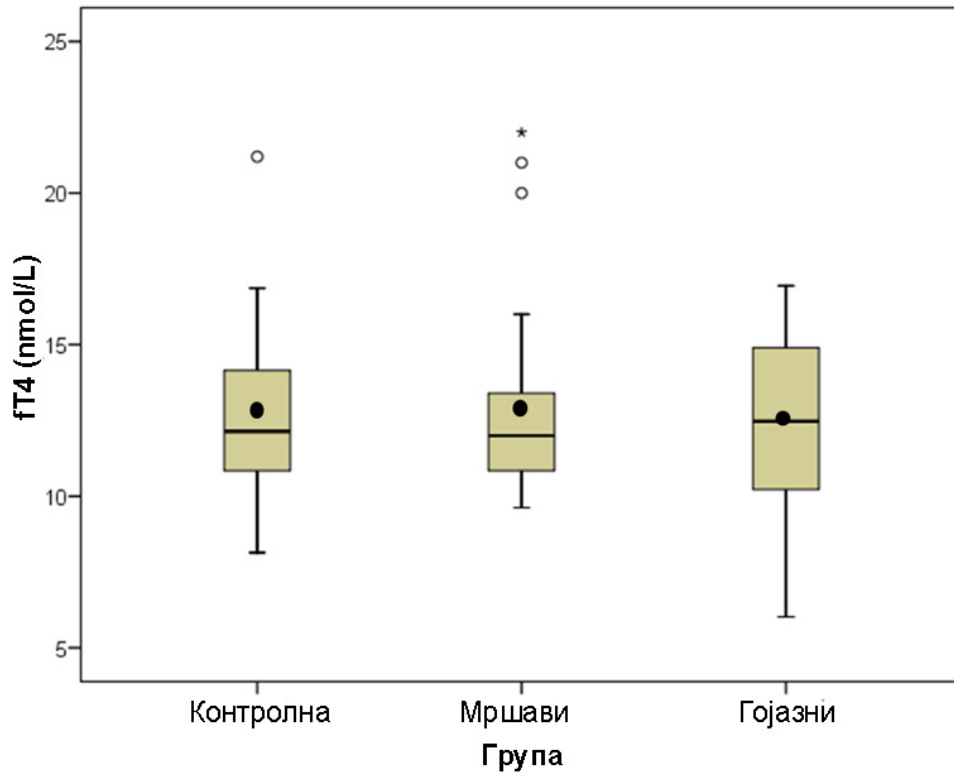
(средње вредност су на бокс-плот дијаграму приказане тамним кружићем)



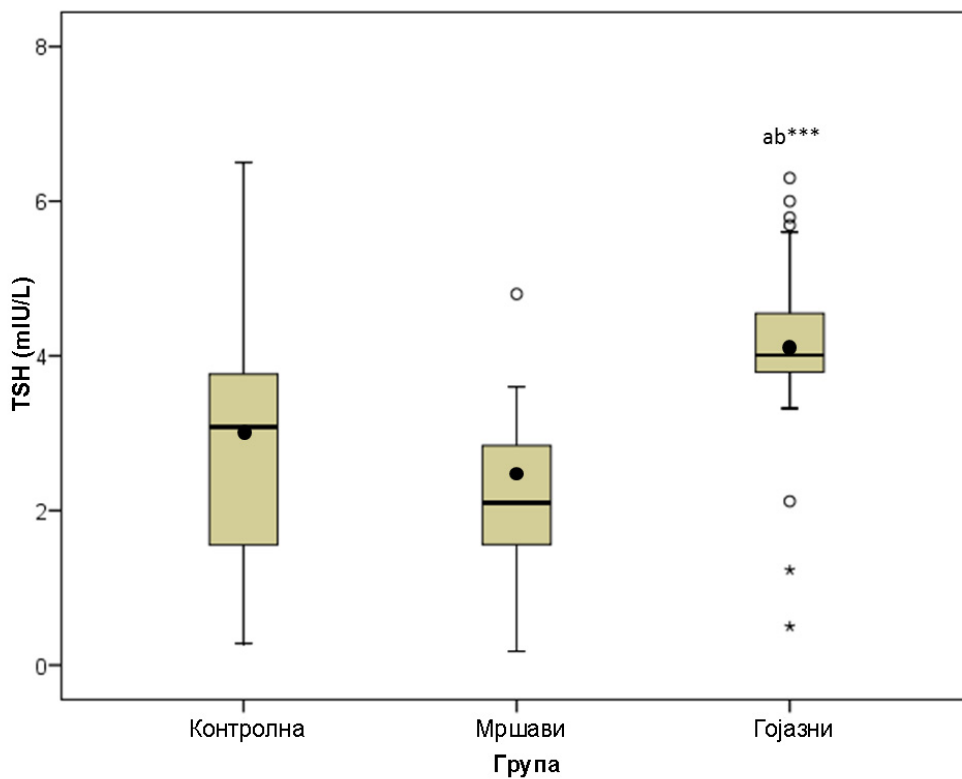
Графикон 18. Вредности T4 у испитиваним групама
(средње вредност су на бокс-плот дијаграму приказане тамним кружићем)



Графикон 19. Вредности fT3 у испитиваним групама
(средње вредност су на бокс-плот дијаграму приказане тамним кружићем)



Графикон 20. Вредности fT4 у испитиваним групама
(средње вредност су на бокс-плот дијаграму приказане тамним кружићем)



Графикон 21. Вредности TSH у испитиваним групама
(средње вредност су на бокс-плот дијаграму приказане тамним кружићем)

a – vs контрола, b – vs мршави; *** – $p < 0,001$

На графиконима 17 до 21 приказани су параметри тироидне функције, Т3, Т4, fТ3, fТ4 као и вредности ТSH. Изузев параметра ТSH који је статистички значајно већи код гојазних испитаника у односу на контролну и групу мршавих ($p < 0,001$), нема статистички значајних разлика наведених параметара између група.

Табела 4. Хематолошки параметри, CRP, гликемија и НОМА-IR у испитиваним групама

| | Контрола | | Мршави | | Гојазни | |
|-----------------|------------------------|----------|--------------------|----------|-------------------------|----------|
| CRP | $3,54 \pm 1,76$ | (3,35) | $3,86 \pm 2,38$ | (3,40) | $7,36 \pm 8,47^{ab*}$ | (4,84) |
| (mg/L) | 1,00 – 8,40 | | 0,20 – 11,49 | | 1,10 – 49,04 | |
| Гликемија | $4,97 \pm 0,43^{b***}$ | (5,00) | $4,46 \pm 0,35$ | (4,50) | $5,50 \pm 0,49^{ab***}$ | (5,42) |
| (mmol/L) | 4,30 – 6,49 | | 3,80 – 5,00 | | 4,35 – 6,84 | |
| НОМА-IR | $4,54 \pm 8,21^{b***}$ | (2,22) | $1,57 \pm 1,23$ | (1,01) | $4,05 \pm 3,34^{b***}$ | (3,12) |
| | 0,22 – 41,87 | | 0,45 – 5,88 | | 1,09 – 16,26 | |
| Er | $4,70 \pm 0,50$ | (4,63) | $4,63 \pm 0,24$ | (4,56) | $4,77 \pm 0,39$ | (4,81) |
| ($10^9/L$) | 4,19 – 6,80 | | 4,23 – 5,14 | | 3,97 – 5,55 | |
| Le | $7,46 \pm 2,79$ | (7,00) | $7,12 \pm 1,53$ | (6,98) | $7,69 \pm 1,86$ | (7,30) |
| ($10^{12}/L$) | 4,50 – 17,00 | | 5,32 – 10,50 | | 4,52 – 11,40 | |
| Hgb | $134,59 \pm 8,40$ | (136,00) | $130,60 \pm 9,20$ | (130,00) | $136,58 \pm 10,59^{b*}$ | (135,00) |
| (g/L) | 117,00 – 158,00 | | 113,00 – 154,00 | | 119,00 – 160,00 | |
| Hct | $39,72 \pm 2,11^{b*}$ | (39,00) | $37,98 \pm 3,80$ | (37,40) | $43,43 \pm 15,50^{b**}$ | (40,00) |
| (%) | 35,00 – 45,00 | | 28,00 – 48,00 | | 32,00 – 130,00 | |
| Tr | $275,04 \pm 31,64$ | (287,00) | $272,64 \pm 47,59$ | (269,00) | $281,25 \pm 46,26$ | (290,00) |
| ($10^9/L$) | 207,00 – 310,00 | | 168,00 – 416,00 | | 182,00 – 420,00 | |

Подаци су представљени као $X \pm SD$ (Me), Min – Max

a – vs контрола, b – vs мршави; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

(Студентов т-тест независних узорака и Ман-Витнијев тест)

У односу на групе мршавих и контролну, у групи гојазних статистички су значајно веће вредности С реактивног протеина (CRP), ($p < 0,05$) и гликемије ($p < 0,001$) (Табела 4).

У групи мршавих у односу на остале две групе статистички су ниже вредности НОМА-IR ($p < 0,001$), као и хематокрит (Hct) ($p < 0,05$ у односу на контролну, односно $p < 0,01$ у односу на гојазне). Вредности хемоглобина су такође најниже у групи мршавих, али статистички значајно само у односу на групу гојазних ($p < 0,05$).

Табела 5. Параметри хепатобилијарног система у испитиваним групама

| | Контрола | | Мршави | | Гојазни | |
|----------------------------|-------------------------------|---------|--|---------|--|---------|
| HOL укуп. (mmol/L) | 4,47 ± 0,58 3,24 – 5,69 | (4,56) | 4,46 ± 0,82 2,65 – 6,40 | (4,50) | 4,60 ± 0,95 3,10 – 7,50 | (4,47) |
| HDL (mmol/L) | 1,33 ± 0,33 0,74 – 2,33 | (1,25) | 1,46 ± 0,29 ^{c***} 1,05 – 2,13 | (1,42) | 1,21 ± 0,19 0,79 – 1,73 | (1,20) |
| LDL (mmol/L) | 2,14 ± 0,61 1,34 – 4,20 | (2,10) | 2,06 ± 0,65 1,02 – 4,00 | (2,05) | 2,41 ± 0,82 1,30 – 4,60 | (2,20) |
| TGL (mmol/L) | 1,03 ± 0,46 0,49 – 2,10 | (0,98) | 0,88 ± 0,43 0,38 – 2,50 | (0,79) | 1,45 ± 0,74 ^{a**b***} 0,43 – 3,69 | (1,23) |
| AST (U/L) | 21,74 ± 6,81 12,00 – 39,00 | (21,00) | 25,92 ± 8,93 12,00 – 55,00 | (24,00) | 28,80 ± 20,56 11,00 – 134,00 | (24,50) |
| ALT (U/L) | 19,04 ± 8,05 10,00 – 43,00 | (17,00) | 15,56 ± 4,82 9,00 – 30,00 | (15,00) | 31,75 ± 28,44 ^{a**b***} 10,00 – 132,00 | (21,00) |
| Бил. укуп. (umol/L) | 15,49 ± 6,03 6,70 – 33,70 | (14,20) | 15,14 ± 6,59 6,63 – 33,27 | (13,80) | 17,83 ± 28,59 7,00 – 183,00 | (12,33) |
| Бил. дирек. (umol/L) | 4,94 ± 1,84 0,90 – 11,20 | (4,87) | 4,25 ± 1,20 1,50 – 6,21 | (4,21) | 4,31 ± 1,42 0,30 – 6,54 | (4,70) |

Подаци су представљени као $X \pm SD$ (Me), Min – Max

a – vs контролна, b – vs мршави, c – vs гојазни, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

(Студентов т-тест независних узорака и Ман-Витнијев тест)

У групи гојазних испитаника статистички значајно веће су вредности триглицерида (TGL) ($p < 0,001$ у односу на мршаве, $p < 0,01$ у односу на контролну), као и аланин трансаминаза (ALT) ($p < 0,001$ у односу на мршаве, $p < 0,05$ у односу на контролну). Липопротеин велике густине (HDL) има највише вредности у групи мршавих, статистички значајно веће у односу на гојазне ($p < 0,001$). Липопротеин ниске густине (LDL), аспартат трансаминаза (AST), као и укупни холестерол и билирубини највиши су у групи гојазних, али не статистички значајно веће у односу на остале групе (Табела 5).

Табела 6. Електролити у испитиваним групама

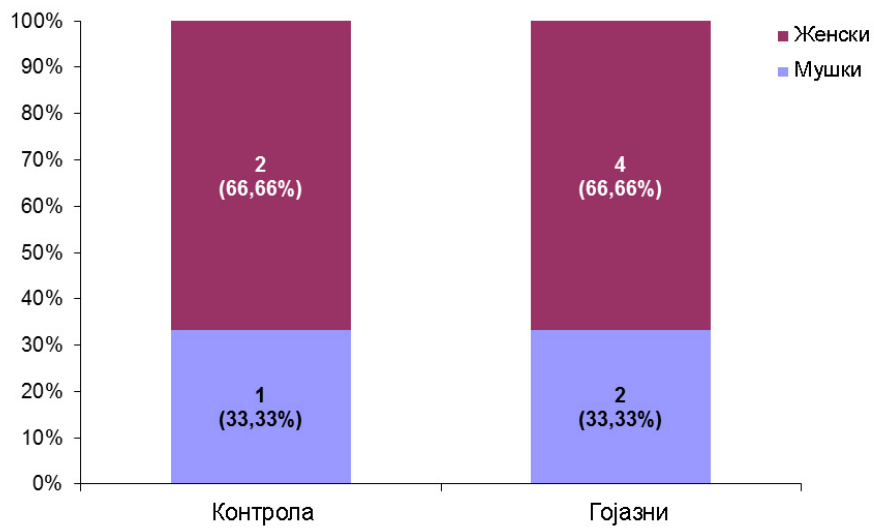
| | Контролна | | Мршави | | Гојазни | |
|----------|-----------------|----------|-----------------|----------|-----------------|----------|
| Na+ | 144,30 ± 2,36 | (144,00) | 144,81 ± 2,05 | (145,00) | 144,07 ± 2,54 | (144,00) |
| (mmol/L) | 139,30 – 148,00 | | 139,80 – 150,70 | | 139,00 – 148,00 | |
| K+ | 4,58 ± 0,26 | (4,70) | 4,66 ± 0,17 | (4,69) | 4,54 ± 0,25 | (4,63) |
| (mmol/L) | 3,70 – 4,80 | | 4,20 – 5,02 | | 3,70 – 4,90 | |

Подаци су представљени као $X \pm SD$ (Me), Min – Max

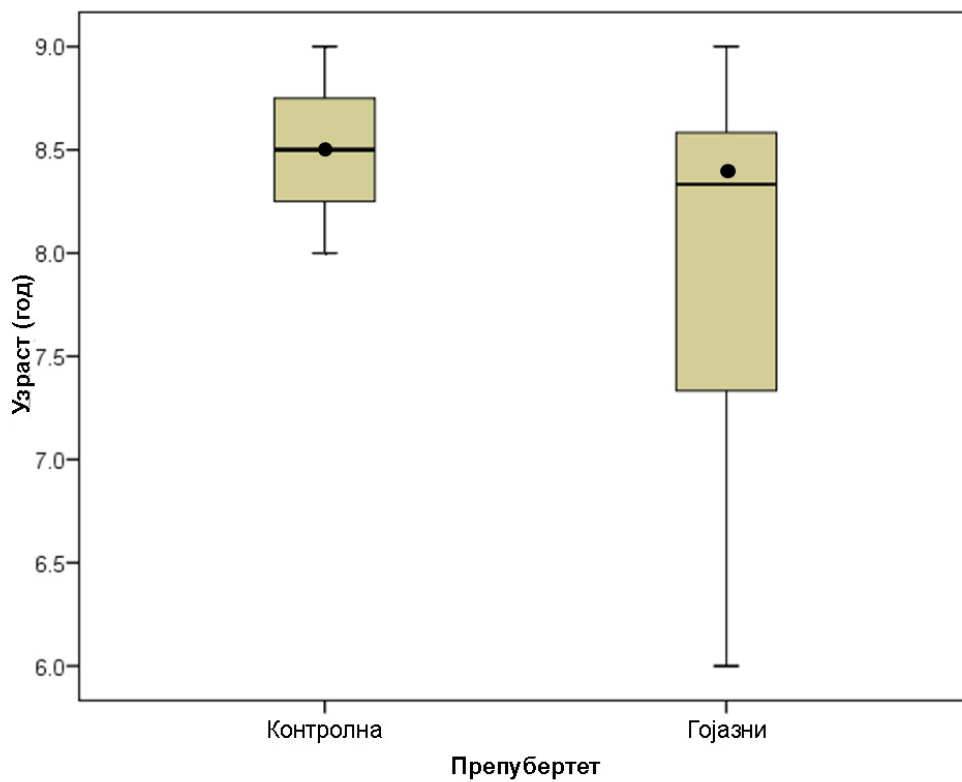
(Ман-Витнијев тест)

Нема статистички значајних разлика у вредностима Na⁺ и K⁺ између испитиваних група (Табела 6).

4.2. Поређење испитиваних параметара контролне и групе гојазних препубертетских испитаника



Графикон 22. Полна структура препубертетских гојазних и испитаника контролне групе



Графикон 23. Узраст препубертетских испитаника контролне и групе гојазних
(средње вредност су на бокс-плот дијаграму приказане тамним кружићем)

Препубертетски испитаници контролне и групе гојазних имали су подједнаку заступљеност полова, а нема значајних разлика ни у њиховом узрасту (Графикони 22 и 23).

Табела 7. Телесна маса и телесна дужина на рођењу

у испитиваним групама препубертетских испитаника

| | Контрола | | Гојазни | |
|------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
| PTM | 3683,33 ± 152,75 | (3650,00) | 3608,33 ± 566,05 | (3750,00) |
| (g) | 3550,00 – 3850,00 | | 2700,00 – 4100,00 | |
| PTD | 53,67 ± 2,89 | (52,00) | 53,33 ± 2,80 | (53,50) |
| (cm) | 52,00 – 57,00 | | 50,00 – 58,00 | |

Подаци су представљени као $X \pm SD$ (Me), Min – Max

На основу Ман-Витнијевог и Студентовог т-теста независних узорака препубертетски испитаници контролне и групе гојазних нису се статистички значајно разликовале по порођајној телесној маси и дужини (Табела 7).

Табела 8. Антропомеријски параметри у испитиваним групама препубертетских испитаника

| | Контрола | n | Гојазни | n |
|----------------------|-----------------|----------|-----------------|----------|
| ТВ | 136,67 ± 11,30 | (135,50) | 134,75 ± 5,65 | (135,75) |
| (cm) | 126,00 – 148,50 | | 124,50 – 141,50 | |
| ТМ | 34,27 ± 4,99 | (31,90) | 53,17 ± 11,02* | (51,00) |
| (kg) | 30,90 – 40,00 | | 42,00 – 70,00 | |
| ОS | 57,33 ± 10,02 | (58,00) | 82,50 ± 11,98* | (82,50) |
| (cm) | 47,00 – 67,00 | | 66,00 – 101,00 | |
| ОК | 77,00 ± 7,00 | (80,00) | 96,50 ± 9,31* | (97,00) |
| (cm) | 69,00 – 82,00 | | 84,00 – 110,00 | |
| ОS/ОК | 0,75 ± 0,15 | (0,84) | 0,85 ± 0,04 | (0,85) |
| | 0,57 – 0,84 | | 0,79 – 0,92 | |
| ИТМ | 18,35 ± 1,64 | (18,14) | 29,61 ± 7,71* | (26,46) |
| (kg/m ²) | 16,83 – 20,09 | | 22,38 – 40,00 | |
| ТВ-Р | 67,40 ± 48,78 | (91,10) | 90,10 ± 6,43 | (90,45) |
| | 11,30 – 99,80 | | 80,80 – 96,90 | |
| ТВ-SD | 1,00 ± 2,07 | (1,30) | 1,38 ± 0,43 | (1,30) |
| | -1,20 – 2,10 | | 0,90 – 1,90 | |
| ИТМ-SD | 0,87 ± 1,10 | (0,80) | 2,92 ± 0,81* | (2,70) |
| | -0,20 – 1,90 | | 2,10 – 4,00 | |
| ИТМ-Р | 68,00 ± 28,16 | (75,00) | 97,48 ± 1,85 | (97,45) |
| | 37,00 – 90,00 | | 95,00 – 100,00 | |

Подаци су представљени као $\bar{X} \pm SD$ (Me), Min – Max

* – $p < 0,05$ (Студентов т-тест независних узорака и Ман-Витнијев тест)

Препубертетски гојазни испитаници имали су у односу на контролну статистички значајно више вредности ТМ, ОS, ОК, ИТМ и ИТМ-SD ($p < 0,05$).

Веће су вредности и ОS/ОК, ТВ-Р, ТВ-SD и ИТМ-Р, али без статистичке значајности (Табела 8).

Табела 9. Лептин, грелин и њихови изведени параметри у испитиваним групама препубертетских испитаника

| | Контролна | | Гојазни | |
|---------------|-------------------|-----------|------------------|-----------|
| Лептин | 17,53 ± 11,50 | (19,73) | 28,71 ± 11,48 | (25,60) |
| (pg/ml) | 5,09 – 27,78 | | 16,09 – 47,96 | |
| Лептин/ТМ | 0,51 ± 0,35 | (0,49) | 0,56 ± 0,22 | (0,52) |
| (pg/ml/kg) | 0,16 – 0,87 | | 0,23 – 0,83 | |
| Грелин | 2356,00 ± 430,29 | (2286,00) | 1710,83 ± 805,73 | (1640,50) |
| (pg/ml) | 1965,00 – 2817,00 | | 704,00 – 3124,00 | |
| Грелин/ТМ | 68,67 ± 6,38* | (70,43) | 34,18 ± 18,51 | (31,08) |
| (pg/ml/kg) | 61,60 – 73,98 | | 11,35 – 63,76 | |
| Грелин/Лептин | 220,87 ± 200,92 | (142,78) | 69,51 ± 38,16 | (64,17) |
| | 70,73 – 449,12 | | 14,68 – 118,51 | |
| Лептин/Грелин | 0,0078 ± 0,0060 | (0,0070) | 0,0230 ± 0,0226 | (0,0161) |
| | 0,0022 – 0,0141 | | 0,0084 – 0,0681 | |

Подаци су представљени као $X \pm SD$ (Me), Min – Max

* – $p < 0,05$ (Студентов т-тест независних узорака и Ман-Витнијев тест)

Вредности лептина, лептин/ТМ и односа лептин/грелин веће су у групи гојазних препубертетских испитаника него у контролној, али не и статистички значајно (Табела 9). Вредности грелина, грелин/ТМ и однос грелин/лептин веће су у контролној групи, а статистички значајно већи је само однос грелин/ТМ ($p < 0,05$).

Табела 10. Параметри тироидне функције у испитиваним групама препубертетских испитаника

| | Контролна | | Гојазни | |
|--------|----------------|---------|----------------|---------|
| T3 | 1,89 ± 0,25 | (1,91) | 2,03 ± 0,65 | (2,06) |
| nmol/L | 1,63 – 2,12 | | 1,09 – 2,80 | |
| T4 | 91,67 ± 32,19 | (84,00) | 101,67 ± 37,46 | (88,50) |
| nmol/L | 64,00 – 127,00 | | 69,00 – 167,00 | |
| fT3 | 6,00 ± 1,74 | (6,20) | 6,25 ± 1,15 | (6,06) |
| pmol/L | 4,17 – 7,64 | | 5,00 – 7,64 | |
| fT4 | 14,22 ± 2,29 | (13,00) | 14,43 ± 2,12 | (15,43) |
| nmol/L | 12,79 – 16,86 | | 11,00 – 16,18 | |
| TSH | 2,72 ± 1,21 | (2,40) | 4,15 ± 0,51* | (3,97) |
| mIU/L | 1,71 – 4,06 | | 3,58 – 5,00 | |

Подаци су представљени као $X \pm SD$ (Me), Min – Max

* – $p < 0,05$ (Студентов т-тест независних узорака)

Изузев параметра TSH који је статистички значајно већи код гојазних препубертетских испитаника у односу на контролну ($p < 0,05$), нема статистички значајних разлика наведених параметара између група, мада су сви параметри већи код гојазних препубертетских испитаника (Табела 10).

Табела 11. Хематолошки параметри, гликемија и CRP у испитиваним групама препубертетских испитаника

| | Контролна | | Гојазни | |
|-----------------------|-----------------|----------|-----------------|----------|
| CRP | 3,83 ± 0,89 | (4,10) | 8,61 ± 5,79 | (7,07) |
| (mg/L) | 2,84 – 4,56 | | 2,41 – 18,60 | |
| Гликемија | 4,95 ± 0,43 | (5,20) | 5,46 ± 0,31 | (5,40) |
| (mmol/L) | 4,46 – 5,20 | | 5,10 – 5,98 | |
| НОМА-IR | 3,49 ± 1,97 | (2,61) | 3,49 ± 3,92 | (1,92) |
| | 2,11 – 5,74 | | 1,49 – 11,47 | |
| Er | 4,67 ± 0,50 | (4,65) | 4,81 ± 0,41 | (4,75) |
| (10 ¹² /L) | 4,19 – 5,18 | | 4,21 – 5,30 | |
| Le | 10,84 ± 5,39 | (8,53) | 8,55 ± 2,42 | (8,39) |
| (10 ⁹ /L) | 7,00 – 17,00 | | 6,20 – 11,20 | |
| Hgb | 127,67 ± 9,71 | (130,00) | 137,50 ± 8,94 | (136,50) |
| (g/L) | 117,00 – 136,00 | | 128,00 – 154,00 | |
| Hct | 38,33 ± 3,06 | (39,00) | 42,02 ± 6,38 | (39,50) |
| (%) | 35,00 – 41,00 | | 39,00 – 55,00 | |
| Tr | 299,00 ± 9,17 | (301,00) | 280,33 ± 42,45 | (294,00) |
| (10 ⁹ /L) | 289,00 – 307,00 | | 199,00 – 319,00 | |

Подаци су представљени као X ± SD (Me), Min – Max

Мада су код препубертетских испитаника гојазне групе у односу на контролну веће вредности CRP, гликемије, хемаглобина (Hgb), Hct и еритроцита (Er), на основу Студентов т-теста независних узорака и Ман-Витнијевог теста нема статистички значајних разлика (Табела 11).

Табела 12. Параметри хепатобилијарног система

у испитиваним групама препубертетских испитаника

| | Контролна | | Гојазни | |
|----------------------------|----------------------------------|---------|-------------------------------|---------|
| HOL укуп. (mmol/L) | 4,85 ± 0,70 4,26 – 5,62 | (4,68) | 5,13 ± 1,17 3,54 – 6,60 | (4,99) |
| HDL (mmol/L) | 1,59 ± 0,64 1,20 – 2,33 | (1,25) | 1,28 ± 0,19 1,02 – 1,59 | (1,29) |
| LDL (mmol/L) | 2,51 ± 0,28 2,19 – 2,69 | (2,65) | 2,62 ± 1,17 1,42 – 4,60 | (2,47) |
| TGL (mmol/L) | 0,86 ± 0,32 0,49 – 1,10 | (0,98) | 1,13 ± 0,46 0,43 – 1,70 | (1,13) |
| AST (U/L) | 27,00 ± 8,54 18,00 – 35,00 | (28,00) | 23,00 ± 7,46 15,00 – 36,00 | (22,50) |
| ALT (U/L) | 24,33 ± 11,37 15,00 – 37,00 | (21,00) | 18,67 ± 7,55 10,00 – 29,00 | (15,50) |
| Бил укуп. (umol/l) | 20,62 ± 0,85*** 19,65 – 21,20 | (21,00) | 12,08 ± 2,90 7,70 – 14,80 | (12,80) |
| Бил. дирек. (umol/l) | 7,18 ± 3,80 3,65 – 11,20 | (6,70) | 4,10 ± 1,75 1,10 – 6,32 | (4,47) |

Подаци су представљени као X ± SD (Me), Min – Max

*** – p<0,001 (Студентов т-тест независних узорака и Ман-Витнијев тест)

Табела 12 показује да су у групи гојазних веће вредности укупног HDL, LDL, TGL, а мање HDL, AST, ALT, али су статистички значајно веће само вредности укупног билирубина у контролној групи (p<0,001).

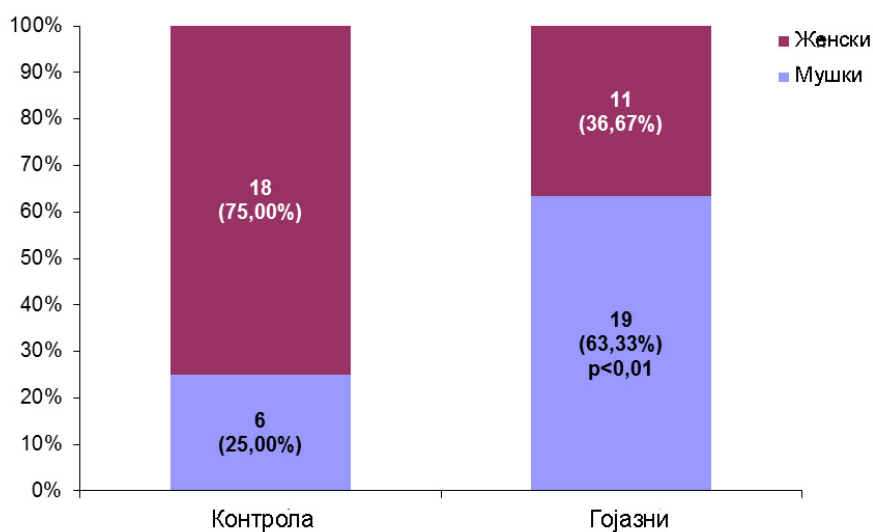
Табела 13. Електролити у испитиваним групама препубертетских испитаника

| | Контролна | | Гојазни | |
|-----------------|----------------------------------|----------|----------------------------------|----------|
| Na+ (mmol/L) | 146,67 ± 2,31 144,00 – 148,00 | (148,00) | 143,88 ± 1,78 142,30 – 147,00 | (143,00) |
| K+ (mmol/L) | 4,76 ± 0,05 4,70 – 4,80 | (4,78) | 4,58 ± 0,14 4,40 – 4,74 | (4,60) |

Подаци су представљени као X ± SD (Me), Min – Max

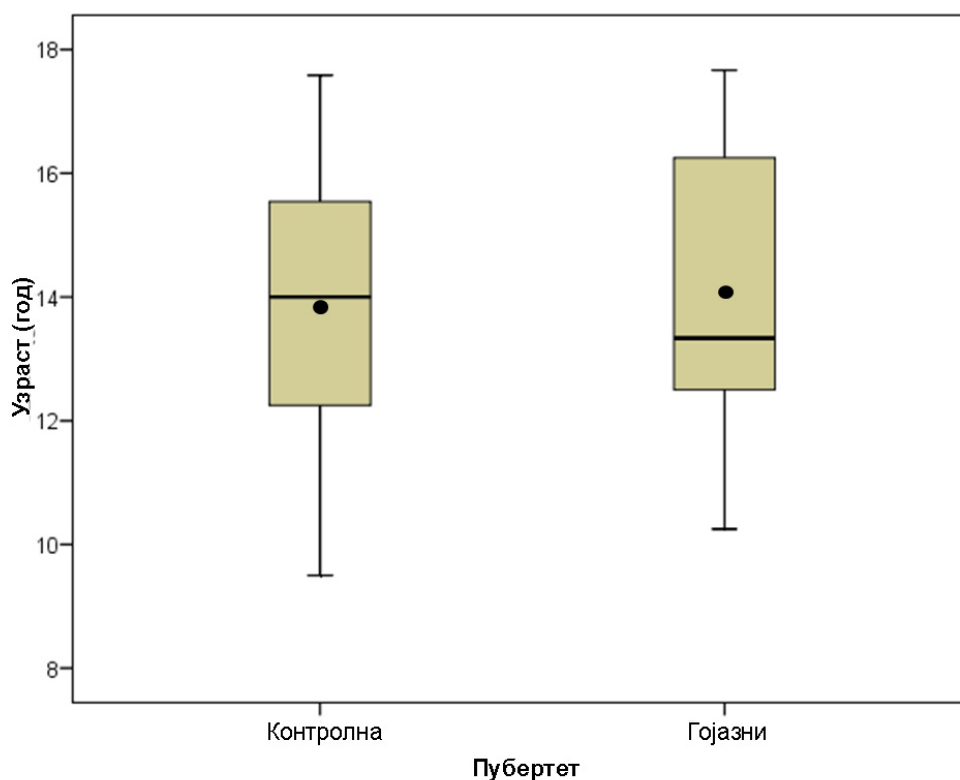
На основу Ман-Витнијевог теста и Студентов т-теста независних узорака нема статистички значајних разлика у вредностима Na+ и K+ између испитиваних група препубертетских испитаника (Табела 13).

4.3. Поређење испитиваних параметара контролне и групе гојазних пубертетских испитаника



Графикон 24. Полна структура препубертетских гојазних и испитаника контролне групе

** – $p < 0,01$



Графикон 25. Узраст пубертетских испитаника контролне и групе гојазних (средње вредност су на бокс-плот дијаграму приказане тамним кружићем)

Код гојазних пубертетских испитаника статистички је значајно више испитаника мушког пола ($p < 0,01$), док се групе нису статистички значајно разликовале по узрасту (Графикон 24 и Графикон 25).

Табела 14. Телесна маса и телесна дужина на рођењу у испитиваним групама пубертетских испитаника

| | Контролна | | Гојазни | |
|------|----------------------|-----------|------------------------|-----------|
| РТМ | $3391,67 \pm 442,00$ | (3275,00) | $3683,33 \pm 515,51^*$ | (3675,00) |
| (g) | 2550,00 – 4200,00 | | 2750,00 – 4500,00 | |
| РТД | $52,50 \pm 1,72$ | (53,00) | $53,17 \pm 1,98$ | (53,00) |
| (cm) | 50,00 – 57,00 | | 50,00 – 56,00 | |

Подаци су представљени као $X \pm SD$ (Me), Min – Max

* – $p < 0,05$ (Студентов т-тест независних узорака)

Табела 14 приказује податке о телесној маси и телесној дужини на рођењу код препубертетских испитаника. На основу приказаних података и поређења података установљено је да су пубертетски испитаници гојазне групе имали статистички значајно већу РТМ ($p < 0,05$), као и нешто већу, али не и статистички значајну, РТД у односу на контролну групу.

Табела 15. Антропомеријски параметри у испитиваним групама пубертетских испитаника

| | Контролна | n | Гојазни | n |
|----------------------|-----------------|----------|-------------------|----------|
| TV | 159,17 ± 10,85 | (162,00) | 166,02 ± 11,67 * | (166,50) |
| (cm) | 131,00 – 174,00 | | 138,20 – 185,00 | |
| TM | 57,94 ± 12,80 | (60,00) | 85,88 ± 19,32 *** | (85,50) |
| (kg) | 29,00 – 77,00 | | 47,00 – 128,50 | |
| OS | 76,29 ± 8,43 | (78,00) | 95,90 ± 11,88 *** | (94,00) |
| (cm) | 57,00 – 93,00 | | 71,00 – 116,00 | |
| OK | 95,63 ± 10,17 | (97,50) | 107,67 ± 14,29 ** | (105,00) |
| (cm) | 72,00 – 108,00 | | 80,00 – 141,00 | |
| OS/OK | 0,80 ± 0,06 | (0,80) | 0,90 ± 0,14 *** | (0,87) |
| | 0,64 – 0,91 | | 0,77 – 1,40 | |
| ITM | 22,56 ± 2,93 | (22,76) | 30,80 ± 4,33 *** | (30,08) |
| (kg/m ²) | 16,90 – 26,96 | | 24,16 – 43,95 | |
| TV-P | 62,59 ± 31,21 | (73,85) | 77,15 ± 23,20 | (86,00) |
| | 0,80 – 90,60 | | 4,60 – 99,90 | |
| TV-SD | 0,38 ± 1,11 | (0,65) | 1,17 ± 1,41 | (1,10) |
| | -2,40 – 1,70 | | -1,70 – 6,50 | |
| ITM-SD | 0,85 ± 0,87 | (1,00) | 2,84 ± 0,65 *** | (2,70) |
| | -1,00 – 1,18 | | 2,10 – 4,50 | |
| ITM-P | 74,63 ± 20,28 | (82,50) | 98,18 ± 2,38 *** | (98,00) |
| | 25,00 – 85,00 | | 92,00 – 107,00 | |

Подаци су представљени као $\bar{X} \pm SD$ (Me), Min – Max

* – $p < 0,05$, * – $p < 0,01$, * – $p < 0,001$ (Студентов т-тест независних узорака и Ман-Витнијев тест)

Пубертетски гојазни испитаници имали су у односу на контролну групу статистички значајно више вредности TV ($p < 0,05$), ОК ($p < 0,01$), као и TM, OS, OS/OK, ITM, ITM-SD и ITM-P ($p < 0,001$). Веће су вредности и TV-P и TV-SD и, али не и статистички значајно, што је вероватно последица високих вредности стандардних девијација (Табела 15).

Табела 16. Лептин, грелин и њихови изведени параметри
у испитиваним групама пубертетских испитаника

| | Контролна | | Гојазни | |
|-------------------------|---|-----------|---|-----------|
| Лептин (pg/ml) | 20,56 ± 12,91 1,46 – 48,81 | (21,40) | 55,23 ± 97,28 [*] 10,06 – 452,40 | (28,28) |
| Лептин/ТМ (pg/ml/kg) | 0,36 ± 0,22 0,02 – 0,90 | (0,39) | 0,58 ± 0,87 0,10 – 3,93 | (0,32) |
| Грелин (pg/ml) | 1893,75 ± 599,93 342,00 – 3114,00 | (1850,50) | 1734,23 ± 687,42 196,00 – 3195,00 | (1701,50) |
| Грелин/ТМ (pg/ml/kg) | 35,82 ± 19,29 ^{***} 5,23 – 96,21 | (31,55) | 21,93 ± 12,03 1,74 – 67,98 | (19,77) |
| Грелин/Лептин | 210,42 ± 300,03 [*] 29,28 – 1297,95 | (83,28) | 69,16 ± 53,62 1,18 – 238,43 | (59,71) |
| Лептин/Грелин | 0,0121 ± 0,0082 0,0008 – 0,0342 | (0,0120) | 0,0559 ± 0,1539 [*] 0,0042 – 0,8472 | (0,0168) |

Подаци су представљени као $X \pm SD$ (Me), Min – Max

* – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ (Студентов т-тест независних узорака и Ман-Витнијев тест)

Вредности лептина, лептин/ТМ и односа лептин/грелин веће су у групи гојазних пубертетских испитаника него у контролној, при чему су вредности лептин и однос лептин/грелин статистички значајни ($p < 0,05$).

Вредност грелина већа је у контролној групи пубертетских испитаника, а статистички значајно су веће вредности грелин/ТМ ($p < 0,001$), као и односа грелин/лептин ($p < 0,05$) (Табела 16).

Табела 17. Параметри тироидне функције у испитиваним групама пубертетских испитаника

| | Контролна | | Гојазни | |
|----------|----------------|----------|----------------------------|---------|
| T3 | 2,33 ± 0,44 | (2,38) | 2,08 ± 0,59 | (1,97) |
| (nmol/L) | 1,44 – 3,10 | | 1,27 – 3,40 | |
| T4 | 111,42 ± 32,84 | (121,50) | 123,12 ± 90,64 | (96,00) |
| (nmol/L) | 55,00 – 154,00 | | 55,00 – 559,00 | |
| fT3 | 6,02 ± 2,02 | (6,32) | 6,52 ± 3,27 | (5,61) |
| (pmol/L) | 1,70 – 12,00 | | 3,80 – 21,50 | |
| fT4 | 12,53 ± 2,98 | (11,93) | 11,87 ± 2,89 | (12,00) |
| (nmol/L) | 8,14 – 21,20 | | 6,02 – 16,94 | |
| TSH | 2,97 ± 2,07 | (3,14) | 4,12 ± 1,27 ^{***} | (4,01) |
| (mIU/L) | 0,28 – 9,70 | | 0,50 – 6,30 | |

Подаци су представљени као X ± SD (Me), Min – Max

*** – p<0,001 (Студентов т-тест независних узорака и Ман-Витнијев тест)

Једино је TSH статистички значајно већи код гојазних пубертетских испитаника у односу на контролну групу (p<0,001), а код гојазних пубертетских испитаника веће вредности су и параметара T4, fT3, док су T3 и fT4 мање (Табела 17).

Табела 18. Хематолошки параметри, CRP и гликемија
у испитиваним групама пубертетских испитаника

| | Контролна | | Гојазни | |
|-----------------------------|-----------------------------------|----------|---|----------|
| CRP (mg/L) | 3,50 ± 1,85 1,00 – 8,40 | (3,32) | 7,11 ± 8,97 [*] 1,10 – 49,04 | (4,62) |
| Гликемија (mmol/L) | 4,97 ± 0,43 4,30 – 6,49 | (4,99) | 5,51 ± 0,53 ^{***} 4,35 – 6,84 | (5,48) |
| НОМА-IR | 4,67 ± 8,70 2,11 – 5,74 | (2,19) | 4,16 ± 3,28 1,09 16,26 | (3,26) |
| Er (10 ¹² /L) | 4,70 ± 0,52 4,20 – 6,80 | (4,61) | 4,76 ± 0,39 3,97 – 5,55 | (4,82) |
| Le (10 ⁹ /L) | 7,03 ± 2,14 4,50 – 14,70 | (6,84) | 7,51 ± 1,72 4,52 – 11,40 | (7,30) |
| Hgb (g/L) | 135,46 ± 8,03 124,00 – 158,00 | (137,50) | 136,40 ± 11,02 119,00 – 160,00 | (135,00) |
| Hct (%) | 39,90 ± 1,98 36,10 – 45,00 | (39,00) | 43,72 ± 16,80 32,00 – 130,00 | (40,00) |
| Tr (10 ⁹ /L) | 272,04 ± 32,25 207,00 – 310,00 | (276,50) | 281,43 ± 47,66 182,00 – 420,00 | (288,00) |

Подаци су представљени као X ± SD (Me), Мин – Мах

* – p<0,05, *** – p<0,001 (Студентов т-тест независних узорака и Ман-Витнијев тест)

Осим НОМА-IR који је близу нивоа статистичке значајности виши у контролној групи пубертетских испитаника (p=0,0533), сви остали параметри већи су код гојазних пубертетских испитаника, а статистички значајно само CRP (p<0,05) и гликемија (p<0,001), (Табела 18).

Табела 19. Параметри хепатобилијарног система
у испитиваним групама пубертетских испитаника

| | Контролна | | Гојазни | |
|----------------------------|-------------------------------|---------|----------------------------------|---------|
| HOL укуп. (mmol/L) | 4,42 ± 0,57 3,24 – 5,69 | (4,55) | 4,50 ± 0,89 3,10 – 7,50 | (4,43) |
| HDL (mmol/L) | 1,29 ± 0,28 0,74 – 1,94 | (1,25) | 1,19 ± 0,19 0,79 – 1,73 | (1,19) |
| LDL (mmol/L) | 2,10 ± 0,63 1,34 – 4,20 | (1,98) | 2,37 ± 0,76 1,30 – 3,99 | (2,09) |
| TGL (mmol/L) | 1,05 ± 0,47 0,50 – 2,10 | (0,94) | 1,51 ± 0,78* 0,44 – 3,69 | (1,27) |
| AST (U/L) | 21,08 ± 6,49 12,00 – 39,00 | (20,50) | 29,96 ± 22,18* 11,00 – 134,00 | (25,00) |
| ALT (U/L) | 18,38 ± 7,61 10,00 – 43,00 | (16,00) | 34,37 ± 30,39* 11,00 – 132,00 | (21,39) |
| Бил укуп. (umol/L) | 14,85 ± 6,10 6,70 – 33,70 | (12,41) | 18,98 ± 31,26 7,00 – 183,00 | (12,33) |
| Бил. дирек. (umol/L) | 4,66 ± 1,35 0,90 – 7,40 | (4,83) | 4,36 ± 1,37 0,30 – 6,54 | (4,72) |

Подаци су представљени као $X \pm SD$ (Me), Min – Max

* – $p < 0,05$ (Ман-Витнијев тест)

Изузев HDL и директног билирубина код пубертетских гојазних испитаника, сви остали параметри из табеле већих су вредности, а статистички значајно веће вредности TGL, AST и ALT ($p < 0,05$) (Табела 19).

Табела 20. Електролити у испитиваним групама пубертетских испитаника

| | Контролна | | Гојазни | |
|-----------------|----------------------------------|----------|----------------------------------|----------|
| Na+ (mmol/L) | 144,00 ± 2,23 139,30 – 148,00 | (144,00) | 144,11 ± 2,69 139,00 – 148,00 | (144,50) |
| K+ (mmol/L) | 4,56 ± 0,27 3,70 – 4,80 | (4,67) | 4,54 ± 0,27 3,70 – 4,90 | (4,65) |

Подаци су представљени као $X \pm SD$ (Me), Мин – Мах

Студентовим т-тестом независних узорака и Ман-Витнијевим тестом утврђено је да нема статистички значајних разлика у вредностима Na^+ и K^+ између испитиваних група пубертетских испитаника (Табела 20).

5. ДИСКУСИЈА

5.1. Карактеристике испитаника

Истраживањем је обухваћено 88 деце, узраста од 6 до 17 година и 8 месеци. На основу ИТМ-SD деца су сврстана у три групе: групу гојазних ($n=36$, 40,91%), групу мршавих ($n=25$, 28,41%) и контролну групу ($n=27$, 30,68%) (Графикон 1). Полна структура испитаника је била: 54 девојчица (61,36%) и 34 (38,64%) дечака, који се нису статистички значајно разликовали по узрасту (Графикон 2 и Графикон 3). У групи гојазне деце било је више дечака (21) него девојчица (15) са статистички значајном разликом у односу на контролну групу ($p<0,05$) и групу мршавих ($p<0,01$) (Графикон 2). С обзиром да је у контролној групи и групи мршавих било мање дечака у односу на девојчице, резултате о већој заступљености гојазности међу дечацима треба потврдити већим студијама. Имајући у виду да се ради о студији пресека очигледно је да се у периоду сповођења студије код ендокринолога због гојазности јавило више дечака него девојчица.

Према пубертетској структури испитаника 18 деце је било у препубертету (Т1) а 70 деце је било у пубертету (Т2-Т5). У групи гојазних највише деце је био у пубертету (83,33%), док је у групи мршавих било највише препубертетске деце (36,0%) (Графикон 4), јер се у време извођења ове студије код ендокринолога због гојазности јавило више деце која су у пубертету.

Потенцијални механизми који иницирају пубертет још увек су нејасни, али се сматра да гојазност иницира превремену активацију гонадотропних рилизинг хормона и покреће гонадотропне хормоне (Solorzano и McCartney, 2010). Код гојазних девојчица запажен је ранији улазак у пубертет насупротив гојазним дечацима код којих се запажа псеудохипогенитализам и липомастија. Препубертетни пораст концентрације лептина се сматра окидачем за почетак пубертета код дечака (Rosenbaum и Leibel, 1998).

5.2. Утицај порођајне масе на гојазност у детињству и одраслом добу

Бројне студије бавиле су се истраживањем повезаности мале телесне масе на рођењу (Small for Gestacional Age-SGA), велике телесне масе на рођењу (Large for Gestacional Age-LGA) и гојазности у детињству и одраслом добу.

У овој студији гојазни испитаници су имали статистички значајно већу РТМ у односу на контролну групу и групу мршавих испитаника, такође је РТД била највећа у групи гојазне деце, а у контролној виша у односу на мршаве (Табела 1).

Деца чије су мајке током трудноће имале гестацијски дијабетес, шећерну болест и превелику телесну масу током трудноће под великим су ризиком да развију гојазност у одраслом добу. Највећи део масног ткива развија се током последње четири недеље интраутериног развоја. Гестацијски дијабетес код мајке, мала телесна маса на рођењу, начин исхране новорођенчета, гојазност у детињству, рани скок липида, генетска предиспозиција за гојазност, неправилна исхрана уз мањак физичке активности доводе до појаве гојазности и/или поремећаја гликорегулације (Marković и сар. 2008).

Деца рођена са SGA имају предиспозицију за развој метаболичког синдрома и хроничних болести. Сматра се да је узрок томе нагли пораст телесне масе током детињства. Многобројна истраживања открила су постојање појединих компоненти метаболичког синдрома (хипертензија, дислипидемије, интолеранција глукозе, инсулинска резистенција и шећерна болест тип 2 код одраслих који су рођени са малом телесном масом (Reinehr и сар. 2009).

Потврђено је да деца рођена са SGA склонија развоју хипертензије, исхемијске болести срца и гојазности у одраслом добу. Од укупног броја испитиване деце која су рођена SGA, њих 22% је већ имало хипертензију у узрасту од 15 година (Norman, 2008).

Такође, инсулинска резистенција се може развити код деце која су рођена са малом порођајном масом већ у првој години живота (Hernández и Mericq, 2011).

Деца рођена са мањом телесном масом, због наглог добијања у телесној маси, су предиспонирана за ранији улазак у пубертет, што повећава ризик од инсулинске резистенције и гојазности (Ahmed и сар. 2009).

Велика порођајна маса (HBW) се дефинише као порођајна маса већа од 4000 g. Велика порођајна маса на рођењу утиче на развој детета током читавог живота. Особе рођене са већом порођајном масом имале су већи проценат масноћа у телу (Eyzaguirre и сар. 2012). Наше резултате о повезаности велике порођајне тежине и ризика за настанак

гојазности у детињству потврђује кохортна студија (Reilly и сар. 2005) која указује да деца која су имала BMI-SD већи од 2 SD у узрасту од 8 до 18 месеци била склонија развоју гојазности до навршених 7 година него деца која су имала BMI-SD до 2 SD.

Такође, у једној од новијих студија (Robinson и сар. 2015), истраживани су фактори ризика на настанак гојазности у детињству, и то: гојазност мајке у трудноћи, пушење у трудноћи, мањак витамина Д, велика порођајна тежина и краће трајање дојења. Закључци студије указују да постоји четвороструко повећање ризика од настанка прекомерне тежине и гојазности код деце која су имала четири или више фактора ризика у односу на децу која нису имала ниједан. Такође, разлика у количини масног ткива између ових група је 19% код деце узраста 4 године и 47% код деце узраста 6 година.

На основу наших резултата можемо закључити да већа порођајна маса представља могући ризик за развој гојазности током живота.

5.3. Антропометријски параметри међу испитаницима

Антропометријски параметри који указују на гојазност: обим струка, обим кукова, однос струк/кук били су значајно већи у групи гојазних у односу на контролну групу нормално исхрањене деце ($p < 0,001$) и групу мршаве ($p < 0,001$), (Табела 2).

Обим струка је индикатор коморбидитета гојазности и њиме се боље процењује висцерално адипозне ткиво. Овај параметар је добар предиктивни фактор резистенције на инсулин, хипертензије, нивоа холестерола и триглицерида у серуму (Krebs и сар. 2007). Висцерално накупљање масноћа код гојазне деце, превасходно у јетри, представља фактор ризика за инсулинску резистенцију и друге метаболичке компликације гојазности. Метаболички здраве гојазне особе имају другачију дистрибуцију прекомерне телесне масе и према неким подацима 54% мање висцералних депоа масти у односу на друге гојазне (Vuković и Zdravković, 2012).

Taylor и сарадници (2000) сугеришу супериорност мерења обима струка у процени абдоминалне гојазност код деце и адолесцената јер се физичком активношћу смањује обим струка, док ИГМ остаје исти.

Међутим, однос обима струка и обима кукова се тешко интерпретира нарочито код деце. Висок однос OS/OK може бити и последица већег обима струка а малог обима кукова (Ten и Maclaren, 2004).

У нашем истраживању, у целом узорку, у групи гојазне деце тај однос је био од 0,77 до 1,40 што је скоро двоструко више од нађених вредности код мршавих и индикатор је централног типа гојазности, док је та разлика између контролне групе и групе гојазних препубертетских испитаника била без статистичке значајности (Табела 2 и Табела 8). Приликом поређења пубертетских испитаника, пубертетски гојазни испитаници имали су статистички значајно више вредности OS/OK у односу на контролну групу (Табела 15).

Одређивањем ИТМ и упоређивањем са идеалном телесном масом за узраст и пол, утврђено је да гојазна деца имају вишак телесне масе од 10 до 52 kg, што је код неких и до 50% од идеалне телесне масе (Табела 2).

Мерењем телесне висине код деце различитог типа исхрањености утврдили смо да су гојазна деца изразито висока (мин 124,5 cm а мах 185 cm). Телесна висина била је статистички значајно већа у групи гојазне деце у односу на мршаве ($p < 0,01$). Телесна висина деце контролне групе била је већа од висине мршаве деце ($p < 0,05$), (Табела 2).

Може се уочити да гојазна деца имају оптималан раст уз најниже вредност грелина, а највише вредности лептина. Могуће је да гојазна деца имају оптималан раст због адекватне конверзије T4 у T3 која је стимулисана инсулином и лептином. Ова конверзија је доказана код гојазне деце (Saranas и сар. 2007; Zimmermann-Belsing и сар. 2003).

Такође, висок калоријски и протеински унос код гојазне деце обезбеђује доста енергије, што индукује синтезу лептина и конверзију T4 у T3, чиме се додатно може објаснити раст код гојазне деце. Хормон раста стимулише хормонску конверзију. Овај ефекат је израженији код деце која имају већу сензитивност на хормон раста и децу која брже расту. Рецептори за лептин пронађени су у штитној жлезди (Guillaume и Bjorntorp, 1996). Лептин, хормон раста, инсулин и тироидни хормони делују синергистички и узрок су стимулације раста код деце са егзогеном гојазношћу (Guillaume и Bjorntorp, 1996; Campfield и сар. 1996; Trautmann, 1998).

Пубертет је комплексан процес током којег деца развијају секундарне сексуалне карактеристике и репродуктивну способност. Природна иницијација пубертета је централног порекла током које долази до повећања GnRH и секреције гонадотропних хормона. Један од услова за централну иницијацију пубертета је адекватна исхрањеност детета (Solorzano и McCartney, 2010). Вишак масног ткива може иницирати отпочињање пубертета и утицати на хормонске промене током пубертета. Ове промене нису увек без последица. Ранији пубертет код девојчица, који настаје као последица

гојазности, повећава ризик од психолошких проблема, ризичног понашања и карцинома дојке (Golub и сар. 2008). Гојазност у пубертету је узрок полицистичних оваријума у адолесценцији (Franks, 2008).

Хормон раста и IGF-1 се значајно повећавају током пубертета и заједно са полним хормонима одговорни су за раст током пубертета. Секреција хормона раста и вредности IGF-1 позитивно корелишу са полним хормонима током пубертета код оба пола (Coutant и сар. 2004).

Низак раст код неке гојазне деце повезује се са вишком кортизола. Углавном, гојазна деца имају нормалан или висок раст за узраст и генетску предиспозицију (Reiter и Rosenfeld, 2003). Повећање телесне масе повезано је са убрзаним растом. Деца са већом телесном масом имају тенденцију ка бржем сазревању кости током раног пубертета, што је последица пораста GH, IGF-1 и естрогена. Упркос убрзаном коштаном сазревању ова деца достигну очекивању телесну висину (Shalitin и Phillip, 2003). Гојазност у детињству је повезана са убрзаним линеарним растом. Вредности GH код гојазне деце су смањене, док су вредности IGF-1, GH везујућег протеина повећане. Ова открића показују да је код гојазне деце повећана синтеза IGF-1 и број GH рецептора. Код гојазне деце са постојањем инсулинске резистенције вредности IGFBP-1 и 2 могу бити смањене, што доводи до веће биорасположивости IGF-1 (Ballerini и сар. 2004).

5.4. Лептин, грелин и њихови изведени параметри код испитаника у односу на ITM-SD и пубертетски статус

5.4.1. Лептин

Савремене студије гојазности указују да она представља мултифакторијални проблем, који би могао бити последица дисрегулације ендокрине функције масног ткива и његове комуникације са хипоталамусом. Одувек је било нејасно како масно ткиво комуницира са мозгом. Сада је јасно да се та комуникација остварује преко лептина (Guillaume и Bjorntorp, 1996; Sperhoff и сар. 1999).

Концентрације лептина су у корелацији са количином енергије складиштене као масно ткиво, и гојазне особе имају већи ниво лептина од мршавих особа (Campfield и сар. 1996; Trautmann, 1998; Guillaume и Bjorntorp, 1996). Наша студија потврђује да је

концентрација лептина највиша у групи гојазне деце у односу на контролну и мршаве (Графикон 5). Такође наши резултати показују да је однос лептин/ТМ био најнижи код мршавих код којих су уједно и вредности лептина биле најниже као и телесна маса, док је овај однос био највиши у групи гојазних код којих су и вредности лептина биле највише као и телесна маса (Графикон 7). Однос лептин/ТМ је био статистички значајно виши у гојазних и контролној групи у поређењу са мршавима (Графикон 7). Ово указује да ниво лептина директно зависи од телесне масе. Позитивна је и линеарна корелација између концентрације лептина и TV, ТМ, ITM-SD, OS и ОК и OS/ОК у испитиваном узорку (Графикон 11, Графикон 13 и Графикон 15).

Показали смо да су вредности лептина биле највише у групи гојазних уз истовремено најниже вредности грелина што се може сматрати адаптацијом организма на позитиван енергетски биланс. Деца са највишим ITM имају највише масног ткива, тиме и највиши однос лептин/ТМ, како је и показано. У исто време однос лептин/грелин је био највиши у групи гојазних (Графикон 9) статистички значајно у односу на мршаве и контролну групу, такође однос лептин/грелин је статистички значајно виши у контролној групи у односу на мршаве. Ово је значајно за одржавање здравог баланса између ова два хормона.

Бројне студије су потврдиле да повећање експресије об гена у адипоцитима (које доводи до повећања iRNK лептина) значајно повећава концентрацију лептина у серуму. Експресија об гена у масном ткиву зависи од уноса хране, врсте хране, телесне масе, инсулинемије, сензитивности ткива на инсулин, симпатичке активности и кортикостероида. Код гојазних особа вредности лептина у серуму су више, а код мршавих ниже (Ahima, 2008; Falorni и сар. 1997).

Резултати појединих студија показују да инсулин регулише експресију гена лептина. У *in vitro* условима у култури адипоцита, инсулин стимулише експресију гена лептина, повећава концентрацију iRNK лептина и секрецију лептина. Резултати студија показали су да испитаници са хиперинсулинемијом имају више концентрације лептина у серуму (Boden и сар. 1997).

Рецептори за лептин у хепатоцитима омогућавају лептину да модулише неколико процеса који се обављају посредством инсулина. Лептин антагонизује сигнализацију која се обавља посредством инсулина смањујући експресију глукокиназа, што резултује повећањем глуконеогенезе и смањењем гликолизе (Cohen и сар. 1996).

Хиперлептинемија доприноси настанку резистенције јетре на дејство инсулина. Неке студије су потврдиле да лептин може да модулише дејство инсулина на адипоците (у синтези липида) и мишићне ћелије (у преузимању глукозе).

Рецептори за лептин налазе се и на површини инсулин-синтетишућих β ћелија панкреаса међајући пермеабилност мембране ових ћелија. Лептин може да утиче на синтезу инсулина делујући на процес транскрипције. Својим деловањем на β ћелије лептин може смањити за 50% концентрацију iRNK препроинсулина у овим ћелијама (Mohamed и сар. 2014).

Наше резултате потврђују истраживање (Yamamoto и сар. 2009) које показује да концентрација лептина у серуму зависи од телесне масе и количине масног ткива у организму. Лептин позитивно корелише са индексом телесне масе, обимом струка, односом обим струк/кук, процентом телесних масноћа у телу, дебљином кожних набора, липидним параметрима (триглицериди, укупни холестерол, LDL холестерол). Најважнији предиктори серумских вредности лептина код дечака били су обим струка и концентрација триглицерида у серуму, док су код девојчица најважнији предиктори обим струка и укупна количина масти у организму (Dubey и сар. 2007).

Резултати студије (Sarganas и сар. 2007) показују да је лептинска резистенција чешћа него недостатак лептина. Нивои лептина и NPY показују инверзне вредности у централној и периферној гојазности. У овој студији, пружају се докази да гојазност представља болест са неуроендокрином дисфункцијом и високим односом лептин/NPY, који се може употребити као маркер за централну гојазност.

Запажено је да се вредности лептина мењају у серуму током пубертета и да зависе од пубертетског статуса. У поређењу наших препубертетских испитаника гојазне и контролне групе, вредности лептина, лептин/ТМ и лептина/грелин веће су у у групи гојазних него у контролној али не и статистички значајно (Табела 9), док се та иста поређења код пубертетских испитаника статистички значајно разликују (Табела 16). Препубертетске вредности лептина се не разликују значајно код дечака и девојчица. Истраживања показују (Ahmed и сар. 1999; Blum и сар. 1997) да су ове промене у концентрацији лептина израженије код девојчица него код дечака. Сматра се да девојчице добијају на телесној маси повећавањем масних депоа, док дечаки добијају у телесној маси повећавањем немасних депоа (повећањем мишићне масе). Такође један од разлога сексуалног диморфизма у концентрацији лептина у серуму је и различита дистрибуција телесних масноћа у организму између мушкараца и жена. Код жена је веће таложње масти субкутано, док је код мушкараца то висцерално. Експресија об

гена је много већа у субкутаном масном ткиву у односу на висцерално масно ткиво (Linder и сар. 2004).

Истраживање (McConway и сар. 2000) показује да жене имају веће вредности лептина, али ниже вредности рецептора за лептин у односу на мушкарце, што може бити један од разлога већих концентрација лептина у серуму жена.

Полни хормони, тестостерон и естроген, имају супротан ефекат на синтезу лептина у адипоцитима. Тестостерон редукује синтезу лептина, док је естроген повећава (Bell и Considine, 2006).

Током пубертетског развоја са повећањем ИТМ повећавају се и концентрације лептина код девојчица, док код дечака пораст ИТМ не прати пораст лептина већ долази до пада у Tanner 3 фази. Код девојчица се јавља снажна веза између ИТМ и концентрације лептина током свих 5 фаза по Tanner-у, док код дечака однос ИТМ и лептина је био идентичан у Tanner 1 и 2 док је у Tanner 3,4,5, током којих је дошло до повећања ИТМ, дошло до опадања концентрације лептина (Blum и сар. 1997).

Утицај сексуалног диморфизма на концентрацију лептина забележен је код деце нормалне исхрањености, међутим резултати појединих истраживања показују да код гојазних адолесцената различитих полова не постоји статистички значајна разлика и да постоји различита експресија гена код гојазних (Stylianou и сар. 2007).

5.4.2. Грелин

Студије које испитују концентрације грелина су ретке. У Србији, ово је прва студија која испитује утицај грелина на тип исхрањености деце и адолесцената.

Грелин има утицај на метаболизам глукозе и инсулина, адипогенезу и инфламаторне процесе у експерименталним студијама (Cowley и сар. 2003). Модулаторни ефекат обе форме грелина, ацил грелина и дес-ацил грелина на адипогенезу је доказан студијама које су испитивале дејство грелина на адипогенезу у костима пацова (Thomson и сар. 2004; Muccioli и сар. 2004). Код људи, концентрација грелина прогресивно опада током детињства и адолесценције, као и током пубертета. Код адолесцената, слично као код одраслих, концентрације грелина негативно корелишу са ИТМ и са инсулинемијом (Chanoin, 2014).

Грелин као метаболички активан хормон интерреагује са осталим хормонима (инсулином, лептином, адипонектином, резистиним, кортизолом, полним хормонима и др.) у циљу одржавања хомеостазе.

Наши добијени резултати апсолутних вредности у испитиваним групама поређењем нису имали статистичку значајност. Међутим, када смо поредили однос грелина са ТМ, добили смо статистичку значајност за групу мршавих (Графикон 8). Такође, пронашли смо да је однос грелин/лептин инверзан односу лептин/грелин у различитим типовима исхрањености (Графикон 9 и Графикон 10). Код три испитаника у групи гојазних, регистровали смо екстремно велике вредности грелина које могу објаснити њихов необуздани апетит.

Резултати ове студије су показали да је вредност односа грелин/ТМ био највећи у групи мршаве деце са статистички значајном разликом у односу на контролну групу и групу гојазне деце (Графикон 8). Вредност овог односа у контролној групи је статистички значајно виши у поређењу са групом гојазних (Графикон 8). Вредности грелина су биле највише у групи мршаве деце уз истовремено најниже вредности ТМ, што указује да концентрација грелина зависи од стања ситости и глади, али и од ТМ.

Анализом односа грелин/лептин добили смо следеће резултате: овај однос је био највећи у групи мршаве деце статистички значајно у поређењу са контролном групом и групом гојазне деце; однос грелин/лептин у контролној групи је био статистички значајно већи него у групи гојазне деце (Графикон 10). Вредности грелина су биле највише у групи мршаве деце, уз истовремено најниже вредности лептина што представља њихову адаптацију на негативан енергетски баланс (Графикон 5 и Графикон 6). Однос грелин/лептин јасно идентификује мршаву децу и може бити коришћен као додатни индикатор потхрањености уз већ познате индикаторе, ТМ и ИТМ.

Линеарном корелацијом грелина са TV, ТМ, ИТМ-SD, OS и ОК добили смо да грелин негативно, статистички средњим интензитетом корелише са OS, а малим интензитетом са ТМ и OS (Графикон 12 и Графикон 14).

И студија коју су спровели Otto и сарадници (2001) потврђује да су вредности грелина у серуму високе код мршавих особа, а ниске код гојазних. Грелин је код гојазних адолесцената (са и без инсулинске резистенције) нижи у односу на нормално исхрањене. Код гојазних адолесцената који су развили инсулинску резистенцију вредности грелина су сигнификантно ниже у односу на гојазне адолесценте без инсулинске резистенције. Грелин негативно корелише са повишеном телесном масом, хиперинсулинемијом, инсулинском резистенцијом, као и метаболичким синдромом. У мултиплој регресионој анализи вредности лептина су независно повезане само са ИТМ,

док је грелин независно повезан само са ИТМ и вредностима инсулина у серуму (Stylianou и сар. 2007).

Једно од могућих објашњења је да је хиперинсулинемија инхибитор секреције грелина, мада овај механизам није у потпуности разјашњен (Obici и сар. 2000). Adegate и Ponery (2002) у својим истраживањима су доказали да грелин стимулише излучивање инсулина из панкреаса код нормалних и дијабетичних пацова, док је (Egido и сар. 2002) у свом истраживању доказао да постоји инхибиторни ефекат грелина на секрецију инсулина и соматостатина. Ердман је са својим сарадницима закључио да људи са високим вредностима ИТМ имају хиперинсулинемију која инхибиторно делује на ослобађање грелина, док су код умереног повећања ИТМ високе концентрације лептина одговорне за инхибицију секреције грелина (Erdmann и сар. 2004).

Такође, пад концентрације грелина у плазми може бити одраз смањене синтезе грелина у желуцу која се одиграва посредством лептина (Lippl и сар. 2005). Лептин доводи до осећаја ситости што индукује супресију гастричних орексигених сигнала и ремети могући повратни механизам за промену вредности концентрације грелина код мршавих пацова (Barazzoni и сар. 2003).

Mohamed и сарадници (2014), закључили су да гојазни адолесценти и адолесценти са метаболичким синдромом имају више вредности глукозе у крви, хиперинсулинемију, инсулинску резистенцију и смањене серумске вредности грелина у односу на контролну групу. Грелин значајно негативно корелише са серумским вредностима триглицерида, укупног холестерола, LDL холестерола и ИТМ а значајно позитивно корелише са HDL холестеролом (Hirose и сар. 2001).

Ниво грелина варира од фетусног периода, па све до раног одраслог доба. Највеће вредности грелина су откривене током раног постнаталног периода када се догађају битне промене у вези са растом (који се одиграва под дејством хормона раста) и уносом хране (које је у вези са вредностима грелина у серуму). Препубертетска деца имају веће вредности грелина од пубертетске деце (Soriano-Guillén и сар. 2004).

Подаци о повезаности пола и концентрације грелина у серуму су веома контрадикторни. У неким истраживањима нису пронађене разлике у зависности од пола (Bellone и сар. 2002), док су друга истраживања потврдила постојање повезаности између концентрација грелина и пола, али само код нормално исхрањених појединаца. Код гојазних није било разлике у концентрацији грелина у односу на пол (Makovey и сар. 2007). Код пацијената са ендокрином дисфункцијом полних хормона вредности грелина се разликују у односу на здраве испитанике. Код мушкараца са

хипогонадизмом супституциона терапија тестостероном доводи до значајног пада плазматских вредности грелина (Pagotto и сар. 2003). Код жена са синдромом полицистичних јајника високе вредности андрогена повезане су са поремећајима андростенедиона, при чему се вредности грелина смањују (Gambineri и сар. 2003). Запажено је значајно смањење плазматских вредности грелина код гравидних жена, што указује да повећање вредности естрогена директно доводи до смањења експресије гена за грелин (Makino и сар. 2002). Све ове чињенице наводе нас на закључак да повећана секреција полних хормона у пубертету може изменити секрецију грелина. Вредности грелина се смањују са годинама посебно кроз пубертет (Whatmore и сар. 2003).

Lebenthal и сарадници (2006) су дошли до закључка да краткорочна администрација тестостерона изазива пад грелина у серуму, док утицај естрогена на концентрацију грелина није потврђен. Једно од прихватљивих објашњења је да су концентрације грелина мање сензитивне на промене нивоа естрогена.

На анималном моделу после овариектомије број ћелија грелина, iRNK грелина и концентрација грелина у серуму су се значајно повећале, јер грелинске ћелије експримирају рецептор за естроген α . Ови резултати показују да естроген учествује у регулацији експресије гена за грелин (Matsubara и сар. 2004).

Студија (Arrigo и сар. 2012) показала је да је губитак тежине код препубертетске деце повезан са значајном променом у концентрацијама лептина, грелина и обестатина. Закључак студије указује да су вредности ових хормона блиско повезане са гојазношћу у детињству и могу бити последица али не и узрок промена у тежини.

У истраживању Whatmore и сарадници (2003), препубертетска деца су имала веће вредности грелина у односу на пубертетску децу са значајном негативном корелацијом између грелина и узраста и пубертетског статуса. Пад концентрације грелина у серуму са напредовањем пубертетског стадијума био је знатно израженији код дечака у односу на девојчице. Грелин је негативно корелисао са ITM-SD, TM-SD, али не и са TV-SD.

Ове наведене студије су у складу са нашим резултатима поређења препубертетских и пубертетских гојазних испитаника и контроле, који показују да су код препубертетских испитаника вредности грелина, грелин/ТМ и однос грелин/лептин веће у контролној групи али статистички значајно само однос грелин/ТМ (Табела 9). Вредност грелина већа је у контролној групи пубертетских испитаника, статистички значајно су веће вредности грелин/ТМ као и однос грелин/лептин (Табела 16).

Tschöp и сарадници (2001) проучавали су гојазност код Пима Индијанаца. Вредности грелина у серуму биле су ниже за 27% код гојазних белаца у односу на мршаве белце, док су код гојазних Пима Индијанаца вредности грелина биле 33% ниже у односу на гојазне белце. Мршави Пима Индијанци имали су нижи грелин за 38% у поређењу са мршавим белцима. Ниске вредности грелина су последица повишених вредности лептина и инсулина. Грелин негативно корелише са лептином и инсулином. Смањене концентрације грелина представљају физиолошку адаптацију на позитиван енергетски биланс који је присутан код гојазних. Смањена концентрација грелина код гојазних може бити у вези са смањеном секрецијом хормона раста који се може срести код гојазних.

Проспективне студије током мршављења или дебљања неопходне су за додатно појашњење улоге грелина у патогенези гојазности код људи.

5.5. Параметри тироидне функције испитника у односу на ITM-SD и пубертетски статус

Процеси раста и развоја су уско повезани са тироидним хормонима, превасходно са TSH и T4 (Reinehr, 2010).

Вредности тироидних хормона и TSH могу варирати у зависности од стања исхрањености. Резултати истраживања су показали да концентрације ових хормона могу бити нормалне, повишене или чак снижене код гојазних у поређењу са нормално исхрањеним испитаницима (Ghergherehchi и Nazhir, 2015). Међутим серумске концентрације тироидних хормона не зависе од уноса хране и стреса.

У овом истраживању вредности TSH су биле сигнификанто веће код гојазних испитаника у односу на контролну групу ($p < 0,001$) и мршаве испитанике ($p < 0,001$), што представља адаптивни механизам који убрзава метаболизам и тиме спречава додавање у телесној маси (Графикон 21). Није било статистички значајне разлике вредности T3, T4, fT3, fT4 хормона између испитаника различите исхрањености (Графикон 17, Графикон 18, Графикон 19, Графикон 20) Вредности fT3 су биле најниже код гојазне деце, што сведочи о смањеној потрошњи енергије гојазних упливисаној од нивоа активне фракције тироидних хормона, док су вредности fT4 биле сличне код свих испитаника различитог типа исхрањености (Графикон 19 и Графикон 20).

Код препубертетских испитаника једина статистички значајна сигнификантност међу параметрима тироидне функције постојала је између вредности TSH код гојазних ($p < 0,05$) и контролне групе (Табела 10).

Тачан разлог повећања TSH код гојазних људи није познат. Постоје претпоставке да лептин утиче на активност про-хормон конвертазе 1/3 у хипоталамусу тако што мења њихову активност. Про-хормон конвертазе су неопходне за матурацију пептидних хормона, првенствено про-тиротропин рилизинг хормона и про-опио-меланокортина. Обзиром да лептин може да модулише експресију про-хормон конвертаза он може утицати и на концентрацију ових хормона (Nilni, 2007).

Код пубертетских испитаника су се такође разликовале само вредности TSH међу гојазним ($p < 0,001$) и нормално исхрањеним испитаницима (Табела 17).

Solanki и сарадници (2013) доказали су постојање позитивне корелације између ITM, TSH и T4, али нису доказали постојање сигнификантне корелације између ITM, fT3 и fT4.

Stichel и сарадници (2000), су испитивањем тироидне функције код гојазне деце и адолесцената доказали постојање повишених вредности TSH и T3 у односу на контролну групу, док се вредности T4 хормона нису разликовале. Ове повишене вредности хормона биле су у нормалним границама и нису захтевале никакву терапију.

И резултати многих других истраживања показују повишене вредности TSH и благо повишених T4 или T3 код гојазне деце и адолесцената (Pacífico и сар. 2012).

Margas и сарадници (2010) доказали су постојање корелације између серумских вредности TSH и fT3 и ITM. Учесталост абнормалног налаза тироидних хормона у серуму није била повезана са полом и пубертетским статусом.

Постоје хипотезе које сугеришу да су повишене вредности TSH у серуму у детињству адаптивни механизам који убрзава метаболизам и тиме покушава да смањи додавање у телесној маси и спречава поремећај метаболизма глукозе и липида (Pacífico и сар. 2012).

5.6. Серумске вредности C реактивног протеина код испитаника у односу на ITM-SD и пубертетски статус

C реактивни протеин (CRP) је реактант акутне фазе и маркер системске инфламације. Вредности CRP се повећавају због старења организма, повећања индекса

телесне масе, повећања вредности триглицерида и холестерола, употребе цигарета, хипертензије. Губитком килограма у телесној маси смањује се инсулинска резистенција и вредности CRP се смањују (Hiura и сар. 2003; Soriano-Guillén и сар. 2008).

Резултати ове дисертације потврђују да су вредности CRP сигнификантно повишене код гојазних испитаника у односу на контролну групу ($p < 0,05$) и мршаве испитанике ($p < 0,05$) (Табела 4). У групи препубертетских испитаника вредности CRP су биле веће у групи гојазних, али без статистички значајне разлике (Табела 11). Узрок томе је, највероватније, мали број препубертетских испитаника у контролној групи. У групи пубертетских испитаника CRP је био значајно већи код гојазних испитаника у односу на контролну групу ($p < 0,05$) (Табела 18).

Пораст CRP код гојазних се јавља као одговор на повећану синтезу цитокина који су пореклом из масног ткива. Резултати истраживања (Oliveira и сар. 2008a, Oliveira и сар. 2008b) показали су да повећане вредности CRP код гојазне деце и адолесцената указују на рани стадијум постојања инфламације у односу на нормално исхрањену децу и адолесценте. Деца са метаболичким синдромом имала су повишене вредности CRP у односу на гојазне без метаболичког синдрома. Разлике у вредностима CRP нису корелисале са полом и пубертетским статусом. Интеракција CRP са триглицеридима и холестеролом посредована је многобројним цитокинима из масног ткива. Повишен CRP код деце повезан је и са абдоминалном гојазношћу.

Важан маркер атеросклерозе, тј. кардиоваскуларног ризика и шећерне болести код одраслих је CRP. Ради се о веома сензитивном предиктору будућег ризика за коронарну болест и мождани удар (Hiura и сар. 2003). Oliveira и сарадници (2008a) доказали су да вредности CRP сигнификантно корелишу са повећаном инсулинском резистенцијом, обимом струка, индексом телесне масе, крвним притиском, триглицеридима и смањеним HDL холестеролом.

Одсуство утицаја узраста и стадијума пубертетског развоја (по Tanner-у) на вредности CRP указује на значај овог параметра као метаболичког ризик маркера у детињству и адолесценцији (Oliveira и сар. 2008a).

5.7. Ниво гликемије и НОМА-IR код испитаника у односу на ITM-SD и пубертетски статус

Повишене вредности глукозе су рани знак метаболичке дисфункције код гојазне деце. У овој студији, вредности гликемије су биле највише у групи гојазних ($5,50 \pm 0,49$ mmol/L) и то значајно веће у односу на мршаве ($p < 0,001$) и контролну ($p < 0,001$) групу (Табела 4). Међу препубертетским испитаницима није било значајне разлике у вредности гликемије између група (Табела 11). Међу пубертетским испитаницима гликемија је била статистички значајно већа код гојазне деце ($p < 0,001$) у односу на контролну групу (Табела 18).

У складу са овим резултатима је истраживање Mohamed и сарадника (2014) које показује да су вредности гликемије, постпрандијалне гликемије и гликозилираног хемоглобина (HbA1c) биле значајно веће у групи гојазних и групи са метаболичким синдромом у односу на контролну групу.

Гојазност је најчешћи узрок метаболичког синдрома код деце и адолесцената и најчешће је удружена са инсулинском резистенцијом, хипертензијом, дислипидемијама и дијабетесом типа 2 (Weiss и сар. 2004). Инсулинска резистенција представља стање у коме је нарушена способност инсулина да омогући адекватно искоришћавање глукозе у ћелијама, посебно у јетри.

Ово се може објаснити тиме да гојазност повећава ризик за развој инсулинске резистенције и смањује осетљивост периферних ткива на инсулин. Код гојазне деце масно ткиво ослобађа повећане количине неестерификованих масних киселина, глицерол, хормоне, проинфламаторне цитокине и друге факторе који доводе до настанка инсулинске резистенције. Стање у коме је инсулинска резистенција удружена са дисфункцијом β ћелија панкреаса резултује хипергликемијом и појавом дијабетеса типа 2 (Kahn и сар. 2006).

Према истраживању Valerio и сарадници (2006) инсулинска резистенција се јавила код 40,8% гојазне деце и 41,2% гојазних адолесцената, 4% је имало интолеранцију глукозе. Међу гојазном децом са интолеранцијом глукозе у већини су биле девојчице, док је код адолесцената заступљеност по полу била иста. Код деце са поремећеном толеранцијом глукозе ITM је био већи у односу на децу са нормалном толеранцијом глукозе.

Наши испитаници различитог типа исхрањености имају следеће резултате: вредности НОМА-IR индекса биле су највеће у групи гојазних, статистички значајно веће него у групи мршавих ($p < 0,001$), што потврђује налазе поменутих студија (Табела 4). Вредности НОМА-IR биле су статистички значајно веће у групи гојазних и контролној групи ($p < 0,001$) у односу на групу мршавих (Табела 4). Код препубертетских испитаника није било статистички значајне разлике у вредностима НОМА-IR код испитаника различите исхрањености (Табела 11) као ни код пубертетских испитаника (Табела 18).

Вредности НОМА-IR испод 2 су нормалне вредности, вредности између 2,0 и 2,2 су гранично нормалне вредности, вредности између 2,2 и 3,0 показују умерену инсулинску резистенцију, док вредности преко 3 указују на озбиљну инсулинску резистенцију. Резултати ове студије показују да је инсулинска резистенција била највећа у групи гојазне деце (3,12), најнижа код мршавих (1,1) док је у контролној групи нормална (2,2).

Запажено је да током пубертета долази до промена у инсулинској резистенцији. Тако девојчице у Tanner 3 фази и дечаци у Tanner 2 фази имају мање масног ткива од девојчица у Tanner 2 фази и дечака у Tanner 3 фази. Инсулинска резистенција је значајно нижа у Tanner 3 фази у односу на остале фазе током пубертетског развоја. Најбољи предиктор инсулинске сензитивности био је ИТМ. Инсулинска сензитивност зависила је од ИТМ, пола и Tanner фазе. Инсулинска сензитивност се смањује са повећањем ИТМ и код девојчица је најмања у Tanner 3 фази. Код дечака инсулинска сензитивност зависи од укупних масти у организму и Tanner фазе. Ни тестостерон ни естрадиол нису у великој мери утицали на инсулинску сензитивност, већ она у највећој мери зависи од промене телесног састава (Travers и сар. 1995).

У истраживању (Potau и сар. 1997) вредности гликемије су биле сличне у свим фазама пубертетског развоја, али су се вредности инсулина повећавале у Tanner 2 фази и одржавале се током целог пубертета. Резултати су потврдили да је инсулинска секреција повезана са узрастом код деце.

5.8. Параметри хепатобилијарног система код испитаника у односу на ITM-SD и пубертетски статус

Постојање дислипидемије у гојазности, сем код одраслих, доказано је и код деце и адолесцената. Абнормални "атерогени" липидни профил, који се све чешће среће код гојазне деце и адолесцената, карактерише се повећаним вредностима триглицерида, укупног холестерола и LDL холестерола и смањеним вредностима HDL холестерола (Friedland и сар. 2002; Kit и сар. 2012; Garce`s и сар. 2005).

Резултати које су објавили Freedman и сарадници, показали су да гојазна деца имају веће вредности триглицерида, укупног холестерола и LDL холестерола 2,4-7,1 пута више него деца са нормалном ТМ (Freedman и сар. 1999).

Наши резултати су показали да су гојазни испитаници имали повишене серумске вредности триглицерида у односу на контролу ($p < 0,01$) и мршаве ($p < 0,001$) испитанике (Табела 5). Серумске вредности укупног холестерола и LDL холестерола се нису статистички значајно разликовале између испитиваних група, мада су ове вредности биле највише у гупи гојазних испитаника (Табела 5). Вредности HDL холестерола су биле највише у групи мршавих испитаника ($p < 0,001$) и значајно су се разликовале у односу на гојазне (Табела 5).

Све је више студија које потврђују да је повезаност између гојаности и дислипидемије заправо инсулинска резистенција. Дислипидемија корелише са степеном инсулинске резистенције (Carpio и сар. 1996; Korsten-Reck и сар. 2008).

Највероватнији разлог промена у липидном профилу је инсулинска резистенција. Хиперинсулинемија повећава синтезу липопротеина веома мале густине (VLDL) у јетри што доводи до повећања триглицерида и LDL холестерола у серуму. Изостанак дејства инсулина на хормон сензитивне липазе у периферном ткиву такође резултује повећањем триглицерида и LDL холестерола. Сматра се да је инсулинска резистенција разлог смањења HDL холестерола због дејства на аполипопротеин А1, који чини главну компоненту HDL честица (Steinberger и сар. 2003; Korsten-Reck и сар. 2008). Хиперинсулинемија код деце разлог је промена у оксидацији масних киселина. Поремећени метаболички путеви липида код гојазне деце и адолесцената повећавају нивое аполипопротеина Б, хомоцистеина и CRP што представља велики фактор ризика за коронарну болест крвних судова (Sinha и сар. 2002).

Испитивање јетриних трансминаза AST и ALT показало је да су гојазни испитаници имали повишене вредности ALT у односу на контролну групу ($p < 0,05$) и мршаве ($p < 0,001$) испитанике (Табела 5). Међу препубертетским испитаницима контролне групе и гојазних испитаника није било статистички значајне разлике у вредностима AST и ALT (Табела 12). Међу пубертетским испитаницима постојала је значајна разлика у вредностима AST и ALT код гојазних испитаника ($p < 0,05$) и контролне групе (Табела 19).

У истраживању Di Bonito и сарадника (2009) резултати су показали да се повећане вредности ALT могу јавити код 36% гојазних дечака и 55% гојазних девојчица. Код дечака повишене вредности ALT су позитивно корелисале са триглицеридима, индексом телесне масе, обимом струка, инсулинском резистенцијом и повишеним крвним притиском. Једини независни фактор који је корелисао са ALT био је обим струка. Код девојчица повишен ALT је корелисао позитивно са триглицеридима и инсулинском резистенцијом, а негативно са узрастом и пубертетским развојем.

Корелација ALT са триглицеридима и антропометријским мерама које указују на гојазност може указати да се вредности ALT могу повећати пре испољавања клиничких знакова метаболичког синдрома заједно са осталим чиниоцима.

Marie Lerret и сарадници (2011) у свом истраживању наводе да се повећање вредности AST и ALT код гојазне деце може тумачити као стеатохепатитис који се може развити у склопу метаболичког синдрома.

Вредности билирубина (укупног и директног) се нису статистички значајно разликовале међу испитаницима различите исхрањености (Табела 5). Међу препубертетским испитаницима вредности укупног билирубина биле су статистички значајно веће у контролној групи ($p < 0,001$) у односу на гојазне. С обзиром да је у контролној групи препубертетских испитаника само три детета овај резултат треба проверити у већем узорку. Средња вредност укупног билирубина препубертетске деце је у референтним вредностима и не показује патолошка одступања (Табела 12). Код пубертетских испитаника није било статистички значајне разлике у вредностима билирубина (Табела 19).

5.9. Хематолошки параметри код испитаника у односу на ИТМ-SD и пубертетски статус

Грелин се сматра апетит стимулишућим хормоном. Мишљења су да недовољан унос појединих микронутриената попут гвожђа и витамина Б12, који су одговорни за настанак анемије, може бити повезан са грелином.

Међу нашим испитаницима великих одступања у крвој слици није било. Значајна статистичка разлика постоји у групи мршавих испитаника у вредностима хемоглобина ($p < 0,05$) и хематокрита ($p < 0,01$) у односу на гојазне (Табела 4), Између гојазне и нормално исхрањене деце није било разлике у хематолошким параметрима у зависности од пубертетског статуса (Табела 11, Табела 18).

У истраживању Isguven и сарадника (2007) међу децом са хипохромном анемијом вредности грелина су биле статистички значајно ниже у односу на контролну групу, али није доказана ни једна сигнификантна линеарна повезаност између грелина и хематолошких параметара. Вредности лептина и тироидних хормона се нису разликовале међу децом са анемијом у односу на контролну групу.

Недавне студије показале су да су рецептори за лептин (Ob-R) експримирани у хематопоетским ћелијама и да лептин може имати улогу у пролиферацији и диференцијацији хематопоетских прекурсорских ћелија (Gainsford и сар. 1996). У културама хематопоетских ћелија мишева лептин има улогу медијатора пролиферације мијелоцитне лозе (Umehoto и сар. 1997). До сада, ниједна студија није потврдила пролиферишући ефекат лептина у хуманим ћелијама коштане сржи.

Лептин у високим концентрацијама од 50-100 ng/ml, што одговара концентрацији лептина код гојазних људи, стимулише агрегацију тромбоцита. При нижим концентрацијама, лептин не потенцира агрегацију тромбоцита (Nakata и сар. 1999). Ова сазнања показују да стимулација агрегације тромбоцита од стране лептина у гојазних особа може да буде кључни фактор спреге између гојазности, кардиоваскуларних болести и синдрома X (интолеранција глукозе, инсулинска резистенција, централна гојазност) и шећерне болести тип 2 (Margetic и сар. 2002).

5.10. Вредности електролита код испитаника у односу на ИТМ-SD и пубертетски статус

Међу децом предшколског и школског узраста нездрав начин исхране, који се заснива на превеликом уносу угљених хидрата, масти, незасићених масних киселина, газираних пића, адитива и соли је све учесталији.

Истраживање спроведено међу италијанском децом показало је да је дневни средњи унос натријума међу дечама био 7,4 g, а међу девојчицама 6,7 g тј. 93% дечака и 89% девојчица имало је унос натријума који је већи од препорученог. Средњи дневни унос калијума међу дечама био је 1,53 g, а међу девојчицама 1,40 g што показује да је 96% дечака и 98% девојчица имало нижи унос калијума од препорученог (Campanozzi и сар. 2015).

Узевши у обзир да се ради о електролитима који су битни за мембрански потенцијал и готово све физиолошке процесе у организму баланс ова два елемента, натријума и калијума, је од изузетне важности за хомеостазу организма. Дисбаланс електролита који за собом повлачи и дисбаланс течности у организму може довести до хипертензије.

Наши резултати су показали да нема статистичке разлике између серумских концентрација натријума и калијума међу испитаницима различите исхрањености (Табела 6). Такође није постојала статистичка разлика међу препубертетском (Табела 13) и пубертетском (Табела 20) децом. Средње вредности испитиваних параметара биле су у референтним вредностима. С обзиром да се ради о здравој деци и адолесентима вероватно су механизми хомеостазе очувани и процесима екскреције регулишу одржавање ових вредности у нормалним границама.

5.11. Корелације лептина и грелина са хормонима тироидне жлезде Т3, Т4, fT3, fT4 и TSH у односу на ИТМ-SD

Хормони осе хипоталамус-хипофиза-штитна жлезда су од кључног значаја у одржавању хомеостазе енергије и телесне температуре код сисара. Они стимулишу метаболичке процесе у организму чиме подстичу процесе термогенезе и потрошњу енергије (Silva, 2006; Kim, 2008). Сходно томе, хипертироидна стања праћена су убрзаним метаболизмом, губитком у телесној маси, појачаном термогенезом, док су

хипотиroidна стања повезана са успореним метаболизмом, додавањем у телесној маси и успореном термогенезом.

Активација осе хипоталамус-хипофиза-штитна жлезда повезана је са повећаном потрошњом енергије и губитком у телесној маси.

Лептин је анорексигени хормон масног ткива који поспешује потрошњу енергије, изазива ситост, и поспешује термогенезу, што указује да се ради о хормону који остварује негативни енергетски биланс. Продужено гладовање или недовољан унос хране у дужем временском периоду смањује вредности лептина у серуму и лучење TSH. Администрација лептина у оваквим условима спречава промене у вредностима TSH што указује да лептин регулише секрецију TSH (Popović и Duntas, 2005).

Грелин је хормон који такође учествује у регулацији хомеостазе енергије и регулацији телесне масе. То је орексигени хормон који повећава унос хране и стимулише апетит, изазива гојазност смањењем липидне оксидације и повећањем липидогенезе (Wren и сар. 2001a; Theander-Carrillo и сар. 2006). Грелин смањује термогенезу и потрошњу енергије и подстиче позитиван енергетски биланс (Marzullo и сар. 2004; St-Pierre и сар. 2004).

Администрација грелина код пацова смањује активност НРТ осе. Након администрације грелина TSH синтетишуће ћелије су се смањиле, а и ниво TSH у циркулацији је био нижи (Sosić-Jurjević и сар. 2009). Код људи овакви ефекти грелина нису доказани (Такава и сар. 2000). У тироидној жлезди људи откривена су грелин везујућа места која се вероватно разликују од GHS-R (Volante и сар. 2003). Новија истраживања (Kluge и сар. 2010) показују да грелин остварује своје дејство на НРТ осу код људи делујући на штитну жлезду, што за последицу има повећање вредности fT4. Позитивном повратном спрегом, због повећања fT4, долази до пада вредности TSH.

Постоји неколико хипотеза о супресивном утицају грелина на TSH. Неурони хипоталамуса који посредују у орексигеним активностима грелина имају утицај и на активност TRH неурона. Неурони који стимулишу орексигени ефекат грелина садрже орексигене пептиде NPY и AgRP и смањују активност TRH неурона (Chen и сар. 2004; Fekete и сар. 2006).

Грелин вероватно инхибира неуроне који садрже анорексигене пептиде α -MSH и CART који повећавају активност TRH неурона (Fekete и сар. 2006). Централно ињектирање грелина у ЦНС доводи до супресије TSH код пацова. Супресија TSH повезана је са значајним смањењем T4 (Sosić-Jurjević и сар. 2009).

Лептин има антагонизујући ефекат у односу на грелин, смањује апетит и повећава лучење TSH, инхибира NPY и AgRP неуроне, стимулише α -MSH и CART неуроне. Он сигнализира нутритивни статус хипоталамусу. Администрација лептина током гладовања спречава супресију HPT осе (Ahima и сар. 1996; Légrádi и сар. 1997).

Аксонски завршеци α -MSH и AgRP неурона налазе се веома близу поред тела и дендрита TRH неурона који су смештени у PVN хипоталамуса. Ово указује да су TRH неурони под дуалном регулацијом AgRP и α -MSH. Систем меланокортина је основни медијатор лептина који преноси информације хипоталамусу о стању исхрањености, некуплованом UCP-1 протеину у мрком масном ткиву и гонадалној функцији (Fekete и сар. 2000; Seeley и сар. 1997).

Експресија proTRH iRNK у PVN је променљива и у зависности је од метаболичког стања организма (Légrádi и сар. 1997). Про TRH неурони су густо инервисани како са α -MSH тако и са AgRP неуронским пројекцијама из аркуатног једра (Légrádi и сар. 1999).

Корелације лептина и грелина са хормонима тироидне жлезде у целом узорку испитаника су безначајне, изузев са TSH. Утврђене су статистички значајне корелације и то позитивна, лептина и TSH ($p < 0,05$), а негативна грелина и TSH ($p < 0,05$) (Табела 3). Негативна слаба корелација између грелина и TSH као и грелина и Т3 сугерише постојање супресије тироидне осовине у гладовању. У начелу, корелације лептина и грелина са хормонима тироидне жлезде у формираним групама понаособ не корелишу статистички значајно. Иако су неке од корелација средњег интензитета, због мале група те корелације нису и статистички значајне. Једине статистички значајне корелације утврђене су код мршавих испитаника и то негативне корелације средњег интензитета лептина и TSH, и грелина и Т3 ($p < 0,05$). Вредности TSH су биле највише у групи гојазне деце и позитивно су корелисале са нивоом лептина из чега закључујемо да лептин утиче на елевацију TSH, највероватније преко регулације сензитивних рецептора за извршне тироидне хормоне.

Тиреостимулишући хормон позитивно корелише са ТМ и лептином. Грелин има позитиван ефекат на HPT осу, супротно од лептина, тако да су ови резултати у складу са резултатима других истраживања (Ikezaki и сар. 2002).

6. ЗАКЉУЧАК

Два кључна хормона која регулишу апетит и потрошњу енергије; грелин из стомака и лептин продукт масног ткива, испитивани су у овој студији код гојазне, нормално исхрањене и мршаве деце и адолесцената. Нађене су значајне разлике у овим орекситропним хормонима и грелин/лептин, као и лептин/грелин профилу у различитим типовима исхрањености.

- Вредности лептина су биле највише у групи гојазне деце у поређењу са нивоима код нормално исхрањене и мршаве деце.
- Нивои лептина позитивно су корелисали са ауксолошким параметрима испитаника, ТМ, ИТМ, вишком ТМ и TV.
- Однос лептин/ТМ био је значајно већи у групи гојазне деце и контролној групи у односу на мршаву децу.
- Вредности грелина су биле највише у групи мршаве деце, а најниже у групи гојазне деце.
- Однос грелин/ТМ је био највиши код мршаве деце а најнижи у групи гојазне деце, док је однос грелин/лептин показивао највише вредности у групи мршаве деце.
- Однос лептин/грелин је био највиши у групи гојазне деце.
- Односи грелин/лептин и лептин/грелин показали су инверзне вредности у гојазних и потхрањених што указује на значај успостављања одређеног здравог баланса између ова два орекситропна сигнална протеина.
- Вредности fT3 су биле најниже код гојазне деце, што сведочи о смањеној потрошњи енергије гојазних, упливисној од нивоа активне фракције тироидних хормона, док су вредности fT4 биле сличне код свих испитаника различите исхрањености.
- Вредности TSH су биле највише у групи гојазне деце и позитивно су корелисале са нивоом лептина из чега закључујемо да лептин утиче на елевацију TSH, највероватније преко регулације сензитивности рецептора за

извршне тироидне хормоне.

- Негативна, слаба корелација између грелина и TSH, као и грелина и T3 сугерише постојање супресије тироидне осовине у гладовању.

Супримирани нивои грелина у нашој групи гојазне деце и вишеструко увећани у потхрањених говоре у прилог значајног утицаја овог хормона у адаптацији на услове прекомерне исхране и гладовања. За нормалну исхрањеност, неопходно је успоставити здраву равнотежу између ова два хормона. У овом комплексном систему регулације који укључује и тироидне хормоне важни су генетски утицаји и фактори средине што захтева додатна истраживања. Ово је прва студија која испитује нивое грелина, лептина и тироидних хормона у различитим типовима исхрањености деце и адолесцената у нашој земљи. Резултати су омогућили боље разумевање орекситропне хормонске регулације у поремећајима као што су гојазност и потхрањеност.

7. ЛІТЕРАТУРА

Adeghate E, Ponery AS. Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *J Neuroendocrinol* 2002; 14: 555-60.

Ahima RS. Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. *J Clin Invest* 2008; 118(7): 2380-3.

Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-2.

Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20(5): 237-42.

Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, Cox L, Drayer N, Perry L, Preece MA, Dunger DB. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 899-905.

Alaska Health Improvement Center. Thyroid Basics - Thyroid Hormones, Thyroid Tests, <http://alaskahealth.info>

Arosio M, Ronchi CL, Gebbia C, Cappiello V, Beck-Peccoz P, Peracchi M. Stimulatory effects of ghrelin on circulating somatostatin and pancreatic polypeptide levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2): 701-4.

Arrigo T, Gitto E, Ferrau V, Munafò C, Alibrandi A, Marseglia GL, Salpietro A, Miraglia Del Giudice M, Leonardi S, Ciprandi G, Salpietro C. Effect of weight reduction on leptin, total ghrelin and obestatin concentrations in prepubertal children. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26(1 Suppl): S95-103.

Ball K, Crawford D. Socioeconomic status and weight change in adults: a review. *Soc Sci Med* 2005; 60(9): 1987-2010.

Ball K, Mishra GD, Crawford D. Social factors and obesity: an investigation of the role of health behaviours. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(3): 394-403.

Ballerini MG, Ropelato MG, Domene HM, Pennisi P, Heinrich JJ, Jasper HG. Differential impact of simple childhood obesity on the components of the growth hormone–insulin-like growth factor (IGF)–IGF binding proteins axis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 749–57.

Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, Shultz JM, Nakaoka R, Morley JE. Triglycerides Induce Leptin Resistance at the Blood-Brain Barrier. *Diabetes* 2004; 53(5): 1253-60.

Banks WA, Burney BO, Robinson SM. Effects of triglycerides, obesity, and starvation on ghrelin transport across the blood-brain barrier. *Peptides* 2008; 29(11): 2061-5.

Barazzoni R, Bosutti A, Stebel M, Cattin MR, Roder E, Visintin L, Cattin L, Biolo G, Zanetti M, Guarnieri G. Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution in liver and skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(1): E228-35.

Barazzoni R, Zanetti M, Stebel M, Biolo G, Cattin L, Guarnieri G. Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during short-term moderate caloric restriction in rats. *Gastroenterology* 2003; 124(5): 1188-92.

Bates SH, Stearns WH, Dundon TA, Schubert M, Tso AWK, Wang Y, Banks AS, Lavery HJ, Haq AK, Flier EM, Neel BG, Schwartz MW, Myers MG. STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature* 2003; 421: 856-9.

Bell LN, Considine RV. Leptin and Obesity. In: VD Castracane, MC Henson (Eds.), *Leptin*. Springer:2006; 32-51.

Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Castellino N, Petri A, Bellone J, Me E, Broglio F, Prodam F, Ghigo E, Bona G. Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(5): 13-5.

Berthoud HS, Münzberg H. The lateral hypothalamus as integrator of metabolic and environmental needs: From electrical self-stimulation to opto-genetics. *Physiol Behav* 2011; 104: 29-39.

Bi S, Scott KA, Hyun J, Ladenheim EE, Moran TH. Running wheel activity prevents hyperphagia and obesity in Otsuka long-evans Tokushima Fatty rats: role of hypothalamic signaling. *Endocrinology* 2005; 146(4): 1676-85.

Biosca M, Rodríguez G, Ventura P, Samper MP, Labayen I, Collado MP, Valle S, Bueno O, Santabábara J, Moreno LA. Central adiposity in children born small and large for gestational age. *Nutr Hosp* 2011; 26(5): 971-6.

Blevins JE, Baskin DG. Hypothalamic-Brainstem Circuits Controlling Eating. *Karger* 2010; 63: 133-40.

Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W. Plasma Leptin Levels in

Healthy Children and Adolescents: Dependence on Body Mass Index, Body Fat Mass, Gender, Pubertal Stage, and Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(9): 2904-10.

Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczyk K, Saeed S, Hamilton-Shield J, Clayton-Smith J, O'Rahilly S, Hurler ME, Farooqi IS. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 2010; 463(7281): 666-70.

Boden G, Chen X, Kolaczynski JW, Polansky M. Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Invest* 1997; 100: 1107-13.

Bowman SA, Gortmaker SL, Ebbeling CB, Pereira MA, Ludwig DS. Effects of fast-food consumption on energy intake and diet quality among children in a national household survey. *Pediatrics* 2004; 113(1 Pt 1): 112-8.

Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E. Leptin and Hypertension in Obesity. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2(2): 163-9.

Broglia F, Gottero C, Prodam F, Destefanis S, Gauna C, Me E, Riganti F, Vivenza D, Rapa A, Martina V, Arvat E, Bona G, van der Lely AJ, Ghigo E. Ghrelin secretion is inhibited by glucose load and insulin-induced hypoglycaemia but unaffected by glucagon and arginine in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61(4): 503-9.

Burguera B, Couce ME, Curran GL, Jensen MD, Lloyd RW, Cleary MP, Poduslo JF. Obesity Is Associated With a Decreased Leptin Transport Across the Blood-Brain Barrier in Rats. *Diabetes* 2000; 49(7): 1219-23.

Butler MG, Bittel DC. Plasma obestatin and ghrelin levels in subjects with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A(5): 415-21.

Campanozzi A, Avallone S, Barbato A, Iacone R, Russo O, De Filippo G, D'Angelo G, Pensabene L, Malamisura B, Cecere G, Micillo M, Francavilla R, Tetro A, Lombardi G, Tonelli L, Castellucci G, Ferraro L, Di Biase R, Lezo A, Salvatore S, Paoletti S, Siani A, Galeone D, Strazzullo P. High sodium and low potassium intake among Italian children: relationship with age, body mass and blood pressure. *PLoS One* 2015; 10(4): e0121183.

Campfield LA, Smith FJ, Burn P. The OB protein (Leptin) pathway-a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm Metab Res* 1996; 28(12): 619-32.

Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84(1): 277-359.

Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, Rife F, Tamborlane WV. Coexistence of severe insulin resistance, and hyperinsulinemia in preadolescent obese children. *Diabetologia* 1996; 39: 1489-97.

Castiglia PT. Protein-energy malnutrition (Kwashiorkor and Marasmus). *J Pediatr Health Care* 1996; 10(1): 28-30

Chambers AP, Woods SC. The role of neuropeptide Y in energy homeostasis. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 209: 23-45.

Chanoin JP. Ghrelin in growth and development. *Horm Res* 2014; 58: 376-81.

Chen CY, Asakawa A, Fujimiya M, Lee SD, Inui A. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev* 2009; 61(4): 430-81.

Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarth DT, Adams JR, Frazier EG, Shen Z, Marsh DJ, Feighner SD, Guan XM, Ye Z, Nargund RP, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, MacNeil DJ, Qian S. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology* 2004; 145(6): 2607-12.

Chen P, Williams SM, Grove KL, Smith MS. Melanocortin 4 receptor-mediated hyperphagia and activation of neuropeptide Y expression in the dorsomedial hypothalamus during lactation. *J Neurosci* 2004; 24(22): 5091-100.

Chiavaroli V, Marcovecchio ML, de Giorgis T, Desses L, Chiarelli F, Mohn A. Progression of Cardio-Metabolic Risk Factors in Subjects Born Small and Large for Gestational Age. *PLoS ONE* 2014; 9(8): e104278.

Chopra IJ, Smith SR. Circulating thyroid hormones and thyrotropin in adult patients with protein-calorie malnutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40(2): 221-7.

Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185-8.

Couce ME, Cottam D, Esplen J, Teijeiro R, Schauer P, Burguera B. Potential role of hypothalamic ghrelin in the pathogenesis of human obesity. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(7): 599-605.

Coutant R, de Casson FB, Rouleau S, Douay O, Mathieu E, Gatelais F, Bouhours-Nouet N, Voinot C, Audran M, Limal JM. Divergent effect of endogenous and exogenous sex steroids on the insulin-like growth factor I response to growth hormone in short normal adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6185-92.

Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Segura LM, Nillni EA, Mendez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL. The

distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003; 37(4): 649-61.

Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, Schwartz MW, Basdevant A, Weigle DS. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med* 2002; 8(7): 643-4.

Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's Actions on the Reproductive Axis: Perspectives and Mechanisms. *Biol Reprod* 1999; 60: 216-22.

Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33 Suppl 1: S60-5.

Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in Human Physiology and Therapeutics. *Front Neuroendocrinol* 2010; 31(3): 377-93.

Dasouki MJ, Youngs EL, Hovanes K. Structural Chromosome Abnormalities Associated with Obesity: Report of Four New subjects and Review of Literature. *Curr Genomics* 2011; 12(3): 190-203.

Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141(11): 4255-61.

de Jesus LA, Carvalho SD, Ribeiro MO, Schneider M, Kim SW, Harney JW, Larsen PR, Bianco AC. The type 2 iodothyronine deiodinase is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue. *J Clin Invest* 2001; 108(9): 1379-85.

Di Bonito P, Sanguigno E, Di Fraia T, Forziato C, Boccia G, Saitta F, Iardino MR, Capaldo B. Association of elevated serum alanine aminotransferase with metabolic factors in obese children: sex-related analysis. *Metabolism* 2009; 58(3): 368-72.

Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, Gaskin FS, Nonaka N, Jaeger LB, Banks WA, Morley JE, Pinto S, Sherwin RS, Xu L, Yamada KA, Sleeman MW, Tschöp MH, Horvath TL. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci* 2006; 9(3): 381-8.

Dietz WH Jr. Childhood obesity: susceptibility, cause, and management. *J Pediatr* 1983; 103(5): 676-86.

Doi A, Shono T, Nishi M, Furuta H, Sasaki H, Nanjo K. IA-2 β , but not IA-2, is induced by ghrelin and inhibits glucose-stimulated insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(4): 885-90.

Dornonville de la Cour C, Lindström E, Norlén P, Håkanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept.* 2004; 120(1-3): 23-32.

Druce MR, Wren AM, Park AJ, Milton JE, Patterson M, Frost G, Ghatei MA, Small C, Bloom SR. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(9): 1130-6.

Dubey S, Kabra M, Bajpai A, Pandey RM, Hasan M, Gautam RK, Menon PS. Serum leptin levels in obese Indian children relation to clinical and biochemical parameters. *Indian Pediatr.* 2007; 44(4): 257-62.

Dyer JS, Rosenfeld CR. Metabolic imprinting by prenatal, perinatal, and postnatal overnutrition: a review. *Semin Reprod Med.* 2011; 29(3): 266-76.

Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet.* 2002; 360(9331): 473-82.

Ebbeling CB, Sinclair KB, Pereira MA, Garcia-Lago E, Feldman HA, Ludwig DS. Compensation for energy intake from fast food among overweight and lean adolescents. *JAMA* 2004; 291(23): 2828-33.

Egido EM, Rondriquez-Gallardo J, Silvestre RA, Marco J. Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. *Eur J Endocrinol* 2002; 146(2): 241-4.

Elbatarny HS, Netherton SJ, Ovens JD, Ferguson AV, Maurice DH. Adiponectin, ghrelin, and leptin differentially influence human platelet and human vascular endothelial cell functions: Implication in obesity-associated cardiovascular diseases. *Eur J Pharmacol* 2007; 558(1-3): 7-13.

Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001; 107(2): 270-3.

Erdmann J, Töpsch R, Lippl F, Gussmann P, Schusdziarra V. Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin, and glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 3048-54.

Ernst MB, Wunderlich CM, Hess S, Paehler M, Mesaros A, Koralov SB, Kleinridders A, Husch A, Münzberg H, Hampel B, Alber J, Kloppenburg P, Brüning JC, Wunderlich FT. Enhanced Stat3 Activation in POMC Neurons Provokes Negative Feedback Inhibition of Leptin and Insulin Signaling in Obesity. *J Neurosci* 2009; 29(37): 11582-93.

Eyzaguirre F, Bancalari R, Román R, Silva R, Youlton R, Urquidi C, García H, Mericq V. Prevalence of components of the metabolic syndrome according to birthweight

among overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25(1-2): 51-6.

Falorni A, Bini V, Molinari D, Papi F, Celi F, Di Stefano G, Berioli MG, Bacosi ML, Contessa G. Leptin serum levels in normal weight and obese children and adolescents: relationship with age, sex, pubertal development, body mass index and insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21(10): 881-90.

Feinle-Bisset C, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR, Horowitz M. Fat digestion is required for suppression of ghrelin and stimulation of peptide YY and pancreatic polypeptide secretion by intraduodenal lipid. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289(6): E948-53.

Fekete C, Lechan RM. Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocr Rev* 2014; 35(2): 159-94.

Fekete C, Légrádi G, Mihály E, Huang QH, Tatro JB, Rand WM, Emerson CH, Lechan RM. alpha-Melanocyte-stimulating hormone is contained in nerve terminals innervating thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone gene expression. *J Neurosci*. 2000; 20(4): 1550-8.

Fekete C, Singru PS, Sanchez E, Sarkar S, Christoffolete MA, Riberio RS, Rand WM, Emerson CH, Bianco AC, Lechan RM. Differential effects of central leptin, insulin, or glucose administration during fasting on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and feeding-related neurons in the arcuate nucleus. *Endocrinology* 2006; 147(1): 520-9.

Fine Art America. Activated Ghrelin Hormone Molecule, <http://fineartamerica.com>

Fisher DA. The thyroid. In: Kaplan AS (Ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1990: 87-126.

Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004; 116: 337-50.

Foster-Schubert KE, Cummings DE. Emerging therapeutic strategies for obesity. *Endocr Rev* 2006; 27(7): 779-93.

Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1035-41.

Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: Evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nature Med* 1995; 1: 1311-4.

Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103(6 Pt 1): 1175-82.

Friedland O, Nemet D, Gorodnitsky N, Wolach B, Eliakim A. Obesity and lipid profiles in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(7): 1011-6.

Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.

Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, Nicola NA, Alexander WS, Hilton DJ. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14564-8.

Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316(2): 129-39.

Gambineri A, Pagotto U, Tschop M, Vicennati V, Carcello A, Cacciari M, De Iasio R, Pasquali R. Anti-androgen treatment increases circulating ghrelin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 493-8.

Gao Q, Horvath TL. Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294(5): E817-26.

Garce´s C, Gutierrez-Guisado J, Benavente M, Cano B, Viturro E, Ortega H, de Oya M. Obesity in Spanish Schoolchildren: Relationship with Lipid Profile and Insulin Resistance. *Obes Res* 2005; 13: 959-63.

Gauna C, Delhanty PJ, Hofland LJ, Janssen JA, Broglio F, Ross RJ, Ghigo E, van der Lely AJ. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2): 1055-60.

Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, Paniagua R, Nistal M, Casanueva FF, Aguilar E, Diéguez C, Tena-Sempere M. Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1): 400-9.

Germain N, Galusca B, Le Roux CW, Bossu C, Ghatei MA, Lang F, Bloom SR, Estour B. Constitutional thinness and lean anorexia nervosa display opposite concentrations of peptide YY, glucagon-like peptide 1, ghrelin, and leptin. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(4): 967-71.

Ghelardoni S, Carnicelli V, Frascarelli S, Ronca-Testoni S, Zucchi R. Ghrelin tissue distribution: Comparison between gene and protein expression. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(2): 115-21.

Ghergherehchi R, Hazhir N. Thyroid hormonal status among children with obesity. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6(2): 51-5.

Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, Berlanga E, Potau N, Vilardell C, Arroyo J, González-Clemente JM, Caixàs A. Circulating ghrelin in thyroid dysfunction is related to insulin resistance and not to hunger, food intake or anthropometric changes. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(1): 73-9.

Gjedde S, Vestergaard ET, Gormsen LC, Dalkjær Riis AL, Rungby J, Møller N, Weeke J, Jørgensen JO. Serum Ghrelin Levels Are Increased in Hypothyroid Patients and Become Normalized by L-Thyroxine Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6): 2277-80.

Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6): 2988.

Golden MH. Protein deficiency, energy deficiency, and the oedema of malnutrition. *Lancet* 1982; 1(8284): 1261-5.

Golub MS, Collman GW, Foster PM, Kimmel CA, RajpertDeMeyts E, Reiter EO, Sharpe RM, Skakkebaek NE, Toppari J. Public health implications of altered puberty timing *Pediatrics* 2008; 121 Suppl 3: S218-30.

Gormsen LC, Gjedsted J, Gjedde S, Vestergaard ET, Christiansen JS, Jørgensen JO, Nielsen S, Møller N. Free fatty acids decrease circulating ghrelin concentrations in humans. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(5): 667-73.

Gortari P, Joseph-Bravo P. Neuroendocrine regulation of energy homeostasis. *Mol Endocrinol* 2006: 65-85.

Gourcerol G, St-Pierre DH, Taché Y. Lack of obestatin effects on food intake: should obestatin be renamed ghrelin-associated peptide (GAP)? *Regul Pept* 2007; 141(1-3): 1-7.

Guillaume M, Bjorntorp P. Obesity in children. *Horm Metab Res* 1996; 28: 573-81.

Häggström M. Medical gallery of Mikael Häggström. *Wikiversity Journal of Medicine* 2014; 1(2).

Hall R. Thyroid. In: *Fundamentals of Clinical Endocrinology*. Churchill Livingstone Edinburgh London Melbourne and New York Ed. 1989: 66-152.

Hanada R, Nakazato M, Matsukura S, Murakami N, Yoshimatsu H, Sakata T. Differential regulation of melanin-concentrating hormone and orexin genes in the agouti-related protein/melanocortin-4 receptor system. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268(1): 88-91.

Harvey CB, Williams GR. Mechanism of thyroid hormone action. *Thyroid* 2002; 12(6): 441-6.

Hashimoto H, Fujihara H, Kawasaki M, Saito T, Shibata M, Otsubo H, Takei Y, Ueta Y. Centrally and peripherally administered ghrelin potently inhibits water intake in rats. *Endocrinology* 2007; 148(4): 1638-47.

Hernández MI, Mericq V. Metabolic syndrome in children born small-for-gestational age. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55(8): 583-9.

Hill JW. PVN pathways controlling energy homeostasis. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(Suppl 3): S627-36.

Hirose H, Saito I, Kawai T, Tsujioka M, Kawabe H, Saruta T. Relationships between baseline serum leptin levels and 2-year changes in body mass index, blood pressure and metabolic parameters in Japanese male adolescents and middle-aged men. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100(2): 145-50.

Hiura M, Kikuchi T, Nagasaki K, Uchiyama M. Elevation of serum C-reactive protein levels is associated with obesity in boys. *Hypertens Res* 2003; 26(7): 541-6.

Hosoda H, Kangawa K. The autonomic nervous system regulates gastric ghrelin secretion in rats. *Regul Pept* 2008; 146(1-3): 12-8.

Hosoi T, Sasaki M, Miyahara T, Hashimoto C, Matsuo S, Yoshii M, Ozawa K. Endoplasmic Reticulum Stress Induces Leptin Resistance. *Mol Pharmacol* 2008; 74(6): 1610-9.

Hotta M, Ohwada R, Katakami H, Shibasaki T, Hizuka N, Takano K. Plasma levels of intact and degraded ghrelin and their responses to glucose infusion in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5707-12.

Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberators PA, Rosenblum CI, Hamelin M, Hreniuk DL, Palyha OC, Anderson J, Paress PS, Diaz C, Chou M, Liu KK, McKee KK, Pong SS, Chaung LY, Elbrecht A, Dashkevich M, Heavens R, Rigby M, Sirinathsinghji DJ, Dean DC, Melillo DG, Patchett AA, Nargund R, Griffin PR, DeMartino JA, Gupta SK, Schaeffer JM, Smith RG, Van der Ploeg LH. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273(5277): 974-7.

Hughes S, Kelly P. Interactions of malnutrition and immune impairment, with specific reference to immunity against parasites. *Parasite Immunol.* 2006; 28(11): 577-88.

Huo L, Maeng L, Bjørnbæk C, Grill HJ. Leptin and the Control of Food Intake: Neurons in the Nucleus of the Solitary Tract Are Activated by Both Gastric Distension and Leptin. *Endocrinology* 2007; 148(5): 2189-97.

Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, Kondo C, Kojima M, Kangawa K, Sugihara S. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes* 2002; 51(12): 3408-11.

Isguven P, Arslanoglu I, Erol M, Yildiz M, Adal E, Erguven M. Serum levels of ghrelin, leptin, IGF-I, IGFBP-3, insulin, thyroid hormones and cortisol in prepubertal children with iron deficiency. *Endocr J* 2007; 54(6): 985-90.

Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S. Hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway activated by a reduction in circulating leptin, but not by an increase in circulating ghrelin, contributes to hyperphagia associated with triiodothyronine-induced thyrotoxicosis. *Neuroendocrinology* 2003; 78(6): 321-30.

Jaya Rao KS, Srikantia SG, Gopalan C. Plasma Cortisol Levels in Protein-calorie Malnutrition. *Arch Dis Childh* 1968; 43: 365-7.

Johanne M, Rytter H, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The Immune System in Children with Malnutrition – A Systematic Review. *PLoS ONE* 2014; 9(8): e105017.

Joosten KF, Hulst JM. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(5): 590-6.

Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444(7121): 840-6.

Kanamoto N, Akamizu T, Tagami T, Hataya Y, Moriyama K, Takaya K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Genomic Structure and Characterization of the 5'-Flanking Region of the Human Ghrelin Gene. *Endocrinology* 2004; 145(9): 4144-53.

Keeseey RE, Powley TL. Body energy homeostasis. *Appetite* 2008; 51(3): 442-5.

Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications. *Ann Intern Med* 2010; 152(2): 93-100.

Kelly GS. Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones: A Review. *Altern Med Rev* 2000; 5(4): 306-33.

Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-56.

Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid* 2008; 18: 141-44.

Kim MS, Small CJ, Stanley SA, Morgan DG, Seal LJ, Kong WM, Edwards CM, Abusnana S, Sunter D, Ghatei MA, Bloom SR. The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *J Clin Invest* 2000; 105(7): 1005-11.

Kim MS, Yoon CY, Park KH, Shin CS, Park KS, Kim SY, Cho BY, Lee KH. Changes in ghrelin and ghrelin receptor expression according to feeding status. *Neuroreport* 2003; 14(10): 1317-20.

Kim YB, Uotani S, Pierroz DD, Flier JS, Kahn BB. In Vivo Administration of Leptin Activates Signal Transduction Directly in Insulin-Sensitive Tissues: Overlapping but Distinct Pathways from Insulin. *Endocrinology* 2000; 141(7): 2328-39.

Kit BK, Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, DeJesus JM, Ogden C. Trends in serum lipids among US youths aged 6 to 19 years, 1988-2010. *JAMA* 2012; 308(6): 591-600.

Kluge M, Riedl S, Uhr M, Schmidt D, Zhang X, Yassouridis A, Steiger A. Ghrelin affects the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in humans by increasing free thyroxine and decreasing TSH in plasma. *Eur J Endocrinol* 2010;162(6): 1059-65.

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402(6762): 656-60.

Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85(2): 495-522.

Kojima M. The discovery of ghrelin-a personal memory. *Regul Pept* 2008; 145(1-3): 2-6.

Kola B, Hubina E, Tucci SA, Kirkham TC, Garcia EA, Mitchell SE, Williams LM, Hawley SA, Hardie DG, Grossman AB, Korbonits M. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2005; 280(26): 25196-201.

Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, Kangawa K, Grossman AB. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 881-7.

Korsten-Reck U, Kromeyer-Hauschild K, Korsten K, Baumstark MW, Dickhuth HH, Berg A. Frequency of secondary dyslipidemia in obese children. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(5): 1089-94.

Kos K, Harte AL, O'Hare PJ, Kumar S, McTernan PG. Ghrelin and the differential regulation of des-acyl (DSG) and oct-anoyl ghrelin (OTG) in human adipose tissue (AT). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(3): 383-9.

Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of Child and Adolescent Overweight and Obesity, *Pediatrics* 2007; 120: S193-228.

Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, Larsen PJ, Hastrup S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998; 393(6680): 72-6.

Kuiper GG, Kester MH, Peeters RP, Visser TJ. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. *Thyroid* 2005; 15(8): 787-98.

Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357(1): 264-9.

Lebenthal Y, Gat-Yablonski G, Shtaf B, Padoa A, Phillip M, Lazar L. Effect of Sex Hormone Administration on Circulating Ghrelin Levels in Peripubertal Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 328-31.

Lee MJ, Fried SK. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E1230-38.

Lee SJ, Verma S, Simonds SE, Kirigiti MA, Kievit P, Lindsley SR, Loche A, Smith MS, Cowley MA, Grove KL. Leptin stimulates neuropeptide Y and cocaine amphetamine-regulated transcript coexpressing neuronal activity in the dorsomedial hypothalamus in diet-induced obese mice. *J Neurosci* 2013; 33(38): 15306-17.

Légrádi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997; 138(6): 2569-76.

Légrádi G, Lechan RM. Agouti-related protein containing nerve terminals innervate thyrotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1999; 140(8): 3643-52.

Lejeune MP, Westerterp KR, Adam TC, Luscombe-Marsh ND, Westerterp-Plantenga MS. Ghrelin and glucagon-like peptide 1 concentrations, 24-h satiety, and energy and substrate metabolism during a high-protein diet and measured in a respiration chamber. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(1): 89-94.

Leshan RL, Opland DM, Louis GW, Leininger GM, Patterson CM, Rhodes CJ, Myers MG. VTA Leptin Receptor Neurons Specifically Project to and Regulate CART Neurons of the Extended Central Amygdala. *J Neurosci* 2010; 30(16): 5713-23.

Levitsky DA, Strupp BJ. Malnutrition and the brain: changing concepts, changing concerns. *J Nutr* 1995; 125(8 Suppl): 2212S-20S.

Linder K, Arner P, Flores-Morales A, Tollet-Egnell P, Norstedt G. Differentially expressed genes in visceral or subcutaneous adipose tissue of obese men and women. *J Lipid Res* 2004; 45: 148-54.

Lippl F, Erdmann J, Atmatzidis S, Schusdziarra V. Direct effect of leptin on gastric ghrelin secretion. *Horm Metab Res* 2005; 37(2): 123-5.

Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* 2003; 4(4): 195-200.

Lou PH, Yang G, Huang L, Cui Y, Pourbahrami T, Radda GK, Li C, Han W. Reduced Body Weight and Increased Energy Expenditure in Transgenic Mice Over-Expressing Soluble Leptin Receptor. *PLoS One* 2010; 5(7): e11669.

Makino Y, Hosoda H, Shibata K, Makino I, Kojima M, Kamgawa K, Kawarabayashi T. Alteration of plasma ghrelin levels associated with the blood pressure in pregnancy. *Hypertension* 2002; 39: 781-4.

Makovey J, Naganathan V, Seibel M, Sambrook P, Gender differences in plasma ghrelin and its relations to body composition and bone – an opposite-sex twin study. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 530-7.

Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab* 2008; 7(5): 400-9.

Mancini MC. Metabolic syndrome in children and adolescents - criteria for diagnosis. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 1(1): 20.

Mann DR, Plant TM. Leptin and pubertal development. *Semin Reprod Med* 2002; 20(2): 93-102.

Mantzoros CS. The Role of Leptin in Human Obesity and Disease: A Review of Current Evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130(8): 671-80.

Margetic C, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral activations and interactions. *Int J Obes (Lond)* 2002; 26(11): 1407-33.

Marie Lerret S, Garcia-Rodriguez L, Skelton J, Biank V, Kilway D, Telega G. Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis in Obese Children. *Gastroenterol Nurs* 2011; 34(6): 434-7.

Marković S, Igrutinović Z, Kostić G, Vuletić B. Stanje uhranjenosti i mogući činioci etiopatogeneze gojaznosti kod školske dece. *Medicinski časopis* 2008; 42(1): 7-14.

Marras V, Casini MR, Pilia S, Carta D, Civolani P, Porcu M, Uccheddu AP, Loche S. Thyroid function in obese children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 2010; 73(3): 193-7.

Marsh DJ, Hollopeter G, Huszar D, Laufer R, Yagaloff KA, Fisher SL, Burn P, Palmiter RD. Response of melanocortin-4 receptor-deficient mice to anorectic and orexigenic peptides. *Nat Genet* 1999; 21: 119-22.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.

Martinez-deMena R, Anedda A, Cadenas S, Obregon MJ. TSH effects on thermogenesis in rat brown adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 404: 151-8.

Marzullo P, Verti B, Savia G, Walker GE, Guzzaloni G, Tagliaferri M, Di Blasio A, Liuzzi A. The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 936-9.

Matsubara M, Sakata I, Wada R, Yamazaki M, Inoue K, Sakai T. Estrogen modulates ghrelin expression in the female rat stomach. *Peptides* 2004; 25(2): 289-97.

Mazzocchi G, Pazienza V, Piepoli A, Muscarella LA, Inglese M, De Cata A, Giuliani F, Tarquini R. Hypothalamus-hypophysis-thyroid axis function in healthy aging. *J Biol Regul Homeost Agents* 2010; 24(4): 433-9.

McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Difference in circulating concentrations of total free and bound leptin related to gender and body composition in adult. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 717- 23.

McKee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, Smith RG, Howard AD, Van der Ploeg LH. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* 1997; 46(3): 426-34.

Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50(9): 1511-25.

Micic D, Duntas L, Cvijovic G, Kendereski A, Sumarac-Dumanovic M, Jehle P, Zoric S, Pejkoivic D, Lague M, Dieguez C, Casanueva F. Ghrelin and the enteroinsular axis in healthy men. *Hormones (Athens)*. 2007; 6(4): 321-6.

Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9): 4211-8.

Millington GWM. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. *Nutr Metab* 2007; 4: 18.

Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LGD, Müller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415: 339-43.

Mohamed WS, Hassanien MA, Sayed Abokhosheim KEL. Role of Ghrelin, Leptin and Insulin Resistance in Development of Metabolic Syndrome in Obese Patients. *Endocrinol Metab Synd* 2014; 3: 122.

Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297(6): E1247-59.

Muccioli G, Pons N, Ghè C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol* 2004; 498(1-3): 27-35.

Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 537-56.

Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and Leptin Resistance: Distinguishing Cause from Effect. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21(11): 643-51.

Nagaraj SR, Peddha MS, Manjappara UV. Fragments of obestatin as modulators of feed intake, circulating lipids, and stored fat. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 366(3): 731-7.

Nakahara T, Kojima S, Tanaka M, Yasuhara D, Harada T, Sagiya K, Muranaga T, Nagai N, Nakazato M, Nozoe S, Naruo T, Inui A. Incomplete restoration of the secretion of ghrelin and PYY compared to insulin after food ingestion following weight gain in anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 2007; 41(10): 814-20.

Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes* 1999; 48: 426-9.

Naleid AM, Grace MK, Cummings DE, Levine AS. Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. *Peptides* 2005; 26(11): 2274-9.

Natural Historian. The Elusive Bird Leptin, Part II: Finding the Missing Bird Hormone, www.thenaturalhistorian.com

Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(1): 126-33.

Nedvídková J, Papezová H, Haluzík M, Schreiber V. Interaction between serum leptin levels and hypothalamo-hypophyseal-thyroid axis in patients with anorexia nervosa. *Endocr Res* 2000; 26(2): 219-30.

Nillni EA. Regulation of prohormone convertases in hypothalamic neurons: implications for prothyrotropin-releasing hormone and proopiomelanocortin. *Endocrinology* 2007; 148(9): 4191-200.

Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatr* 2008; 97(9): 1165-72.

Obici S, Feng Z, Karkanas G, Baskin DG, Rossetti L. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat Neurosci* 2000; 5: 566-72.

O'Brien SH, Holubkov R, Reis EC. Identification, evaluation, and management of obesity in an academic primary care center. *Pediatrics* 2004; 114(2): e154-9.

Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288(14): 1728-32.

Okamoto S, Kimura K, Saito M. Anorectic effect of leptin is mediated by hypothalamic corticotropin-releasing hormone, but not by urocortin, in rats. *Neurosci Lett* 2001; 307(3): 179-82.

Oliveira AC, Oliveira AM, Adan LF, Oliveira NF, Silva AM, Silva AM, Ladeia AM. C-reactive protein and metabolic syndrome in youth: a strong relationship? *Obesity (Silver Spring)* 2008a; 16(5): 1094-8.

Oliveira AC, Oliveira AM, Almeida MS, Silva AM, Adan L, Ladeia AM. Alanine aminotransferase and high sensitivity C-reactive protein: correlates of cardiovascular risk factors in youth. *J Pediatr* 2008b; 152(3): 337-42.

Opland DM, Leininger GM, Myers MG Jr. Modulation of the mesolimbic dopamine system by leptin. *Brain Res* 2010; 1350: 65-70.

Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL. Weight gain decreases elevated plasma Ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 669-73.

Overduin J, Frayo RS, Grill HJ, Kaplan JM, Cummings DE. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinology* 2005; 146(2): 845-50.

Ozcan L, Seda Ergin A, Lu A, Chung J, Sarkar S, Nie D, Myers Jr MG, Ozcan U. Endoplasmic Reticulum Stress Plays a Central Role in Development of Leptin Resistance. *Cell Metabolism* 2009; 9(1): 35-51.

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.

Pagotto U, Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Otto B, Castaneda T, Tschöp M, Pasquali R. Testosterone replacement therapy restores normal ghrelin in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4139-43.

Perez-Tilve D, Heppner K, Kirchner H, Lockie SH, Woods SC, Smiley DL, Tschöp M, Pfluger P. Ghrelin-induced adiposity is independent of orexigenic effects. *FASEB J.* 2011; 25(8): 2814-22.

Petrović N, Cvijić G, Davidović V. Thyroxine and tri-iodothyronine differently affect uncoupling protein-1 content and antioxidant enzyme activities in rat interscapular brown adipose tissue. *J Endocrinol* 2003; 176(1): 31-8.

Pettersson I, Muccioli G, Granata R, Deghenghi R, Ghigo E, Ohlsson C, Isgaard J. Natural (ghrelin) and synthetic (hexarelin) GH secretagogues stimulate H9c2 cardiomyocyte cell proliferation. *J Endocrinol* 2002; 175(1): 201-9.

Plum L, Ma X, Hampel B, Balthasar N, Coppari R, Münzberg H, Shanabrough M, Burdakov D, Rother E, Janoschek R, Alber J, Belgardt JF, Koch L, Seibler J, Schwenk JF, Fekete CS, Suzuki A, Mak TW, Krone W, Horvath TL, Ashcroft FL, Brüning JC. Enhanced PIP3 signaling in POMC neurons causes KATP channel activation and leads to diet-sensitive obesity. *J Clin Invest* 2006; 116(7): 1886-901.

Popovic V, Duntas LH. Leptin TRH and ghrelin: influence on energy homeostasis at rest and during exercise. *Horm Metab Res* 2005; 37(9): 533-7.

Potau N, Ibañez L, Riqué S, Carrascosa A. Pubertal changes in insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *Horm Res* 1997; 48(5): 219-26.

Radić R, Nikolić V, Karner I, Kosović P, Kurbel S, Selthofer R, Jurković M. Circadian rhythm of blood leptin level in obese and non-obese people. *Coll Antropol* 2003; 27(2): 555-6.

Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Pérusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(4): 529-644.

Ravussin E, Tschöp M, Morales S, Bouchard C, Heiman ML. Plasma ghrelin concentration and energy balance: overfeeding and negative energy balance studies in twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9): 4547-51.

Redinger RN. The Pathophysiology of Obesity and Its Clinical Manifestations. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 3(11): 856-63.

Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005; 330(7504): 1357.

Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. Small for gestational age status is associated with metabolic syndrome in overweight children. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(4): 579-84.

Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316(2): 165-71.

Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: PR Larsen, HM Kronenberg, S Melmed, KS Polonsky Williams, (Eds.), *Textbook of Endocrinology*, 10th edn. Philadelphia; Saunders:2003; 1003-114.

Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Wang LG, Wang WZ, Lin L, Zheng X, Yuan WJ. Inhibitory effect of obestatin on glucose-induced insulin secretion in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 369(3): 969-72.

Republički zavod za statistiku Republike Srbije, UNICEF. Istraživanje višestrukih pokazatelja 2010. Procena stanja položaja dece i žena. Beograd.

Riccioni G, Menna V, Lambo MS, Della Vecchia R, Di Ilio C, De Lorenzo A, D'Orazio N. Leptin and hypothalamus-hypophysis-thyroid axis. *Clin Ter* 2004; 155(1): 29-31.

Rindi G, Necchi V, Savio A, Torsello A, Zoli M, Locatelli V, Raimondo F, Cocchi D, Solcia E. Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissues. *Histochem Cell Biol* 2002; 117(6): 511-9.

Robson H. Thyroid and the growth plate. *Highlights Thyroid* 2005; 13: 6-9.

Robinson SM, Crozier SR, Harvey NC, Barton BD, Law CM, Godfrey KM, Cooper C, Inskip HM. Modifiable early-life risk factors for childhood adiposity and overweight: an analysis of their combined impact and potential for prevention. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(2): 368-75.

Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Gil MJ, Becerril S, Sáinz N, Silva C, Salvador J, Colina I, Frühbeck G. Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33(5): 541-52.

Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30 Suppl 4: S11-7.

Rosenbaum M, Leibel RL. Leptin: A Molecule Integrating Somatic Energy Stores, Energy Expenditure and Fertility. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9(3): 117-24.

Rosenberg B, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance (metabolic) syndrome in children. *Panminerva Med* 2005; 47(4): 229-44.

Rosenblum CI, Tota M, Cully D, Smith T, Collum R, Qureshi S, Hess JF, Phillips MS, Hey PJ, Vongs A, Fong TM, Xu L, Chen HY, Smith RG, Schindler C, Van der Ploeg LH. Functional STAT 1 and 3 signaling by the leptin receptor (OB-R); reduced expression of the rat fatty leptin receptor in transfected cells. *Endocrinology* 1996; 137(11): 5178-81.

Sader S, Nian M, Liu P. A Novel Link Between Obesity, Diabetes, Cardiovascular Risk, and Ventricular Hypertrophy. *Circulation* 2003; 108: 644-6.

Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, Matsubara M, Hayashi Y, Kangawa K, Sakai T. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides* 2002; 23(3): 531-6.

Saranac L, Bjelakovic B, Stamenkovic, Kamenov B. Orexigenic signaling proteins in obese children. *Scientific World J* 2007; 7: 1263-71.

Saranac L, Zivanovic S, Radovanovic Z, Kostic G, Markovic I, Miljkovic P. Hyperprolactinaemia: Different Clinical Expression in childhood. *Horm Res Pediatr* 2010; 73: 187-92.

Scammell TE, Winrow CJ. Orexin Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011; 51: 243-66.

Schmid DA, Held K, Ising M, Uhr M, Weikel JC, Steiger A. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30(6): 1187-92.

Schneeberger M, Gomis R, Claret M. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. *J Endocrinol* 2014; 220(2): T25-46.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404(6778): 661-71.

Seeley RJ, Yagaloff KA, Fisher SL, Burn P, Thiele TE, van Dijk G, Baskin DG, Schwartz MW. Melanocortin receptors in leptin effects. *Nature* 1997; 390(6658): 349.

Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship Between Insulin Sensitivity and Plasma Leptin Concentration in Lean and Obese Men. *Diabetes* 1996; 45(7): 988-91.

Seoane LM, Al-Massadi O, Barreiro F, Dieguez C, Casanueva FF. Growth hormone and somatostatin directly inhibit gastric ghrelin secretion. An in vitro organ culture system. *J Endocrinol Invest* 2007; 30(9): RC22-5.

Shalitin S, Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth – a review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(8): 869-74.

Shekhawat PS, Garland JS, Shivpuri C, Mick GJ, Sasidharan P, Pelz CJ, McCormick KL. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res* 1998; 43(3): 338-43.

Siegrist-Kaiser C.A, Pauli V, Juge-Aubry CE, Boss O, Pernin A, Chin W W, Meier C A. Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin Invest* 1997; 100(11): 2858-64.

Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev* 2006; 86: 435-64.

Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346(11): 802-10.

Smith GP. The controls of eating: a shift from nutritional homeostasis to behavioral neuroscience. *Nutrition* 2000; 16(10): 814-20.

Smith SR, de Jonge L, Pellymounter M, Nguyen T, Harris R, York D, Redmann S, Rood J, Bray GA. Peripheral administration of human corticotropin-releasing hormone: a novel method to increase energy expenditure and fat oxidation in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 1991-8.

Soares JB, Leite-Moreira AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: three pieces of the same puzzle. *Peptides* 2008; 29(7): 1255-70.

Solanki A, Bansal S, Jindal S, Saxena V, Shukla US. Relationship of serum thyroid stimulating hormone with body mass index in healthy adults) *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 1): S167-9.

Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction* 2010; 140: 399-410.

Soriano-Guillén L, Barrios V, Chowen JA, et al. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr* 2004; 144: 30-35.

Soriano-Guillén L, Hernández-García B, Pita J, Domínguez-Garrido N, Del Río-Camacho G, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(1): R1-4.

Sosić-Jurjević B, Stevanović D, Milosević V, Sekulić M, Starcević V. Central ghrelin affects pituitary-thyroid axis: histomorphological and hormonal study in rats. *Neuroendocrinology* 2009; 89(3): 327-36.

Spagnoli A, Spadoni GL, Cianfarani S, Pasquino AM, Troiani S, Boscherini B. Prediction of the outcome of growth hormone therapy in children with idiopathic short stature. *J Pediatr* 1995; 126(6): 905-9.

Sperhoff L, Glass RH, Kase NH. Obesity. In C Mitchell, (Ed.), *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th edn. Baltimore; Lippincott, Williams & Wilkins:1999; 781-805.

St-Pierre DH, Wang L, Taché Y. Ghrelin: A Novel Player in the Gut-Brain Regulation of Growth Hormone and Energy Balance. *Physiology* 2003; 18(6): 242-6.

Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation* 2003; 107(10): 1448-53.

Stichel H, l'Allemand D, Grüters A. Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Horm Res* 2000; 54(1): 14-9.

St-Pierre DH, Karelis AD, Cianflone K, Conus F, Mignault D, Rabasa-Lhoret R, St-Onge M, Tremblay-Lebeau A, Poehlman ET. Relationship between ghrelin and energy expenditure in healthy young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12): 5993-7.

Stylianou C, Galli-Tsinopoulou A, Farmakiotis D, Rousso I, Karamouzis M, Koliakos G, Nousia-Arvanitakis S. Ghrelin and leptin levels in obese adolescents. Relationship with body fat and insulin resistance. *Hormones (Athens)* 2007; 6(4): 295-303.

Susann B, Mantzoros CS. Leptin in reproduction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14(6): 458-64.

Sutker PB, Allain AN Jr, Johnson JL, Butters NM. Memory and learning performances in POW survivors with history of malnutrition and combat veteran controls. *Arch Clin Neuropsychol* 1992; 7(5): 431-44.

Šaranac Lj. Tipovi tiroidne disfunkcije i klinički aspekti tiromegalije u školske dece. Doktorska disertacija, Niš, 2003.

Šaranac LJM. Oboljenja štitaste žlezde u dečjem uzrastu. 1 izd. Niš: Sven, 2009.

Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004; 1(3): e62.

Takano S, Kim J, Ikari Y, Ogaya M, Nakajima K, Oomura Y, Wayner MJ, Sasaki K. Electrophysiological effects of ghrelin on laterodorsal tegmental neurons in rats: an in vitro study. *Peptides* 2009; 30(10): 1901-8.

Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, Mori K, Komatsu Y, Usui T, Shimatsu A, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12): 4908-11.

Tanaka M, Nakahara T, Kojima S, Nakano T, Muranaga T, Nagai N, Ueno H, Nakazato M, Nozoe S, Naruo T. Effect of nutritional rehabilitation on circulating ghrelin and growth hormone levels in patients with anorexia nervosa. *Regul Pept* 2004; 122(3): 163-8.

Tarım Ö. Thyroid Hormones and Growth in Health and Disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3(2): 51-5.

Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2): 490-5.

Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, Townsend RR, Keim NL, D'Alessio D, Havel PJ. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2963-72.

Ten S, Maclaren N. Insulin Resistance Syndrome in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2526-39.

Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P, Nogueiras R, Perez-Tilve D, Pfluger P, Castaneda TR, Muzzin P, Schürmann A, Szanto I, Tschöp MH, Rohner-Jeanrenaud F. Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *J Clin Invest* 2006; 116(7): 1983-93.

Theodoropoulou A, Psyrogiannis A, Metallinos IC, Habeos I, Vgenakis AG, Kyriazopoulou V. Ghrelin response to oral glucose load in hyperthyroidism, before and after treatment with antithyroid drugs. *J Endocrinol Invest* 2009; 32(2): 94-7.

Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, Wells T. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004; 145(1): 234-42.

Tolle V, Kadem M, Bluët-Pajot MT, Frère D, Foulon C, Bossu C, Dardennes R, Mounier C, Zizzari P, Lang F, Epelbaum J, Estour B. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(1): 109-16.

Tomasetto C, Karam SM, Ribieras S, Masson R, Lefèbvre O, Staub A, Alexander G, Chenard MP, Rio MC. Identification and characterization of a novel gastric peptide hormone: the motilin-related peptide. *Gastroenterology* 2000; 119(2): 395-405.

Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmaier M, Kahn SE, Cummings DE, Tschöp NH, Alessio DD. Ghrelin Suppresses Glucose-Stimulated Insulin Secretion and Deteriorates Glucose Tolerance in Healthy Humans. *Diabetes* 2010; 59(9): 2145-51.

Torpy JM, Lynm C, Glass RM. Malnutrition in Children. *JAMA* 2004; 292(5): 648.

Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal MS, Shimbara T, Guan JL, Wang QP, Funahashi H, Sakurai T, Shioda S, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology* 2003; 144(4): 1506-12.

Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, Eckel RH. Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(1): 172-8.

Trautmann ME. Leptin-a new player in the regulation of obesity. *Topical Endocrinol* 1998; (Suppl.) 3: 21-2.

Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407(6806): 908-13.

Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50(4): 707-9.

Tsubone T, Masaki T, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Yoshimatsu H. Ghrelin regulates adiposity in white adipose tissue and UCP1 mRNA expression in brown adipose tissue in mice. *Regul Pept* 2005; 130(1-2): 97-103.

Ukropec J, Anunciado RVP, Ravussin Y, Kozak LP. Leptin Is Required for Uncoupling Protein-1- Independent Thermogenesis during Cold Stress. *Endocrinology* 2006; 147(5): 2468-80.

Umemoto Y, Tsuji K, Yang FC, Ebihara Y, Kaneko A, Furukawa S, Nakahata T. Leptin stimulates the proliferation of murine myoletic and primitive hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1997; 90: 3438-43.

Usdan LS, Khaodhiar L, Apovian CM. The endocrinopathies of anorexia nervosa. *Endocr Pract* 2008; 14(8): 1055-63.

Vafa M, Moslehi N, Afshari S, Hossini A, Eshraghian M. Relationship between Breastfeeding and Obesity in Childhood. *J Health Popul Nutr* 2012; 30(3): 303-10.

Valerio G, Licenziati MR, Iannuzzi A, Franzese A, Siani P, Riccardi G, Rubba P. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16(4): 279-84.

Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med* 2008; Suppl 1: S23-8.

van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghio E. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25(3): 426-57.

Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365(9468): 1389-97.

Volante M, Allia E, Fulcheri E, Cassoni P, Ghigo E, Muccioli G, Papotti M. Ghrelin in fetal thyroid and follicular tumors and cell lines: expression and effects on tumor growth. *Am J Pathol* 2003; 162(2): 645-54.

Vuković R, Zdravković D. Kliničke karakteristike u podgrupi metabolički zdrave gojazne dece i adolescenata. *Medicinski glasnik* 2012; 17(44): 75-81.

Wang L, Saint-Pierre DH, Taché Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y – synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett* 2002; 325(1): 47-51.

Wang WG, Chen X, Jiang H, Jiang ZY. Effects of ghrelin on glucose-sensing and gastric distension sensitive neurons in rat dorsal vagal complex. *Regul Pept* 2008; 146(1-3): 169-75.

Warner A, Mittay J. Thyroid hormones and the central control of homeostasis. *J Mol Endocrinol* 2012; 49: R29-35.

Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2362-74.

Whatmore AJ, Hall C, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol* 2003; 59(5): 649-54.

Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Overfeeding-induced weight gain suppresses plasma ghrelin levels in rats. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(10): 863-8.

Woods SC, D'Alessio DA. Central Control of Body Weight and Appetite. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11 Suppl 1): S37-50.

Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001a; 86(12): 5992.

Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillon WS, Seal LJ, Cohen MA, Batterham RL, Taheri S, Stanley SA, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001b; 50(11): 2540-7.

Xu AW, Kaelin CB, Takeda K, Akira S, Schwartz MW, Barsh GS. PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. *J Clin Invest* 2005; 115(4): 951-8.

Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, Reichardt LF. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci* 2003; 6(7): 736-42.

Yamborisut U, Riabroy N, Phonrat B, Tungtrongchitr R. Serum leptin levels and body composition in obese Thai children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2009; 40(3): 544-52.

Yasuda T, Masaki T, Kakuma T, Yoshimatsu H. Centrally administered ghrelin suppresses sympathetic nerve activity in brown adipose tissue of rats. *Neurosci Lett* 2003; 349(2): 75-8.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372 (6505): 425-32.

Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, Feldt-Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 257-71.

Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Caprio S. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatr diabetes*, 2007; 8(5): 299-306.

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Мирјана Миљковић рођена је 29.09.1961. године у Лесковцу. Основну школу и Гимназију завршила је у Лесковцу и добитник је дипломе „Вук Караџић“.

Медицински факултет уписала је школске 1980/1981 године, у Нишу и дипломирала просечном оценом 9,60.

Од октобра 1986. године радила је у Дому здравља Лесковац а од 1994. године у Општој болници Лесковац, када је и започела специјализацију из педијатрије.

Специјалистички испит из педијатрије положила је одличном оценом 1999. године.

Завршила школу ултразвука у педијатријској радиологији.

Звање примариус добила је 2008. године, када је уписала АДС, Клиничка медицина. Аутор је и коаутор више научних радова.

Члан је СЛД и Удружења педијатара Србије.

Течно говори и пише енглески језик.

Живи и ради у Лесковцу.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

ПРОЦЕНА УТИЦАЈА ЛЕПТИНА, ГРЕЛИНА И ТИРОИДНЕ ФУНКЦИЈЕ НА ТИП ИСХРАЊЕНОСТИ ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА

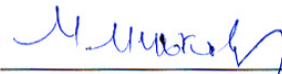
која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Др Мирјана Н. Миљковић

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

**ПРОЦЕНА УТИЦАЈА ЛЕПТИНА, ГРЕЛИНА И ТИРОИДНЕ ФУНКЦИЈЕ НА ТИП
ИСХРАЊЕНОСТИ ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Др Мирјана Н. Миљковић

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

ПРОЦЕНА УТИЦАЈА ЛЕПТИНА, ГРЕЛИНА И ТИРОИДНЕ ФУНКЦИЈЕ НА ТИП ИСХРАЊЕНОСТИ ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА

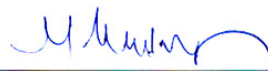
Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Др Мирјана Н. Миљковић