

## POVEZANOST KARDIORESPIRATORNE SPOSOBNOSTI, INZULINSKE REZISTENCIJE I METABOLIČKOG ZDRAVLJA PRETILE DJECE I ADOLESCENATA: ULOGA TJELESNE AKTIVNOSTI

### RELATIONSHIP BETWEEN CARDIORESPIRATORY FITNESS, INSULIN RESISTANCE AND METABOLIC HEALTH OF OBESE CHILDREN AND ADOLESCENTS: THE ROLE OF PHYSICAL ACTIVITY

Lavinia La Grasta Sabolić<sup>1</sup>, Maja Cigrovski Berković<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department for Pediatrics University Hospital Centre Sestre milosrdnice, Zagreb, Croatia

<sup>2</sup>Department for Physiology of Sport and Exercise, Faculty of Kinesiology, University of Zagreb, Croatia

#### SAŽETAK

Pretilost je veliki javnozdravstveni problem, a njena incidencija u porastu je u dječjoj i adolescentnoj dobi te povećava kardiometabolički rizik i psihosocijalni komorbiditet u kasnijoj životnoj dobi. Postoje brojni čimbenici rizika za nastanak pretilosti; od genetskih, epigenetskih i okolišnih, a nastanak pretilosti u bliskoj je korelaciji i s inzulinskom rezistencijom, predijabetesom, šećernom bolesti tipa 2 te kardiorespiratornom sposobnosti. Redovita tjelesna aktivnost ima dokazane povoljne učinke na smanjenje i inzulinske rezistencije i povećanje kardiorespiratorne sposobnosti te je samim time važan čimbenik u prevenciji pretilosti, održavanju poželjne tjelesne mase te smanjenju metaboličkih komorbiditeta. Stoga bi uključivanje pretile djece i adolescenata u redovitu tjelesnu aktivnost trebao biti terapijski imperativ.

*Ključne riječi: pretilost, inzulinska rezistencija, šećerna bolest, tjelesna aktivnost, kardiorespiratorna sposobnost, djeca, adolescenti*

#### SUMMARY

Overweight and obesity is a global health concern, with rising incidence and prevalence among children and adolescents, attributing to cardiometabolic risk and psychosocial comorbidities later in life. Numerous factors influence development of obesity; genetics, epigenetics and environmental being among them. Moreover, obesity is closely related to insulin resistance, prediabetes and type 2 diabetes mellitus, and cardiorespiratory fitness. Regular physical activity has proven beneficial effects on reducing insulin resistance and improving cardiorespiratory fitness and as such is an important means of obesity prevention and attainment of desired weight as well as reduction of metabolic comorbidities. Therefore, inclusion of overweight and obese children and adolescents in regular physical activity should represent a therapeutic imperative.

*Key words: obesity, insulin resistance, diabetes mellitus, physical activity, cardiorespiratory fitness, children, adolescents*

## EPIDEMIOLOGIJA PRETILOSTI DJECE I ADOLESCENATA

Pretilost je definirana prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva, s posljedično štetnim učinkom na zdravlje (90). Prevalencija pretilosti u djece i adolescenata globalno raste, a pretila djeca obično odrastaju u pretile odrasle ljude, opterećene kardiometaboličkim i psihosocijalnim komorbiditetom, uz skraćen životni vijek. Višak tjelesne masti značajno povećava rizik za kronične nezarazne bolesti poput šećerne bolesti tipa 2 (ŠB2), kardiovaskularnih bolesti, arterijske hipertenzije, nealkoholne masne bolesti jetre, osteoartritisa, opstruktivne apneje u spavanju, nekih zloćudnih bolesti i demencije (6). Procijenjeno je da će broj pretile djece i adolescenata u dobi od 5 - 19 godina porasti s aktualnih 158 milijuna na oko 254 milijuna do 2030. godine (46). Prevalencija pretilosti u Hrvatskoj iznosi 11,6% za dječake te 6,1% za djevojčice dobne skupine 10 - 19 godina (54). Osobito zabrinjava porast izrazite pretilosti koji je zabilježen u svijetu, dok u Hrvatskoj o navedenoj kategoriji pretilosti nema podataka.

Razvoj pretilosti je, kao rezultat kronične neravnoteže između energetske unosa i potrošnje, potaknut ponajprije lošim prehranbenim navikama, nedostatkom tjelesne aktivnosti (TA) i sjedilačkim načinom života, a doprinose mu i stres te nedostatak sna (25,41). S pretilošću je čvrsto povezana i inzulinska rezistencija (IR), koja ima središnju ulogu u razvoju komorbiditeta poput predijabetesa (PD) i ŠB2 (67,83). Inzulin je peptidni hormon koji svoje učinke ostvaruje nakon vezanja na specifične receptore. U stanju IR potrebna je viša koncentracija inzulina za postizanje očekivanog fiziološkog učinka, dok se u stanju inzulinske osjetljivosti (IO) taj isti učinak ostvaruje uz znatno nižu koncentraciju cirkulirajućeg inzulina. IO i IR su povezane, pa bolja osjetljivost znači manju rezistenciju i obrnuto.

Inzulin djeluje primarno na metabolizam glukoze, zbog čega viša razina glukoze u krvi, bez obzira na to potječe li iz endogenog ili egzogenog izvora, dovodi do snažnijeg izlučivanja inzulina-hiperinulinemije. Skeletni mišići, jetra i masno tkivo ciljna su mjesta inzulinskog djelovanja, a njihova osjetljivost na inzulin nije nužno podjednaka. Povišene razine inzulina mogu biti potrebne za ulazak glukoze u mišićne stanice (periferna IR), supresiju glukoneogeneze i održavanje normale razine glikemije natašte (jetrena IR) te sprječavanje lipolize (IR masnog tkiva) (24).

Patofiziološki mehanizmi koji povezuju pretilost, IR i poremećeni metabolizam glukoze izuzetno su složeni i još uvijek nedovoljno razjašnjeni, ali nedvojbeno uključuju kroničnu upalu niskog stupnja koja zahvaća različita tkiva (22,62). Utvrđeno je da je raspodjela masnog tkiva važnija odrednica IR od njegove ukupne količine, pri čemu je osobito značajno intraabdominalno, visceralno i ektopično nakupljanje masnog tkiva (10). ŠB2 se u pedijatrijskoj populaciji javlja uglavnom u pretilih adolescenata, od kojih većina ima snažno pozitivnu obiteljsku anamnezu i/ili su

intrauterino bili izloženi gestacijskom dijabetesu (77), a uz ŠB2 ovi bolesnici često imaju hipertenziju, hiperlipidemiju, akantozu, masnu infiltraciju jetre i sindrom policističnih jajnika (64).

## ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ PRETILOSTI

Za razvoj pretilosti ključno je međudjelovanje genetskih, epigenetskih i okolišnih čimbenika (66). Naime, biološka obilježja, socioekonomske prilike i životno okruženje zajednički utječu na procese odlaganja i proliferacije masnog tkiva koje je izrazito heterogeno (36). U kontekstu kardiometaboličkog zdravlja, presudnu ulogu ima bijelo masno tkivo čiji se anatomske odjeljci međusobno razlikuju prema staničnim i fiziološkim obilježjima (45). Biološki uvjetovani čimbenici koji utječu na heterogenost i distribuciju masnog tkiva su genetska predispozicija, dob i spol (42). U regulaciji tjelesne mase i energetske homeostaze postoji visok stupanj biološke raznolikosti, što omogućuje nekim osobama da održe primjerenu količinu masnog tkiva bez većeg truda, dok se drugi suočavaju s cjeloživotnim poteškoćama u ostvarenju tog cilja. Složeno međudjelovanje centralnih i perifernih mehanizama koji reguliraju unos hrane i energetske potrošnje, prema nekim istraživanjima, definira predodređenu tjelesnu masu i sastav tijela, zbog čega pri pokušaju mršavljenja dolazi do neposredne, a potom i dugoročne promjene u razinama hormona koji reguliraju apetit, sitost i bazalni metabolizam (30,48). Važnu ulogu u nastanku pretilosti imaju prehranbeni čimbenici, osobito prekomjerna konzumacija energetske bogate, a mikronutrijentima siromašne hrane te nekontrolirani unos slatkih napitaka, kao i specifični obrasci hranjenja (grickanje između obroka, preskakanje doručka, vremenski raspored i brzina unosa hrane, veličina porcija i glikemijsko opterećenje) (49).

Nedostatak TA jedan je od čimbenika koji nedvojbeno potiču razvoj pretilosti (73). Utvrđeno je da se razina TA smanjuje oko šeste te potom ponovno oko trinaeste godine života, izrazitije u djevojčica nego u dječaka (20,82). Pretila djeca i adolescenti su, neovisno o dobi i spolu, tjelesno aktivni manje od preporučenih 60 minuta dnevno, a u usporedbi s vršnjacima primjerene tjelesne mase značajno manje vremena provode u umjerenoj ili žustroj TA (18). Tjelesna neaktivnost u adolescenciji snažno i neovisno predviđa razvoj pretilosti, osobito trbušne, u mladoj odrasloj dobi te doprinosi uspostavi začaranog kruga između pretilosti i tjelesne neaktivnosti (63).

Da postoji povezanost između pretilosti i vremena kojeg djeca i adolescenti provedu pred ekranima televizora, mobilnih i „gaming“ uređaja, potvrđeno je presječnim i longitudinalnim istraživanjima (43). Mehanizmi kojima se objašnjava ova povezanost uključuju veću izloženost oglašavanju nezdrave i brze hrane, nesvjesno i nekontrolirano konzumiranje hrane pred ekranom, nedostatak vremena u kojem dijete može biti tjelesno aktivno, privikavanje na

sedentarni način života te skraćenje razdoblja predviđenog za spavanje (19).

## KLASIFIKACIJA PRETILOSTI U DJEČJOJ I ADOLESCENTNOJ DOBI

Dok su kod odraslih kategorije prekomjerne tjelesne mase i pretilosti definirane fiksnim vrijednostima indeksa tjelesne mase (ITM) ( $>25-30 \text{ kg/m}^2$  prekomjerna tjelesna masa,  $>30 \text{ kg/m}^2$  pretilost) kod djece i adolescenata se te vrijednosti do punoljetnosti mijenjaju, ovisno o dobi i spolu. Prema krivuljama SZO, za procjenu stanja uhranjenosti u djece mlađe od 5 godina koristi se masa-za-visinu. Tako masa-za-visinu  $> 2$  standardne devijacije (SD) za dob i spol upućuje na prekomjernu tjelesnu masu, a  $> 3$  SD na pretilost. Za djecu stariju od 5 godina, ITM  $> 1$  SD za dob i spol odgovara prekomjernoj tjelesnoj masi, a  $> 2$  SD pretilosti (89).

Prema CDC centilnim krivuljama, djeca starija od 2 godine imaju prekomjernu tjelesnu masu ako im je ITM  $\geq 85$ . centile (c.) za dob i spol ili  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ , a pretili su ako im je ITM  $\geq 95$ . c. za dob i spol ili  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (12).

Moguće je i stupnjevanje pretilosti pri čemu za I. stupanj pretilosti vrijedi da je ITM  $\geq 95$ . c., a  $< 120\%$  vrijednosti 95. c. za dob i spol, za II. stupanj ili tešku pretilost da je ITM  $\geq 120\%$ , a  $< 140\%$  vrijednosti 95. c. za dob i spol i/ili  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ , a za III. stupanj ili vrlo tešku pretilost da je ITM  $\geq 140\%$  vrijednosti 95. c. za dob i spol i/ili  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  (81).

Kriteriji Međunarodne radne skupine za pretilost (IOTF) omogućuju povezivanje centilnih krivulja ITM za djecu i adolescente u dobi od 2 do 18 godina s graničnim vrijednostima ITM za prekomjernu tjelesnu masu ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) i pretilost ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) u odrasloj dobi (14).

## ZDRAVSTVENE DOBROBITI REDOVITE TA ZA DJECU I ADOLESCENTE

Brojni su dokazi koji podupiru zdravstvene dobrobiti redovite TA i tjelesnog vježbanja, uključujući značajno smanjenje rizika za prijevremenu smrt te uspješnost primarne i sekundarne prevencije više od 25 kroničnih bolesti i stanja, među kojima su ŠB, kardiovaskularne bolesti, zloćudne bolesti, arterijska hipertenzija, pretilost, depresija i osteoporoza (60). Također, TA predstavlja moćan alat u promicanju zdravog razvoja tijekom dječje i adolescentne dobi jer optimizira mišićnu snagu i fleksibilnost, održava primjerenu tjelesnu masu, potiče postizanje vršne koštane mase, unaprjeđuje kardiovaskularno, neuromuskularno i mentalno zdravlje te pospješuje kognitivne sposobnosti i akademska postignuća, san i raspoloženje (40). Novija istraživanja potvrdila su ulogu TA u smanjenju rizika za IR i metabolički sindrom u pedijatrijskoj populaciji, iako nisu uključivala istovremenu promjenu prehrambenih navika (34,78). Pokazalo se, naime, da TA povoljno djeluje na sastav tijela i IR, čak i bez smanjenja ITM (87). Također,

dokazana je i pozitivna povezanost TA i kardiorespiratorne sposobnosti, kako u odrasloj, tako i u dječjoj dobi (53,65).

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

- svakodnevno provoditi umjerenu do žustru, pretežno aerobnu TA, u trajanju od najmanje 60 minuta dnevno
- uključiti žustru aerobnu aktivnost i vježbe za jačanje mišića i kostiju, najmanje 3 dana u tjednu (13).

Na tragu spomenutog, SZO zaključuje da je:

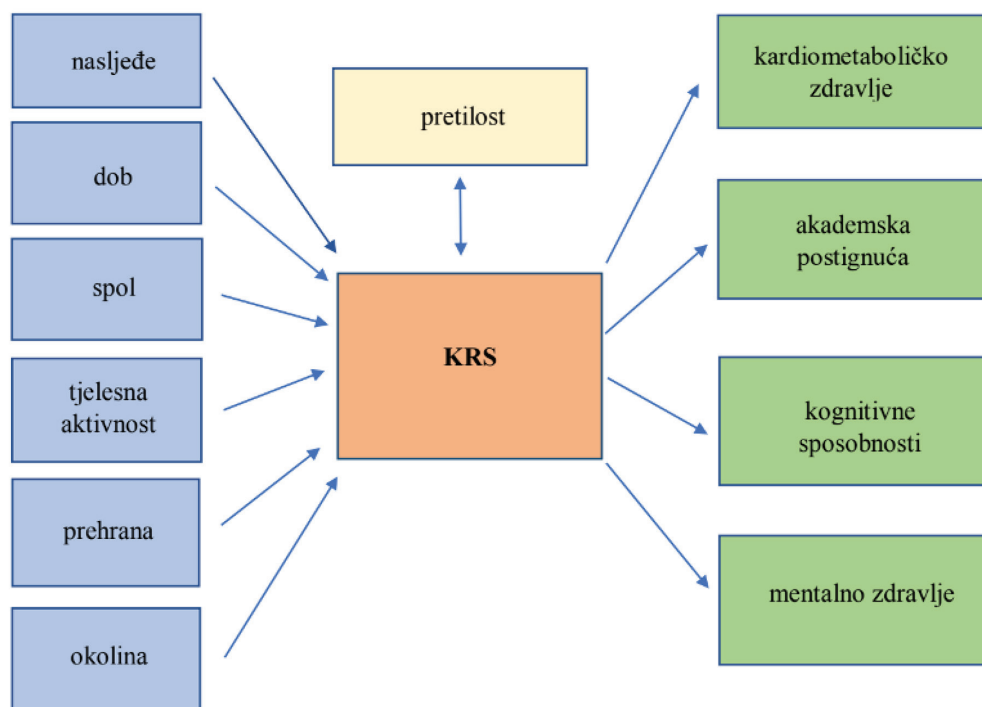
- provođenje bilo kakve TA bolje od potpunog izostanka aktivnosti,
- i manja razina TA od preporučene korisna za zdravlje,
- moguće započeti s minimalnom TA, pa postepeno povećavati učestalost, intenzitet i trajanje aktivnosti,
- važno osigurati sigurno okruženje te poticati aktivnosti u kojima djeca i adolescenti uživaju, a koje su primjerene njihovoj dobi i psihofizičkim sposobnostima (13).

Nažalost, prema aktualnim preporukama, čak je 81% adolescenata u svijetu u dobi od 11 - 17 godina nedovoljno tjelesno aktivno (31), a na temelju dosadašnjih istraživanja provedenih u Hrvatskoj, udio nedovoljno aktivne djece i adolescenata, osobito je visok, posebno među djevojčicama i srednjoškolcima (38,61), što prati i trend prevalencije pretilosti, po čemu je Republika Hrvatska na vodećem mjestu među europskim zemljama.

## KARDIORESPIRATORNA SPOSOBNOST

KRS se definira sposobnošću kardiorespiratornog sustava da dopremi kisik mitohondrijima skeletnih mišića, kako bi se tijekom kontinuirane TA proizvela potrebna energija (11). TA, tjelesno vježbanje i KRS međusobno su povezani. TA se prvenstveno odnosi na ponašanje, dok KRS predstavlja sposobnost da se određena aerobna aktivnost izvrši. Tjelesno vježbanje unaprjeđuje KRS putem strukturnih i funkcionalnih prilagodbi koje povećavaju srčani indeks (70) i omogućuju uspješniji transport kisika. KRS je objektivni pokazatelj zdravstvenog stanja, kojeg je moguće pratiti kroz vrijeme i uspoređivati među populacijama. Loša KRS je snažan, neovisan prediktor kardiovaskularnih bolesti i sveukupne smrtnosti u odraslih osoba (68). U adolescenata se KRS povezuje s kardiovaskularnim pobolom u kasnijem životu (33), kognitivnim sposobnostima i akademskim postignućima (74) te mentalnim zdravljem (47) (slika 1). Sustavni pregled literature i meta-analiza sugeriraju da razina KRS u mladosti i njezino poboljšanje mogu biti povezani s manjim rizikom za razvoj pretilosti i kardiometaboličkih bolesti u kasnijem životu (23).

Čimbenici koji utječu na KRS mogu biti nepromjenjivi, biološki uvjetovani (genetski ustroj, dob, spol, rasna/etnička pripadnost) i promjenjivi (TA, sedentarno ponašanje, pretilost, prehrambene navike, socioekonomski status i okolišni uvjeti). Istraživanja o genetski uvjetovanim razlikama u KRS za djecu nedostaju, ali je u odraslih utvrđeno da se individualni odgovori na tjelesno vježbanje



Slika 1. Čimbenici koji utječu na KRS i obilježja na koja utječe KRS u mladima (65)

Figure 1. Factors influencing cardiorespiratory fitness and characteristics of adolescents influenced by cardiorespiratory fitness

razlikuju, pa kod nekih ljudi uz redovito vježbanje dolazi do značajnog, a kod drugih tek do minimalnog povećanja KRS (88). Također, razlike u odgovoru na aerobni trening 2,5 puta su veće između različitih obitelji nego unutar istih obitelji (7). Nisu, međutim, utvrđeni specifični geni, kojima bi se mogle objasniti spomenute razlike.

U pedijatrijskoj se populaciji, s porastom dobi u oba spola povećava i KRS, premda nešto sporije u djevojčica nego u dječaka (1). Ujedno, bez obzira na dob, dječaci imaju viši maksimalni primitak kisika ( $VO_{2max}$ ) od djevojčica, čak i nakon prilagodbe za nemasnu tjelesnu masu. Općenita je pretpostavka da tjelesno aktivna djeca imaju bolju KRS. Međutim, istraživanja su pokazala da je povezanost između uobičajene TA i KRS u mladima slaba do umjerena, a od većeg je značaja za KRS jedino žustra TA (29). To se objašnjava činjenicom da je KRS dijelom genetski uvjetovana, da je uobičajena TA rijetko žustra ili dovoljno dugog trajanja, uz napomenu da postoje brojni izazovi i poteškoće u procjeni TA i KRS, što može maskirati njihovu povezanost. Nije jasno utvrđeno postoji li ili ne povezanost između sedentarnog ponašanja i KRS u dječjoj dobi, jer su rezultati različitih studija proturječni (17,75). Ipak, prema do sada objavljenim publikacijama, malo je dokaza koji ukazuju na to da bi sedentarno ponašanje bilo povezano s KRS u mladima, nakon prilagodbe za objektivno definiranu razinu TA (65).

Pretili adolescenti imaju lošiju KRS u usporedbi s vršnjacima primjerene tjelesne mase (59). S druge strane, KRS može modificirati ITM, na što ukazuje istraživanje u kojem je kod latino dječaka bolja bazalna KRS štitila od

progresije pretilosti (15% veći bazalni  $VO_{2max}$  rezultirao je s 1,4 kg manjim prirastom masnog tkiva nakon četiri godine) (9). Zanimljivo je i istraživanje koje sugerira da udio masnog tkiva i KRS imaju zajedničku nasljednu osnovu (76).

Dokazano je da način prehrane također utječe na KRS (91). To se objašnjava utjecajem nutrijenata na stvaranje energije u mitohondrijima, što je ključno za učinkovitost skeletnih mišića, pa time i za KRS (26).

Tjelesno vježbanje i prehrana bogata omega-3 masnim kiselinama i polifenolima najznačajniji su izvanjski čimbenici koji potiču mitohondrijske bioenergetske puteve, modulirajući broj i funkcionalnu sposobnost mitohondrija. Učinak socioekonomskih čimbenika na KRS potvrdu ima u istraživanjima koja povezuju slabiji socioekonomski status s lošijom KRS u mladima (3,44).

## TRENDOVI KRETANJA I PROCJENA KRS

U proteklom desetljeću, u djece i adolescenata globalno bilježi trend pogoršanja KRS (86). Nepovoljan se trend povezuje s pretilošću, sedentarnim načinom života, smanjenjem vremena kojeg djeca i mladi provode u umjerenom ili žustroj TA te s društveno-ekonomskim promjenama. Zanimljivo je, da je u susjednoj Sloveniji u razdoblju od 2003. do 2013. godine negativan trend preokrenut, što korelira s primjenom progresivne nacionalne strategije usmjerene na poboljšanje tjelesne spremnosti u djece školske dobi (52). Dosadašnja istraživanja većinom sugeriraju nisku do umjerenu razinu postojanosti KRS

tijekom različitih životnih razdoblja (od djetinjstva do adolescencije, od adolescencije do odrasle dobi, u odrasloj dobi) (5,80).

Kao pokazatelj funkcionalne sposobnosti kardiorespiratornog sustava, koristi se maksimalni primitak kisika ( $VO_2max$ ), koji označava najveću količinu kisika koju organizam može iskoristiti u mišićima u jedinici vremena. Glavnim kriterijem za utvrđivanje  $VO_2max$  smatra se postizanje platoa u primitku kisika, usprkos daljnjem povećanju intenziteta opterećenja. Vršni primitak kisika ( $VO_2peak$ ) označava najvišu vrijednost primitka kisika koja je postignuta u određenom testu i ne mora nužno odgovarati  $VO_2max$ . Primitak kisika ovisi o srčanoj funkciji, izmjeni plinova u plućima, vezanju kisika za hemoglobin te sposobnosti mišića da preuzmu kisik iz cirkulacije. Procjena je li postignut  $VO_2max$  temelji se na objektivnim (srčana frekvencija (SF) ili omjer respiratorne izmjene (RER)) i subjektivnim pokazateljima (ocjena percipiranog napora (RPE)). U djece i adolescenata, kriteriji za postizanje  $VO_2max$  su:

- subjektivni osjećaj iscrpljenosti  
i/ili
- srčana frekvencija  $>195/min$   
i/ili
- omjer respiratorne izmjene (RER)  $> 1,02$   
i/ili
- postignuti plato primitka kisika (69).

Djeca i adolescenti s prekomjernom tjelesnom masom obično teže podnose tjelesna opterećenja, jer je za pomicanje njihove ukupne tjelesne mase potreban veći napor. Poteškoće vezane uz izvođenje sportske aktivnosti ili tjelesno vježbanje mogu u pretilih adolescenata oslabiti motivaciju za testiranje, a rana pojava umora i bolova učiniti RPE neprikladnim pokazateljem maksimalnog opterećenja (50). Kod SF u obzir treba uzeti činjenicu da je ona u izrazito pretilih adolescenata bazalno viša, a u opterećenju postiže niže maksimalne vrijednosti u usporedbi s vršnjacima primjerene tjelesne mase (57). Dodatni problem može biti i narušena plućna funkcija sa smanjenim ekspiracijskim rezervnim volumenom i funkcionalnim rezidualnim kapacitetom, zbog manje rastezljivosti pluća i prsnog koša (84). Uz to, utvrđeno je da je vršni RER značajno promijenjen u pretilih adolescenata (51). Stoga ne čudi podatak da je uz prethodno navedene kriterije za postizanje  $VO_2max$ , svega 18 od ukupno 62 pretela djeteta koja su bila podvrgnuta testiranju uspjelo ostvariti  $VO_2max$  (8). Korištenje validiranih submaksimalnih testova predstavlja zbog toga korisnu i pouzdanu alternativu za procjenu  $VO_2$  u pretile djece i adolescenata (56). Jedan od validiranih, jednostavnih i rutinski vrlo primjenjivih submaksimalnih protokola za pretile adolescente izvodi se na način da nakon 4-minutnog zagrijavanja hodom po pokretnoj traci uz nagib od 0%, ispitanici nastave hodati po traci sljedeće 4 minute istom brzinom uz nagib od 5%. SF se bilježi u mirovanju i na kraju testa. Na temelju te dvije vrijednosti, uz primjenu jednadžbe koja uključuje spol, tjelesnu masu (kg) i tjelesnu visinu (cm),

procjenjuje se  $VO_2$  (55). Na temelju rezultata meta-analize (7 istraživanja na ukupno 9280 djece i adolescenata u dobi od 8 do 19 godina iz 14 zemalja), utvrđeno je da dječaci s  $KRS <42 mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$  i djevojčice s  $KRS <35 mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$  imaju 5,7 odnosno 3,6 puta veću vjerojatnost za prisutnost čimbenika kardiovaskularnog rizika (inzulinska rezistencija, dislipidemija, pretilost, visok arterijski krvni tlak) (71). Prema prethodno navedenim graničnim vrijednostima i rezultatima europskog istraživanja (2 779 165 izvedenih procjena, u djece i adolescenata u dobi od 9 do 17 godina iz 30 europskih zemalja), 78% dječaka i 83% djevojčica ima zadovoljavajuću KRS, uz smanjenje postotka s rastućom dobi (85). Nedavno su objavljene i prve referentne vrijednosti KRS za populaciju pretile djece i adolescenata u dobi od 8 - 20 godina (37).

Istraživanja pokazuju da je loša KRS prediktor IR, a dovodi se u vezu i s narušenom kompenzacijskom sposobnošću beta stanica gušterače (79). Kao poveznice KRS i IR, najčešće se spominju količina visceralnog i intrahepatičnog masnog tkiva (72), no moguće je da KRS djeluje na metabolički rizik i neovisno o tjelesnoj masi, odnosno visceralnoj pretilosti (27). Zanimljivo je, da već malo poboljšanje KRS u odraslih osoba s izrazito lošom KRS, rezultira značajnim zdravstvenim dobrobitima (68). U mladih je KRS važan pokazatelj zdravlja (65), a sve je izvjesnije da intervencije koje promoviraju unaprjeđenje KRS u ranoj životnoj dobi, smanjuju rizik za razvoj pretilosti i kardiometaboličkih bolesti u kasnijem životu (23).

Tijekom adolescencije se, uslijed pubertetom uvjetovanih promjena hormonskog okruženja, razvija fiziološka rezistencija na inzulin (28). Ona se dodatno pogoršava nakupljanjem masnog tkiva, zbog čega pretili adolescenti predstavljaju skupinu s povećanim rizikom za razvoj PD i ŠB2. Do poremećaja u metabolizmu glukoze dolazi kad se kompenzacijska sposobnost beta stanica gušterače iscrpi, pa se pojačanim lučenjem inzulina više ne može prevladati IR (16).

Istraživanja o povezanosti KRS, kardiometaboličkog rizika, IO i beta stanične funkcije u pretilih adolescenata bijele rase su malobrojna (15), a spoznaje o utjecaju KRS na IR i metabolizam glukoze u adolescenata s teškom i vrlo teškom pretilosti nepotpune (58).

Utvrđeno je da pretili adolescenti, u usporedbi s jednako pretilim odraslim ljudima, imaju izraženiju IR, što može objasniti raniji početak i agresivniji tijek ŠB2, raniju pojavu komplikacija te slabiji terapijski odgovor na lijekove koji povećavaju osjetljivost na inzulin (2). Stoga su sve intervencije usmjerene na sprječavanje pretilosti i IR u adolescenata ključne za zdravlje u kasnijem životu.

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

## Literatura

1. Armstrong N, Welsman J. Development of peak oxygen uptake from 11-16 years determined using both treadmill and cycle ergometry. *Eur J Appl Physiol.* 2019;119:801-12.
2. Arslanian S, Kim JY, Nasr A et al. Insulin sensitivity across the lifespan from obese adolescents to obese adults with impaired glucose tolerance: Who is worse off? *Ped Diab.* 2018; 19(2):205-11.
3. Bai Y, Saint-Maurice PF, Welk GJ et al. Explaining disparities in youth aerobic fitness and body mass index: relative impact of socioeconomic and minority status. *J School Health.* 2016; 86: 787-93.
4. Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2017;2: e000143.
5. Blasquez Shigaki GL, Barbosa CC, Batista MB et al. Tracking of health-related physical fitness between childhood and adulthood. *Am J Hum Biol.* 2020; 32(4): e23381.
6. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Rev Endocrinol.* 2019;5(5):288-298.
7. Bouchard C, An P, Rice T et al. Familial aggregation of VO<sub>2</sub>(max) response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol.* 1999; 87(3): 1003-8.
8. Breithaupt PG, Colley RC, Adamo KB. Using the oxygen uptake efficiency slope as an indicator of cardiorespiratory fitness in the obese pediatric population. *Ped Exer Sci.* 2012;24:357-68.
9. Byrd-Williams CE, Shaibi GQ, Sun P et al. Cardiorespiratory fitness predicts changes in adiposity in overweight Hispanic boys. *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16: 1072-7.
10. Caprio S, Perry R, Kursawe R. Adolescent obesity and insulin resistance: roles of ectopic fat accumulation and adipose inflammation. *Gastroenterology.* 2017;152(7):1638-46.
11. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-31.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2000). CDC growth charts. Dostupno na: [https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc\\_charts.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm) [22. travnja 2022.]
13. Chaput JP, Willumsen J, Bull F et al. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17 years: summary of the evidence. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17(1):141.
14. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatric Obesity.* 2012;7(4): 284-294.
15. Cristi-Montero C, Courel-Ibáñez J, Ortega FB et al. Mediation role of cardiorespiratory fitness on the association between fatness and cardiometabolic risk in European adolescents: the HELENA study. *J Sport Health Sci.* 2021; 10(3): 360-7.
16. D'Adamo E, Caprio S. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. *Diabetes Care.* 2011; 34(Suppl 2):S161-5.
17. Denton SJ, Trenell MI, Plötz T et al. Cardiorespiratory fitness is associated with hard and light intensity physical activity but not time spent sedentary in 10-14 year old schoolchildren: the HAPPY study. *PLoS One.* 2013; 8: e61073.
18. Elmesmari R, Martin A, Reilly JJ, Paton JY. Comparison of accelerometer measured levels of physical activity and sedentary time between obese and non-obese children and adolescents: a systematic review. *BMC Pediatrics.* 2018;18(1):106.
19. Fang K, Mu M, Liu K, He Y. Screen time and childhood overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *Child Care Health Dev.* 2019;45(5):744-53.
20. Farooq A, Martin A, Janssen X et al. Longitudinal changes in moderate-to-vigorous-intensity physical activity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2020;21(1):e12953.
21. Ferreira I, Gbatu PT, Boreham CA. Gestational age and cardiorespiratory fitness in individuals born at term: a life course study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10): e006467.
22. Fryk E, Olausson J, Mossberg K et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in the obese may develop as part of a homeostatic response to elevated free fatty acids: a mechanistic case-control and a population-based cohort study. *EBioMedicine.* 2021;65:103264.
23. García-Hermoso A, Ramírez-Vélez R, García-Alonso Y et al. Association of cardiorespiratory fitness levels during youth with health risk later in life: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics.* 2020; 174(10): 952-60.
24. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio metabolism study. *Diabetes.* 2017;66(4):815-22.
25. Geiker NRW, Astrup A, Hjorth MF i sur. Does stress influence sleep patterns, food intake, weight gain, abdominal obesity and weight loss interventions and vice versa? *Obesity Rev.* 2018;19(1):81-97.
26. Gonzalez-Freire M, Scalzo P, D'Agostino J et al. Skeletal muscle ex vivo mitochondrial respiration parallels decline in vivo oxidative capacity, cardiorespiratory fitness, and muscle strength: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Cell.* 2018;17:e12725.
27. González-Gil EM, Santaliestra-Pasías AM, Buck C et al. Improving cardiorespiratory fitness protects against inflammation in children: the IDEFICS study. *Ped Res.* 2022; 91: 681-9.

28. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001; 50(11):2444-50.
29. Gralla MH, McDonald SM, Breneman C et al. Associations of objectively measured vigorous physical activity with body composition, cardiorespiratory fitness, and cardiometabolic health in youth: a review. *Am J Lifestyle Med*. 2019; 13:61-97.
30. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes*. 2015;39(8):1188-96.
31. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1.6 million participants. *Lancet. Child and Adolescent Health*. 2020;4(1):23-35.
32. Haapala EA, Wiklund P, Lintu N et al. Cardiorespiratory fitness, physical activity, and insulin resistance in children. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(5):1144-52.
33. Hogstrom G, Nordstrom A, Nordstrom P. High aerobic fitness in late adolescence is associated with a reduced risk of myocardial infarction later in life: a nationwide cohort study in men. *Eur Heart J*. 2014;35:3133-40.
34. Huus K, Akerman L, Raustorp A, Ludvigsson J. Physical activity, blood glucose and C-peptide in healthy school-children, a longitudinal study. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156401.
35. Iaccarino G, Franco D, Sorriento D et al. Modulation of insulin sensitivity by exercise training: implications for cardiovascular prevention. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021;14:256-70.
36. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diab Endocrinol*. 2022;10(5):351-65.
37. Johansson L, Brissman M, Morinder G et al. Reference values and secular trends for cardiorespiratory fitness in children and adolescents with obesity. *Acta Paed*. 2020; 109(8):1665-71.
38. Jurakić D, Heimer S. Prevalence of insufficient physical activity in Croatia and in the world. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* 2012; 63(Suppl 3):3-12.
39. Klimek M, Knap J, Reda M, Masternak M. Physical activity in prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Educ Health Sport*. 2019;9(9):1175-81.
40. Kumar B, Robinson R, Till S. Physical activity and health in adolescence. *Clin Med. (London, England)* 2015;15(3):267-72.
41. Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2), 251-65.
42. Kwok KH, Lam KS, Xu A. Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications. *Exp Mol Med*. 2016;48(3):e215.
43. Lane A Harrison M, Murphy NM. Screen time increases risk of overweight and obesity in active and inactive 9-year-old Irish children: a cross sectional analysis. *J Phys Act Health*. 2013;11(5):985-91.
44. Lang JJ, Tremblay MS, Léger L et al. International variability in 20m shuttle run performance in children and youth: who are the fittest from a 50-country comparison? A systematic literature review with pooling of aggregate results. *BJSM*. 2018; 52: 276.
45. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Asp Med*. 2013;34(1):1-11.
46. Lobstein T, Brinsden, H. Atlas of childhood obesity. London: World Obesity Federation, 2019.
47. Lubans D, Richards J, Hillman C et al. Physical activity for cognitive and mental health in youth: a systematic review of mechanisms. *Pediatrics*. 2016; 138(3): e20161642.
48. MacLean PS, Higgins JA, Giles ED et al. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obes Rev*. 2015;16 (Suppl 1):45-54.
49. Mahumud RA, Sahle BW, Owusu-Addo E et al. Association of dietary intake, physical activity, and sedentary behaviours with overweight and obesity among 282,213 adolescents in 89 low and middle income to high-income countries. *Int J Obes*. 2021;45(11): 2404-18.
50. Marinov B, Kostianev S, Turnovska T. Ventilatory efficiency and rate of perceived exertion in obese and non-obese children performing standardized exercise. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2002; 22(4): 254-60.
51. Marinus N, Bervoets L, Massa G, et al. Altered gas-exchange at peak exercise in obese adolescents: implications for verification of effort during cardiopulmonary exercise testing. *J Sports Med Phys Fitness*. 2017; 57(12):1687-94.
52. Morrison SA, Sember V, Leskošek B et al. Assessment of secular trends and health risk in pediatric cardiorespiratory fitness from the Republic of Slovenia. *Front Physiol*. 2021;12: 644781.
53. Naylor M, Chernofsky A, Spartano NL et al. Physical activity and fitness in the community: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2021;42(44):4565-75.
54. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2017.) Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2019;390(10113):2627-2642.
55. Nemeth BA, Carrel AL, Eickhoff J et al. Submaximal treadmill test predicts VO<sub>2</sub>max in overweight children. *J Pediatr*. 2009;154: 677-81.
56. Noonan V, Dean E. Submaximal exercise testing: clinical application and interpretation. *Phys Ther*. 2000;80(8):782-807.

57. Norman AC, Drinkard B, McDuffie JR et al. Influence of excess adiposity on exercise fitness and performance in overweight children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(6): e690-6.
58. Nyström CD, Henriksson P, Martínez-Vizcaíno V et al. Does cardiorespiratory fitness attenuate the adverse effects of severe/morbid obesity on cardiometabolic risk and insulin resistance in children? A pooled analysis. *Diabetes Care*. 2017; 40(11): 1580-87.
59. Pate RR, Wang CY, Dowda M et al. Cardiorespiratory fitness levels among US youth 12 to 19 years of age: findings from the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:1005-12.
60. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25: 1-72.
61. Peršun J. Povezanost znanja o prehrani s prehrambenim navikama i stupnjem uhranjenosti hrvatskih adolescenata. Zagreb: Kineziološki fakultet 2021; Doktorska disertacija.
62. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Phys Rev*. 2018;98(4):2133-223.
63. Pietiläinen KH, Kaprio J, Borg P et al. Physical inactivity and obesity: a vicious circle. *Obesity*. 2008;16(2):409-14.
64. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Reports*. 2014;14(8):508.
65. Raghuv eer G, Hartz J, Lubans DR et al. American Heart Association Young Hearts Athero, Hypertension and Obesity in the Young Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young. Cardiorespiratory fitness in youth: an important marker of health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(7): e101-18.
66. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, et al. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50.
67. Ros Pérez M, Medina-Gómez G. Obesity, adipogenesis and insulin resistance. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2011;58(7):360-9.
68. Ross R, Blair SN, Arena R et al.; American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Stroke Council. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24): e653-99.
69. Rowland TW. *Developmental Exercise Physiology*. Champaign: Human Kinetics; 1996.
70. Rowland TW, Unnithan V, Fernhall B et al. Left ventricular response to dynamic exercise in young cyclists. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34:637-42.
71. Ruiz JR, Cavero-Redondo I, Ortega FB et al. Cardiorespiratory fitness cut points to avoid cardiovascular disease risk in children and adolescents; what level of fitness should raise a red flag? A systematic review and meta-analysis. *BJSM*. 2016; 50: 1451-58.
72. Sabag A, Keating SE, Way KL et al. The association between cardiorespiratory fitness, liver fat and insulin resistance in adults with or without type 2 diabetes: a cross-sectional analysis. *BMC Sports Sci. Med. Rehabil*. 2021;13(1): 40.
73. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK et al. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(2):187-92.
74. Santana CCA, Azevedo LB, Cattuzzo MT et al. Physical fitness and academic performance in youth: A systematic review. *Scand J Med Sci Sports*. 2017; 27: 579-603.
75. Santos R, Mota J, Okely AD et al. The independent associations of sedentary behaviour and physical activity on cardiorespiratory fitness. *BJSM*. 2014;48:1508-12.
76. Schnurr TM, Gjesing AP, Sandholt CH et al. Genetic correlation between body fat percentage and cardiorespiratory fitness suggests common genetic etiology. *PLoS One*. 2016; 11(11): e0166738.
77. Shah AS, Nadeau KJ. The changing face of paediatric diabetes. *Diabetologia*. 2020; 63(4):683-91.
78. Skrede T, Stavnsbo M, Aadland E et al. Moderate-to-vigorous physical activity, but not sedentary time, predicts changes in cardiometabolic risk factors in 10-year-old children: the Active Smarter Kids Study. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1391-8.
79. Solomon TP, Malin SK, Karstoft K et al. Association between cardiorespiratory fitness and the determinants of glycemic control across the entire glucose tolerance continuum. *Diabetes Care*. 2015; 38(5): 921-9.
80. Sorić M, Jembrek Gostović M, Gostović M et al. Tracking of BMI, fatness and cardiorespiratory fitness from adolescence to middle adulthood: the Zagreb Growth and Development Longitudinal Study. *Ann Hum Biol*. 2014; 41(3): 238-43.
81. Stanford FC, Kyle TK. Respectful language and care in childhood obesity. *JAMA Pediatrics*. 2018;172(11):1001-2.
82. Steene-Johannessen J, Hansen BH, Dalene KE et al. On behalf of the Determinants of Diet and Physical Activity knowledge hub (DEDIPAC); International Children's Accelerometry Database (ICAD) Collaborators, IDEFICS Consortium and HELENA Consortium. Variations in accelerometry measured physical activity and sedentary time across Europe – harmonized analyses of 47,497 children and adolescents. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act*. 2020;17(1):38.
83. Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012;61(4):778-9.



84. Thivel D, Aucouturier J. Cardiorespiratory fitness evaluation in obese youth. *ECOG Free Obesity eBook* 2015. Dostupno na: <http://ebook.ecog-obesity.eu/chapter-energyexpenditure-physical-activity/cardiorespiratory-fitness-evaluation-obese-youth>. [02. lipnja 2022. ]
85. Tomkinson GR, Carver KD, Atkinson F et al. European normative values for physical fitness in children and adolescents aged 9-17 years: results from 2 779 165 Eurofit performances representing 30 countries. *BJSM*. 2018;52(22): 1445-563.
86. Tomkinson GR, Lang JJ, Tremblay MS. Temporal trends in the cardiorespiratory fitness of children and adolescents representing 19 high-income and upper middle-income countries between 1981 and 2014. *BJSM*. 2019;53: 478-86.
87. Whooten R, Kerem L, Stanley T. Physical activity in adolescents and children and relationship to metabolic health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(1):25-31.
88. Williams CJ, Williams MG, Eynon N et al. Genes to predict VO2max trainability: a systematic review. *BMC Genomics*. 2017;18(suppl 8): 831.
89. World Health Organization. (2006). WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Dostupno na: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age> [22. travnja 2022.]
90. World Health Organization. (2021). Obesity and overweight. Dostupno na : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [15. veljače 2022.]
91. Zaqout M, Vyncke K, Moreno LA et al. Determinant factors of physical fitness in European children. *IJPH*. 2016;61:573-82.