



Jurgita Gailite

**Metaboliskā sindroma riska faktori,
komplikācijas un īpatnības bērniem
un pusaudžiem ar aptaukošanos**

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna
Apakšnozare – pediatrija

Rīga, 2022

Jurgita Gailite

ORCID 0000-0001-8191-0687

Metaboliskā sindroma riska faktori,
komplikācijas un īpatnības bērniem
un pusaudžiem ar aptaukošanos

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – pediatrija

Promocijas darba vadītājas:

Dr. habil. med. profesore, LZA īstenā locekle **Dace Gardovska**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Dr. med. asociētā profesore **Iveta Dzīvīte-Krišāne**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Rīga, 2022

Anotācija

Ievads. Sabiedrības veselības pētījumi norāda uz strauju aptaukošanās izplatību ne tikai pieaugušajiem, bet īpaši strauja izplatība tiek novērota arī pusaudžiem un pirmsskolas vecuma bērniem. Latvijā augstāka liekā svara izplatība ir septiņgadīgiem zēniem, salīdzinot ar meitenēm, attiecīgi 23,7 % un 21,8 %. Taču meitenēm šis īpatsvars kopš 2008. gada ir pakāpeniski palielinājies no 18,3 % līdz 21,8 %. Bērniem un pusaudžiem ar aptaukošanos agrīni draud attīstīties sirds un asinsvadu sistēmas slimības, arteriāla hipertensija, dislipidēmija, metaboliskais sindroms, insulīna rezistence, 2. tipa cukura diabēts, dažādu veidu audzēji, ortopēdiskas, nopietnas psiholoģiskas un neiroloģiskas problēmas, kā arī citi hroniski traucējumi. Metaboliskā sindroma īpašā nozīme pieaugušo vecumā ir saistīta ar iespēju identificēt personas, kurām ir liels gan 2. tipa cukura diabēta, gan sirds un asinsvadu sistēmas slimību risks. Attiecībā uz bērnu metabolisko sindromu autoru viedoklis atšķiras.

Mērķis. Pētīt metaboliskā sindroma riska faktoros, komplikācijas un īpatnības bērniem un pusaudžiem ar aptaukošanos.

Materiāls un metodes. Pētījumā atbilstoši iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem iekļauti 198 bērni, no tiem 181 bērns ar aptaukošanos un 17 bērni ar normālu ķermeņa svaru. Pirmajā pētījuma etapā bērni iedalīti grupās attiecīgi pēc svara un vecuma: I pētījuma grupa – 10 gadu veci un vecāki bērni ar aptaukošanos, II pētījuma grupa – bērni līdz 10 gadu vecumam ar aptaukošanos, kontroles grupa – bērni ar normālu ķermeņa svaru. Šajā etapā pētījuma bērniem veikts aptaukošanās prenatalo un postnatalo riska faktoru novērtējums un aptaukošanās komplikāciju skrīnings. Otrajā pētījuma etapā pēc Starptautiskās diabēta federācijas izstrādātajiem kritērijiem izvērtēts metaboliskais sindroms bērniem no 10 gadu vecuma, t. i., tikai I pētījuma grupas ($n = 143$) bērniem. Visi iegūtie dati apkopoti *Excel* datubāzē un analizēti, izmantojot *RStudio* V.1.4.1103. Atšķirības uzskatītas par statistiski nozīmīgām, ja nozīmības līmenis p bija $< 0,05$.

Rezultāti. Aptaukošanās prenatalie riska faktori, kā dzimšanas svars ($p = 0,530$), pārmērīgs svara pieaugums grūtniecības laikā mātei ($p = 0,787$), pozitīva 2. tipa cukura diabēta anamnēze ģimenē ($p > 0,999$), statistiski nozīmīgi neatšķīrās bērniem ar aptaukošanos un normālu ķermeņa svaru. Arī aptaukošanās postnatalam riska faktoram, ekskluzīvas zīdīšanas ilgumam ($p = 0,120$) netika atrasta statistiski nozīmīga atšķirība starp bērniem ar aptaukošanos un normālu svaru. Statistiski nozīmīga atšķirība pētījuma grupās tika novērota tikai postnatalam aptaukošanās riska faktoram – vecāku aptaukošanās faktam ($p = 0,004$). Bērniem ar aptaukošanos gan I grupā, gan arī II grupā bija augsta vecāku aptaukošanās izplatība, attiecīgi 79,8 % un 63,0 %, salīdzinot ar normāla svara bērniem. Bērniem ar normālu svaru vecāku aptaukošanās konstatēta tikai 33,3 % gadījumu. Veicot aptaukošanās komplikāciju skrīningu,

bērniem ar lieko svaru novērotas statistiski nozīmīgas sirds un asinsvadu sistēmas slimību, insulīna rezistences un citu bioķīmisko rādītāju izmaiņas, salīdzinot ar normāla svara bērniem. I pētījumā grupā gan sistoliskā asinsspiediena mediāna 123,0 (*IQR* 116,0; 132,0), gan arī diastoliskā asinsspiediena mediāna 78,0 (*IQR* 71,5; 83,0) bija nozīmīgi augstāka, salīdzinot ar kontroles grupu, kurā sistoliskā asinsspiediena mediāna bija 115,0 (*IQR* 110,0; 120,0), bet diastoliskā asinsspiediena mediāna 70,0 (*IQR* 65,0; 76,0) ($p = 0,012$). Kontroles grupā nevienam bērnam nebija konstatēts paaugstināts kopējā holesterīna līmenis virs 5,2 mmol/l, bet I pētījuma grupā tāds bija 8,8 % bērnu. Bērniem ar aptaukošanos gan I, gan arī II pētījuma grupā statistiski nozīmīgi augstāka bija insulīna rezistences koeficienta *HOMA-IR* mediāna, attiecīgi 3,9 (*IQR* 2,6; 5,6) un 2,3 (*IQR* 1,5; 3,4), salīdzinot ar normāla svara bērniem – 1,1 (*IQR* 0,8; 2,1) ($p < 0,001$).

I grupas bērniem metaboliskais sindroms, izvērtējot to atbilstoši Starptautiskās diabēta federācijas izstrādātajiem kritērijiem, tika diagnosticēts 21 % ($n = 30$) gadījumu. Metaboliskā sindroma incidence pētāmajā populācijā pieauga līdz ar bērnu vecumu: vecumā no 10 līdz 16 gadiem metaboliskais sindroms tika diagnosticēts 17,1 %, bet 16 gadu un vecāku bērnu grupā – 38,5 % bērnu. Bērniem ar metabolisko sindromu bija nozīmīgi lielāka svara mediāna ($p < 0,001$) un zemāka jutība pret insulīnu ($p = 0,039$), salīdzinot ar bērniem bez metaboliskā sindroma. Pētījuma laikā netika apstiprināta aptaukošanās prenatalu riska faktoru – tādu kā dzimšanas svars ($p = 0,145$), pārmērīgs svara pieaugums grūtniecības laikā mātei ($p = 0,625$), pozitīva 2. tipa cukura diabēta anamnēze ģimenē ($p = 0,519$) – ietekme uz metaboliskā sindroma attīstību. Aptaukošanās postnatālais riska faktors, ekskluzīvas zīdīšanas ilgums, arī neietekmēja metaboliskā sindroma attīstību ($p > 0,999$). Metaboliskā sindroma varbūtība bērniem pieauga, palielinoties ķermeņa masas indeksam, un 11,13 reizes varbūtību palielināja tēva aptaukošanās.

Secinājumi. Bērniem ar aptaukošanos jau agrīni tika novēroti sirds un asinsvadu sistēmas slimību un 2. tipa cukura diabēta riska faktori. Desmitgadīgiem un vecākiem bērniem ar aptaukošanos bija augstāks asinsspiediens, paaugstināts kopējā holesterīna daudzums un augstāks insulīna rezistences koeficients *HOMA-IR*. Metaboliskā sindroma diagnoze tika apstiprināta gandrīz ceturtdaļai bērnu pētāmajā populācijā. Metaboliskā sindroma varbūtību nozīmīgi palielināja gan aptaukošanās pakāpe, gan arī vecāku aptaukošanās.

Atslēgvārdi: aptaukošanās, riska faktori, insulīna rezistence, metaboliskais sindroms, cukura diabēts.

Abstract

Introduction. Public health research indicates that the prevalence of obesity is rapidly increasing not only among adults, but especially is rapidly increasing among adolescents, slightly less among young children. In Latvia, the prevalence of overweight and obesity is higher in seven-year-old boys compared to girls, 23.7 % and 21.8 %, respectively. However, for girls, this proportion has gradually increased since 2008 from 18.3 % to 21.8 %. Children and adolescents with obesity are at risk of early cardiovascular disease, arterial hypertension, dyslipidemia, metabolic syndrome, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, various types of tumors, orthopedic problems, serious psychological and neurological problems, and other health problems. Metabolic syndrome has a special role in adulthood and is associated with a higher risk for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. However, the definition, diagnostic criteria, risk factors, prevention, and treatment of metabolic syndrome in children and adolescents have not yet been standardized.

Aim. To study the risk factors, complications and features of metabolic syndrome in children and adolescents with obesity.

Materials and methods. The study included 198 children according to inclusion and exclusion criteria, including 181 children with obesity and 17 children with normal body weight. In the first phase of the study, the children were divided into groups according to weight and age, study group I – children 10 years and older with obesity, study group II – children under ten years with obesity, control group – children with normal body weight. In this study phase, prenatal and postnatal obesity risk factors were evaluated, and obesity complications were screened. The second phase of the study evaluated metabolic syndrome as defined by the International Federation of Diabetes at 10 years of age, only in children in study group I (n = 143). All research data were summarized in an Excel database and analyzed using RStudio V.1.4.1103. Differences were considered statistically significant if the significance level was $p < 0.05$.

Results. There were no statistically significant differences regarding prenatal obesity risk factors, large birth weight ($p = 0.530$), maternal weight gain during pregnancy ($p = 0.787$), and a positive family history of type 2 diabetes mellitus ($p > 0.999$) between obese and normal weight children. No statistically significant differences were found in the duration of breast feeding ($p = 0.120$) between obese and normal weight children. A statistically significant difference was observed in the study groups only for the postnatal obesity risk factor – parental obesity ($p = 0.004$). Children with obesity had a high prevalence of parental obesity in study group I and group II, 79.8 % and 63.0 %, respectively, compared to children of normal weight. In children of normal weight, parental obesity was detected in only 33.3 % of the cases.

Screening for obesity complications has shown statistically significant changes in cardiovascular disease, insulin resistance, and other biochemical parameters in obese children compared to normal weight children. In study group I, the median systolic blood pressure 123.0 (IQR 116.0; 132.0) and the median diastolic blood pressure 78.0 (IQR 71.5; 83.0) were significantly higher compared to controls, with the median systolic blood pressure 115.0 (IQR 110.0; 120.0) and the median diastolic blood pressure 70.0 (IQR 65.0; 76.0) ($p = 0.012$). No child had an elevated total cholesterol above 5.2 mmol/l in the control group, compared to 8.8 % in study group I. Children with obesity had a statistically significant higher median HOMA-IR in both study group I and group II, 3.9 (IQR 2.6; 5.6) and 2.3 (IQR 1.5; 3.4) in control group, respectively. The median HOMA-IR for children of normal weight was 1.1 (IQR 0.8; 2.1) ($p < 0.001$).

In children in study group I, metabolic syndrome was diagnosed in 21 % ($n = 30$) according to the criteria developed by the International Federation of Diabetes. The incidence of metabolic syndrome in the study population increased with age, with 17.1 % of children diagnosed with metabolic syndrome between aged 10 to 16 years and 38.5 % of children over 16 years of age diagnosed with MS. Children with metabolic syndrome had significantly higher median weight ($p < 0.001$) and lower insulin sensitivity ($p = 0.039$) compared to children without metabolic syndrome. There was no evidence of prenatal risk factors for obesity such as large birth weight ($p = 0.145$), excessive weight gain during maternal pregnancy ($p = 0.625$), a positive family history of type 2 diabetes mellitus ($p = 0.519$) had an effect on the development of metabolic syndrome. The postnatal risk factor for obesity – the duration of exclusive breastfeeding also did not affect the development of metabolic syndrome ($p > 0.999$). The risk of metabolic syndrome in children increased with increasing body mass index, and the risk of metabolic syndrome was 11.13 times higher in the case of paternal obesity.

Conclusions. Risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus have been observed early in obese children. Children with obesity over 10 years of age had higher blood pressure, elevated total cholesterol and increased insulin resistance and HOMA-IR ratio. The diagnosis of metabolic syndrome was confirmed in almost a quarter of the pediatric study population. The risk of metabolic syndrome increased significantly with both the degree of obesity and the level of parental obesity.

Keywords: obesity, risk factors, insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes mellitus.

Saturs

Anotācija	2
Abstract	4
Darbā izmantotie saīsinājumi	8
Ievads	11
Darba mērķis	13
Darba uzdevumi	13
Darba hipotēze	13
Darba novitāte	14
1. Literatūras apskats	15
1.1. Aptaukošanās definīcija bērniem un pusaudžiem	15
1.1.1. PVO liekā svara noteikšanas metodes	16
1.1.2. Slimību profilakses un kontroles centra liekā svara noteikšanas metodes ...	16
1.1.3. Citas liekā svara noteikšanas metodes bērniem un pusaudžiem	17
1.1.4. Liekā svara papildu noteikšanas metodes bērniem un pusaudžiem	17
1.2. Aptaukošanās prevalence bērnu populācijā	18
1.3. Aptaukošanās klasifikācija	20
1.4. Sekundāra aptaukošanās	22
1.5. Sekundāras aptaukošanās izmeklēšanas algoritms	26
1.6. Primāras / eksogēnas (alimentāras) aptaukošanās riska faktori	27
1.7. Apetītes regulācija	30
1.8. Ar aptaukošanos saistītas hroniskās slimības	32
1.8.1. Insulīna rezistence	36
1.8.2. Glikozes tolerances traucējumi un 2. tipa cukura diabēts	39
1.8.3. Metaboliskais sindroms	43
1.8.4. Nealkoholiskais steatohepatīts un nealkoholiskā taukainā hepatoze	44
1.8.5. Dislipidēmija	46
1.8.6. Hipertensija	48
1.8.7. Lineāra augšana un kaulu nobriešana	49
1.8.8. Gonādu darbība, pubertāte, hiperandrogēnisms un ginekomastija	50
1.8.9. Citas ar aptaukošanos saistītas komplikācijas	51
1.9. Metablisko komplikāciju skrīnings un identifikācija	54
1.10. Aptaukošanās ārstēšanas stratēģija bērniem	56
2. Materiāls un metodes	60
2.1. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji pētījumā	60
2.2. Pētījuma sadaļu un metožu apraksts	61
2.2.1. Antropometrisko rādītāju un asinsspiediena noteikšana	61
2.2.2. Dzimumnobriešanas, striju un <i>acanthosis nigricans</i> izvērtēšana	62
2.2.3. Vecāku aptauja par aptaukošanās prenataliem un postnatāliem riska faktoriem	63
2.2.4. Laboratoriskie un attēldiagnostikas izmeklējumi	63
2.2.5. Pediatriskais <i>NAFLD</i> fibrozes indekss (<i>PNFI</i>) pētījuma respondentiem	65
2.2.6. Metaboliskais sindroms pētījuma respondentiem	65
2.3. Pētījuma uzbūves shēma	66
2.4. Ētiskie aspekti	67
2.5. Pētījuma datu statistiskā analīze	67
3. Rezultāti	69
3.1. Pētījuma izlases raksturojums	69
3.1.1. Aptaukošanās prenatalo un postnatālo riska faktoru novērtējums	70

3.1.2.	<i>Acanthosis nigricans</i> un striju novērtējums	72
3.1.3.	USG un EHOKS rezultātu apkopojums	72
3.1.4.	Bioķīmisko asins rādītāju salīdzinājums	72
3.1.5.	Glikozes metabolisma izmaiņas	74
3.1.6.	Aptaukošanās prenatalo un postnatālo riska faktoru saistība ar insulīna rezistenci	77
3.1.7.	Dzimumnobriešanas un <i>acanthosis nigricans</i> saistība ar <i>HOMA-IR</i> koeficientu	77
3.1.8.	<i>HOMA-IR</i> koeficienta korelācija ar antropometriskajiem un bioķīmiskajiem asins parametriem	78
3.1.9.	Pediatriskais <i>NAFLD</i> fibrozes indekss (<i>PNFI</i>)	81
3.2.	Aptaukošanās prenatalie un postnatālie riska faktori I pētījuma grupas bērniem	82
3.2.1.	Aptaukošanās prenatalais riska faktors – pozitīva 2. tipa CD anamnēze ģimenē	82
3.2.2.	Aptaukošanās prenatalais riska faktors – dzimšanas svars	83
3.2.3.	Prenatālais aptaukošanās riska faktors – pārmērīgs svara pieaugums grūtniecības laikā mātei	84
3.2.4.	Aptaukošanās postnatālais riska faktors – ekskluzīvas zīdīšanas ilgums	85
3.2.5.	Aptaukošanās postnatālais riska faktors – vecāku aptaukošanās	85
3.3.	Bērnu antropometrisko parametru, asinsspiediena un bioķīmisko rādītāju salīdzinājums I pētījuma grupā atbilstoši <i>HOMA-IR</i> terciļu grupu iedalījumam	86
3.4.	Aptaukošanās prenatalie un postnatālie riska faktori un <i>PNFI</i> rādītāji I pētījuma grupas bērniem	88
3.5.	Metaboliskais sindroms	89
3.5.1.	Aptaukošanās prenatalie un postnatālie riska faktori un metaboliskais sindroms	91
3.5.2.	Metaboliskā sindroma saistība ar dzimumnobriešanu	91
3.5.3.	Antropometrisko, asinsspiediena, glikozes vielmaiņas, <i>PNFI</i> un citu bioķīmisko rādītāju novērtējums bērniem ar un bez metaboliskā sindroma	92
3.5.4.	Metaboliskā sindroma risks bērniem ar aptaukošanos	94
4.	Diskusija	96
	Secinājumi	111
	Praktiskās rekomendācijas un ieteikumi	112
	Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu	113
	Literatūras saraksts	116
	Pateicības	136
	Pielikumi	137
1.	pielikums. Ētikas komitejas lēmums	138
2.	pielikums. Pētījuma piekrišanas forma	139
3.	pielikums. Pētījuma anketa	143
4.	pielikums. <i>CDC</i> ķermeņa masas indeksa līkne zēniem	146
5.	pielikums. <i>CDC</i> ķermeņa masas indeksa līkne meitenēm	147
6.	pielikums. Vidukļa apkārtmēra līkne zēniem	148
7.	pielikums. Vidukļa apkārtmēra līkne meitenēm	149
8.	pielikums. Valsts valodas centra atbilde	150
9.	pielikums. Trūkstošās vērtības pētījuma datiem	151

Darbā izmantotie saīsinājumi

ABLH	augsta blīvuma lipoproteīni
AH	augšanas hormons
AHS	arteriāla hipertensija
AKTH	adrenokortikotropais hormons
ALAT	alanīnaminotransferāze
ApN	adiponektīns
Apo	polipoproteīni
ASAT	aspartāminotransferāze
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
BKUS	Bērnu klīniskā universitātes slimnīca
CD	cukura diabēts
CDC	Slimību profilakses un kontroles centrs (angļu val. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CNS	centrālā nervu sistēma
COSI	PVO Eiropas bērnu aptaukošanās pārraudzības iniciatīva (angļu val. <i>The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative</i>)
CRP	C-reaktīvais proteīns
DAS	diastoliskais asinsspiediens
DT	datortomogrāfija
EGIR	Eiropas Grupa insulīna rezistences pētīšanai (angļu val. <i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i>)
ESPGHAN	Eiropas Bērnu gastroenterologu, hepatologu un uztura speciālistu asociācija (angļu val. <i>The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>)
FSH	folikulus stimulējošais hormons
FTO	ar tauku masu un aptaukošanos saistīts proteīna gēns (angļu val. <i>fat mass and obesity associated protein gene</i>)
GHBP	augšanas hormonu saistošais proteīns (angļu val. <i>growth hormone-binding protein</i>)
GLP-1	glikagonam līdzīgais peptīds-1
GTT	glikozes tolerances traucējumi
HOMA-IR	insulīna homeostāzes modelis (angļu val. <i>homeostatic model assessment for insulin resistance</i>)
HbA1c	glikētais hemoglobīns
HR	draudu attiecība (angļu val. <i>hazard ratio</i>)
IDF	Starptautiskā diabēta federācija (angļu val. <i>International Diabetes Federation</i>)
IGF	insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1 (angļu val. <i>Insulin-like growth factor</i>)
IGFBP	IGF saistošais proteīns (angļu val. <i>IGF binding protein</i>)

IL	interleikīni
IOTF	Starptautiskā aptaukošanās darba grupa (angļu val. <i>The International Obesity Taskforce</i>)
IR	insulīna rezistence
IRS-1	insulīna receptora-1 substrāts
ISPAD	Starptautiskā bērnu un pusaudžu diabēta biedrība (angļu val. <i>International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes</i>)
IQR	starpkvartiļu intervāls (angļu val. <i>interquartile range</i>)
KH	kopējais holesterīns
ĶMI	ķermeņa masas indekss
LH	luteinizējošais hormons
ĻZBL	ļoti zema blīvuma lipoproteīni
MC-4	melanokortīna receptors-4
MCP-1	monocītu hemoatraktantproteīns-1
MODY	specifisks cukura diabēta tips, kas saistās ar ģenētisku defektu (angļu val. <i>maturity onset diabetes of the young</i>)
MRI	magnētiskās rezonanses izmeklējums
MS	metaboliskais sindroms
NAFLD	nealkoholiskā taukainā aknu hepatoze (angļu val. <i>nonalcoholic fatty liver disease</i>)
NASH	nealkoholiskais aknu steatohepatīts (angļu val. <i>nonalcoholic steatohepatitis</i>)
NCEP	Valsts holesterīna izglītības programma ASV (angļu val. <i>National Cholesterol Education Program</i>)
OGTT	orālais glikozes tolerances tests
OR	izredžu attiecība (angļu val. <i>odds ratio</i>)
PAI-1	plazminogēna aktivatora inhibitori-1
p	nozīmības līmenis
pc	procentile
PCOS	policistisko olnīcu sindroms
PNFI	pediatriskais NAFLD fibrozes indekss-1 (angļu val. <i>pediatric NAFLD fibrosis index</i>)
PVO	Pasaules Veselības organizācija
REE	pamatvielmaiņas enerģijas patēriņš (angļu val. <i>resting energy expenditure</i>)
QUICKI	kvantitatīvais insulīna jutīguma kontroles indekss (angļu val. <i>quantitative insulin sensitivity check index</i>)
SAS	sistoliskais asinsspiediens
SASS	sirds un asinsvadu sistēmas slimības
SD	standartdeviācija

<i>SHBG</i>	dzimumhormonus saistošais proteīns (angļu val. <i>sex hormone binding globulin</i>)
<i>SOCS-3</i>	citokīnu signālsistēmu nomācošs proteīns (angļu val. <i>suppressor of cytokine signaling-3</i>)
st.	stunda
tc.	tercile
t.d.	tukšā dūšā
T3	trijodtironīns
T4	tiroksīns
TG	triglicerīdi
TI	ticamības intervāls
TMI	tauku masas indekss
TNF	tumora nekrozes faktors
TTH	tireotropais hormons
VA	vidukļa apkārtmērs
<i>WBISI</i>	visa ķermeņa insulīna jutības indekss (angļu val. <i>whole-body insulin sensitivity index</i>)
z-ĶMI	standartizētais ķermeņa masas indekss
ZBLH	zema blīvuma lipoproteīni
11β-HSD-1	11-beta-hidroksisteroīda dehidrogenāze-1

Ievads

Liekais svars ne tikai pieaugušajiem, bet pašlaik arī bērnu un pusaudžu vecumā ir viena no galvenajām 21. gadsimta veselības problēmām daudzās pasaules valstīs (WHO, 2017a; WHO, 2017b; WHO, 2017c).

Aptaukošanās ir uzskatāma par globālu epidēmiju gan attīstītajās valstīs, gan valstīs ar zemu un vidēju ienākumu līmeni. Bērni tiek pakļauti lielākam neadekvātas barošanas riskam, jo uzturā tiek lietoti kalorijām bagāti ēdieni, kuros ir paaugstināts tauku, cukura un sāls daudzums, bet uzturs ir nabadzīgs uzturvielu vērtības ziņā. Liekā svara izplatība bērniem ir palielinājusies visās vecuma grupās abiem dzimumiem, kā arī dažādās etniskajās un rasu grupās. Bērni, kuri ir aptaukojušies pirmsskolas un skolas vecumā, ir riska grupā būt ar aptaukošanos arī pieaugušo vecumā, un, jo lielāka ir aptaukošanās pakāpe bērnībā, jo lielāks ir aptaukošanās risks pieaugušo vecumā (Sahoo et al., 2015; Zhao et al., 2011).

Tādēļ ir svarīgi apzināties novēršamus un nenovēršamus aptaukošanās riska faktorus bērniem. It īpaši tas ir lietderīgi, ja tiek uzsāktas ilgtermiņa aptaukošanās profilakses programmas valstī, kā arī svara korekcijas nolūkos dažādu multidisciplināru komandu darba metodikā. Ne tikai sporta aktivitātēm un veselīgam uzturam, tostarp augļu un dārzeņu lietošanai uzturā, ir nozīme liekā svara problēmu mazināšanai bērnu un jauniešu vidū, arī vecāku izglītošana ir neatņemama sastāvdaļa cīņā ar aptaukošanos. Svarīgi vecākus izglītot par veselīgu svaru un svara kontroli, grūtniecības plānošanu, ekskluzīvas zīdīšanas nepieciešamību un tās priekšrocībām, bērnu ēdināšanu un veselīgu uzturu, fiziskām aktivitātēm visai ģimenei. Vecāku loma bērnu aptaukošanās profilaksē un svara korekcijā ir neaizvietoājama, tāpēc svara korekcijas programmu mērķis ir mainīt dzīvesveidu ne tikai bērnam, bet visai ģimenei (Evans et al., 2012; Wilfley et al., 2017; Yan et al., 2014; Zolotarjeva et al., 2018).

Skrīninga programmu izstrādāšana, kas palīdzētu novērtēt ar aptaukošanos saistītas komplikācijas bērniem un jauniešiem, iespējams, ļautu laikus uzsākt ārstēšanu, kas uzlabotu dzīves kvalitāti, samazinātu hronisku slimību un agrīnas nāves risku (Brook et al., 2010; Tagi et al., 2020).

Bērniem ar lieko svaru jau agrīni novēro ar aptaukošanos saistītas hroniskās komplikācijas – arteriālo hipertensiju, dislipidēmiju, insulīna rezistenci, hiperurikēmiju, nealkoholisko taukaino hepatozi, meitenēm policistisko olnīcu sindromu – un citas komplikācijas. Daudzi no minētajiem traucējumiem ir metaboliskā sindroma komponenti jeb diagnostiskie kritēriji. Metaboliskais sindroms ir labi zināms riska faktors sirds un asinsvadu slimībām un 2. tipa cukura diabētam pieaugušajiem, taču, nosakot risku bērniem, tādas pašas nozīmes metaboliskajam sindromam nav. Metaboliskā sindroma noteikšana bērniem un

pusaudžiem pievērš uzmanību augsta riska bērnu grupai, kam nepieciešama intensīva dzīvesveida korekcija, multidisciplinārā aprūpe, nereti arī medikamentu lietošana, retos gadījumos apsverama arī bariatriskā ķirurģija (Reilly et al., 2011; Tagi et al., 2020; Zolotarjeva et al., 2018).

Covid-19 pandēmija negatīvi ietekmēja visu pasauli un mainīja daudzus ikdienas paradumus gan pieaugušajiem, gan bērniem. Kopš 2020. gada marta notika lielas izmaiņas bērnu ikdienā, kas ievieša neskaitāmus ierobežojumus: mainījās mācības skolā uz attālinātām mācībām mājās, samazinājās tiešo kontaktu laiks ar vienaudžiem, palielinājās pie viedierīču ekrāna pavadītais laiks un attiecīgi samazinājās fizisko aktivitāšu laiks. No literatūras datiem zināms, ka pandēmijas laikā bērniem izteikti pieauga ķermeņa masas indekss (ĶMI), salīdzinot ar rādītājiem pirms pandēmijas (Cushieri et al., 2020). Amerikas Savienotajās Valstīs (ASV) 2018.–2020. gadā veiktajā pētījumā bija iekļauti 432 302 bērni no 2 līdz 19 gadiem, kuriem tika pētīts ĶMI pieauguma temps pandēmijas laikā. Pētījumā novērots, ka ĶMI pieauguma temps bērniem aptuveni dubultojies, salīdzinot ar pirmspandēmijas periodu. Vislielāko ĶMI pieaugumu piedzīvoja bērni, kuriem jau pirms pandēmijas bija virssvars vai aptaukošanās, kā arī pirmsskolas un sākumskolas vecuma bērni. Šajā kohortā 2019. gada augustā bērnu īpatsvars ar aptaukošanos bija 19,3 %, bet 2020. gada augustā jau 22,4 %. Kopumā ĶMI pieauguma temps mēnesī Covid-19 pandēmijas periodā bija 0,100 kg/m², salīdzinot ar 0,052 kg/m² pirms pandēmijas (Lange et al., 2021). ĶMI nozīmīgi ietekmēja mazkustīgs dzīvesveids, jo bērni vairāk laika pavadīja pie viedierīču ekrāniem, ilgāk gulēja, viņiem bija ierobežotas iespējas nodarboties ar sporta aktivitātēm. Uztura paradumu maiņa arī veicināja ĶMI pieaugumu, jo bērni neēda brokastis, palielinājās uzkožu skaits dienas laikā, stresa situāciju dēļ bērni vairāk našķējās (Starvodou et al., 2021). Iespējams, pandēmija vēl vairāk veicinās aptaukošanās izplatību bērnu un pusaudžu vidū, ietekmēs bērnu aptaukošanās pakāpi, kas jau agrīni izraisīs veselības problēmas un hroniskas slimības. Tādēļ būtu nozīmīga savlaicīga svara korekcija, it īpaši bērnu vecumā, lai novērstu nopietnus draudus veselībai, kas pasliktina dzīves kvalitāti un negatīvi ietekmē dzīvēdži (Rundle et al., 2020).

Latvijā līdz šim nav veikti pētījumi par aptaukošanās prenatālajiem un postnatālajiem riska faktoriem, aptaukošanās izraisītām komplikācijām un metaboliskā sindroma izplatību bērniem un pusaudžiem. Ņemot vērā to, ka Latvijā arī ir augsts bērnu un pusaudžu īpatsvars ar lieko svaru un, iespējams, Covid-19 pandēmija vēl vairāk veicinās lieko svaru bērniem, ir svarīgi pētīt aptaukošanās riska faktoros, kas ļautu izstrādāt mērķtiecīgu liekā svara apkarošanas un profilakses stratēģiju valstī. Zinātniskajā literatūrā atrodami daudzi pētījumi par aptaukošanās riska faktoriem un to ietekmi uz bērnu un pusaudžu svaru. Taču nav pietiekami daudz datu, kā tas ietekmē metaboliskā sindroma risku un komplikāciju attīstību. Aptaukošanās

komplikāciju un metaboliskā sindroma izpēte bērniem un pusaudžiem Latvijā ļautu izstrādāt personalizētu aprūpes stratēģiju bērniem, kuriem ir liels komplikāciju risks nākotnē. Aprūpes stratēģija iekļautu multidisciplināras komandas darbu, kas ģimeni izglīto un motivē ievērot veselīgu dzīvesveidu, ievērotu gan veselīga uztura pamatprincipus, gan arī uzsāktu regulāras fiziskās aktivitātes, kā arī nepieciešamības gadījumā tiktu uzsākta medikamentoza terapija.

Personalizēta aprūpe palielinātu iespējas veikt savlaicīgu svara korekciju, kas nepārprotami mazinātu komplikāciju risku nākotnē, uzlabotu dzīves kvalitāti un dzīvildzi.

Darba mērķis

Pētīt metaboliskā sindroma riska faktorus, komplikācijas un īpatnības bērniem un pusaudžiem ar aptaukošanos.

Darba uzdevumi

1. Noteikt aptaukošanās prenatalos un postnatālos riska faktorus bērniem un pusaudžiem ar normālu un lieko svaru.
2. Analizēt iespējamās agrīnas lipīdu, glikozes un citu bioķīmisko rādītāju izmaiņas bērniem un pusaudžiem ar normālu un lieko svaru.
3. Noskaidrot aptaukošanās prenatalo un postnatālo riska faktoru ietekmi uz sirds un asinsvadu sistēmas slimību, insulīna rezistences, metaboliskā sindroma, taukainās hepatozes un citu vielmaiņas traucējumu attīstības risku bērniem un pusaudžiem ar aptaukošanos.
4. Pētīt metabolisko sindromu atbilstoši Starptautiskās diabēta federācijas izstrādātiem kritērijiem un noteikt metaboliskā sindroma izplatību bērniem ar aptaukošanos.
5. Noskaidrot metaboliskā sindroma attīstības risku saistībā ar KMI , dzimumnobriešanu un aptaukošanās prenataliem un postnatāliem riska faktoriem.
6. Promocijas darba izstrādes laikā sadarbojoties ar Valsts valodas centru, precizēt un izstrādāt terminoloģiju latviešu valodā izmeklēšanas metodēm un sindromu nosaukumiem.

Darba hipotēze

1. Aptaukošanās prenatalie un postnatālie riska faktori palielina metaboliskā sindroma varbūtību bērniem un pusaudžiem.
2. Bērniem ar aptaukošanos metaboliskā sindroma attīstība ir saistīta ar dzimumnobriešanas pakāpi un ķermeņa svara pieaugumu.

Darba novitāte

1. Latvijā pirmo reizi novērtēts metaboliskais sindroms bērniem un pusaudžiem ar aptaukošanos atbilstoši Starptautiskās diabēta federācijas izstrādātiem kritērijiem, kā arī tā izplatība, saistība ar KMI , dzimumnobriešanu un riska faktori.
2. Pētījumā laikā izvērtējot metaboliskā sindroma īpatnības bērniem ar aptaukošanos, identificēta augsta riska grupa hroniskām slimībām nākotnē, kurai nepieciešama personalizēta aprūpes stratēģija.
3. Pirmo reizi analizēts pediatrikais *NAFLD* fibrozes indekss (*PNFI*) bērniem ar aptaukošanos un normālu svaru, tā saistība ar aptaukošanās prenataliem un postnataliem riska faktoriem un metabolisko sindromu.
4. Izvērtēti aptaukošanās prenatalie un postnatalie riska faktori bērniem un pusaudžiem ar aptaukošanos un normālu svaru; laikus tos apzinoties un novēršot, var mazināt bērnu aptaukošanās izplatības risku Latvijā.
5. Novērtētas ar aptaukošanos saistītas komplikācijas (arteriālā hipertensija, dislipidēmija, insulīna rezistence, aknu taukainā hepatoze) bērniem un pusaudžiem ar aptaukošanos un normālu svaru, kas jau agrīni ietekmē bērnu dzīves kvalitāti, hronisko slimību risku nākotnē un dzīvildzi.

1. Literatūras apskats

1.1. Aptaukošanās definīcija bērniem un pusaudžiem

Visā pasaulē palielinās bērnu un pusaudžu skaits, kuriem ir virssvara un aptaukošanās problēmas. Kaut arī tai ir ģenētiska predispozīcija, aptaukošanās ir galvenokārt dzīvesveida slimība. Tikai nelielai daļai bērnu aptaukošanās ir saistīta ar ģenētiskām un / vai endokrīnām slimībām (Karam et al., 2007; Speiser et al., 2005; Zhao et al., 2011).

Visā pasaulē aptaukošanās ir saistīta ar nāves gadījumiem biežāk, nekā nāve konstatēta gadījumos ar nepietiekamu svaru. Cilvēku ar aptaukošanos pasaulē ir vairāk nekā ar pazeminātu svaru, un tā ir visos reģionos, izņemot Subsahāras Āfrikas un Āzijas daļas (WHO, 2017a; WHO, 2017b; WHO, 2017c).

Pasaules Veselības organizācija (PVO) virssvaru un aptaukošanos definē kā pārmērīgu tauku uzkrāšanos, kas kaitīgi ietekmē cilvēka veselību, palielina saslimstības risku un maina cilvēka fizisko, psiholoģisko un sociālo labklājību (WHO, 2017d).

Aptaukošanās ir multifaktoriālas etioloģijas hroniska slimība, kurai ir sarežģīta mijiedarbība starp ģenētisko predispozīciju, endokrīnās sistēmas īpatnībām, dažādiem sociāliem un vides faktoriem, kā arī dzīvesveidu (Dennis et al., 2017; Fryhofer, 2013).

Noteikt virssvaru un aptaukošanos bērniem un pusaudžiem ir samērā sarežģīti, jo turpinās viņu attīstība, augšana un dzimumnobriešana. Tāpēc, nosakot ĶMI bērniem, netiek izmantotas pieaugušo robežvērtības. Tomēr ĶMI bērniem un pusaudžiem ir galvenais ikdienā izmantojamais rādītājs virssvara un aptaukošanās noteikšanai. Izmantojot ĶMI, var tikt gan pārvērtēta liekā svara pakāpe bērnam ar palielinātu muskuļu masu, piemēram, sportiskam bērnam, gan pietiekami nenovērtēta bērnam ar samazinātu muskuļu masu, piemēram, mazkustīgam bērnam (Dennis et al., 2017; Freedman et al., 2004; Güngör, 2014; Rolland-Cachera, 2011).

Precizējot svara problēmas, ķermeņa kompozīciju un vērtējot veselības problēmas, tiek izmantotas arī citas metodes, kā, piemēram, vidukļa apkārtmēra, vidukļa un gurnu attiecības, vidukļa un auguma attiecības, ādas krokas biezuma, bioimpedances noteikšana un attēl diagnostikas metodes (González-Jiménez et al., 2013; Mokha et al., 2010; Ranke et al., 2011).

1.1.1. PVO liekā svara noteikšanas metodes

Pēc PVO rekomendācijām, svara robežvērtību noteikšanai tiek izmantotas standartdeviācijas (SD).

Bērniem līdz piecu gadu vecumam saistībā ar lieko svaru ir trīs stadijas (attiecīgi viņus var iedalīt trijās grupās):

- 1) virssvara risks – bērniem, kuru standartizētais ķermeņa masas indekss (z- KMI) ir ≥ 1 SD, bet < 2 SD;
- 2) virssvars – ja z- $\text{KMI} > 2$ SD attiecībā pret vecumu un dzimumu;
- 3) aptaukošanās – ja z- $\text{KMI} > 3$ SD.

Bērniem līdz piecu gadu vecumam var izmantot arī “svars pret augumu” standarta līknes ar tādām pašām robežvērtībām.

Bērniem no piecu gadu vecuma ir:

- 1) virssvars, ja z- KMI ir > 1 SD;
- 2) aptaukošanās, ja z- KMI ir > 2 SD (De Onis et al., 2004; Dietz et al., 1998; Lobstein et al., 2004; WHO, 2017d).

No piecu gadu vecuma standarta deviācijas “0” vērtība ir nevis standarts, bet rekomendētā vērtība – šāda vecuma bērniem vairs nav iespējams pietiekami kontrolēt aptaukošanos veicinošus vides faktorus, lai iegūtu normāla svara un auguma mūsdienu standartus no populāciju pētījumiem. Lai agrākos standartus pielāgotu mūsdienu vajadzībām, tiek izmantotas statistikas metodes, ņemot vērā populācijas standarta vērtības piecu gadu vecumā un ar slimību riskiem pamatotās svara kategoriju robežvērtības 19 gadu, t. i., pieaugušo, vecumā. PVO standarta deviācijām atbilstošās procentiles: +1 = 84,1; +2 = 97,7; +3 = 99,9 (De Onis, 2010).

PVO piedāvā lieko svaru noteikt, izmantojot arī analogiskas tauku masas indeksa (TMI) robežvērtības: virssvars ir tad, ja $85 < \text{TMI} < 97$ procentiles (pc), aptaukošanās – no 97 pc. Lai gan procentiļu robežvērtības KMI un TMI definīcijā sakrīt, tomēr vienu un to pašu bērnu katra no tām var klasificēt atšķirīgi, t. i., bērnam ar lielāku muskuļu masu KMI var atbilst virssvaram, bet TMI tajā pašā laikā atbilst normai (Karklina et al., 2011).

1.1.2. Slimību profilakses un kontroles centra liekā svara noteikšanas metodes

Slimību profilakses un kontroles centrs (CDC) kā robežvērtības izmanto procentiles. Attiecībā pret dzimumu un vecumu bērnu KMI centrālā vērtība (mediāna) atbilst 50. procentilei, virssvars sākas no 85. procentiles, bet aptaukošanās – no 95. procentiles (CDC, 2020; Flegal et al., 2011; Rolland-Cachera et al., 2015).

1.1.3. Citas liekā svara noteikšanas metodes bērniem un pusaudžiem

Liekā svara robežvērtības nosaka arī Starptautiskā aptaukošanās darba grupa (*The International Obesity Taskforce (IOTF)*), tagad – Pasaules aptaukošanās politikas un novēršanas darba programma (*World Obesity's Policy & Prevention work programme*). Lietojot šo metodi, robežvērtību noteikšanai tiek izmantotas procentiņu līknes, kas 19 gadu vecumā atbilst pieaugušo robežvērtībām. Tātad virssvars sākas no procentiles, kas 19 gadu vecumā atbilst 25 kg/m², bet aptaukošanās – no procentiles, kas atbilst pieaugušo 30 kg/m² (Rolland-Cachera et al., 2015).

Ir izstrādātas arī atsevišķu valstu bērnu populācijai pielāgotas virssvara un aptaukošanās noteikšanas metodes. Lai gan nacionālās KMI līknes varētu būt objektīvākas ikdienas darbā ar konkrētu pacientu, tomēr to lietošana pētījumā traucētu salīdzināt rezultātus ar literatūras datiem (Bustamante et al., 2015).

1.1.4. Liekā svara noteikšanas papildu metodes bērniem un pusaudžiem

Lietojot citas liekā svara noteikšanas metodes (1.1. tabula), var būt gan ieguvumi, gan arī nozīmīgas kļūdas, kas traucē pacienta aprūpei un novērošanai, līdz ar to pastāv nepareizas datu interpretācijas risks (Heymsfield et al., 2005; Wang et al., 1995).

1.1. tabula

Liekā svara noteikšanas papildu metožu apkopojums

Liekā svara noteikšanas metode	Metodes praktiskā nozīme
Vidukļa apkārtmērs	Precīzs un derīgs mērījums centrālā tipa aptaukošanās noteikšanai, kas ir cieši saistīta ar metabolisko sindromu un insulīna rezistences risku (Aranha et al., 2020; Zimmet et al., 2007).
Vidukļa un gurnu attiecība	Labs indikators, lai identificētu bērnus, kuriem ir paaugstināta asinsspiediena risks (González-Jiménez et al., 2013; Zhang et al., 2014).
Vidukļa un auguma attiecība	Mērījums, kas nosaka paaugstinātu ar aptaukošanos saistītu metabolisko komplikāciju risku (González-Jiménez et al., 2013; Zhang et al., 2014).
Ādas krokas biezuma mērījums	Ir ne tikai zemādas tauku noteikšanas rādītājs, bet tas arī pozitīvi korelē ar paaugstinātu asinsspiedienu, triglicerīdu līmeni, zema un augsta blīvuma lipoproteīnu līmeni, insulīna rezistenci (Sardinha et al., 1999; Ranke et al., 2011).
Bioimpedance	Metode izvērtē ķermeņa kompozīciju, un šo metodi galvenokārt izmanto, lai novērtētu virssvara un aptaukošanās risku un pakāpi, aprēķinot taukaudu un ķermeņa svara attiecību (Luque et al., 2014; Thompson et al., 1991; Tompuri et al., 2015).
Magnētiskā rezonanse	Šī metode tiek uzskatīta par zelta standartu intraabdominālu tauku mērīšanai (Linder et al., 2019; Ranke et al., 2011; Tompuri et al., 2015).
Zemūdens svēršana (hidrodensitometrija)	Metode ir atzīta par vienu no precīzākajām ķermeņa tauku mērīšanas metodēm (Demerath et al., 2002; Ranke et al., 2011; Thompson et al., 1991).

Ādas krokas biezuma mērījuma metode ir ātra, vienkārša un lēta, taču, mērot ādas krokas biezumu ar kaliperu, jābūt apmācītai personai, kas veic standartizētus mērījumus. Respektīvi, jāņem vērā, ka pareiza kaliperu lietošana (to pareiza novietojuma, spiediena izvēle) ir individuāla prasme, līdz ar to objektīva standartizēšana starp pētniekiem / ārstiem ir gandrīz neiespējama. Ne vienmēr zemādas tauku slāņa biezums atspoguļo viscerālo taukaudu daudzumu, kas tiek uzskatīts par galveno aptaukošanās komplikāciju riska faktoru (Sardinha et al., 1999; Ranke et al., 2011).

Bioimpedances testā iegūtos rezultātus ir grūti analizēt un izvērtēt, jo tos ietekmē vairāki faktori: ēdienreizes, fiziskās aktivitātes, hidratācijas stāvoklis, akūtas saslimšanas, hroniskas slimības utt. (Luque et al., 2014; Thompson et al., 1991; Tompuri et al., 2015).

Magnētiskā rezonanse augsto izmaksu dēļ netiek lietota ikdienas praksē, bet tikai pētniecības nolūkos (Linder et al., 2019; Ranke et al., 2011; Stanforth et al., 2004).

Zemūdens svēršana tiek izmantota tikai pētniecības nolūkos un rutīnas klīniskajā praksē nav pieejama. Metode ir nozīmīga ar to, ka ar mērījumā iegūto rādītāju tiek izvērtētas un analizētas citas tauku mērīšanas metodes (Demerath et al., 2002; Ranke et al., 2011; Thompson et al., 1991).

1.2. Aptaukošanās prevalence bērnu populācijā

Bērnu un pusaudžu aptaukošanās ir viens no nopietnākajiem sabiedrības veselības izaicinājumiem 21. gadsimtā. Pēdējās divās desmitgadēs veiktie sabiedrības veselības pētījumi norāda uz strauju aptaukošanās izplatību ne tikai pieaugušajiem, īpaši strauja izplatība tiek novērota tieši pusaudžiem, nedaudz mazāk mazajiem bērniem. Virssvara un aptaukošanās izplatība starp bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 19 gadiem ir dramatiski pieaugusi – no 4 % 1975. gadā līdz pat 18 % 2016. gadā. Pieaugums ir līdzīgs gan zēnu, gan meiteņu vidū: 2016. gadā 18 % meiteņu un 19 % zēnu bija ar lieko svaru. Ja aptaukošanās 1975. gadā bija nedaudz mazāk nekā 1 % bērnu un pusaudžu vecumā no 5 līdz 19 gadiem, tad 2016. gadā tā bija vairāk nekā 124 miljoniem bērnu un pusaudžu – 6 % meiteņu un 8 % zēnu (WHO, 2017a; WHO, 2017b; WHO, 2017c).

PVO Eiropas Bērnu aptaukošanās pārraudzības iniciatīva (*The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI*) ir unikāls projekts, kura ietvaros pēdējos 10 gados tiek veikti aptaukošanās izplatības pētījumi agrīna skolas vecuma bērniem. Projektā Eiropas reģionā katrus trīs gadus tiek veikti standartizēti svara un auguma mērījumi vismaz 300 000 bērnu. Šie mērījumi ļauj informēt ne tikai profesionāļus, bet arī visu sabiedrību par virssvara un aptaukošanās problēmām bērniem. Projekta dati tiek analizēti gan nacionālā līmenī, gan PVO pārraudzības iniciatīvas grupā, kas veic starpvalstu analīzes un ļauj sniegt

plašāku informāciju par aptaukošanās prevalenci kopumā, pieaugumu vai samazinājumu attiecīgā vecuma grupā, zēniem vai meitenēm (WHO 2017; WHO 2018).

2015./2017. gadā veiktas aptaujas dati par virssvara un aptaukošanās izplatību 6–9 gadus veciem bērniem Eiropas reģionā parāda augstus liekā svara izplatības rādītājus šajā bērnu vecuma grupā. Starpvalstu analīze rāda, ka visaugstākā liekā svara izplatība ir Kiprā – 43 % meiteņu un zēnu, augsta izplatība ir Spānijā – 42 % zēnu un 41 % meiteņu, Grieķijā un Itālijā – 42 % zēnu un 38 % meiteņu. Viszemākā liekā svara izplatība, pēc *COSI* projekta datiem, ir Tadžikistānā – tikai 9 % zēnu un 5 % meiteņu, kā arī Turkmenistānā – 11 % zēnu un meiteņu. Saskaņā ar aptaujas datiem virssvara un aptaukošanās samazinājums vērojams Grieķijā, Itālijā, Portugālē un Slovēnijā, nenozīmīgs samazinājums ir Īrijā un Spānijā. Beļģijā, Čehijā un Norvēģijā ir nemainīga virssvara un aptaukošanās prevalence. Taču mazāk informatīvu datu ir no Bulgārijas, Latvijas un Lietuvas. Iespējams, ka šajās valstīs vērojama augoša liekā svara prevalence, it īpaši starp Latvijas meitenēm un Bulgārijas un Lietuvas zēniem (Fijałkowska et al., 2020; WHO 2017; WHO 2018).

Latvijā, tāpat kā citur pasaulē, arvien pieaug virssvara un aptaukošanās prevalence bērnu populācijā. Arī Latvija kopš 2007. gada ir iesaistījies *COSI* projektā kā viena no dalībvalstīm, realizējot bērnu antropometrisko parametru un skolu vides pētījumus (Velika et al., 2019).

Latvijā šobrīd *COSI* projekta ietvaros pēc vienotas metodikas ir veiktas piecas bērnu antropometrisko parametru un skolu vides pētījuma kārtas: 2007./2008., 2009./2010., 2012./2013., 2015./2016. un 2018./2019. mācību gadā (Velika et al., 2019).

Saskaņā ar pēdējā pētījuma datiem saglabājas augsts – 22,8 % – septiņgadīgu pirmklasnieku īpatsvars ar lieko svaru. Augstāka liekā svara izplatība ir septiņgadīgiem zēniem, salīdzinot ar meitenēm, attiecīgi 23,7 % un 21,8 %. Desmit gadu periodā septiņgadīgu zēnu īpatsvars, kuriem ir liekais svars, saglabājas tikpat kā nemainīgs. Savukārt meitenēm šis īpatsvars kopš 2008. gada pakāpeniski palielinās no 18,3 % līdz 21,8 %, un šie dati apstiprina 2016. gadā izteiktus *COSI* projekta starpvalstu analīzes secinājumus par iespējamu liekā svara izplatības pieaugumu Latvijas meitenēm (Velika et al., 2019).

Aptaukošanās izplatības pētījumi tiek veikti arī lokālos valstu pētījumos, kur pētījumu dati parāda ļoti atšķirīgu aptaukošanās izplatību bērnu populācijā – tā svārstās no 2,9 % līdz 44,4 %. Iespējams, dažādi liekā svara izplatības dati ir saistāmi ar to, ka atšķirīgi tiek definētas pētījuma populācijas pēc vecuma un dzimuma, lietotas atšķirīgas liekā svara metodoloģiskās definīcijas un antropometrisko rādītāju iegūšanas metodes, piemēram, veikta tikai aptauja vai izdarīti reāli antropometriskie mērījumi (Birbilis et al., 2013; Brug et al., 2012; Gates et al., 2012; Kurth et al., 2007; O’Dea et al., 2011).

Covid-19 pandēmija ietekmēja visu pasauli un mainīja daudzus ikdienas paradumus ne tikai pieaugušajiem, bet arī bērniem, kas veicināja liekā svara izplatību visās vecuma grupās. Galvenais Covid-19 pandēmijas risks bija veselības aprūpes sistēmas pārslogošana, kas neļautu sniegt kvalitatīvus veselības aprūpes pakalpojumus. Tas lika valstu valdībām visā pasaulē noteikt stingrus pulcēšanās ierobežojumus, lai mazinātu Covid-19 izplatību. Pēc ierobežojumiem ievērojami samazinājās fizisko aktivitāšu un brīvā laika pavadīšanas iespējas visās vecuma grupās, un daudzos pētījumos ziņots par to graujošo efektu uz bērnu un pusaudžu fizisko, kā arī mentālo veselību (Cushieri et al., 2020; Jarnig et al., 2022).

Vairākos pētījumos dažādās valstīs tika ziņots par paātrinātu KMI pieaugumu Covid-19 pandēmijas laikā bērniem. Daudzos ASV štatos tika reģistrēti augstāki aptaukošanās izplatības rādītāji bērniem, nereti aptaukošanās izplatībai palielinoties par vairāk nekā 15 % (Dutta, 2020). Mājsēžu laikā KMI ievērojami palielinājās arī 15–17 gadu veciem pusaudžiem Ķīnā, turklāt aptaukošanās izplatība šajā vecuma grupā pieauga no 10,5 % līdz 12,9 % ($p < 0,001$) (Yang et al., 2020).

Bērnu, kuriem ir virssvars vai aptaukošanās, lielais skaits pieaugums no 2019. gada septembra līdz 2022. gada martam, visticamāk, ir saistīts ar vairākkārtēju skolu un sporta objektu slēgšanu. Lai gan cēloņsakarības ir sarežģītas un grūti novērtējamas, bērniem mājsēdes laikā ir novērotas nozīmīgas uzvedības izmaiņas, kas saistītas ar svara izmaiņām. Tāpēc pētījumos ziņotais KMI pieaugums, ar lielāko varbūtību, ir samazinātu fizisko aktivitāšu, palielinātā mazkustīguma un diētas izmaiņu kombinācija (Jarnig et al., 2022). Iespējams, liekā svara izplatības palielinājumu bērnu populācijā redzēsīm vēl pēc vairākiem gadiem, jo daudzās ģimenēs paradumu izmaiņas, kas veicinās lieko svaru, saglabāsies ilgtermiņā. Tā kā pandēmija joprojām turpinās, tad veselības aprūpes sniedzējiem, lai aizsargātu bērnus un pusaudžus, būtu nopietni jāakcentē aptaukošanās risks un jānodrošina profilakses stratēģijas, tostarp vecāku līdzdalība. Ideālā gadījumā vajadzētu izstrādāt pasaules mēroga politiku, pamatnostādnes un piesardzības pasākumus (Stavridou et al., 2021).

1.3. Aptaukošanās klasifikācija

Ir skaidrs, ka vides faktori bērnu aptaukošanās attīstībā cieši mijiedarbojas ar ģenētiskajiem faktoriem. Taču ģenētisko faktoru loma nesindromālas (eksogēnas) vai poligēnas aptaukošanās attīstībā bērniem līdz šim netiek pilnīgi izprasta. Proti, bieži tiek pieņemts, ka svara pieauguma atšķirības ģimenē, rasu vai etniskās grupās atspoguļo iedzimtas ģenētiskas īpatnības. Augstie virssvara un aptaukošanās rādītāji afroamerikāņu, latīņamerikāņu un Amerikas indiāņu bērnu vidū ir labi dokumentēti, taču darbs ar Pimas indiāņiem Meksikā un ASV liek domāt, ka aptaukošanās un 2. tipa cukura diabēta attīstību ģenētiski predisponētās

populācijās vismaz daļēji nosaka arī vides faktori. Pamatojums – aptaukošanās ASV Pimas indiāņu vīriešiem sastopama desmit reižu un sievietēm trīs reizes biežāk, salīdzinot ar Meksikas Pimas indiāņu populāciju, kaut arī ģenētiski abas populācijas ir līdzīgas. ASV Pimas indiāņiem 2. tipa cukura diabēts sastopams piecas reizes biežāk nekā Meksikas Pimas indiāņiem (Freedman et al., 2006; Schulz et al., 2006).

Pētījumos ar monozigotiskiem un dizigotiskiem dvīņiem ir secināts, ka 50 % pusaudžu liekā svara izmaiņas rada mājas vide, bet ģenētiska ietekme ir 32 % pusaudžu. Daži ģenētiskie varianti ir saistīti ar nesindromālu (eksogēnu) aptaukošanos, piemēram, ar tauku masu un aptaukošanos saistītu proteīna (*FTO*) gēna viena nukleotīda polimorfisms bija saistīts ar aptaukošanos un tauku nogulsnešanos eiropēidās rases un afroamerikāņu bērniem un pieaugušajiem, bet nebija saistīts, piemēram, ar Ķīnas un Klusā okeāna salu izcelsmes bērniem. Izteikta *FTO* gēna ekspresija ir taukaudos un lokveida (*arcuate*) kodolos, un to samazina badošanās un aukstuma iedarbība. Hromosomas reģiona delēcija, kas ietver *FTO* gēnu, bija saistīta ar aptaukošanos, garīgo atpalcību un anomālijām tikai atsevišķiem indivīdiem. Šīs un citas ģenētiskas saistības izskaidro tikai dažus aptaukošanās un blakusslimību cēloņa variantus (Dahlman et al., 2007; Dina et al., 2007; Grant et al., 2008; Nelson et al., 2006; Stratigopoulos et al., 2008).

Bērnu aptaukošanās pieaugumu visā pasaulē nevar attiecināt tikai uz ģenētiskajiem faktoriem, tāpēc ir svarīgi, izvērtējot bērnus un pusaudžus ar aptaukošanos, iedalīt divās grupās atkarībā no tā, vai viņiem ir:

- 1) primāra vai eksogēna / alimentāra aptaukošanās;
- 2) sekundāra aptaukošanās, ko izraisa:
 - ar aptaukošanos saistīti ģenētiskie sindromi, kā, piemēram, Prādera-Villi sindroms, Lorenza-Mūna-Bardē-Bīdla sindroms, Alstrema sindroms, pseidohipopara tireoīdisms un citi;
 - monogēna aptaukošanās, ko izraisa, piemēram, leptīna deficīts, leptīna receptora deficīts, melanokortīna receptora (MC4) defekts un citi;
 - centrālās nervu sistēmas (CNS) hipotalāmiskā aptaukošanās;
 - endokrīnas slimības – hipotireoze, Kušinga sindroms, augšanas hormona deficīts, priekšlaicīga pubertāte;
 - kustību traucējumi – bērnu cerebrālā trieka, *spina bifida* utt.;
 - medikamentu izraisīta aptaukošanās, ko izraisa glikokortikoīdi, antikonvulsanti, antidepresanti utt. (Karam et al., 2007).

Sekundāras aptaukošanās izplatība bērnu un pusaudžu populācijā nav liela, tie varētu būt apmēram 2 % no kopējā bērnu skaita ar aptaukošanos (Bouchard, 2009; Garver et al., 2013; Karam et al., 2007; Zhao et al., 2011). Par sekundāru aptaukošanos var liecināt vairākas konstatētas pazīmes apskates laikā, kas nav raksturīgas eksogēnas aptaukošanās gadījumā (1.2. tabula).

1.2. tabula

Primāras un sekundāras aptaukošanās klīnisko pazīmju atšķirības (Karam, 2007)

Pazīme	Primāra aptaukošanās	Sekundāra aptaukošanās
Incidence	Bieži	Reti
Ģimenes anamnēze	Raksturīgi	Nav raksturīgi
Augums	Liels augums	Mazs augums
Dismorfiskās pazīmes	Nav	Ir
Attīstība	Netraucēta	Traucēta
Kaulu vecums	Apsteidz / Sakrīt	Atpaliek

Sakarā ar to, ka bērniem sekundāra aptaukošanās ir reti sastopama, svarīgi ir ļoti uzmanīgi izvērtēt bērna sūdzības, augšanu, nobriešanu, dismorfiskās pazīmes, objektīvo un laboratorisko atradi. Strukturēta izmeklēšana, lai izslēgtu sekundāras aptaukošanās iespēju, atvieglo diagnozes noteikšanas procesu (Crocker et al., 2009; Karam et al., 2007).

1.4. Sekundāra aptaukošanās

Novērojot agrīnu svara pieaugumu bērniem, jādomā par sekundāru aptaukošanos. Šajā gadījumā liela nozīme ir ģenētiskajiem faktoriem (Crocker et al., 2009; Loos et al., 2005; Malis et al., 2005; Nelson et al., 2006; Thaker, 2017). Bērniem ir identificēti vairāki monogēnas aptaukošanās varianti un deaktivizējošas mutācijas, kas izraisa sindromālu aptaukošanos (1.3. tabula).

1.3. tabula

Ar aptaukošanos saistītu ģenētisko sindromu raksturojums
(Freedman, 2006; Schulz, 2006; Dina, 2007)

Sindroms	Aptaukošanās raksturojums	Klīniskās pazīmes	Ģenētiskie marķieri
Prādera-Villi (Prader-Willi) sindroms	Agrīni (no 6 mēnešiem līdz 6 gadiem), nekontrolējama apetīte	Neonatāla hipotonija, slikta apetīte, garīga atpalcība, attīstības aizture, mazs augums, kriptorhisms, hipogonādisms, obsesīvi kompulsīvi traucējumi, paaugstināts G-reļina līmenis, relatīva hiperadiponektinēmija	Paternāli iegūta 15q11–q13 delēcija vai vienpusēja mātes 15. hromosomas disomija

Sindroms	Aptaukošanās raksturojums	Klīniskās pazīmes	Ģenētiskie marķieri
Olbraita (<i>Albright</i>) iedzimtā osteodistrofija	Vidēja aptaukošanās pakāpe	Mazs augums, garīga atpalcība, īsi metakarpālie un metatarsālie pirksti, hipokalciēmija un hiperfosfatēmija ar paaugstinātu parathormona līmeni, primāra hipotireoze un hipogonādisms	<i>GNAS1</i> mutācijā 20q13.2, autosomāli dominanta
Trauslās X (<i>Fragile X</i>) hromosomas sindroms	Agrīni	Vidēji smaga vai smaga garīga atpalcība, makrocefālija, zobu anomālijas, runas traucējumi, makroorhidisms	<i>FMR1</i> gēns
Lorensa-Mūna-Bardē-Bīdla (<i>Lawrence-Moon-Bardet-Biedl</i>) sindroms	Aptaukošanās sākas zīdaiņu vai bērna vecumā	Garīga atpalcība, tīklenes distrofija, polidaktilija, nieru slimības, hipogonādisms, anosmija	Multipli loki, recesīva transmisija
Alstrema (<i>Alström</i>) sindroms	Viegla centrāla aptaukošanās	Retinopātija, sensoneirāls dzirdes zudums, 2. tipa CD, nefropātija, dilatācijas kardiomiopātija, mazs augums, hipotireoze, hipogonādisms, aknu fibroze	Autosomāli recesīva <i>ALMS1</i> mutācija 2p13
WAGR sindroms	Agrīni, pastiprināta apetīte	<i>Wilms</i> tumors, aniridija, genitourinālā trakta anomālijas, garīga atpalcība, aptaukošanās pacientiem ar smadzeņu izraisītu neitropisko faktoru (<i>BDNF</i>) nepietiekamību	Heterozigotā 11p13 delēcija ar haplonepietiekamību <i>WT1</i> , <i>PAX6</i> ; 11p14 delēcija, kas noved pie <i>BDNF</i> nepietiekamības
Trauslās X (<i>Fragile X</i>) hromosomas sindroms	Agrīni	Vidēji smaga vai smaga garīga atpalcība, makrocefālija, zobu anomālijas, runas traucējumi, makroorhidisms	<i>FMR1</i> gēns
Berjesona-Forsmaņa-Lēmaņa (<i>Borjeson-Forssman-Lehman</i>) sindroms	Skolas vecumā, vidējas aptaukošanās pakāpe	Hipotonija, attīstības aizture, garīga atpalcība, mazs augums, lielas ausis, hipogonādisms, ginekomastija	<i>PHF6</i> mutācija Xq26-27
Palistera-Kiljana (<i>Pallister-Killian</i>) sindroms	Postnatāla aptaukošanās	Garīga atpalcība, krampju sindroms, hipotonija	12p tetrasomija, mozaicisms izohromosomas 12p sindroms
Koena (<i>Cohen</i>) sindroms	Viegla centrāla aptaukošanās bērnu vecumā	Hipotonija, mazs augums, zobu anomālijas, mikrocefālija, viegla psihomotorā aizture, locītavu hiper mobilitāte, neitropēnija, retinohoriodāla distrofija	Autosomāli recesīvi, <i>COH1</i> mutācija 8q22-q23

Sindroms	Aptaukošanās raksturojums	Klīniskās pazīmes	Ģenētiskie marķieri
Kārpentera (<i>Carpenter</i>) sindroms	Vēlīna bērnu vecuma aptaukošanās	Akrocefālija, sindaktilija, polidaktilija, garīga atpalcība, hipogonādisms	Autosomāli recesīvi
<i>SIM 1</i> deficīts	Agrīni	Hiperfāģija un paātrināts augšanas temps	<i>SIM 1</i> delēcija, kas izraisa 1p22.1 un 6q16.2 translokāciju
Dauna (<i>Down</i>) sindroms	Palielināts svars pusaudžu vecumā	Hipotonija, garīga atpalcība, attīstības aizture	21. hromosomas trisomija

Ģenētiska izmeklēšana bērniem ar aptaukošanos netiek veikta skrīninga veidā – to veic tikai bērniem, par kuriem ir aizdomas, ka viņiem, iespējams, ir sindromāla aptaukošanās:

- strauja svara dinamika 2–3 gadu vecumā;
- attīstības aizture;
- garīga atpalcība;
- dismorfiskas pazīmes;
- muskuļu hipotonija;
- mazs augums;
- mikrocefālija;
- hipogonādisms.

Šāda prakse notiek visās valstīs, jo, izņemot retus ģenētiskas aptaukošanās variantus, kas ir ārstējami (piemēram, leptīna gēna deficīts), lielākajā daļā sindromālas aptaukošanās gadījumu specifiskas terapijas nav. Tomēr mutācijas identifikācija ļauj noskaidrot bērna fenotipu un daļēji prognozēt nākotnē sagaidāmās veselības problēmas, kā arī ģimenei prognozēt risku attiecībā uz nākamajiem pēcnācējiem (Brook et al., 2010).

Endokrīnie traucējumi, kas ir cieši saistīti ar strauju svara pieaugumu un tauku un muskuļu masas attiecības palielināšanos, ir augšanas hormona deficīts, hipotireoze, glikokortikoīdu hiperprodukcija un policistisko olnīcu sindroms (PCOS) (Agha et al., 2007). Patoģenētiskie mehānismi ietver hiperfāģiju, paaugstinātu lipoģenēzes un samazinātu lipolīzes līmeni (daļēji sakarā ar palielinātu insulīna produkciju un taukaudu jutīgumu pret insulīnu), sarkopēniju un / vai samazinātu kopēju ķermeņa enerģijas patēriņu (1.4. tabula).

Svara pieauguma mehānismi endokrīnu slimību gadījumā (Agha, 2007)

Endokrīnās slimības	Galvenie mehānismi
Augšanas hormona deficīts	Pieaug insulīna jutīgums Pieaug lipoģenēze, samazinās lipolīze Pieaug 11β-HSD-1 līmenis vēdera taukaudos Sarkopēnija, samazinās pamatvielmaiņas enerģijas patēriņš
Hipotireoze	Samazinās pamatvielmaiņas enerģijas patēriņš Samazināta fiziskā aktivitāte Sarkopēnija
Hiperprolaktinēmija	Hipogonādisms Iespējams, palielinās apetīte Iespējams, notiek adipoģenēze
Glikokortikoīdu ekscess	Hiperfāģija Pieaug adipoģenēze Sarkopēnija
PCOS / olnīcu hiperandrogenēmija	Iespējams, attīstās hiperinsulinēmija
“Hipotalāmiskā aptaukošanās”	Centrāla leptīna rezistence ar hiperfāģiju Paaugstināts vagālais tonuss ar hiperinsulinēmiju Augšanas hormona deficīts, hipotireoze, ± priekšlaicīga pubertāte Glikokortikoīdu hiperprodukcija (ķirurģiski un pēcooperāciju periodi)

11β-HSD-1 – 11beta-hidroksisteroīda dehidrogenāze-1.

Ņemot vērā insulīna spēju stimulēt olnīcās androgēnu produkciju, olnīcu hiperandrogēnisms var būt drīzāk sekas, nevis aptaukošanās cēlonis. Aptaukošanās, protams, samazina arī augšanas hormona sekrēciju, bet tas nav īstais augšanas hormona deficīta cēlonis, jo tiek saglabāta lineārā augšana un dažos gadījumos tā tiek pat paātrināta. Centrāla tipa aptaukošanās ir raksturīga glikokortikoīdu hiperprodukcijas gadījumā, bet abdominālie tauki palielinās arī hipotireozes, PCOS un augšanas hormona deficīta gadījumā. Augšanas hormona deficīts daļēji var būt saistīts ar 11-β-HSD-1 indukciju viscerālajos jeb vēdera taukos, izraisot vietēju kortizola pastiprinātu produkciju (Agha et al., 2007).

Hiperprolaktinēmija ir saistīta ar svara pieaugumu vīriešiem un sievietēm ar prolaktinomām; hipogonādismam, iespējams, ir nozīmīga loma, bet arī prolaktīna tiešā ietekme var veicināt pārmērīgu apetīti un adipoģenēzi. Prolaktīna saistība ar svara pieaugumu bērniem ir mazāk saprotama, bet, piemēram, no 50 apkopotiem prolaktinomu pacientu datiem 50 % gadījumu bija konstatēts virssvars un 4 % gadījumu – aptaukošanās (Brunzell, 2007; Colao et al., 2003).

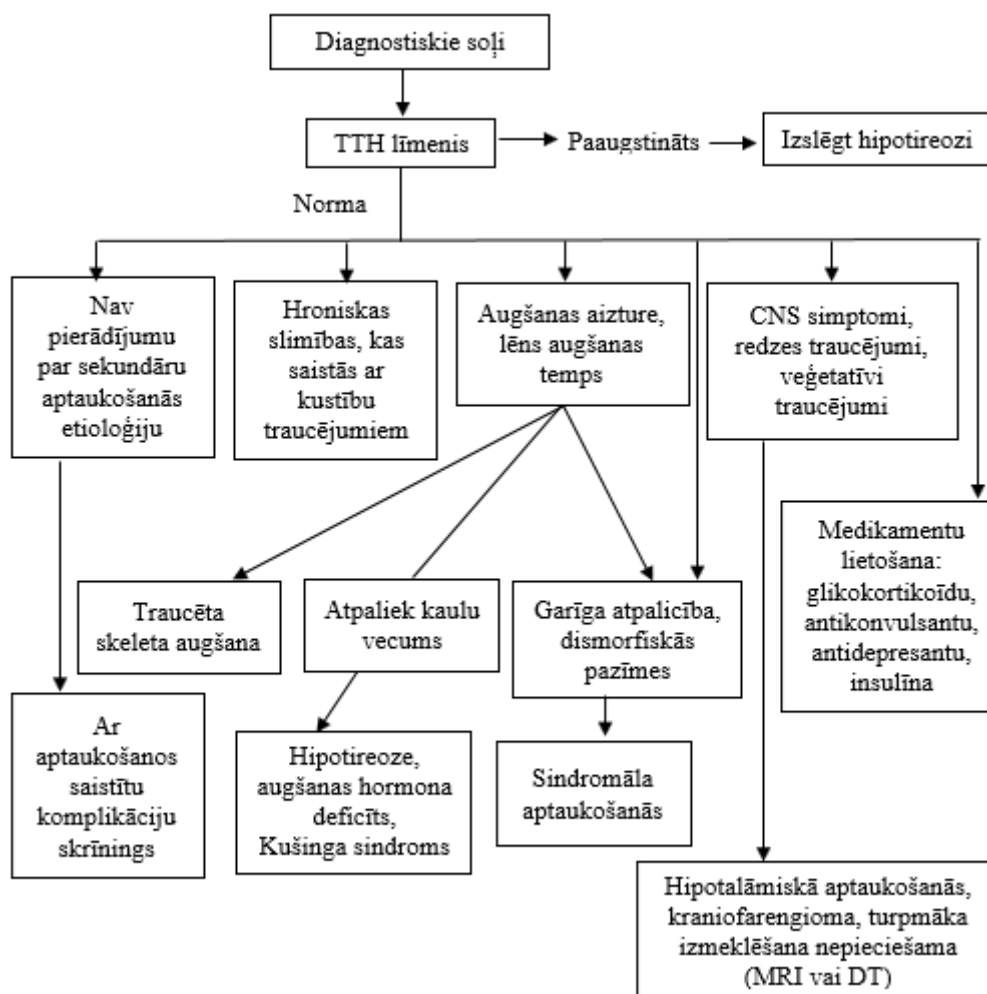
Hiperprolaktinēmija var rasties hipotalāma bojājumu vai slimības dēļ. Ventromediālie hipotalāma bojājumi pēc kraniofaringioma operācijām bieži rada pārmērīgu apetīti un progresējošu svara pieaugumu. Šajā gadījumā pamatvielmaiņas ātruma un fiziskās aktivitātes samazināšanās vēl vairāk veicina hipotalāmisko aptaukošanos. Tas savukārt predisponē

glikozes tolerances traucējumus un aknu steatohepatozī, kas dažos gadījumos progresē līdz cirozei. Šajā gadījumā bieži sastop arī augšanas, vairogdziedzera un virsnieru hormonu trūkumu; daudziem pacientiem ir bezcukura diabēts, un dažiem sākas priekšlaicīga pubertāte, kas var veicināt tauku nogulsnešanos, it īpaši meitenēm. Pārmērīga apetīte un aptaukošanās, iespējams, rodas no centrālās leptīna rezistences un paaugstināta vagālā tonusa ar hiperinsulinēmiju. Iepriekš minētās hormonālās novirzes, kā arī lielu devu glikokortikoīdu lietošana operācijas laikā pastiprināti veicina svara pieaugumu. Pacientiem uzsāk savlaicīgu ārstēšanu pirms vai tūlīt pēc operācijas, kad ir paredzami hipotalāma bojājumi vai ilgstoša glikokortikoīdu vai citu augsta riska zāļu lietošana (Adams et al., 2004; Ahmet et al., 2006; Di Battista et al., 2006; Shaikh et al., 2008; Srinivasan et al., 2004).

1.5. Sekundāras aptaukošanās izmeklēšanas algoritms

Domājot par iespējamām sindromālām, endokrīnām un / vai neiroloģiskām slimībām, kas asociējas ar aptaukošanos, bērniem un pusaudžiem, pirmkārt, ir jāveic hipotireozes skrīnings, nosakot tireotropā hormona (TTH) līmeni (Kiess et al., 2004; Pasquali et al., 2020; Reinehr et al., 2008). Literatūrā atrodami vairāki sekundāras aptaukošanās diagnostiskie algoritmi (1.1. attēls).

Anamnēzes datiem, objektīvai apskatei un augšanas līknei būtu jāsniedz svarīgas norādes par hormonālo vai neiroloģisko traucējumu iespējamību, kas varētu izskaidrot bērna svara pieaugumu. Kopumā endokrīnie traucējumi bērnu aptaukošanās gadījumā ir maz ticami. Rentģenoloģiskais kaulu vecums bērniem ar aptaukošanos jāinterpretē piesardzīgi, jo ievērojams svara pieaugums veicinās kaulu nobriešanu, savukārt bērniem ar endokrīniem traucējumiem kaulu vecums atpaliks vai sakrītīs ar hronoloģisko vecumu (Brook et al., 2010; Cuda et al., 2019).



1.1 attēls. Sekundāras aptaukošanās izslēgšanas algoritms

Adaptēts no Wabitsch un Kunze, 2004. TTH – tireotropais hormons, MRI – magnētiskā rezonanse, DT – datortomogrāfija, CNS – centrālā nervu sistēma.

1.6. Primāras / eksogēnas (alimentāras) aptaukošanās riska faktori

Eksogēna aptaukošanās ir hroniska slimība, kurai ir multifaktoriāla etioloģija. Aptaukošanās gadījumā pastāv sarežģīta mijiedarbība starp ģenētisko predispozīciju, vielmaiņas un endokrīnās sistēmas īpatnībām, dažādiem sociālajiem un vides faktoriem, kā arī dzīvesveidu. Slimība izpaužas kā pārmērīga tauku uzkrāšanās organismā tādā apjomā, kas kaitīgi ietekmē cilvēka veselību (Crocker et al., 2009; Güngör, 2014; Stein et al., 2004; Thaker, 2017). Parasti tas ir saistīts ar izjaukto līdzsvaru starp uzņemtām un patērētām kalorijām, jo tieši bērni un pusaudži uzņem uzturu ar paaugstinātu kaloriju daudzumu, kas galvenokārt sastāv no piesātinātajiem taukiem un cukura, kas savukārt veicina liekas ķermeņa masas un aptaukošanās attīstību. Šo kaloriju daudzumu ikdienā nav iespējams patērēt bērnu un pusaudžu mazkustīguma dēļ, jo viņi arvien vairāk pavada laiku pie viedierīcēm, viņiem nav pietiekami nodrošinātas fiziskās aktivitātes ārpus skolas, mājās nav kopīgu fizisko aktivitāšu ar vecākiem (Sahoo et al., 2015; Stein et al., 2004). Stress un ierobežots bērnu un vecāku kopā būšanas laiks,

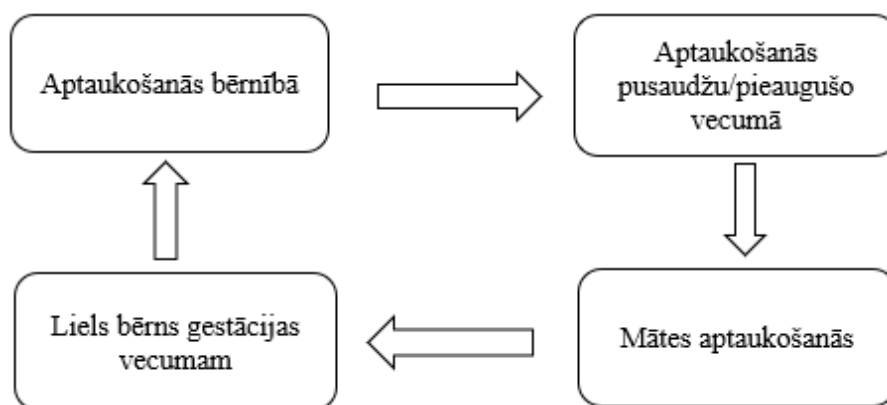
kopīgu ģimenes maltīšu trūkums un nepietiekams miega ilgums veicina liekā svara veidošanos agrīnā vecumā (Evans et al., 2012; Qiao et al., 2020; Yan et al., 2014).

Dzimumu atšķirības un ģimenes sociālekonomiskais stāvoklis, kā arī psihoemocionālā vide ģimenē ir nozīmīgi bērnu un pusaudžu liekā svara etioloģijas faktori (Evans et al., 2012).

Jaunākajās publikācijās uzsvērti šādi bērnu un pusaudžu liekā svara attīstības riska faktori:

- mātes aptaukošanās pirms grūtniecības vai pārmērīgs svara pieaugums grūtniecības laikā, diabēts un gestācijas diabēts negatīvi ietekmē augļa attīstību intrauterīni un palielina aptaukošanās risku pēcnācējiem (Catalano et al., 2009; Dabelea, 2007; Güngör, 2014; Kral et al. 2006);
- dzimšanas svars, kas mazāks par 2,5 kg un lielāks par 4 kg (Catalano et al., 2009; Güngör, 2014; Ong et al., 2006);
- strauja svara dinamika pēc dzimšanas hipotrofiskiem un maza dzimšanas svara priekšlaicīgi dzimušiem bērniem (Cunningham et al., 2014);
- straujai svara dinamikai pirmajos divos dzīves gados ir pozitīva korelācija ar palielinātu KMI un aptaukošanos bērniem pirmskolas vecumā (Ohlund et al., 2010; Taveras et al., 2009);
- ekskluzīvas zīdīšanas ilgums – jo īsāks ekskluzīvas zīdīšanas periods, jo lielāks aptaukošanās risks bērnu un pusaudžu vecumā (Evans et al., 2012; Horta et al., 2015; Yan et al., 2014);
- vecāku, it īpaši mātes, aptaukošanās palielina bērna aptaukošanās risku (Bahreynian et al., 2017; Barzin et al., 2018);
- miega ilgums – īsāks miega laiks zīdaiņiem un bērniem palielina liekā svara risku (Al Mamun et al., 2007; Brug et al., 2012; Lobstein et al., 2004);
- pozitīva diabēta anamnēze ģimenē ir nozīmīgs aptaukošanās attīstības faktors bērniem (Morrison et al., 2008; Tojjar et al., 2020);
- etniskā piederība, piemēram, daudz augstāks aptaukošanās risks ir spāņu un Dienvidāzijas izcelsmes bērniem (Freedman et al., 2008);
- sociālekonomiskais ģimenes stāvoklis – bērni no ģimenēm ar zemu sociālekonomisko stāvokli ir pakļauti lielākam aptaukošanās riskam (Adler et al., 2009; Evans et al., 2012; Pinot de Moira et al., 2010);
- ēšanas paradumi – lielas porcijas, liels tauku un ogļhidrātu saturs ēdienā, ātras uzkodas, saldināti dzērieni, brokastu neēšana, bet ēšana vakarā pirms miega, augļu un dārzeņu nelietošana uzturā – palielina aptaukošanās risku (Ambrosini, 2014; Mindru et al., 2013; Prättälä et al., 2009; Shafiee et al., 2013);

- mazkustīgs dzīvesveids (Biro et al., 2010; Brug et al., 2012; de Rezende et al., 2014; Hoare et al., 2014; Prentice-Dunn et al., 2012);
- hronisks stress (Miller et al., 2018; Wijnant et al., 2021).
- Vairāki pētījumi liecina par kritisko grūtniecības un perinatālā perioda metabolisma vides lomu un ietekmi bērnu aptaukošanās un tās komplikāciju patoģenēzē. Bērniem, kas dzimuši mātēm ar aptaukošanos vai sievietēm ar gestācijas diabētu, ir 2–3 reizes palielināts aptaukošanās un 2. tipa diabēta attīstības risks pēcnācējiem pusaudžu un pieauguša cilvēka vecumā (Dabelea, 2007; Gordon-Larsen et al., 2007; Hedderston et al., 2008; Reece, 2008; Silverman et al., 1998). Tas veicina patoloģiju atkārtosanos paaudzēs, jo sievietes, kurām ir aptaukošanās un 2. tipa cukura diabēts, svara problēmas pārnes saviem pēcnācējiem (1.2. attēls).



1.2. attēls. **Starppaaudžu cikls sievietēm ar aptaukošanos**

Adaptēts no Clinical Pediatric Endocrinology, 6th edition, Brook et al., 2010.

Priekšlaicīgi dzimušiem bērniem vai bērniem ar augšanas aizturi *in utero* aptaukošanās un 2. tipa cukura diabēta risks palielinās, ja tiek novērota ātra svara un auguma palielināšanās, it īpaši pirmajos divos dzīves gados (Dennison et al., 2006; Ezzahir et al., 2005; Yeung, 2006).

Šajā gadījumā patoģenētiskie mehānismi ietver priekšlaicīgu aknu glikoneoģenēzes indukciju, nepietiekamu muskuļu attīstību un beta šūnu hipoplāziju (1.3. attēls).

Vairāki vides faktori, kas izraisa bērnu aptaukošanos, galvenokārt tiek akcentēti augsta riska rasu vai etniskām grupām, piemēram: liela nabadzība un izglītības trūkums, augsts mātes aptaukošanās un gestācijas diabēta īpatsvars, priekšlaicīgas dzemdības un intrauterīnas augšanas aizture, īss ekskluzīvas zīdīšanas laiks zīdāim, pārmērīga ātro uzskodu patērēšana un miega trūkums. Tādējādi rase vai etniskā piederība dažkārt var kalpot par aptaukošanās riska vides vai sociālekonomiskā stāvokļa marķieri, nevis par bioloģiskā vai ģenētiskā riska faktoru (Ang et al., 2013; Dabelea, 2007; Gordon-Larsen et al., 2007; Hedderston et al., 2008; Liu et al., 2018; Ortega-Garcia et al., 2018).



1.3. attēls. **Glikozes tolerances traucējumu un kardiovaskulāru slimību patoģenēze maza gestācijas vecuma bērniem**

Adaptēts no Clinical Pediatric Endocrinology, 6th edition, Brook et al., 2010.

1.7. Apetītes regulācija

Enerģijas uzņemšanu un patēriņu organismā līdzsvaro sarežģīta fizioloģiska sistēma, kas ietver aferentos signālus un efektorus. Izsalkums stimulē ēšanu. Kad tiek uzņemta maltīte, sāta sajūtu regulējošie hormoni veicina gremošanu un sāta sajūtas rašanos. Centrālās nervu sistēmas neironu ķēdes integrē sāta un ilgtermiņa enerģijas izmaiņas signālus, radot koordinētu reakciju uz uztura izmaiņām (Druce et al., 2006).

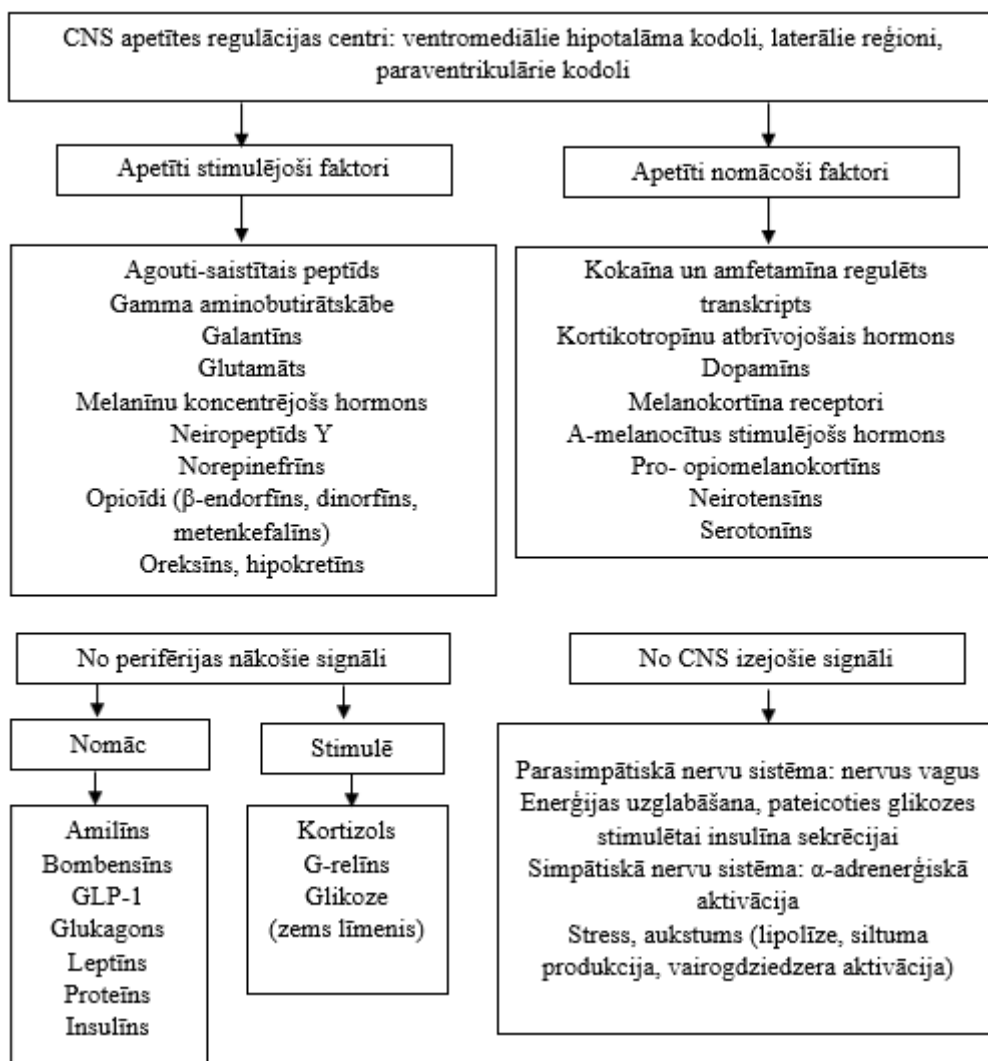
Hipotalāms ir galvenais apetītes regulēšanas reģions centrālajā nervu sistēmā (Murphy et al., 2004). Uzsākot pētījumus, tika izvirzīta hipotēze, ka sāta sajūtu kontrolē ventromediālie hipotalāma kodoli, bet ēšanu kontrolē laterālie reģioni (Vettor et al., 2002), taču vēlāk šī hipotēze pārtapa visaptverošākā un sarežģītākā izpratnē par integrēto neironu tīklu, kas atbild par apetītes regulēšanu, iesaistot noteiktus hipotalāma kodolus un dažādus citus apetītes modulatorus (Kalra et al., 1999; Murphy et al., 2004).

Ēšanas, enerģijas uzņemšanas un patēriņa, kā arī ķermeņa svara regulēšana ir homeostatisks process (Wilding, 2002). Informācija par vispārējo veselību tiek sniegta galvenokārt ar ilgtermiņa humorālajiem signāliem, turpretim ēdienreizes uzsākšanu un

pārtraukšanu, domājams, regulē ar īstermiņa signāliem, piemēram, nervu signāliem no smadzenēm un humorālajiem signāliem no kuņģa un zarnu trakta (Kaiyala et al., 1995). Šo signālu saņemšana un integrēšana notiek galvenokārt hipotalāmā, lielākoties hipotalāma lokveida (*arcuate*) kodolā (Murphy et al., 2004). Kuņģa un zarnu hormonu receptori atrodas neironu populācijas hipotalāma lokveida (*arcuate*) kodolā, kas daļēji ir pieejams arī cirkulējošajiem apetītes modulatoriem, jo ir nepilnīgi izolēts hematoencefāliskās barjeras dēļ (Murphy et al., 2004; Small et al., 2004). Hipotalāma lokveida kodolā atrodas divas atšķirīgas neironu populācijas, kas atbild par apetītes regulēšanu: apetīti nomācošie proopiomelanokortīna neironi un neuropeptīds Y un ar *agouti* saistītā peptīda apetīti stimulējošie līdzekspresējošie neironi (Cone et al., 2001; Williams et al., 2001). Signāli no perifērijas izmaina šo divu neironu apakšpopulāciju relatīvo aktivitāti un attiecīgo neuropeptīdu izdalīšanos, kas ietekmē ēšanas paradumus un enerģijas patēriņu (Chaudhri et al., 2008).

Tāpēc apetītes regulēšana ir komplekss un ļoti sarežģīts process cilvēka organismā, kurā piedalās centrālā nervu sistēma, kuņģa un zarnu trakts, apetīti veicinoši un nomācoši hormoni, neurotransmiteri un fermenti (Farooqi et al., 2002).

Piemēram, leptīns bija viens no pirmajiem adipocītu sintezētajiem hormoniem, kas atzīts par ļoti svarīgu hormonu apetītes regulācijā un svara kontrolē cilvēka organismā (Speiser et al., 2005). Taču leptīns nav vienīgais hormons, kas iesaistīts apetītes regulācijā; ir virkne aktīvu vielu, kas piedalās procesa regulācijā (1.4. attēls).



1.4. attēls. Faktori, kas piedalās apetītes un enerģijas balansa regulēšanā

Adaptēts no Speiser et al., 2005.
GLP-1 – glikagonam līdzīgais peptīds-1.

1.8. Ar aptaukošanos saistītas hroniskas slimības

Bērni ar lieko svaru cieš gan no īslaicīgām, gan ilglaicīgām veselības problēmām. Bērniem un pusaudžiem ar aptaukošanos draud agrīni attīstīties sirds un asinsvadu sistēmas slimības (SASS), arteriāla hipertensija (AHS), dislipidēmija, metaboliskais sindroms (MS), insulīna rezistence (IR), 2. tipa cukura diabēts (CD), dažādu veidu audzēji, ortopēdiskas, nopietnas psiholoģiskas un neiroloģiskas, kā arī citas veselības problēmas (Lopez-Sandoval et al., 2018; Reilly et al., 2011; Speiser et al., 2005).

Nozīmīgs ar aptaukošanos saistīts riska faktors hronisku slimību attīstībā ir taukaudu sadalījums organismā, nevis adipozitāte *per se*. Svarīga ir centrālā, nevis subkutānā (perifērā), aptaukošanās (Goossens, 2017).

Labs centrālās aptaukošanās marķieris ir vidukļa apkārtmērs. Bērniem vidukļa apkārtmērs tiek vērtēts pēc apstiprinātām PVO procentiņu līknēm attiecībā pret vecumu un dzimumu. Ja vidukļa apkārtmērs ir virs 90. percentiles, tā ir centrāla tipa aptaukošanās (Goossens, 2017; Neeland et al., 2018).

Centrālā aptaukošanās ietekmē insulīna rezistenci, lipoproteīnu metabolismu, asinsspiedienu un iekaisuma procesus organismā. Pētījumos pierādīts, ka ar metabolisko sindromu un sirds un asinsvadu sistēmas slimību risku tieši saistīti ir intraabdominālie, nevis subkutānie taukaudi. Šīs saistības mehānisms vēl nav zināms, tomēr ir formulētas vairākas hipotēzes, kas savstarpēji nav saistītas. Vienā no hipotēzēm apgalvots, ka intraabdominālo (viscerālo) taukaudu uzkrājumi tieši ietekmē insulīna rezistenci, lipoproteīnu metabolismu un asinsspiedienu, jo metabolisma produkti no intraabdomināliem taukaudiem nonāk portālajā vēnā un pēc tam tieši aknās. Šie metabolisma produkti ir lipolīzes rezultātā izveidojušās brīvās taukskābes, kas nodrošina substrātu lipoproteīnu sintēzei un neitrālu lipīdu uzkrāšanos hepatocītos, tādējādi ietekmējot aknu rezistenci pret insulīnu (Bussler et al., 2017; Maury et al., 2010; Ronti et al., 2006). Citā hipotēzē apgalvots, ka ierobežota subkutānu taukaudu spēja uzkrāt lieko enerģiju izraisa pārāk lielu brīvo taukskābju pieplūdumu intraabdominālajos taukaudos un “ektopiskajos” reģionos, piemēram, aknās, muskuļos, Langerhansa saliņās u. c. (Bussler et al., 2017; Maury et al., 2010; Ronti et al., 2006). Turklāt taukaudi izdala bioloģiski aktīvus proteīnus un hormonus (adipokīnus), kas ietekmē organismā notiekošus enerģētiskos procesus, asinsvadu homeostāzi un imunitāti. Aptaukošanās, 2. tipa CD vai MS gadījumos ir novērojami visu zināmo adipokīnu regulācijas traucējumi. Šos adipokīnus teorētiski var iedalīt kaitīgajos un labvēlīgajos atkarībā no tā, vai to galvenā iedarbība veicina vai palēnina ar aptaukošanos saistīto komplikāciju attīstību (Bussler et al., 2017; Cao, 2014; Maury et al., 2010; Nakamura et al., 2014; Ronti et al., 2006).

Potenciāli kaitīgie adipokīni:

1. Iekaisumu veicinošie citokīni un hemokīni:

- tumora nekrozes faktors-alfa (TNF-alfa) – tā līmenis aptaukošanās gadījumā ir paaugstināts. Tādā veidā organisms mēģina kontrolēt adipozitāti. Palielināta TNF-alfa koncentrācija ar lipolīzes, insulīna rezistences, traucētas preadipocītu diferenciācijas un pastiprinātas adipocītu apoptozes starpniecību var palīdzēt ierobežot turpmāko ķermeņa masas palielināšanos. TNF-alfa līmenim ir saistība ar agrīnas aterosklerozes attīstību. TNF-alfa ietekmē arī adiponektīna sintēzi, to samazinot;

- interleikīns-6 (IL-6) – citokīns, kas sintezējas vairāku veidu šūnās (fibroblastos, endotēlija šūnās, monocītos, adipocītos utt.). Aptaukošanās gadījumā pastiprinās sintēze un paaugstinās cirkulējošā IL-6 līmenis. *In vitro* cilvēka viscerālo taukaudu fragmenti atbrīvo 2–3 reizes vairāk IL-6 nekā subkutānie taukaudi. IL-6 ir saistīts ar insulīna rezistenci. Aknu rezistenci pret insulīnu ietekmē izteiktāka citokīnu signālsistēmu nomācošā proteīna SOCS-3 ekspresija. Šis proteīns saistās ar insulīna receptoriem un tos nomāc, kā arī izraisa proteosomu noārdīšanos;
 - monocītu hemoatraktantproteīns-1 (MCP-1) – tas ir hemokīna ligands-2, kas ir spēcīgs hemoatraktants un ir svarīgs, lai piesaistītu adipozos audos monocītus un / vai makrofāgus. Tas palīdz monocītiem un makrofāgiem iekļūt asinsvadu sienīnās, līdz ar to ietekmē aterosklerotisku bojājumu veidošanos. Makrofāgu infiltrācija adipozos audos ir nozīmīga parādība, pastiprinoties iekaisuma procesam aptaukošanās gadījumā.
2. Ar trombozi un hipertensiju saistītie citokīni un hemokīni:
- plazminogēna aktivatora inhibitora (PAI-1) – paaugstināts tā līmenis izraisa hiperfibrinolīzi un pirmstrombotisko stāvokli. PAI-1 veidojas dažādos audos – aknās, endotēlija šūnās, adipozajos audos u. c. Veiktie pētījumi ļauj uzskatīt, ka PAI-1 veicina artēriju trombozi, insulīna rezistenci, 2. tipa CD un, iespējams, arī taukaudu hipertrofiju un hiperplāziju;
 - angiotenzinogēns – epidemioloģiskajos pētījumos ir aprakstīta nozīmīga pozitīva korelācija starp asinsspiedienu un cirkulējošā vazoaktīvā peptīda angiotenzīna-II līmeni, kam ir asinsvadu sašaurinoša iedarbība. Lielākais tā sintēzes orgāns ir aknas, taču nozīmīgs daudzums sintezējas arī adipozajos audos, tāpēc, pieaugot adipozitātei, tā līmenis paaugstinās;
 - retinolu piesaistošais proteīns-4 – nogādā audos A vitamīnu un var būt iesaistīts insulīna rezistences un 2. tipa CD patoģenēzē.

Potenciāli vērtīgie adipokīni:

- leptīns ir hormons, kura sekrēcija notiek adipocītos. Sākumā šķita, ka leptīns ir kā signāls smadzenēm samazināt uzņemamā uztura daudzumu un samazināt ķermeņa masu. To iespaidoja novērojums, ka leptīna deficīta gadījumā ir raksturīga pārmērīga ēšana un aptaukošanās. Pašlaik leptīns tiek uzskatīts par hormonu, kas signalizē organismam par enerģijas deficītu, nevis par ķermeņa masas samazināšanos. Leptīna līmenis ir proporcionāls adipozo audu masai, tas atspoguļo arī uztura uzņemšanas radītas pārmaiņas. Leptīns iedarbojas uz vairākiem

orgāniem – smadzenēm (it īpaši uz hipotalāmu, smadzeņu garozu un limbiskajām zonām), aizkuņģa dziedzera šūnām, aknām un imūnsistēmu. Leptīna terapeitiskā nozīme ir svarīga iedzimta leptīna deficīta gadījumā, mazinot hiperfāģiju, aptaukošanos, hipogonādismu un T šūnu pastiprinātas imunitātes traucējumus;

- adiponektīns (ApN) ir proteīns, kas negatīvi korelē ar KMI un samazinās aptaukošanās, 2. tipa CD un SASS gadījumā. ApN ir raksturīgas pretiekaisuma un antioksidatīvas, insulīna jutīgumu pastiprinošas un taukvielas dedzinošas īpašības (Bussler et al., 2017; Cao, 2014; Maury et al., 2010; Nakamura et al., 2014; Ronti et al., 2006).

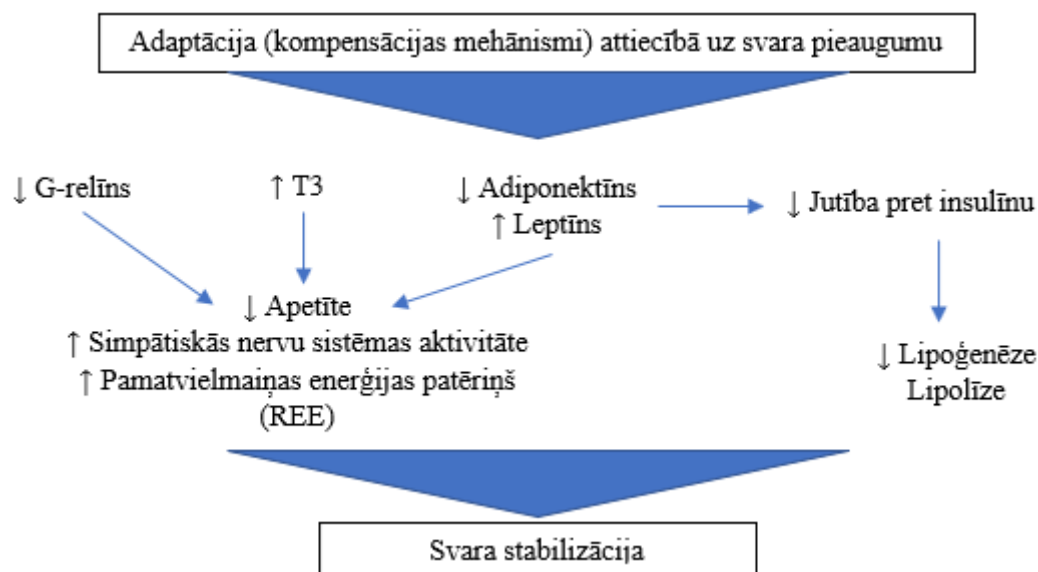
Cilvēkam aptaukošanās gadījumā ir raksturīga adipocītu hipertrofija un hiperplāzija, makrofāgu infiltrācija, endotēlija šūnu aktivācija un fibroze. Tiek uzskatīts, ka visnozīmīgākais faktors, kas pieaugušajiem izraisa taukaudu uzkrāšanos, ir taukvielu daudzuma pieaugums pilnībā diferencētos adipocītos, kas izraisa taukšūnu hipertrofiju. Adipocītu lielums ir saistīts ar adipokīnu ekspresijas un sekrēcijas regulācijas traucējumiem, un hipertrofēto adipocītu imūnlīdzsvara pārmaiņas izraisa iekaisumu veicinošu molekulu sintēzi. Organismā makrofāgu infiltrācija korelē gan ar adipocītu lielumu, gan KMI, un tā samazinās pēc tam, kad personām, kurām ir patoloģiska aptaukošanās, tā tiek koriģēta ķirurģiski. Turklāt makrofāgu infiltrācija taukplēves audos ir izteiktāka nekā subkutānos, un šī parādība pastiprinās centrālās aptaukošanās gadījumos. Makrofāgu uzkrāšanās veicina arī ar cilvēka aptaukošanos saistītas komplikācijas. Tādēļ personām, kurām ir aptaukošanās, pastiprināta makrofāgu infiltrācija ir saistīta ar fibroziem iekaisīgiem aknu bojājumiem, sistēmiskiem artēriju funkcijas traucējumiem un insulīna rezistenci. Endotēlija šūnu aktivācija rada intracelulāru signālsistēmu, kas koordinētas regulācijas veidā izraisa vairāku šūnu adhēzijas molekulu, kā arī hemokīnu un citokīnu sintēzi (Cao, 2014; Goktas et al., 2013; Nakamura et al., 2014).

Klīniskie un eksperimentālie pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka enerģijas pārmērīgu uzņemšanu un tauku nogulsnešanos īstermiņā pavada insulīna, leptīna un trijodtironīna (T3) līmeņa paaugstināšanās plazmā, bet samazinās audu jutība pret insulīnu un G-relīna līmenis plazmā, kā arī kuņģa ražotā oreksigēnā (*orexigenic*) hormona līmenis (El-Haschimi et al., 2000).

Iepriekš minētās izmaiņas samazina pārtikas, bet palielina enerģijas patēriņu, tādējādi ierobežojot svara pieauguma ātrumu (1.5. attēls). Tomēr, saskaroties ar hronisku kaloriju pārpalikumu un aptaukošanos, insulīna un leptīna ietekme uz apetīti ir neskaidra, kaut gan netiek pilnībā apšaubīta (Howard et al., 2006; Irani et al., 2007; Martin et al., 2006).

Perifērajos audos leptīns un ApN palielina jutību pret insulīnu, tāpēc leptīna rezistences veidošanās un ApN koncentrācijas pazemināšanās plazmā aptaukošanās gadījumā veicina

insulīna rezistences veidošanos. Insulīna rezistences patoģenēze ir sarežģīta un kompleksa (Després et al., 2006; Prentki et al., 2006; Qatanani et al., 2007).



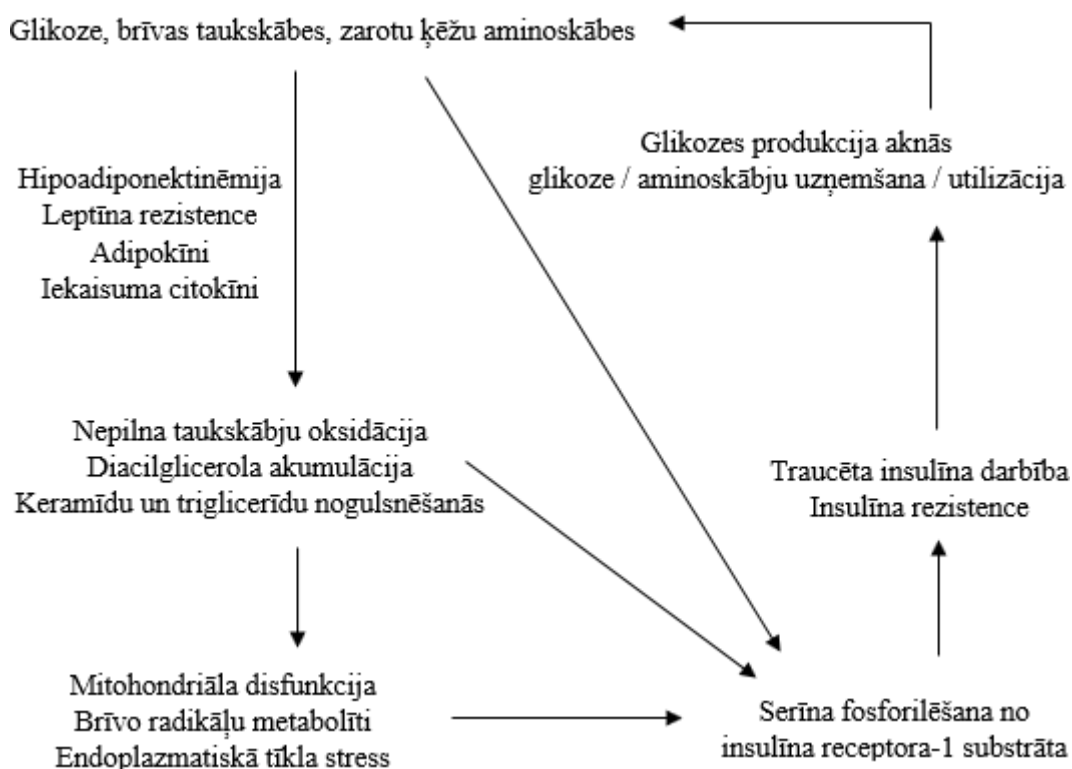
1.5. attēls. Svara pieauguma regulācijas mehānismi

Adaptēts no Clinical Pediatric Endocrinology, 6th edition, Brook et al., 2010.
T3 – tireotropais hormons, REE – pamatvielmaiņas enerģijas patēriņš.

1.8.1. Insulīna rezistence

Centrālā aptaukošanās ir viens no svarīgākajiem patoģenētiskajiem faktoriem insulīna rezistences attīstībā (Chiarelli et al., 2008; Lentferink et al., 2017). Literatūrā atrodami pētījumi par IR bērniem un pusaudžiem un autoru viedoklis nav bijis viennozīmīgs. Pieaugušo vecumā IR īpašā nozīme ir saistīta ar iespēju identificēt personas, kurām ir liels gan 2. tipa CD, gan SASS risks. Daudzi IR uzskata par prediabētisku stāvokli (Ferreira et al., 2007; Højlund, 2014; Ormazabal et al., 2018; Steinberger et al., 1995).

Nejutība pret insulīnu nozīmē traucētu insulīna funkciju, kas ietekmē glikozes uzņemšanu, transportēšanu un uzglabāšanu. Insulīna rezistenci var uzskatīt par traucētu atbildes reakciju uz endogēnā un eksogēnā insulīna līmeni un darbību mērķa audos un orgānos – aknās, muskuļos un taukaudos. IR patoģenētiskajā mehānismā īpaša nozīme tiek piešķirta iepriekš minētajiem adipokīniem saistībā ar hipoadiponektinēmiju un leptīna rezistenci. Adipokīni un iekaisuma citokīni samazina taukskābju oksidāciju aknās un skeleta muskuļos, tādējādi veicinot diacilglicerīna, keramīdu un triglicerīdu uzkrāšanos miocītos un hepatocītos (1.6. attēls) (Després et al., 2006; Prentki et al., 2006; Qatanani et al., 2007).



1.6. attēls. **Insulīna rezistences patoģenētiskie mehānismi aptaukošanās gadījumā**

Adaptēts no Clinical Pediatric Endocrinology, 6th edition, Brook et al., 2010.

Tas savukārt pasliktina mitohondriju funkciju un endoplazmatisko retikulāro olbaltumvielu pārstrādi un palielina reaktīvā skābekļa intracelulāro koncentrāciju šūnās, kas aktivizē serīna kināzi, izraisot serīna fosforilēšanos no insulīna receptora-1 substrāta (IRS-1), kas ir galvenais intracelulārais insulīna darbības mediators (Bussler et al., 2017; Le Fur et al., 2002; Tagi et al., 2019).

Iegūtā rezistence pret insulīna darbību pasliktina aknu insulīna klīrensu, palielina glikozes ražošanu aknās, samazina glikozes un aminoskābju uzņemšanu un izmantošanu skeleta muskuļos un palielina lipolīzi baltajos taukaudos. Tie savukārt paaugstina glikozes, brīvo taukskābju un sazarotās ķēdes aminoskābju koncentrāciju perifērijā, tādējādi noslēdzot patoģenētisko ķēdi (Després et al., 2006; Prentki et al., 2006; Qatanani et al., 2007).

Bloķējot lipogēno insulīna darbību taukaudos un rodoties insulīna rezistencei, organisms mēģina ierobežot turpmāku svara pieaugumu, bet insulīna rezistencei ir kaitīga ietekme uz metabolisma funkciju, kas savukārt negatīvi ietekmē svara korekciju (Kolb et al., 2018; Velasquez-Mieyer et al., 2003).

Literatūrā atrodamas vairākas aprakstītas metodes insulīna rezistences noteikšanai: hiperinsulinēmiskas normoglikēmijas uzturēšanas metode, hiperglikēmijas uzturēšanas metode, kvantitatīvais sensibilizācijas indekss attiecībā uz insulīna jutīgumu (*QUICKI*), insulīna līmenis tukšā dūšā, insulīna homeostāzes modelis (*HOMA-IR*) un citi (Butnorieni et al., 2010; Brown et al., 2014; Schwartz et al., 2008).

Hiperinsulinēmiskas normoglikēmijas uzturēšanas metode ir kvantitatīva insulīna rezistences noteikšana, kas tieši mēra jutīgumu pret insulīnu un beta šūnu darbību. Lietojot šo metodi, tiek noteikts glikozes līmenis, kas vajadzīgs, lai kompensētu paaugstināto insulīna līmeni (tiek uzturēta normoglikēmija). Šī metode tiek uzskatīta par zelta standartu insulīna rezistences noteikšanai, taču sarežģītas un invazīvas metodoloģijas, kā arī darbietilpīguma un dārdzības dēļ netiek lietota ikdienā, tikai pētījumos, analizējot organismā notiekošos fizioloģiskos procesus vai pētot jauno zāļu efektivitāti (Brown et al., 2014; Ho et al., 2014).

Citas metodes tiek sauktas par palīgmetodēm, un to precizitāte tiek vērtēta pēc korelācijas ar hiperinsulinēmiskas normoglikēmijas uzturēšanas metodi. Viena no izplatītākajām metodēm ir *HOMA-IR*, kas ir teorētiski un matemātiski modelēta metode pēc organismā noritošām bazālām glikozes un insulīna līmeņa izmaiņām un piemērota aknu un aizkuņģa dziedzera beta šūnu mijiedarbības izvērtēšanai, pamatota ar negatīvo atpakaļsaiti. *HOMA-IR* koeficients rāda homeostāzes efektivitāti – glikozes izdalīšanos no aknām un insulīna sekrēciju. *HOMA-IR* tiek rēķināts pēc formulas: insulīns tukšā dūšā ($\mu\text{U/ml}$) \times glikoze tukšā dūšā (mmol/l)/22,5; *HOMA-IR* norma = 2,1–2,7 pieaugušajiem (Kurtoğlu et al., 2010; Singh et al., 2010).

Vienlaikus ar bērnu aptaukošanās palielināšanos ir ievērojami audzis bērnu un pusaudžu skaits ar IR klīniskajām pazīmēm. Bērniem un pusaudžiem nav noteiktas *HOMA-IR* referentās robežas, jo pubertātes laikā attīstās “fizioloģiskā” insulīna rezistence. Tāpēc insulīna rezistences variabilitāte bērnu un pusaudžu vecumā ir daudz lielāka nekā pieaugušajiem un atkarīga no daudziem citiem faktoriem: etniskās piederības, pubertātes pakāpes, blakusslimībām un citiem faktoriem. IR identificēšana un diagnostika bērnu vecumā parasti ir atkarīga no klīniskajām pazīmēm, piemēram, *acanthosis nigricans*, PCOS, arteriālās hipertensijas, dislipidēmijas un nealkoholiskās taukainās hepatozes (Ho et al., 2014).

Specifiskās insulīna rezistences noteikšanas palīgmetodes ir:

- $QIUCKI = 1 / [\log \text{ tukšā dūšā insulīns } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{ tukšā dūšā glikoze } (\text{mg } \%)]$;
- modificēts $QIUCKI = 1 / [\log \text{ tukšā dūšā insulīns } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{ tukšā dūšā glikoze } (\text{mg } \%) + \log \text{ brīvas taukskābes } (\text{mmol})]$; var būt noderīgāks insulīna rezistences noteikšanai cilvēkiem bez aptaukošanās;
- visa ķermeņa insulīna jutības indekss ($WBISI$) = $10000 / \sqrt{[\text{tukšā dūšā insulīns} \times \text{tukšā dūšā glikoze} \times \text{vidējais glikozes līmenis} \times \text{vidējais insulīna līmenis, kas iegūts, veicot orālo glikozes tolerances testu (OGTT)]}$ (Singh et al., 2010).

Insulīna darbību gan normāla svara cilvēkiem, gan aptaukošanās gadījumā modulē augšanas hormons, glikokortikoīdi un dzimumsteroīdi. Tādējādi metaboliskā reakcija uz insulīnu ir atkarīga no dzimuma un mainās atbilstoši cilvēka vecumam un dzimumnobriešanas

pakāpei. Pubertātes vidējā un vēlīnā laikā insulīna jutība samazinās, atspoguļojot augšanas hormona sekrēcijas pieaugumu vispār un meitenēm progesterona ražošanu un ķermeņa tauku uzkrāšanos. Insulīna jutība pēc tam palielinās, bet novecošanās laikā atkal samazinās (Brook et al., 2010).

1.8.2. Glikozes tolerances traucējumi un 2. tipa cukura diabēts

Cukura diabēts ir heterogēniska vielmaiņas slimība, kuras raksturīgākā pazīme ir hroniska hiperglikēmija saistībā ar ogļhidrātu, tauku un olbaltumu metabolisma traucējumiem. Patogēnētiskie slimības cēloņi ir traucēta insulīna sekrēcija, samazināta insulīna darbības efektivitāte mērķa audos vai abu faktoru kopums (Craig et al., 2009; Temneanu et al., 2016).

Hiperglikēmijai raksturīgie klīniskie simptomi (poliūrija, polidipsija, polifāģija un svara zudums) 2. tipa CD gadījumā lielākoties ir maz izteikti un attīstās ļoti pakāpeniski, vai arī bērniem un pusaudžiem to nav vispār. Tādēļ 2. tipa CD ar vieglu vai mērenu hiperglikēmiju tiek diagnosticēts novēloti, kad jau attīstījušās specifiskas vēlīnās komplikācijas. Iepriekš minētais nosaka aktīvas 2. tipa CD skrīninga un profilakses programmas nepieciešamību bērniem un pusaudžiem. Saslimstība ar CD pasaulē, arī Latvijā, turpina strauji palielināties, iegūstot epidēmijas apmērus, un šobrīd attīstītājās valstīs cukura diabēts ir ceturtais biežākais mirstības cēlonis (Reinehr, 2013; Temneanu et al., 2016).

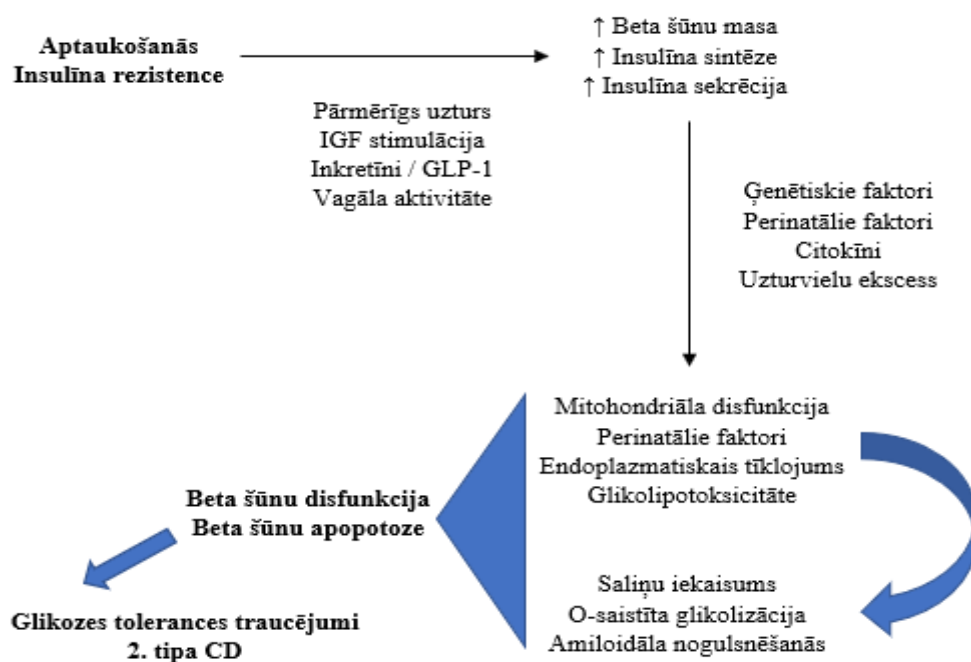
Pirms 20 gadiem 2. tipa cukura diabēts bērniem bija reti sastopams, taču pašlaik veido apmēram 15 % vai pat vairāk no visiem diabēta gadījumiem amerikāņu bērniem vecumā no 10 līdz 19 gadiem. Lielākajai daļai bērnu ar 2. tipa cukura diabētu ir aptaukošanās, saistība ir arī ar ģimenes / rasu / ģenētiskiem riska faktoriem, kuri nav pietiekami izpētīti, bet kuriem tomēr ir svarīga loma diabēta ģenēzē. Slimība biežāk sastopama afroamerikāņiem, spāņu un indiešu izcelsmes amerikāņiem, Klusā okeāna salu iedzīvotājiem un dienvīdaziātiem, salīdzinot ar eiropēidās rases iedzīvotājiem (relatīvā sastopamība uz 100 000 cilvēka gadu 10–14 gadu veciem amerikāņu un indiešu bērniem ir 25,3; 15–19 gadu veciem – 49,4; afroamerikāņiem attiecīgi 22,3 un 19,4; Āzijas un Klusā okeāna salu iedzīvotājiem 11,8 un 22,7; spāņiem 8,9 un 17,0, savukārt eiropēidās rases iedzīvotājiem tikai 3,0 un 5,6), un tā ir daudz izplatītāka tiem, kuriem ir pozitīva cukura diabēta anamnēze ģimenē. Saslimstība ar diabētu, sākoties pubertātei, ievērojami palielinās sakarā ar augšanas hormona un dzimumsteroīdu antagonismu insulīna darbības regulācijā (Dabelea et al., 2007; Franks et al., 2007; Hammam et al., 2014; Liese et al., 2006).

Diabēta attīstības risku ietekmē notikumi, kas notiek pirms vai tūlīt pēc dzimšanas: slimība biežāk sastopama bērniem, kuru mātēm grūtniecības laikā bijusi aptaukošanās vai diabēts, un bērniem, kas dzimuši neatbilstoši mazi gestācijas vecumam, it īpaši, ja agrīnā

vecumā tiek novērota strauja augšana. 2. tipa CD risks meitenēm ir augstāks nekā zēniem. Pirmspubertātes vecuma meitenēm ar *adrenarche*, pusaudzēm un jaunām sievietēm ar olnīcu hiperandrogēnismu un PCOS ir īpaši liels 2. tipa CD attīstības risks (Dabelea, 2007; Gordon-Larsen et al., 2007; Hedderson et al., 2008; Liu et al., 2018; Ortega-Garcia et al., 2018; Rubin et al., 2017).

Glikozes tolerances traucējumu patoģenēze ir sarežģīta un pretrunīga. Lielākā daļa pierādījumu liecina, ka metaboliskā disfunkcija sākas ar rezistenci pret insulīna darbību (1.7. attēls).

Vēdera zemādas un viscerālo tauku uzkrāšanai organismā ir paaugstināta jutība pret kateholamīnu lipolītisko iedarbību, kas ir cieši saistīta ar insulīna rezistenci. Savukārt ar augšstilba un gluteāliem zemādas tauku krājumiem insulīna rezistencei ir vājāka korelācija. Insulīna koncentrācija plazmā paaugstinās uztura, hormonu un vagālas aktivitātes atkarīgas (*vagal dependent activity*) insulīna sintēzes un sekrēcijas palielināšanās dēļ, kā arī samazināta aknu insulīna klīrensa dēļ. Ātra insulīna sekrēcijas reakcija uz glikozi var izsīkt tiem cilvēkiem, kam ir palielināts glikozes tolerances traucējumu risks (Després et al., 2006; Qatanani et al., 2007; Prentki et al., 2006).



1.7. attēls. Glikozes tolerances traucējumu patoģenētiskie mehānismi aptaukošanās un insulīna rezistences gadījumā

Adaptēts no Clinical Pediatric Endocrinology, 6th edition, Brook et al., 2010.
IGF – insulīnam līdzīgais augšanas faktors, *GLP-1* – glikagonam līdzīgais peptīds-1.

Attīstību no insulīna rezistences ar hiperinsulinēmiju līdz glikozes līmeņa izmaiņām tukšā dūšā un glikozes tolerances traucējumiem ietekmē ģenētiskie, prenatālie, uztura un iekaisuma procesu aktivizējošie faktori, kas riska grupas cilvēkiem izraisa β -šūnu

mitochondriālo disfunkciju, oksidatīvo un endoplazmatiskā tīklojuma stresu. Šūnu darbību vēl vairāk apdraud toksicitāte, ko brīvās taukskābes rada hiperglikēmijas, salīņu iekaisuma un olbaltumvielu O-saistītās glikolizēšanās klātbūtnē. Šie faktori kopā izraisa β -šūnu disfunkciju un apoptozi ar bazālās insulīna sekrēcijas regulēšanas traucējumiem, pirmās fāzes glikozes atkarīgās insulīna sekrēcijas zudumu un izmainītu insulīna apstrādi, kas atklājas kā proinsulīna un insulīna cirkulējošās attiecības pieaugums (Prentki et al., 2006).

Diagnosticētus glikozes tolerances traucējumus un 2. tipa CD raksturo kopējā insulīna produkcijas samazināšanās, relatīvā vai absolūtā hipoinsulinēmija, beta šūnu masas samazināšanās un dažos gadījumos amiloidāla nogulsnešanās aizkuņģa dziedzera salīnās (Bergman et al., 2002; Craig et al., 2009; Temneanu et al., 2016).

Dažādi antropometriskie un vielmaiņas faktori pusaudžiem un bērniem nosaka 2. tipa CD risku. Longitudinālos pētījumos ar Pima indiāņiem ir atklāts, ka spēcīgākie diabēta riska faktori līdz 30 gadu vecumam ir intrauterīna diabēta iedarbība (5,9 reizes lielāks risks), vecāku diabēta vēsture (3,6 reizes lielāks risks), vidukļa apkārtmērs bērnībā, KMI un glikozes koncentrācija perorāla glikozes tolerances testa laikā pēc divām stundām. Zemāka augsta blīvuma lipoproteīnu (ABLH) koncentrācija plazmā, glikozes un insulīna koncentrācija tukšā dūšā arī ietekmē diabēta attīstības risku (Bergman et al., 2002; McCance et al., 1994; Martin et al., 1992).

Pētnieki etniski jauktai pusaudžu grupai ar smagas pakāpes aptaukošanos sekoja 20 mēnešus, kur konstatēja, ka precīzākie 2. tipa CD riska faktori bija jau esošie glikozes tolerances traucējumi, z- KMI rādītājs, svara pieauguma ātrums, insulīna rezistence un etniskā piederība; vislielākais risks bija afroamerikāņu bērniem. Tiek uzskatīts, ka viņu nosliece uz 2. tipa CD bērnu vecumā atspoguļo zemāku aknu jutību pret insulīnu un neatbilstošu insulīna sekrēciju attiecībā pret insulīna rezistenci. Salīdzinot KMI un ķermeņa tauku daudzumu afroamerikāņu un eiropēdās rases bērniem un pusaudžiem, konstatēts, ka afroamerikāņu bērniem ir smagāka insulīna rezistence, kaut arī viņiem ir mazāks viscerālo un aknu tauku daudzums. Pašlaik nav skaidrs, vai rasu un etniskās atšķirības iespaido tauku sadalījumu organismā un atspoguļo diabēta izplatību vai tomēr risku nosaka ģenētiskas variācijas un apkārtējā vide, piemēram, uzturs, fiziskās aktivitātes, stress vai intrauterīna vide (Arslanian, 2002; Galderisi et al., 2019; Weiss et al., 2006).

2. tipa CD diagnostiskie kritēriji bērniem ir tādi paši kā pieaugušajiem. Šobrīd bērni ar 2. tipa CD parasti tiek diagnosticēti no 10 gadu vecuma, parasti vidējā vai vēlīnā pubertātes stadijā. Bērniem ar 2. tipa CD var būt klīniskas izpausmes, kas neatšķiras no pacientiem ar cita veida cukura diabētu. Tas ir svarīgi, jo, palielinoties bērnu ar 2. tipa cukura diabētu skaitam, kļūst arvien svarīgāk pareizi klasificēt viņu cukura diabēta tipu, lai varētu uzsākt atbilstošu

terapiju. Parasti bērniem ar 1. tipa cukura diabētu nav liekā svara, viņiem ir raksturīgs svara zudums, polidipsija un poliūrija (1.5. tabula), simptomu manifestācija ir īslaicīga un bieži sākas ar ketoacidozi. Pēc vielmaiņas stabilizācijas viņiem sākotnēji var būt samazināta nepieciešamība pēc insulīna, bet pēc šī perioda insulīna nepieciešamība palielinās un insulīnu nepieciešams lietot pastāvīgi (Reinehr, 2013).

1.5. tabula

Klīniskais 1. tipa CD, 2. tipa CD un MODY diabēta atšķirību raksturojums (Reinehr, 2013)

Klīniskais raksturojums	1. tipa CD	2. tipa CD	MODY***
Vecums	Bērni un pusaudži	No 10 gadiem	MODY 2: jaunieši MODY 3: pusaudži
Aptaukošanās	Nav raksturīga*	Raksturīga	Nav raksturīga
Dzimums	Zēni = meitenes	Zēni < meitenes	Zēni = meitenes
Ģimenē ir CD	5 %	75–100 %	100 %
Populācija	Eiropēdā rase	Āfrikas, Spānijas, Āzijas un Indijas izcelsmes amerikāņi	–
B-šūnu antivielas	85–98 %	Nav raksturīgi**	Nav raksturīgi
Insulīns, C-peptīds	Zems līmenis	Augsts līmenis	Zems līmenis
Ketoacidoze	Bieži	< 33 %	Nav raksturīga
Asociētas slimības	Autoimūnas slimības: tireodīts, vitiligo, virsnieru mazspēja, celiakija utt.	PCOS Metaboliskais sindroms <i>Acanthosis nigricans</i>	MODY 5: uroģenitālas malformācijas; MODY 8: eksokrīna aizkuņģa mazspēja

* Liekā svara izplatība pieaug arī bērniem ar 1. tipa cukura diabētu paralēli aptaukošanās epidēmijai.
 ** Ir ziņojumi par bērniem ar 2. tipa cukura diabētu un β-šūnu autoantivielām.
 *** MODY: CD sākums jaunībā.

Riska faktori, kas veicina 2. tipa cukura diabēta attīstību bērniem, pirmām kārtām ir agrīns liekais svars plus divi no šādiem faktoriem:

- 1) 2. tipa CD ģimenes anamnēzē 1. vai 2. pakāpes radniekiem;
- 2) etniskā piederība (afroamerikāņiem, indiāņiem u. c.);
- 3) kāds no simptomiem, kas saistīts ar insulīna rezistenci (*acanthosis nigricans*, arteriālā hipertensija, dislipidēmija, policistisko olnīcu sindroms) (Reinehr, 2013).

Palielināts 2. tipa CD attīstības risks ir (1) bērniem ar Tērnera, Dauna, Prādera-Villi, Bekvita-Vīdemaņa sindromiem; (2) bērniem, kuri dzimuši neatbilstoši mazi gestācijas vecumam; (3) kuru mātēm ir CD vai gestācijas CD; (4) kuri saņem glikokortikosteroīdus vai augšanas hormonu ilgāk par vienu gadu (Jaquet et al., 2003; Kim et al., 2017; Sun et al., 2019; Yang et al., 2017).

1.8.3. Metaboliskais sindroms

Īpaša metaboliskā sindroma (MS) nozīme ir saistīta ar iespēju pieaugušo vecumā identificēt personas, kurām ir liels gan 2. tipa CD, gan sirds un asinsvadu sistēmas slimību risks. Attiecībā uz bērnu MS autoru viedokļi atšķiras (Gurka et al., 2012; Tagi et al., 2020; Wittcopp et al., 2016; Zimmet et al., 2007).

Ilgus gadus šī sindroma definīcijas bērniem nebija, jo tika uzskatīts, ka bērniem MS nepastāv. Metaboliskais sindroms apvieno vairākas metabolisma patoloģijas, tostarp centrālo (intraabdominālo) aptaukošanos, dislipidēmiju, arteriālo hipertensiju un hiperglikēmiju. Taču līdz pat šim brīdim sindroma diagnostika bērniem ir problemātiska un strīdīga, jo zinātniskajā literatūrā atrodamas vairāk nekā 40 MS definīcijas, tostarp PVO, Valsts holesterīna izglītības programmas (NCEP), Eiropas grupas pētījumā par insulīna rezistenci (EGIR), Cook et al. darba gupas u. c. izstrādātas (1.6. tabula) (Tagi et al., 2020).

1.6. tabula

MS diagnostisko kritēriju apkopojums bērniem un pusaudžiem (Tagi, 2020)

Kritērijs	<i>Cook et al.</i>	<i>IDEFICS*</i>	<i>Viner et al.</i>
MS definīcijas kritēriji	≥ 3 no 5 kritērijiem	≥ 3 no 4 kritērijiem	≥ 3 no 4 kritērijiem
Aptaukošanās	Vidukļa apkārtmērs ≥ 90 pc	Vidukļa apkārtmērs ≥ 90 pc	ḲMI ≥ 95 pc
Hipertensija	≥ 90 pc	SAS un / vai DAS ≥ 90 pc	≥ 95 pc
Hipertrigliceridēmija	≥ 1,24 mmol/l	≥ 90 pc	1 no 3 kritērijiem: • TG ≥ 1,75 mmol/l; • ABLH < 0,90 mmol/l; • KH ≥ 95 pc
Zems ABLH līmenis	≤ 1,03 mmol/l	≤ 10 pc	–
Hiperglikēmija	Tukšas dūšas hiperglikēmija ≥ 6,1 mmol/l	<i>HOMA-IR</i> vai tukšas dūšas hiperglikēmija ≥ 90 pc	1 no 3 kritērijiem: • tukšas dūšas hiperglikēmija ≥ 6,1 mmol/l; • glikozes tolerances traucējumi ≥ 7,8 mmol/l; • tukšas dūšas insulīns: prepubertātē ≥ 15 mU/L; pubertātes laikā ≥ 30 mU/L; pēcpubertātes periodā ≥ 20 mU/L

* *IDEFICS* – uztura noteikšanas un profilakses, kā arī dzīvesveida ietekmes uz bērnu un zīdaiņu veselību pētījums (angļu val. *Identification and prevention of dietary and lifestyle-induced health effects in children and infants*).

Minētās darba grupas pašlaik ir pieņēmušas lēmumu, ka bērniem, kuri jaunāki par 10 gadiem, šo sindromu nediagnosticē, taču 10–16 gadu vecumā šis sindroms tiek izvērtēts pēc īpaši izstrādātiem pediatriem MS kritērijiem. Viena no plaši izmantotām definīcijām klīniskajā praksē, tostarp arī Latvijā, ir Starptautiskās diabēta federācijas (*IDF*) definīcija, kas tika izstrādāta jau 2007. gadā. Pusaudžiem, kas vecāki par 16 gadiem, darba grupa ieteica izmantot pastāvošos pieaugušo kritērijus (*IDF*, 2007; *Zimmet et al.*, 2007).

Agrīna MS diagnostika ļauj izdalīt atsevišķu bērnu un pusaudžu grupu, kas pakļauta lielākam hronisko slimību riskam un kam ir nepieciešama ilglaicīga novērošana un savlaicīga ārstēšana (*Magge et al.*, 2017; *Speiser et al.*, 2005; *Weiss et al.*, 2013).

Pētījumos, kuros piedalījās pieaugušie, ir pierādīts, ka personas ar metabolisko sindromu 9–30 reizes biežāk saslimst ar 2. tipa CD un līdz četrām reizēm biežāk – ar sirds un asinsvadu sistēmas slimībām. Pēdējā laikā bērniem tiek veikts arvien vairāk pētījumu un novērojumu, agrīni mēģinot noskaidrot riska faktorus un komplikācijas, kas saistītas ar aptaukošanos un MS (*Chen et al.*, 1999; *Hadjiyannakis*, 2005; *Raitakari et al.*, 1995).

MS prevalence ir ļoti atšķirīga un atkarīga no bērna vecuma, dzimuma, etniskās piederības un arī diagnostisko kritēriju izvēles. Saskaņā ar Starptautiskās diabēta federācijas kritērijiem MS prevalence bērnu un pusaudžu populācijā, kuriem ir virssvars, variē no 1,9 % Brazīlijas bērniem līdz 15,9 % Francijas bērniem. Taču MS prevalence bērniem un pusaudžiem ar aptaukošanos sasniedz ļoti augstus rādītājus dažādās populācijās, piemēram, Ķīnas bērnu un pusaudžu populācijā tā sasniedz 3,7 %, bet Amerikas – pat 44 % (*Druet et al.*, 2006; *Kassi et al.*, 2011; *Taveras et al.*, 2009; *Wang et al.*, 2013).

Pētījumos par jauktajām eiropēdās rases, afroamerikāņu un latīņamerikāņu bērnu un pusaudžu grupām ar aptaukošanos ziņots par metaboliskā sindroma izplatību, kas ievērojami palielinās līdz ar aptaukošanās smaguma pakāpi; vienā pētījumā katrs z- KMI pieaugums par 0,5 vienībām bija saistīts ar riska pieaugumu par 55 % (*Weiss et al.*, 2004).

Afroamerikāņu un eiropēdās rases 25–30 gadu ilgušais novērošanas pētījums atklāja, ka metaboliskais sindroms bērībā ir iemesls 9,4 reizes lielākam metaboliskā sindroma izredžu pieaugumam un 11,5 reizes palielinātam 2. tipa CD riskam pieaugušā vecumā (*Morrison et al.*, 2008).

1.8.4. Nealkoholiskais steatohepatīts un nealkoholiskā taukainā hepatoze

Smagas pakāpes aptaukošanās pieaugušajiem un bērniem veicina tauku uzkrāšanos aknās (steatozi), nealkoholisko aknu iekaisumu – steatohepatītu (*NASH*), alanīna (*ALAT*) un aspartāta (*ASAT*) aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanos. Daļai pieaugušo un bērnu ar aknu

taukaino hepatozi attīstās aknu fibroze un ciroze, kas palielina hepatocelulārās karcinomas un aknu mazspējas risku (Güngör, 2014; Huang et al., 2013; Lavine et al., 2011).

Pediatriskā nealkoholiskā taukainā hepatoze (*NAFLD*) ir saistīta ar vairākiem MS faktoriem, piemēram, centrālo aptaukošanos, dislipidēmiju (hiperholesterinēmiju un / vai hipertrigliceridēmiju) un IR. Tāpēc *NAFLD* var uzskatīt par MS izpausmi aknās. Hepatocelulārās disfunkcijas gadījumā darbojas vairāki patoģenētiskie mehānismi. Piemēram, triglicerīdu sintēzē tiek izmantotas brīvās taukskābes, kas, novirzītas vai atbrīvotas no viscerālajiem un zemādas taukiem, veicina aknu aptaukošanos. Uztura fruktoze un tauki, kā arī lipoģenēze *de novo* arī var veicināt tauku uzkrāšanos aknās. Tauku uzkrāšanās veicina insulīna rezistenci, veidojas relatīvs leptīna un adiponektīna deficīts, kas parasti stimulē audu taukskābju oksidāciju un kavē lipoģenēzi. Kombinācijā ar iekaisuma citokīniem, tādiem kā TNF- α , MCP-1, IL-1 β , IL-6, kas bloķē aknu taukskābju oksidāciju, brīvo taukskābju un lipīdu metabolītu uzkrāšanās var pasliktināt šūnu mitohondriālās funkcijas, izraisot oksidatīvo un endoplazmatisko retikulāro stresu, aknu iekaisumu un hepatocītu nekrozi (Félix et al., 2016; Loos et al., 2005; Weiss et al., 2006; Yu et al., 2019).

Smagos gadījumos aknu fibrozi var veicināt fibrinogēni faktori, ko atbrīvo iekaisuma šūnas, leptīns un angiotenzīns II, kas veicina fibroģenēzi. Aknu insulīna rezistenci rada serīna kināžu indukcija, kas fosforilē insulīna signālmolekulas, piemēram, IRS-1. Tas izskaidro to, kāpēc hepatozi un aminotransferāžu koncentrācijas palielināšanos serumā parasti pavada insulīna rezistence un glikozes tolerances traucējumi (Barrera et al., 2014; Mathur et al., 2007).

Hipertensija, dislipidēmija un *a. carotis intima media* biezuma palielināšanās pusaudžiem ar aptaukošanos un taukaino hepatozi ir biežāk sastopami nekā pusaudžiem bez hepatozes (Barrera et al., 2014; Mathur et al., 2007).

Aknu fibrozes diagnozes noteikšanas pamatā ir aknu biopsija, kas ir invazīva, un tās lietošanu ierobežo komplikāciju risks un diskomforts pacientam. Klīniskajā praksē *NAFLD* diagnozi nosaka, atrodot paaugstinātu aknu enzīmu līmeni asinīs un / vai vēdera dobuma orgānu ultrasonogrāfijā – paaugstinātu aknu ehogenitāti (Ratziu et al., 2005; Vajpro et al., 2012). Tomēr seruma aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās pacientiem ar aptaukošanos nav *NAFLD* diagnostiskais kritērijs. Tagad ir plaši atzīts, ka ALAT līmeņa paaugstināšanās nekorelē ar histoloģisko atradni vai aknu bojājuma smagumu. Pētījumu dati liecina, ka vairākiem bērniem ar normālu ALAT līmeni vai minimālu tā paaugstināšanos aknu biopsijas gadījumā ir progresējoša fibroze (Vajpro et al., 2012).

Kā skrīninga metode bērniem *NAFLD* diagnostikai plaši tiek izmantota ultrasonogrāfija, jo tā ir neinvazīva, pieejama un relatīvi lēta izmeklēšanas metode. Tauku infiltrācijas pakāpi vizuāli novērtē pēc ehogenitātes pakāpes, taču tas neļauj atšķirt aknu steatozi un fibrozi. Citas

radioloģiskās metodes, piemēram, datortomogrāfija (DT) vai magnētiskās rezonanses izmeklējums (MRI), ikdienas praksē netiek lietotas augsto izmaksu dēļ. 1H-MR spektroskopija, *Fibroscan* un magnētiskās rezonanses aknu elastogrāfija ir neinvazīvas izmeklēšanas metodes ar ļoti augstu specifitāti un sensitivitāti, bet nav apstiprinātas lietošanai bērniem ikdienas praksē un ir tikai eksperimentālas (Nobili et al., 2009; Vajpro et al., 2012).

NAFLD prevalence bērnu un pusaudžu populācijā nav skaidra – pēc literatūras datiem, kopējā populācijā tā varētu būt apmēram 7,6 %, bet pētījumos bērnu populācijā prevalence variē no 27,1 % līdz 45,0 % un augstāka prevalence ir zēnu vidū (Anderson et al., 2015; Schlieske et al., 2015; Zhou et al., 2013).

Pēc Eiropas Bērnu gastroenterologu, hepatologu un uztura asociācijas (*ESPGHAN*) rekomendācijām, *NAFLD* diagnostiskais algoritms iekļauj abdominālo ultrasonogrāfiju un aknu funkcijas testus, līdz ar to ir izslēgtas visas citas iespējamās aknu slimības. Augstā komplikāciju riska dēļ bērniem un pusaudžiem ar aptaukošanos tiek rekomendēta regulāra atkārtota izmeklēšana, kaut arī ir normāla ultrasonogrāfijas atrade un normāli aknu enzīmu rādītāji. Aknu biopsija tiek rekomendēta, ja ir klīniski progresējoša aknu slimība (Vajpro et al., 2012).

Tomēr skaidru neinvazīvu diagnostisko kritēriju *NAFLD* diagnostikai un aknu fibrozes riska noteikšanai bērniem nav. Pašlaik tiek piedāvātas divas novērtēšanas skalas: pediatrikais *NAFLD* fibrozes indekss (*PNFI*), kura pamatā ir antropometriskie rādītāji – vecums un vidukļa apkārtmērs, kā arī TG līmenis plazmā. Otrā novērtēšanas skala ir invazīva – pediatrikais *NAFLD* histoloģiskais novērtējums cieši korelē ar *NASH* klātbūtni un ir optimāla izvēle *NAFLD* histoloģiskai gradācijai bērniem (Alkhoury et al., 2012).

1.8.5. Dislipidēmija

Galvenie koronāras sirds slimības un aterosklerozes riska faktori ir vīriešu dzimums, vecums un pozitīva ģimenes anamnēze. Modificējamie riska faktori ir neveselīgs uzturs, mazkustīgs dzīvesveids, smēķēšana, aptaukošanās, cukura diabēts, hipertensija u. c. Dislipidēmija ir viens no būtiskākajiem aterosklerozes un SASS riska faktoriem, un īpaša loma riska noteikšanā ir kopējā holesterīna (KH) līmenim. Par 10 % samazinoties kopējā holesterīna līmenim, SASS risks samazinās par 25 %. Plaši pieejama epidemioloģisko novērojumu informācija liecina par hiperholesterinēmijas kā riska faktora lielo nozīmi agrīnas aterosklerozes attīstībā. Jāatzīmē, ka izpratne par “paaugstinātu” holesterīna līmeni ir mainījies – no KH < 7 mmol/l pagājušā gadsimta 60. gados līdz KH < 5 mmol/l pašlaik. Lielākā daļa (60–70 %) kopējā holesterīna atrodas zema blīvuma lipoproteīnu (ZBLH) frakcijā, kas ir sevišķi aterogēna un precīzāk korelē ar SASS risku. Pazeminot ZBLH par 1 %, SASS

risks samazinās par 1 %. Zems augsta blīvuma lipoproteīnu (ABLH) un augsts triglicerīdu (TG) līmenis asinīs arī ir saistīts ar paaugstinātu SASS risku (Jounala et al., 2013; Magnussen et al., 2010; Stewart et al., 2013; Takahashi et al., 2013).

Samazināta ABLH un palielināta ļoti zema blīvuma lipoproteīnu (LZBL) koncentrācija plazmā tiek noteikta 12–17 % bērnu un pusaudžu ar aptaukošanos. Paaugstināts TG līmenis vairāk ir raksturīgs eiropēidās rases bērniem, salīdzinot ar afroamerikāņu bērniem un pusaudžiem. Plazmas ABLH līmeņa samazināšanās rodas no LZBL-TG apmaiņas pret holesterīna esteriem, kas palielina ABLH nieru klīrensu. Hipertrigliceridēmija atspoguļo samazinātu TG klīrensu aknās, jo ir samazināta lipoproteīnu lipāzes līmeņa regulēšana, kā arī paaugstināta LZBL-TG produkcija aknās. Holesterīna un ZBLH līmenis asinīs parasti ir normāls vai mēreni paaugstināts (Freedman et al., 1999; Herd et al., 2001; Jago et al., 2006).

Lipīdu profils mainās līdz ar dzimumnobriešanas sākumu: holesterīna un ZBLH koncentrācija normāla svara bērniem pubertātes laikā samazinās aptuveni par 15 % zēniem un 5 % meitenēm, bet TG koncentrācija palielinās. Arī ABLH koncentrācija pubertātes laikā zēniem samazinās, bet meitenēm ne. Zēniem ar aptaukošanos pubertātes laikā samazinās kopējā holesterīna, ZBLH un ABLH koncentrācija, bet ne TG koncentrācija. Līdzīgas, bet mazākas izmaiņas novērojamas pubertātes laikā arī meitenēm ar aptaukošanos (Bacha et al., 2003; Pinhas-Hamiel et al., 2007).

Šādas izmaiņas nenovēro vienmēr, jo bērniem ar lieko svaru lipīdu līmenis var būt arī normāls. Piemēram, pētījumā, kurā tika iesaistīti 12–19 gadu veci jaunieši ar lieko svaru, lipīdu profila izmaiņas tika konstatētas 20,3 % gadījumu. Ja novirzes no normas tiek konstatētas, bieži vien izmaiņas saglabājas arī pieaugot. Ir aprēķināts, ka apmēram 70 % jauniešu ar paaugstinātu holesterīna līmeni šis rādītājs būs palielināts arī pieaugušo vecumā (Bridger, 2009; Peterson et al., 2012). Zinot, ka dislipidēmija ir definēta kā SASS riska faktors, bērniem šis izmeklējums joprojām netiek rekomendēts pietiekami bieži. Pacienti, kuriem būtu nepieciešams veikt izmeklējumu, tas netiek izdarīts 30–60 % gadījumu (Daniels et al., 2011; Weiss et al., 2009).

Klīniskajā praksē pēdējos gados ir parādījušies jauni riska faktori, kuru nozīme SASS attīstībā līdz galam nav pierādīta, taču plašos epidemioloģiskos pētījumos ir novēroti precīzāki SASS notikumu prognostiskie faktori: augsti jutīgais c-reaktīvais proteīns (CRP), homocisteīns, apolipoproteīni, fibrinogēns un fibrīna D-dimēri, fibrinolītisko funkciju marķieri (Magnussen et al., 2010; Musso et al., 2011; Zou et al., 2007). Pēdējos gados pētījumos īpaši tiek akcentēta apolipoproteīnu A1 (Apo A1) un B (Apo B) nozīme SASS notikumu prognozē. Svarīga ir ne tikai Apo A1 un Apo B līmeņa noteikšana, bet arī ApoB / ApoA1 attiecība.

Diemžēl trūkst plašu epidemioloģisko pētījumu, kas bērniem un pusaudžiem ļautu noteikt skaidras ApoA1 un ApoB līmeņu robežvērtības (Castro et al., 2019; Jesus et al., 2020; Yip et al., 2006).

1.8.6. Hipertensija

Sistolisko hipertensiju bērniem ar aptaukošanos konstatē 3,3 reizes biežāk nekā normāla svara bērniem, tā ir 30–50 % aptaukojušos pusaudžu un zēniem daudz biežāk nekā meitenēm. Bērniem ar lieko svaru sistoliskā hipertensija ir raksturīga vairāk nekā diastoliskā (Koenigsberg et al., 2006). Asinsspiediena traucējumi vispirms var izpausties ar regulācijas zudumu nakts laikā, kad vairs netiek novērota asinsspiediena pazemināšanās miega laikā. Pēc tam zūd organisma spēja regulēt asinsspiedienu arī dienas laikā un tiek novērota pastāvīga spiediena paaugstināšanās. Hipertensija aptaukošanās gadījumā bērniem rodas asinsvadu sašaurināšanās, nātrija un ūdens aiztures rezultātā (Grassi, 2006; Koenigsberg et al., 2006; Orlando et al., 2018; Wang et al., 2008; Yang et al., 2007).

Hipertensijas patoģenētiskie mehānismi ir:

- no leptīna atkarīgā simpātiskās nervu sistēmas aktivizācija, kas, notiekot kateholamīnu sekrēcijai, izraisa vazokonstrikciju;
- hipoadiponektinēmija, kas samazina jutību pret insulīnu un endotēlija slāpekļa oksīda sintēzi un tā ierobežo asinsvadu paplašināšanos;
- renīna–angiotensīna sistēmas aktivizēšana un angiotensīna II ražošanas palielināšanās, kas samazina adiponektīna sekrēciju, veicina asinsvadu sašaurināšanos, aldosterona veidošanos un apvienojumā ar hiperinsulinēmiju palielina sāls un ūdens aizturi (Grassi, 2006; Koenigsberg et al., 2006; Orlando et al., 2018; Wang et al., 2008; Yang et al., 2007).

Asinsspiediena mērījumus vērtē pēc bērna vecumam un dzimumam atbilstošām procentiņu līknēm, pēc kurām asinsspiediens tiek definēts kā:

- 1) prehipertensija – ja vidējā sistoliskā vai diastoliskā asinsspiediena mērījums atbilst 90–95 pc;
- 2) arteriāla hipertensija – ja vidējā sistoliskā un / vai diastoliskā asinsspiediena mērījums ir > 95 pc vismaz trijos atkārtotos mērījumos:
 - 1. pakāpes arteriāla hipertensija – asinsspiediens > 95 pc + 5 mmHg un < 99 pc;
 - 2. pakāpes arteriāla hipertensija – asinsspiediens > 99 pc + 5 mmHg.

Šobrīd aptaukošanās bērniem un pusaudžiem ir kļuvusi par galveno AHS un prehipertensijas iemeslu (Flynn et al., 2017; Xi et al., 2016).

1.8.7. Lineāra augšana un kaulu nobriešana

Lineārās augšanas un kaulu nobriešanas rādītāji bērniem ar aptaukošanos pirmspubertātē bieži apsteidz hronoloģisko vecumu, lai gan konstatē izteiktu bazālās un stimulētās augšanas hormona (AH) koncentrācijas un cirkulējošā AH pusperioda samazināšanos. AH sekrēcijas samazināšanos var saistīt ar brīvo taukskābju negatīvo atgriezenisko saiti, G-relīna līmeņa pazemināšanos plazmā un insulīnam līdzīgā augšanas faktora-1 (*IGF-1*) ražošanas pieaugumu pārmērīgas ēšanas dēļ. Kopējā *IGF-1* un *IGF* saistošā proteīna-3 (*IGFBP-3*) koncentrācija cilvēkiem ar aptaukošanos parasti ir normāla vai tikai nedaudz paaugstināta; tas daļēji liecina par *IGF-1* un *IGFBP-3* veidošanos no baltajiem taukaudiem un / vai paaugstinātu jutību pret aknu AH, ko izraisa hiperinsulinēmijas aktivētie aknu AH receptori. AH receptoru ekspresijas stimulāciju aptaukošanās gadījumā veicina AH saistošā proteīna koncentrācijas palielināšanās, ekstracelulāra cirkulējošā AH receptoru domēna palielināšanās un pastiprināta *IGF-1* ražošana (Gleeson et al., 2005; Lewitt et al., 2014; Peter et al., 1993; Wabitsch et al., 2000).

Divos pētījumos kopējā *IGF-2* koncentrācija pieaugušajiem ar aptaukošanos bija paaugstināta (Espelund et al., 2005; Jeyaratnaganathan et al., 2010), bet pētījumā par pusaudžiem ar aptaukošanos tā koncentrācija bija normāla (Wabitsch et al., 1996). Dažos pētījumos atklāts, ka *IGFBP-1* un *IGFBP-2* koncentrācija serumā ir samazināta. Tas, iespējams, ir saistīts ar palielinātu *IGF-1* biopieejamību, kas aptaukošanās gadījumā var veicināt paātrinātu augšanu, lai gan AH sekrēcija ir samazināta (Gómez et al., 2004; Holly et al., 2019). Vēl dažos pētījumos ir konstatēts, ka pieaugušajiem ar aptaukošanos brīvā *IGF-1* koncentrācija ir paaugstināta, bet tehniskas grūtības šobrīd ierobežo *IGF* mērījumu pieejamību ikdienas praksē (Frystyk et al., 1999; Rasmussen et al., 2006).

Cilvēkiem ar aptaukošanos *IGF-1* ietekmi uz augšanu un kaulu nobriešanu var pastiprināt hiperleptinēmija. Cirkulējošā leptīna koncentrācija palielinās proporcionāli ķermeņa tauku krājumiem un meitenēm ir augstāka nekā zēniem (Chung, 2017). *In vivo* pētījumos leptīns stimulē izolētu peļu un žurku osteoblastu proliferāciju un palielina peles apakšžokļa hondroprogenitoru zonas platumu (Steppan et al., 2000). Leptīna deficīta gadījumā pelēm ar aptaukošanos leptīns palielina augšstilba kaula garumu, kaulu laukumu un kaulu minerālu saturu. Leptīna iedarbība var būt saistīta arī ar *IGF-1*, jo leptīns palielina *IGF-1* receptoru ekspresiju peles hondrocītos (Maor et al., 2002). Taču pacientiem ar iedzimtu leptīna vai leptīna receptoru deficītu lineāra augšana ir normāla (Farooqi et al., 2007).

1.8.8. Gonādu darbība, pubertāte, hiperandrogēnisms un ginekomastija

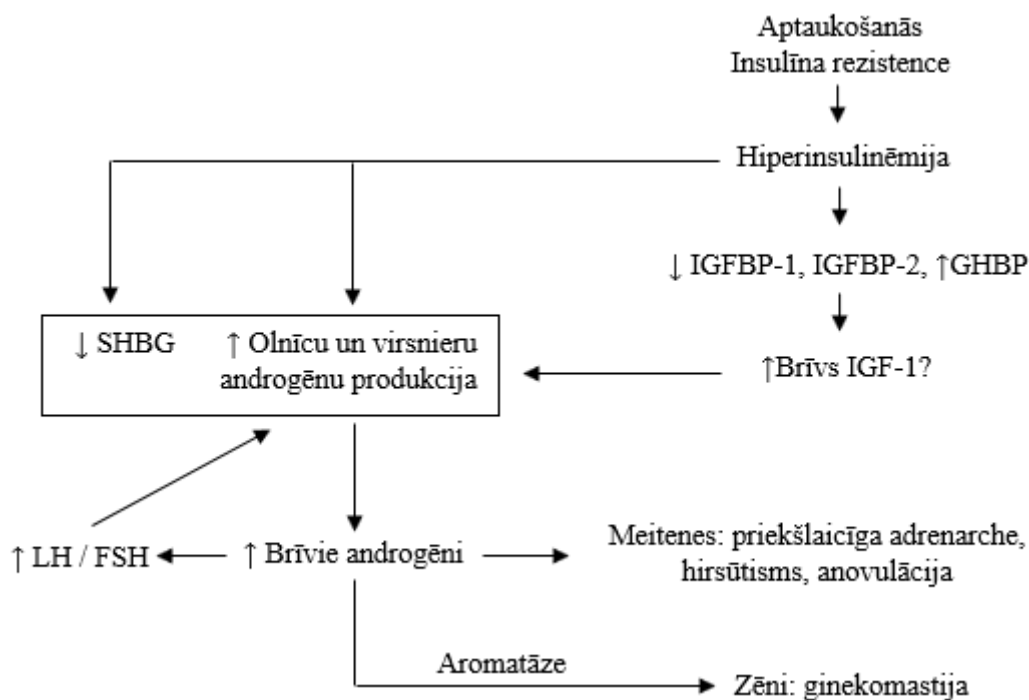
Aptaukošanās agrīnā (36–54 mēnešu) vecumā un pārmērīgs svara pieaugums 3–9 gadu vecumā palielina *precocious thelarche* risku un meitenēm var izraisīt agrīnu mēnešreizu sākšanos. Tā kā leptīns veicina gonadotropīnu sekrēciju un normāla svara bērniem paaugstinās īslaicīgi pirms pubertātes sākuma, ir iespējams, ka aptaukošanās gadījumā hiperleptinēmija veicina agrīnu dzimumnobriešanu, vismaz meitenēm (Lee et al., 2007).

Meitenēm un zēniem ar aptaukošanos biežāk priekšlaicīgi attīstās *adrenarche* bez pilnas priekšlaicīgas pubertātes veidošanās, un pusaudzēm ar aptaukošanos ir nosliece uz olnīcu hiperandrogēnismu ar vieglu hirsūtismu, akni, anovulāciju un neregulārām mēnešreizēm (Bremer, 2010; Burt Solorzano et al., 2010; Lee et al., 2007).

Lai gan olnīcu hiperandrogēnisma patoģenēze joprojām ir neskaidra, tomēr zināms, ka paaugstināts insulīna un *IGF-1* līmenis darbojas sinerģijā ar adrenokortikotropo hormonu (AKTH) un luteinizējošo hormonu (LH), lai attiecīgi stimulētu androgēnu ražošanu no virsnieru garozas šūnām un olnīcu teka šūnām. Iepriekš minētās izmaiņas ir saistītas ar P450c 17 α -hidroksilāzes aktivitātes indukciju. Olnīcu un virsnieru androgēnu bioloģiskā pieejamība ir palielināta, jo insulīns nomāc aknu dzimumhormonus saistošā globulīna ekspresiju (*SHBG*), tādējādi samazinot tā koncentrāciju plazmā. Brīvie androgēni palielina gonadotropīnus atbrīvojošā hormona impulsu biežumu un attiecību starp LH un folikulus stimulējošo hormonu (FSH), stimulējot teka šūnu androgēnu ražošanu. Brīvo androgēnu pieaugums veicina priekšlaicīgu *adrenarche* pirmspubertātes vecuma meitenēm un zēniem un pusaudzēm un jaunām sievietēm var izraisīt anovulāciju un hirsūtismu (1.8. attēls) (Chang, 2007; Sam et al., 2003; Vilmann et al., 2012).

Brīvā un kopējā testosterona koncentrācija zēniem, kuriem ir aptaukošanās, parasti ir normāla, bet dramatiskā svara pieauguma dēļ tā var samazināties, samazinoties gonadotropīnu koncentrācijai. Zaudējot svaru, šīs izmaiņas var atgriezeniski ietekmēt. Androstendiona aromatizēšana taukaudos palielina estrogēnu koncentrāciju plazmā un izraisa ginekomastiju pusaudžiem zēniem (Fui et al., 2014; Vandewalle et al., 2015).

Retos gadījumos ginekomastija un olnīcu hiperandrogēnisms bērniem ar aptaukošanos rodas hiperprolaktinēmijas dēļ. Prolaktīna koncentrācija bērniem un arī pieaugušajiem ar aptaukošanos parasti ir normāla vai zema, bet hipofīzes audzēja gadījumā gan bērniem, gan pieaugušajiem hiperprolaktinēmija var būt saistīta ar svara pieaugumu (Colao et al., 2003; Gillam et al., 2006; Pereira-Lima et al., 2013).



1.8. attēls. Insulīna rezidences patoģenētiskie mehānismi aptaukošanās gadījumā

Adaptēts no Clinical Pediatric Endocrinology, 6th edition, Brook et al., 2010.

IGF-1 – insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1; *IGFBP* – *IGF* saistošais proteīns;

GHBP – augšanas hormonu saistošais proteīns; *SHBG* – dzimumhormonus saistošais proteīns;

LH – luteinizējošais hormons; FSH – folikulus stimulējošais hormons.

1.8.9. Citas ar aptaukošanos saistītas komplikācijas

Virsnieru funkcijas izmaiņas

Izmaiņas audu glikokortikoīdu metabolismā var modulēt tauku sadalījumu un perifēro jutību pret insulīnu. Piemēram, dažos pieaugušo pētījumos konstatēts, ka glikokortikoīdu receptoru polimorfisms ir saistīts ar aptaukošanos, hipertensiju un rezistenci pret insulīnu. Taču veiktie papildu pētījumi liecina, ka 1. tipa 11-beta-hidroksisteroīdas dehidrogenāzes (11 β HSD) pārmērīga ekspresija viscerālajos taukaudos var veicināt svara pieaugumu, palielinot kortizola lokālo ražošanu no neaktīvā kortizona (Chapman et al., 2013; Wake et al., 2003).

Turpretī citos pētījumos – pieaugušajiem ar aptaukošanos bez diabēta – konstatēta zemāka 11 β HSD ekspresija preadipocītos; paredzamais kortizola koncentrācijas samazinājums audos tiek uzskatīts par nepieciešamu, lai pacientiem ar aptaukošanos neitralizētu insulīna rezistenci un svara pieaugumu. 11 β HSD ekspresijas palielināšanās pēc svara zaudēšanas var palielināt kortizola ražošanu taukaudos, adipoģenēzi un svara pieaugumu (Akalestou et al., 2020; Peng et al., 2016; Tomlinson et al., 2004).

Vairogdziedzera funkcijas izmaiņas

Tiroksīna (T4) un TTH koncentrācija plazmā parasti cilvēkiem ar aptaukošanos ir normas robežās, bet T3 koncentrācija ir nedaudz paaugstināta, kas ir no uztura atkarīga tiroksīna pārvēršanās par T3. T3 koncentrācijas paaugstināšanās palielina enerģijas patēriņu miera stāvoklī un tādējādi var ierobežot turpmāku svara pieaugumu. Savukārt kaloriju ierobežošana un svara zudums samazina kopējo un brīvo T4 un T3 koncentrāciju, samazinot enerģijas patēriņu un veicinot svara atgūšanu (Marras et al., 2010; Pacifico et al., 2012).

Nieru funkcijas izmaiņas

Aptaukošanās ietekme uz nierēm ir paaugstināta nieru asins plūsma un glomerulu filtrācijas ātrums, nieru hipertrofija un proteinūrija. Mikroalbuminūrija, kas atklāta 10 % insulīnrezistentu pusaudžu ar aptaukošanos, korelē ar insulīna rezistences pakāpi un glikozes koncentrāciju divas stundas pēc glikozes šķīduma izdzeršanas, veicot orālo glikozes tolerances testu (OGTT). Nieru biopsija pacientiem ar aptaukošanos var uzrādīt fokālās segmentālās glomerulosklerozes (FSGS), mezangiālās proliferācijas, hipertrofijas un glomerulomegālijas histoloģiskās pazīmes. Ar aptaukošanos saistīta glomerulopātija dažos aspektos atšķiras no idiopātiskas FSGS, kas biežāk ir saistīta ar nefrotisko sindromu un progresēšanu līdz terminālai hroniskas nieru slimības stadijai. Faktori, kas veicina ar aptaukošanos saistītu glomerulopātiju, ir hipertensija, hiperinsulinēmija, hiperlipidēmija un, iespējams, brīvā *IGF-1* koncentrācijas palielināšanās (Adelman et al., 2001; Burgert et al., 2006; Sawamura et al., 2019).

Holecistīts, pankreatīts un galvas smadzeņu pseidotumori

Aptaukošanās gadījumā holecistīts, pankreatīts un smadzeņu pseidotumori sastopami biežāk nekā bērniem ar normālu svaru (Brook et al., 2010). Kādā pētījumā, analizējot 123 bērnus ar holecistitiāzi (vidējais vecums 7,8 gadi), konstatēts, ka 12 bērniem bija aptaukošanās un četriem – paaugstināts kopējā holesterīna līmenis asinīs (Ruibal et al., 2001). Vēl citā pētījumā bija konstatēts, ka 2 % bērnu ar aptaukošanos bija žultsakmeņi, bet bērniem ar normālu svaru žultsakmeņi bija konstatēti tikai 0,6 % gadījumu (Kaechele et al., 2006). Tiek uzskatīts, ka žultsakmeņu veidošanos izraisa palielināts žults holesterīna izdalīšanās ātrums salīdzinājumā ar žultsskābes vai fosfolipīdu līmeni. Interesanti, ka straujš svara zudums arī ir predisponējošs faktors žultsakmeņu slimībai (Brook et al., 2010).

Aptaukošanās pusaudžus var pakļaut lielākam idiopātiska pankreatīta riskam, jo insulīna rezistencei un hipertrigliceridēmijai, iespējams, ir patogēna loma pankreatīta attīstībā bērniem (Brook et al., 2010).

Virssvars un aptaukošanās 15 reizes palielina smadzeņu pseidotumoru risku. Aptaukošanās gadījumā pseidotumora patoģenēze joprojām ir neskaidra. Intraabdominālā spiediena paaugstināšanās var palielināt centrālās vēnas un intratorakālo spiedienu un tādējādi, iespējams, paaugstināt intrakraniālo spiedienu, kas veicina pseidotumoru risku (Balcer et al., 1999).

Obstruktīva miega apnoja un miega traucējumi

Obstruktīvu miega apnoju raksturo atkārtotas augšējo elpceļu obstrukcijas epizodes, ko papildina intermitējoša hipoksēmija un hiperkapnija. Traucējumus izraisa augšējo elpceļu sašaurināšanās miega laikā; maziem bērniem to visbiežāk izraisa augšējo elpceļu iekaisums un mandeļu hipertrofija; pusaudžiem un pieaugušajiem šķēršļus rada pārmērīga tauku uzkrāšanās kaklā un parafaringeālajos tauku spilventiņos. Tādējādi obstruktīvas miega apnojas risks korelē ar aptaukošanās pakāpi pusaudžiem un pieaugušajiem, nevis pirmspubertātes vecuma bērniem; pusaudžiem ar aptaukošanos miega apnojas risks ir 4–9 reizes lielāks. Īpaši pakļauti riskam ir afroamerikāņu un spāņu bērni, un aziātiem var būt augstāks risks atkarībā no KMI pakāpes (Ievers-Landis et al., 2007; Nadeem et al., 2014; Young et al., 2004).

Miega apnoja ir saistīta ar miega trūkumu, kognitīvo disfunkciju, uzvedības traucējumiem, hipertensiju un ar metabolisko sindromu saistīto bioķīmisko izmaiņu spektru. Pašlaik nav skaidrs, vai bioķīmiskās izmaiņas izraisa miega apnoja vai aptaukošanās, kas ir šī stāvokļa pamatā, un nav zināms, vai miega trūkums, kas saistīts ar miegainību dienā un svara pieaugumu bērnībā, ir aptaukošanās cēlonis vai sekas. Pētījumi ar pieaugušajiem liecina, ka miega trūkums var samazināt leptīna līmeni un palielināt G-relīna līmeni plazmā, tā palielinot apetīti un uzņemtā uztura daudzumu dienā (Kaplowitz, 1998; Knutson et al., 2007; van Cauter et al., 2007).

Parastā obstruktīvās miega apnojas ārstēšana bērniem ir mandeļu operācija un adenoīdektomija. Lai gan tas teorētiski var uzlabot garstāvokli un kognitīvās funkcijas, elpceļu obstrukcijas samazinājums var atvieglot arī elpošanas funkciju un uzlabot pārtikas uzņemšanu, tā ietekmējot ķermeņa svaru (Soultan et al., 1999).

Kalcija homeostāze un kaulu mineralizācija

Pusaudžiem un pieaugušajiem ar smagu aptaukošanos, īpaši tiem, kuriem ir tumša āda, var būt samazināta 25-hidroksivitamīna D koncentrācija un sekundāra hiperparatireoze; dažos pētījumos cilvēkiem ar aptaukošanos 1,25-dihidroksivitamīna D koncentrācija ir paaugstināta, bet citos – samazināta. Šīs novirzes varētu izskaidrot ar D3 vitamīna sintēzes samazināšanos

ādā vai ar samazinātu D3 vitamīna biopieejamību, pateicoties nogulsnešanās procesam taukaudos; šīs novirzes var mainīt, zaudējot svaru (Maggio et al., 2014; Mosca et al., 2014).

Daži pētījumi liecina par samazinātu kaulu blīvumu cilvēkiem ar aptaukošanos, savukārt citi uzskata, ka bērniem ar lieko svaru un aptaukošanos ir normāls kaulu blīvums. Fiziskajai aktivitātei, iespējams, ir izšķiroša loma; ļoti aktīvi pusaudži uzkrāj vairāk kaulu minerālvielu nekā viņu neaktīvie vienaudži (Maggio et al., 2014; Reinehr et al., 2010).

Psihoemocionālas un psihosociālas problēmas

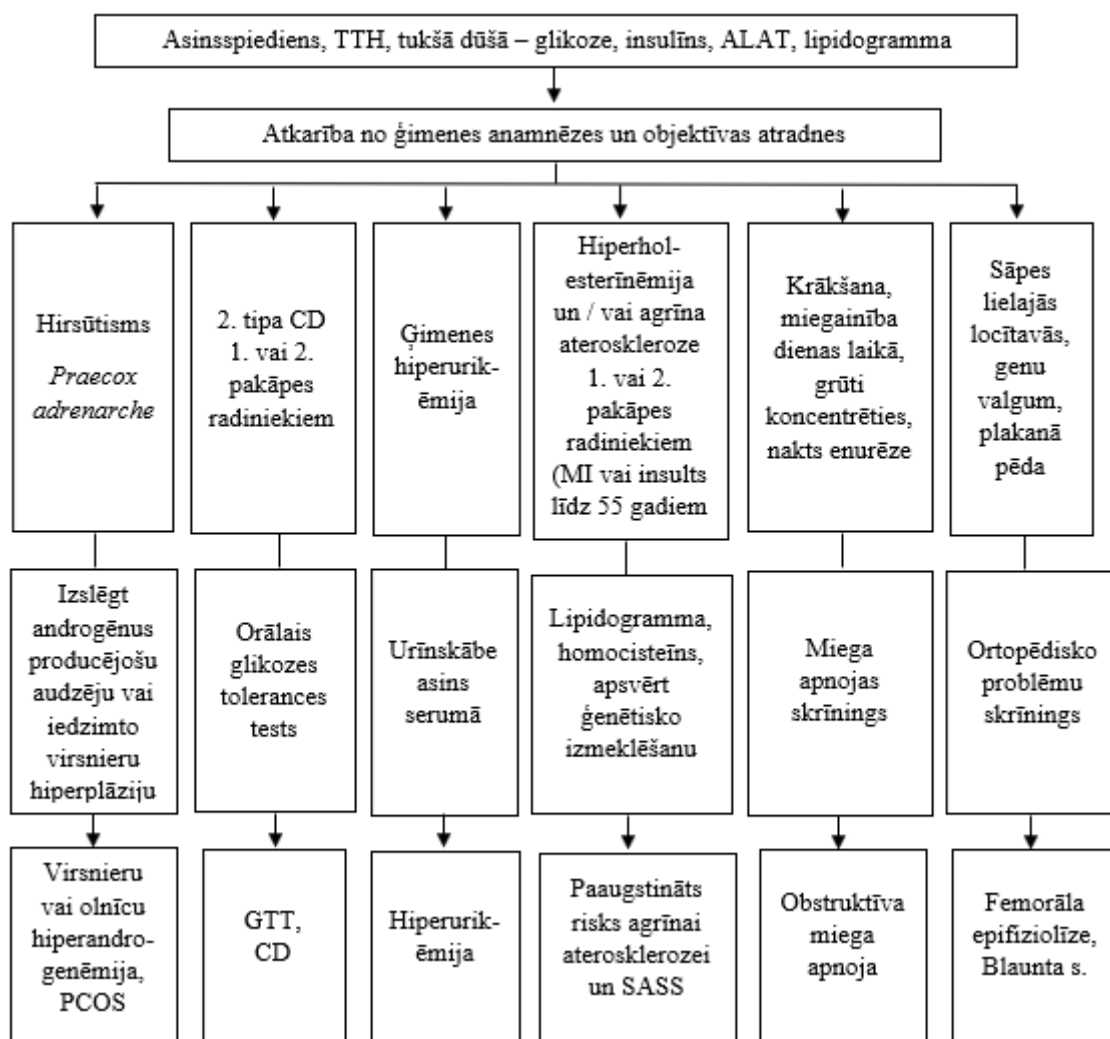
Psihoemocionālas un psihosociālas aptaukošanās komplikācijas ietver neapmierinātību ar ķermeņi, depresijas simptomus, traucētas sociālās attiecības un stigmatizāciju, iebiedētību, arī ar veselību saistītas dzīves kvalitātes pazemināšanos un sliktu pašnovērtējumu. Bērni ar aptaukošanos, kuri ir cietuši no vienaudžiem, izjūt trauksmi, neuzticēšanos, bailes un bieži vien izvairās no sociāliem kontaktiem (Buttitta et al., 2014).

Bieži vien pašam bērnam vai pusaudzim ir grūtības izvērtēt savus ēšanas paradumus, bet vecāki neatzīst vai noliedz pārmērīgu bērna ēšanu vai to, ka bērnam ir grūti kontrolēt ēšanu. Emocionāla ēšana bērnam ir veids, kā apslāpēt negatīvas un iegūt pozitīvas emocijas. Ēšana kļūst par psihoemocionālu problēmu tad, ja tas ir vienīgais veids, kā dzīvē gūt prieku, pārvarēt stresu un tikt galā ar emocijām (Maloney, 2011; Vander Wal et al., 2011).

1.9. Metabolisko komplikāciju skrīnings un identifikācija

Katram bērnam ar aptaukošanos ir nepieciešama mērķtiecīga izmeklēšana. Svarīgi ir pēc iespējas ātrāk atklāt jebkuru ar aptaukošanos saistītu un izraisītu veselības problēmu un uzsākt savlaicīgu ārstēšanu, lai agrīnāk novērstu draudošo veselības un dzīves kvalitātes pasliktināšanos vēl pirms darbspējīgā vecuma (Kiess et al., 2004; Ranke et al., 2011).

Pasaulē tiek izstrādātas aptaukošanās komplikāciju skrīninga programmas, mēģinot prognozēt bērnu un pusaudžu novēršamu (ar uzturu un mazkustīgumu saistītu) un nenovēršamu (ar dzimšanas svaru, ekskluzīvas ēdināšanas laiku, etnisko piederību un citiem nelabvēlīgas iedzimtības faktoriem saistītu) riska faktoru ietekmi uz tālākām veselības problēmām. Skrīninga programmas tiek vērstas uz nopietnu veselības problēmu, piemēram, sirds un asinsvadu sistēmas slimības un 2. tipa CD, identificēšanu bērnu vecumā (1.9. attēls) (Cole et al., 2000; Speiser et al., 2005; Reinehr et al., 2008).



1.9. attēls. Veselības problēmu un aptaukošanās komplikāciju skrīnings

Adaptēts no Obesity in Childhood and Adolescence, Kiess et al., 2004.

CD – cukura diabēts; SASS – sirds un asinsvadu sistēmas slimības; PCOS – policistisko olnīcu sindroms; GTT – glikozes tolerances traucējumi; TTH – tireotropais hormons; ALAT – alanīnaminotransferāze.

Metabolisko komplikāciju izpētes mērķi:

- identificēt un ārstēt blakusslimības, kas nav saistītas ar anamnēzes datiem un objektīvo atradi;
- identificēt pacientus, kuriem ir īpaši augsts blakusslimību risks un kuri tādējādi varētu gūt vislielāko labumu no intensīvas dzīvesveida korekcijas.

Piemēram, lielākajai daļai bērnu un pusaudžu ar traucētu glikozes toleranci un daļai no tiem, kuriem ir noteikts 2. tipa CD, trūkst tādu klasisku simptomu kā poliūrija un polidipsija. Turklāt dislipidēmija, aknu un nieru disfunkcija netiktu atklāta bez papildu izmeklēšanas (Brook et al., 2010).

Pacientiem ar izteiktu svara pieaugumu, abdominālo aptaukošanos, smagu insulīna rezistenci un pozitīvu 2. tipa CD anamnēzi ģimenē, gestācijas diabētu un / vai kardiovaskulārām slimībām ir vislielākais blakusslimību risks. Tāpēc ir ieteicams bērniem ar aptaukošanos un

virssvaru, kuriem ir viens vai vairāki riska faktori, veikt metabolisko komplikāciju skrīningu (Brook et al., 2010).

Bērnu un pusaudžu populācija, kurai nepieciešams glikozes tolerances un metabolisko komplikāciju skrīnings:

- 1) bērni un pusaudži ar aptaukošanos, kuriem $\text{KMI} \geq 95$ procentiles (pc) attiecībā pret vecumu un dzimumu vai vidukļa apkārtmērs > 90 pc attiecībā pret vecumu, dzimumu un etnisko piederību;
- 2) bērni ar virssvaru (KMI 85–95 pc) ar vienu vai vairākiem riska faktoriem:
 - *acanthosis nigricans*;
 - hipertensija;
 - *preacox adrenarche*;
 - augsta riska etniskā piederība un / vai 2. tipa CD, gestācijas diabēta vai agrīna SASS notikumu anamnēze ģimenē;
- 3) pusaudzes meitenes ar olnīcu hiperandrogēnismu, ar vai bez aptaukošanās.

Skrīninga izmeklējumi:

- asinsspiediens;
- tukšā dūšā glikozes, insulīna un ALAT līmenis un lipidogramma;
- HbA1c un / vai glikozes un insulīna līmenis OGTT laikā;
- mikroalbuminūrija.

Ņemot vērā PCOS spēcīgo saistību ar insulīna rezistenci, jāpārbauda metaboliskās komplikācijas visām meitenēm ar olnīcu hiperandrogēniju neatkarīgi no viņu KMI (Brook et al., 2010).

1.10. Aptaukošanās ārstēšanas stratēģija bērniem

Svarīgi, lai bērniem ar virssvara vai aptaukošanās diagnozi tiktu piedāvāta un nodrošināta iespēja saņemt profesionālu atbalstu svara korekcijai (Barlow, 2007; WHO, 2017e). Bērnu liekā svara mazināšanai paredzēto programmu īstenošanā viens no pamatelementiem ir visas ģimenes iesaistīšana. Turklāt programmā lietotajām metodēm jābūt multidisciplinārām un jāaptver gan uzturu, gan fizisko aktivitāšu, gan psihosociālie liekā svara etioloģiskie un uzturošie faktori un jārada jaunas uzvedības stratēģijas. Svarīgi, lai iesaistītie dažādu jomu profesionāļi tiktu iepriekš īpaši apmācīti (Rajmil et al., 2017; WHO, 2017e; Wilfley et al., 2017).

Bērniem izdodas sasniegt labākus svara korekcijas rezultātus, ja programmā iesaistās arī vecāki (McGovern et al., 2008). Vecāki var tikt iesaistīti kā bērnu svara korekcijas procesa palīgi un maziem bērniem daudzējādā ziņā arī kā programmas īstenotāji. Īpaši tiek rekomendētas tādas programmas, kurās vecāki un bērni vienlaikus cenšas zaudēt svaru, t. i., mērķis ir ne tikai bērna ķermeņa masas korekcija, bet arī vecāku liekā svara problēmu atrisināšana. Vienlaicīga vecāku un bērnu svara korekcija ir gan efektīvāka, gan lētāka. Vecākiem jā māca gan atbalstošas audzināšanas principi (piemēram, t. s. pozitīvo pastiprinātāju izmantošana), gan vides pielāgošana veselīgākiem paradumiem. Uzvedības modeļu maiņa ir visas programmas pamats. Svarīga ir individuāla pieeja katrai ģimenei, lai rekomendācijas un mērķus varētu pielāgot konkrēto vecāku un bērna problēmām, iespējām un vēlmēm (Wilfley et al., 2017).

Vēlams svara korekciju sākt pēc iespējas agrīnā bērna vecumā, kad liekā svara un neveselīgo ieradumu problēma vēl nav ieilgusi (Wilfley et al., 2017).

Svara korekcijas programmai jābūt intensīvai. Tas nozīmē, ka 6–12 mēnešu periodā jāieplāno 26–75 kontaktstundas vidējas intensitātes programmās vai pat vēl vairāk – augstas intensitātes programmās (Wilfley et al., 2017). Metaanalīzē pierādīts, ka efektīvas ir tās programmas, kuras nodrošina vismaz 26 kontaktstundas gada laikā (Eneli, 2016; Grossman et al., 2017). Vajadzības gadījumā var izmantot arī telefoniskas vai elektroniskas konsultācijas (Wilfley et al., 2017).

Saskaņā ar Amerikas Pediātru asociācijas 2015. gada algoritmu 2–5 gadu vecumā bērnam pieļaujams zaudēt ne vairāk kā puskilogramu mēneša laikā, bet lielākiem – ne vairāk kā kilogramu nedēļas laikā (Eneli, 2016). Puse no bērniem, kas piedalījušies bērnu svara korekcijas programmās, spēj saglabāt iegūto svara korekcijas rezultātu arī pieaugušo vecumā (Moens et al., 2010).

Medikamentoza ārstēšana neaizstāj multidisciplināru terapiju. Tomēr nepietiekama nemedikamentozas terapijas efekta gadījumā vispirms jāapsver farmakoloģiskas terapijas iespējamie ieguvumi un tikai pēc tam var domāt par ķirurģisku ārstēšanu. Aptaukošanās ir sindroms ar plašu etioloģisko faktoru klāstu, tādēļ medikamentu efektivitāte ir ļoti atšķirīga. Individuālie faktori vēl nav tik labi izpētīti kā, piemēram, diabēta medikamentozajā terapijā. Daļai pacientu var vispār nebūt efekta no medikamentiem. Turklāt visiem medikamentiem ir blakņu risks. ASV bērniem atļauta tādu medikamentu lietošana kā orlistats (no 12 gadu vecuma) un fentermīns (no 16 gadu vecuma). Turpretī Eiropā orlistats atļauts tikai pieaugušajiem, bet fentermīns ir aizliegts (Frelut et al., 2015).

Liraglutīds un eksenatīds ir pirmie un līdz šim vienīgie GLP-1 preparāti, kas saņēmuši Amerikas Zāļu aģentūras apstiprinājumu lietošanai bērniem vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar aptaukošanos svara korekcijas nolūkos un 2. tipa CD ārstēšanai. Taču tiek uzsvērtā nepieciešamība ļoti rūpīgi izvēlēties pacientus šīs terapijas saņemšanai, it īpaši pievēršot uzmanību terapijas līdzestībai. Liraglutīdu lietošanu pusaudžiem svara korekcijas nolūkos 2021. gada maijā apstiprinājusi arī Eiropas Zāļu aģentūra (EMA, 2021).

Metformīns ir medikaments, kas paredzēts 2. tipa CD ārstēšanai un labvēlīgi ietekmē arī pacienta svaru. Metformīna lietošana atļauta no 10 gadu vecuma. Metformīns samazina subjektīvo bada sajūtu pacientiem ar hiperinsulinēmiju bez cukura diabēta, palīdzot ierobežot kaloriju uzņemšanu un veicinot svara samazināšanos. Biežākās blakusparādības ir gastrointestināli traucējumi (Frelut et al., 2015).

Bariatriskā ķirurģija ir pēdējā izvēle terapijas hierarhijā un nav rekomendējama pirms pubertātes sasniegšanas (Frelut et al., 2015). Ķirurģiska ārstēšana jauniešiem pieļaujama tādos medicīnas centros, kuros ir plaša pieredze pieaugušo bariatriskajā ķirurģijā un ir pieejama multidisciplināra komanda ar bērnu ķirurgu, uztura speciālistu un psihologu (Fried et al., 2013).

Jauniešiem ar smagu aptaukošanos bariatriskā ķirurģija jāapsver, ja ir:

- 1) $\text{KMI} > 40 \text{ kg/m}^2$ ($> 99,5$. procentile) un vismaz viena blakussaslimšana (metaboliskie traucējumi, kardiorespiratoras saslimšanas, smagas locītavu slimības, ar aptaukošanos saistītas psiholoģiskas problēmas);
- 2) vismaz sešus mēnešus ilga piedalīšanās svara korekcijas programmā specializētā centrā;
- 3) kaulu un attīstības briedums (vismaz 13 gadu meitenēm / vismaz 15 gadu zēniem);
- 4) iespējams veikt visaptverošu medicīnisku un psiholoģisku izvērtēšanu pirms un pēc operācijas;
- 5) motivācija piedalīties pēcoperācijas multidisciplinārā terapijas programmā;
- 6) ķirurģijas centrā pieejama atbilstoša pediātriska aprūpe (medmāsas, anestēzija, psiholoģiskā palīdzība, pēcoperācijas aprūpe) (Barlow, 2007; Fried et al., 2013).

Ģenētisku sindromu gadījumā lēmumu pieņem ekspertu komanda (Fried et al., 2013).

Bariatriskās ķirurģijas kontrindikācijas:

- 1) nav tikusi veikta svara korekcijas neķirurģiska terapija;
- 2) nav iespējama līdzdalība ilgstošā terapeitiskā novērošanā;
- 3) nestabilizēti psihotiski traucējumi, smaga depresija, personības un ēšanas traucējumi, ja vien nav īpašu norādījumu no psihiatra, kas specializējies aptaukošanās jomā;
- 4) pārmērīga alkohola lietošana un / vai narkotiku atkarība;

- 5) dzīvību apdraudošas slimības;
- 6) pacienti, kuri nespēj par sevi parūpēties un kuriem nav ilgtermiņa ģimenes vai sociālā atbalsta, kas nodrošinātu aprūpi (Fried et al., 2013).

Specifiskas kontraindikācijas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu:

- 1) sekundārs diabēts;
- 2) pozitīvas antivielas (pret glutamātskābi vai aizkuņģa dziedzera saliņu šūnām) vai C-peptīds < 1 ng/ml vai nav atbildes reakcijas uz jauktas maltītes provokāciju (Fried et al., 2013).

Pirms operācijas intensīvā svara korekcijas programmā panākts KMI samazinājums zem 40 kg/m^2 (< 99,5. percentile) nav kontraindikācija bariatriskai operācijai. Operāciju iespējams veikt arī tad, ja pacientam pirms operācijas svara korekcijas terapijas laikā svars sāk atkal palielināties, pirms sasniegts operācijas veikšanai prasītais minimālais svara zudums (Fried et al., 2013).

Pēc laparoskopiskās kuņģa operācijas, izmantojot regulējamu žņauga sistēmu, ir nepieciešama lielāka paškontrolē, lai ievērotu salutoģenēzei atbilstošu dzīvesveidu, pieaug arī ēšanas traucējumu attīstības risks. Savukārt laparoskopiskā kuņģa apvada operācija izraisa neirohormonālas izmaiņas, kas atvieglo veselīgāku paradumu ievērošanu (Gattinger et al., 2015).

Multidisciplinārā pieeja ir visintensīvākā nefarmakoloģiskā un neķirurģiskā bērnu svara korekcijas metode. Tā iesakāma ģimenēm, kurām bērna liekā svara korekcijai nepietiek ar primārās aprūpes speciālistu nodrošinātām terapijas iespējām (Zolotarjeva et al., 2018).

2. Materiāls un metodes

Pētījums “Metaboliskā sindroma riska faktori, komplikācijas un īpatnības bērniem un pusaudžiem ar aptaukošanos” uzsākts 2013. gadā Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā (BKUS). Līdz 2018. gada decembrim pētījumā prospektīvi bija iekļauti 198 bērni un pusaudži, kas ambulatori apmeklēja bērnu endokrinologu un / vai bija iestājušies BKUS dienas stacionārā. Pētījuma datu apstrāde un analīze notika vairākos etapos.

2.1. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji pētījumā

Pētījumā tika iekļauti bērni atbilstoši iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem.

Iekļaušanas kritēriji:

- bērna vecums – no 5 līdz 18 gadiem;
- nav akūtas saslimšanas pazīmju;
- nav diagnosticētas endokrīnas, psihiskas vai ģenētiskas slimības;
- nelieto glikokortikoidus perorāli vai intravenozi (izņēmums ir pūšamie vai inhalējamie glikokortikoidi);
- nav kustību traucējumu;
- nav krampju sindroma (izņemot febrilos krampjus anamnēzē);
- piekrīt piedalīties pētījumā.

Izslēgšanas kritēriji:

- bērni ir jaunāki par 5 gadiem;
- ir akūtas saslimšanas pazīmes;
- ir zināma ģenētiska patoloģija (piemēram, Tērnera vai Prādera-Villi sindroms u. c.);
- ir diagnosticēta endokrīna patoloģija (piemēram, hipotireoze, Kušinga sindroms u. c.);
- ir diagnosticēta hroniska slimība vai slimības ārstēšanā tiek izmantoti medikamenti, kas var negatīvi ietekmēt bērna augšanu un veicināt svara pieaugumu (piemēram, smaga bronhiālās astmas gaita, hroniska nieru mazspēja u. c.);
- diagnosticētas psihiskās saslimšanas;
- kustību traucējumi;
- krampju sindroms.

2.2. Pētījuma sadaļu un metožu apraksts

Pirmajā etapā tika izveidotas trīs pētījuma grupas, ņemot vērā bērna KMI un vecumu:

- 1) 10 gadu veci un vecāki bērni ar aptaukošanos – I grupa ($n = 143$);
- 2) bērni līdz 10 gadu vecumam ar aptaukošanos – II grupa ($n = 38$);
- 3) bērni ar normālu svaru – kontroles grupa ($n = 17$).

Šāds vecuma iedalījums bija izvēlēts pēc Starptautiskās diabēta federācijas (*IDF*) metaboliskā sindroma (MS) definīcijas. MS var diagnosticēt tikai no 10 gadu vecuma; bērniem, kas bija jaunāki par 10 gadiem, netika noteikts MS, bet diagnostiskie kritēriji tika analizēti atsevišķi.

Otrajā etapā analizēta un izvērtēta tikai I pētījuma grupa – 10 gadu veci un vecāki bērni ar aptaukošanos. Atbilstoši izstrādātiem *IDF* metaboliskā sindroma diagnostiskajiem kritērijiem bērni tika iedalīti divās grupās, ņemot vērā bērna vecumu:

- 1) bērni no 10 līdz 16 gadiem;
- 2) bērni no 16 gadiem un vecāki.

Pirmajā pētījuma etapā pētījuma dalībniekiem tika:

- iegūti antropometriskie dati – noteikts svars, augums, vidukļa apkārtmērs;
- mērīts asinsspiediens;
- novērtēta dzimumnobriešana pēc Tannera skalas;
- izvērtētas strijas un *acanthosis nigricans*;
- aprēķināts ķermeņa masas indekss un izvērtēts KMI procentiņu līknēs bērniem attiecībā pret vecumu un dzimumu;
- veikta vecāku vai likumiskā pārstāvja aptauja par aptaukošanās prenataliem un postnataliem riska faktoriem;
- ņemtas asins analīzes tukšā dūšā;
- veikta vēdera dobuma ultrasonogrāfija (USG) un ehokardioskopija (EHOKS).

2.2.1. Antropometrisko rādītāju un asinsspiediena noteikšana

Svars tika noteikts, bērnus – vieglās drēbēs un bez apaviem – nosverot uz svāriem (*Rice Lake weighting systems*) ar 0,1 kg precizitāti, garums mērīts ar 0,1 cm precizitāti, izmantojot stadiometru (*Dr. Keller I*).

Vidukļa apkārtmērs (cm) mērīts ar 0,1 cm precizitāti, neelastīgo mērlenti novietojot pa vidu starp iegurņa kaulu un ribu loku. Veicot mērījumu, vēderam bija jābūt atslābinātam un bērnam jāveic izelpa.

Pētījuma dalībniekiem tika aprēķināts ķermeņa masas indekss pēc formulas:

$$\text{ķermeņa svars (kg)} / \text{augums (m}^2\text{)}$$

Pēc tam KMI izvērtēts, izmantojot Slimību profilakses un kontroles centra apstiprinātās KMI procentiņu (pc) līknes attiecībā pret vecumu un dzimumu (4. un 5. pielikums):

- nepietiekams svars, ja KMI < 5 pc;
- normāls svars, ja KMI ≥ 5 pc un < 85 pc;
- virssvars, ja KMI ≥ 85 pc un < 95 pc;
- aptaukošanās, ja KMI ≥ 95 pc.

Izvērtējot KMI indeksu pētījumā iekļautajiem bērniem un pusaudžiem, konstatēts, ka 181 bērnam KMI attiecībā pret vecumu un dzimumu bija lielāks par 95 pc, kas atbilst aptaukošanās definīcijai, un 17 bērniem KMI bija robežās no ≥ 5 pc un < 85 pc, kas atbilda normāla svara definīcijai. Nevienam pētījumā iekļautajam bērnam netika konstatēts virssvars vai nepietiekams svars.

Arteriālais asinsspiediens katram pacientam tika mērīts standarta apstākļos, lietojot kalibrētu automātisku aparātu ar atbilstīgu manšetes izmēru. Pētījumā asinsspiediena rādītāji vērtēti tikai pēc IDF kritērijiem un nav izvērtēti asinsspiediena procentiņu līknēs. Paaugstināts asinsspiediens bija noteikts, ja rādītāji bija virs 130/85 mmHg.

2.2.2. Dzimumnobriešanas, striju un *acanthosis nigricans* izvērtēšana

Dzimumnobriešanas pakāpe meitenēm un zēniem novērtēta atbilstoši Tannera skalai un iedalīta no I līdz V pakāpei. Meitenēm novērtēta krūšu dziedzeru attīstība un *pubis* rajona apmatojums, bet zēniem – *pubis* rajona apmatojums un sēklinieku tilpums pēc Prādera orhidometra rādītājiem.

Dzimumnobriešana tika vērtēta pēc Tannera skalas atbilstoši šādām pakāpēm:

I pakāpe – infantilisms, var būt (nelielas) pirmās nobriešanas pazīmes;

II pakāpe – hipofizārā stimulācija – *thelarche* un *testis* augšana;

III pakāpe – gonādu aktivācija;

IV pakāpe – maksimālā steroīdģenēze;

V pakāpe – nobrieduma stadija.

Katram bērnam apskates laikā novērtēts, ir vai nav strijas un *acanthosis nigricans*.

2.2.3. Vecāku aptauja par aptaukošanās prenataliem un postnatāliem riska faktoriem

Bērnu vecāki vai likumiskais pārstāvis tika aptaujāti par aptaukošanās prenataliem un postnatāliem riska faktoriem (3. pielikums).

Tika jautāts par:

- 1) bērna dzimšanas svaru – lūgts norādīt svaru gramos. Par riska faktoru tika uzskatīts dzimšanas svars, kas ir 4 kg un vairāk (≥ 4 kg) (Kleiser et al., 2009; Yu et al., 2020);
- 2) ekskluzīvas zīdīšanas ilgumu – lūgts norādīt ilgumu mēnešos. Par riska faktoru tika uzskatīts ekskluzīvas zīdīšanas ilgums, kas ir īsāks par 6 mēnešiem (< 6 mēn.) (Evans et al., 2012; Qiao et al., 2020; Yan et al., 2014);
- 3) svara pieaugumu grūtniecības laikā mātei – lūgts norādīt svara pieaugumu grūtniecības laikā kilogramos. Par riska faktoru tika uzskatīts svara pieaugums grūtniecības laikā, kas bija 20 un vairāk kilogramu (≥ 20 kg) (Kleiser et al., 2009);
- 4) 2. tipa CD anamnēzi ģimenē – 1. un / vai 2. pakāpes radiniekiem (Annis et al., 2005);
- 5) vecāku aptaukošanos – nav aptaukošanās (= normāls svars) abiem vecākiem vai ir aptaukošanās abiem vecākiem (tikai mātei, tikai tēvam) (Martínez-Villanueva et al., 2019; Reilly et al., 2005).

2.2.4. Laboratoriskie un attēldiagnostikas izmeklējumi

Asins analīžu paraugi ņemti, pētījuma dalībniekiem reģistrējoties BKUS dienas stacionārā. Dalībniekam no rīta bija jābūt tukšā dūšā, t. i., astoņas stundas pēc pēdējās maltītes uzņemšanas. Visiem pētījumā iekļautajiem bērniem asins analīzes veiktas Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas klīniskajā laboratorijā.

Pētījuma laikā analizēti šādi bioķīmiskie rādītāji tukšā dūšā: urīnskābe, ALAT, KH, ZBLH, ABLH, TG, glikoze, insulīns, HbA1c, prolaktīns, TTH, AKTH, kortizols.

Pētījumā iekļautajiem bērniem veikts orālais glikozes tolerances tests (OGTT) ar glikozes šķīdumu, aprēķinot devu 1,75 g/kg, nepārsniedzot maksimālo devu – 75 g. Testa laikā noteikts glikozes un insulīna līmenis tukšā dūšā un pēc divām stundām. OGTT tika uzskatīts par neizdevušos, ja bērns nevarēja izdzert visu paredzēto glikozes šķīdumu vai pēc glikozes šķīduma izdzeršanas tika novērota vemšana. Iegūtie glikozes un insulīna dati šajā gadījumā netika analizēti.

No glikozes un insulīna līmeņa tukšā dūšā aprēķināts insulīna rezistences koeficients *HOMA-IR* pēc formulas:

$$\text{glikozes līmenis tukšā dūšā (mmol/l)} \times \text{insulīna līmenis tukšā dūšā (mIU/l)} / 22,5$$

Izmaiņas glikozes metabolismā noteiktas:

- 1) atbilstoši Starptautiskās bērnu un pusaudžu diabēta biedrības (*ISPAD*) kritērijiem un ietver tukšās dūšas hiperglikēmiju, glikozes tolerances traucējumus un diabētu:
 - tukšās dūšas hiperglikēmija, ja līmenis bija 5,6–6,9 mmol/l robežās;
 - glikozes tolerances traucējumi, ja glikozes līmenis, veicot OGTT divas stundas pēc glikozes šķīduma izdzeršanas, bija robežās no $> 7,8$ līdz $< 11,1$;
 - 2. tipa CD diagnoze, ja, veicot OGTT divas stundas pēc glikozes šķīduma izdzeršanas, noteiktais glikozes līmenis bija $\geq 11,1$ mmol/l;
- 2) atbilstoši terciļu (tc.) norādītām vērtībām izvērtēts insulīna rezistences koeficients *HOMA-IR*:
 - pirmā tercile: *HOMA-IR* $< 2,96$;
 - otrā tercile: *HOMA-IR* $\geq 2,96$ un $< 4,46$;
 - trešā tercile: *HOMA-IR* $\geq 4,46$ (Smetanina et al., 2021).

Pētījuma laikā bērniem atsevišķi insulīna līmenis netika analizēts, jo bērnu vecumā robežvērtības ir neskaidras un pubertātes laikā ir iespējama līmeņa paaugstināšanās, var būt tā sauktā fizioloģiskā insulīna rezistence.

Bērniem un pusaudžiem kopējā holesterīna (KH) un zema blīvuma lipoproteīnu (ZBLH) līmenis tika izvērtēts, ņemot vērā Nacionālā plaušu, sirds un asins institūta (*NHLBI*) izstrādātos kritērijus un rekomendācijas. KH līmenis tika uzskatīts par paaugstinātu, ja tas bija $\geq 5,2$ mmol/l, bet ZBLH līmenis tika uzskatīts par paaugstinātu, ja tas bija $> 3,4$ mmol/l.

Citi bioķīmiskie rādītāji tika vērtēti pēc BKUS laboratorijas referentajiem intervāliem (2.1. tabula).

2.1. tabula

BKUS laboratorijas referentie intervāli asins bioķīmiskajiem rādītājiem

Rādītājs	Ražotājs / Analizators	Referentais intervāls	Mērišanas metode
Urīnskābe, $\mu\text{mol/l}$	Roche / Cobas c501	202,3–416,5	Fotometrija
ALAT, U/l	Roche / Cobas c501	0–24	Fotometrija
HbA1c, %	Roche / Cobas Integra 400	4,8–5,9	Imūnķīmija
Prolaktīns, $\mu\text{U/ml}$	Roche / Cobas e601	0–320	Imūnķīmija

Rādītājs	Ražotājs / Analizators	Referentais intervāls	Mērišanas metode
TTH, mU/l	Roche / Cobas e601	0,27–4,2	Imūnķīmija
AKTH, pg/ml	Siemens / Immulite 200 xpi	0–46	Imūnķīmija
Kortizols, µg/dl	Roche / Cobas e601	6,2–19,4	Imūnķīmija

Bērniem un pusaudžiem vēdera dobuma orgānu USG un EHOKS veica attiecīgi kvalificēts speciālists, kas slēdzienā noteica taukainās hepatozes USG ainu vai sirds kreisā kambara hipertrofiju.

2.2.5. Pediatrikais NAFLD fibrozes indekss (PNFI) pētījuma respondentiem

Visiem pētījumā iekļautajiem bērniem *PNFI* tika aprēķināts, izmantojot formulu:

$$PNFI = 1/(1+e^{-lp}) \times 10;$$

$$lp = 6,539 \times \log_e [\text{vecums (gadi)}] + 0,207 \times VA \text{ (cm)} + 1,957 \times \log_e [\text{TG (mg/dl)}] - 10,074,$$

kur

VA – vidukļa apkārtmērs;

TG – triglicerīdi;

TG – konversija uz mg/dl: mmol/l \times 88,57

Aprēķinot *PNFI* fibrozes indeksu, aknu fibrozes risks noteikts atbilstoši iegūtajām vērtībām:

- nav aknu fibrozes riska: *PNFI* < 3,0;
- ir aknu fibrozes risks: *PNFI* 3,0–8,99;
- paredzama aknu fibroze: *PNFI* \geq 9,0 (Nobili et al., 2009).

Otrajā pētījuma etapā I grupas bērniem un pusaudžiem tika izvērtēti metaboliskā sindroma kritēriji atbilstoši Starptautiskās diabēta federācijas (*IDF*) izstrādātajai definīcijai, pateicoties vienkāršajai lietojamībai arī klīniskajā praksē (*IDF*, 2007).

2.2.6. Metaboliskais sindroms pētījuma respondentiem

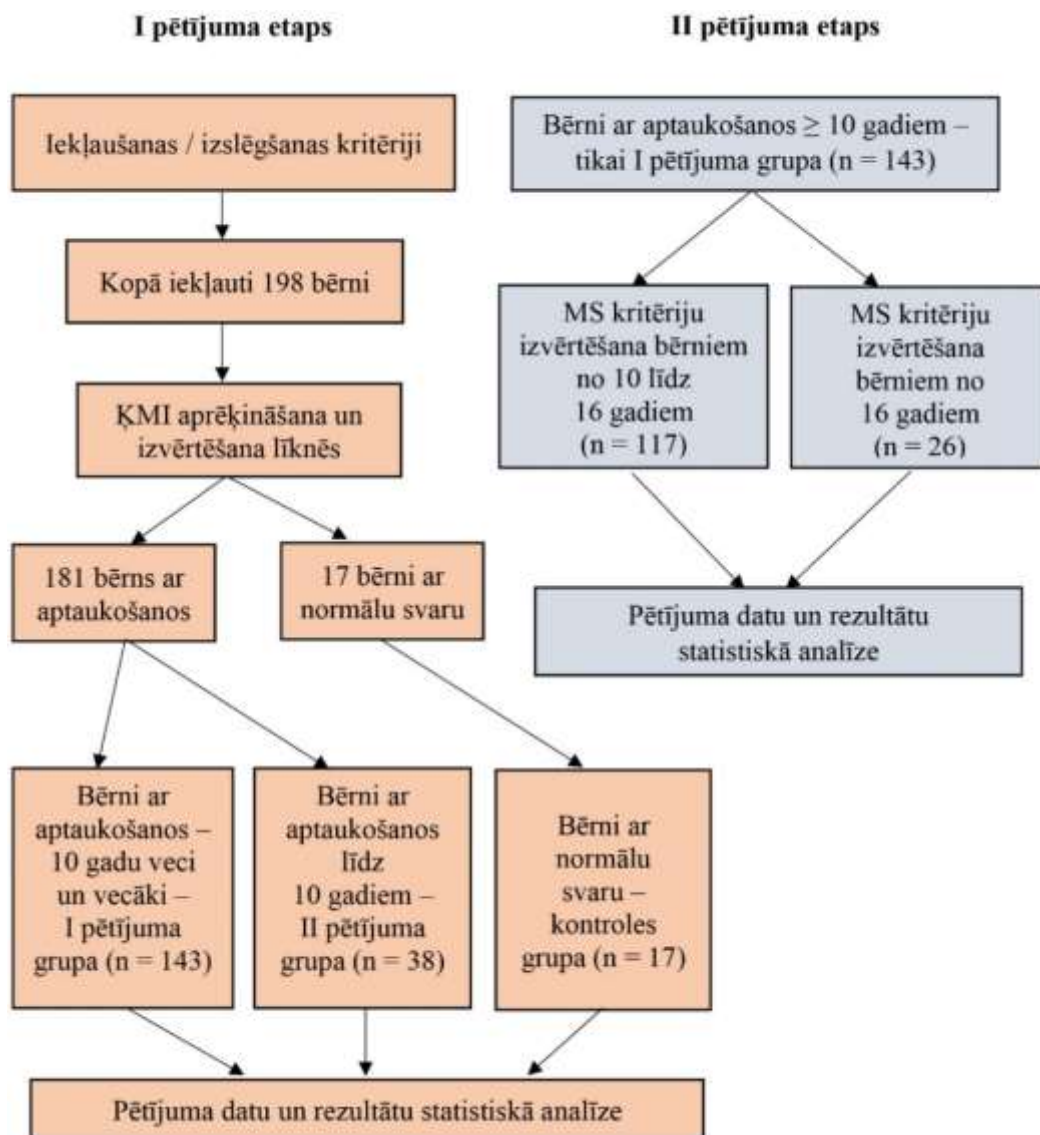
- 1) Bērniem, kas jaunāki par 10 gadiem, MS nediagnosticē;
- 2) bērniem vecumā no 10 līdz 16 gadiem diagnostiskie kritēriji ir šādi:
 - centrālā tipa aptaukošanās – vidukļa apkārtmērs > 90 pc (6. un 7. pielikums) un / vai
 - $\text{KMI} >$, 95 pc attiecībā pret vecumu un dzimumu, un divi no šādiem kritērijiem:
 - triglicerīdi \geq 1,7 mmol/l;

- ABLH < 1,03 mmol/l;
 - arteriāla hipertensija – sistoliskais asinsspiediens ≥ 130 mmHg / diastoliskais asinsspiediens ≥ 85 mmHg (vai tiek lietota antihipertensīva terapija);
 - tukšās dūšas hiperglikēmija $\geq 5,6$ mmol/l (vai zināms 2. tipa CD);
- 3) bērniem no 16 gadu vecuma tika izmantoti pieaugušo MS kritēriji:
- centrālā tipa aptaukošanās – vidukļa apkārtmērs vīriešiem ≥ 94 cm un sievietēm ≥ 80 cm un / vai $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, un divi no šādiem kritērijiem:
 - triglicerīdi $\geq 1,7$ mmol/l;
 - ABLH < 1,03 mmol/l vīriešiem un < 1,29 mmol/l sievietēm (vai tiek lietota dislipidēmijas terapija);
 - arteriāla hipertensija – sistoliskais asinsspiediens ≥ 130 mmHg un diastoliskais asinsspiediens ≥ 85 mmHg (vai tiek lietota antihipertensīva terapija);
 - tukšās dūšas hiperglikēmija $\geq 5,6$ mmol/l (vai ir zināms 2. tipa CD).

No 10 līdz 16 gadiem I pētījuma grupā bija 117 bērnu, bet 16 gadu veci un vecāki bija 26 bērni.

2.3. Pētījuma uzbūves shēma

Pētījuma uzbūves un iepriekš aprakstīto etapu norise attēlota 2.1. attēlā.



2.1. attēls. Pētījuma uzbūve

2.4. Ētiskie aspekti

Pētījums tika veikts ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauju, kas izsniegta 2013. gada 25. novembrī. Pētījumā iekļauto bērnu vecāki vai likumiskais pārstāvis parakstīja rakstisku piekrišanas formu bērna līdzdalībai pētījumā (1. un 2. pielikums).

2.5. Pētījuma datu statistiskā analīze

Visi iegūtie dati tika apkopoti *Excel* datubāzē un analizēti, izmantojot *RStudio* *V.1.4.1103*. Nepārtrauktiem datiem noteiktas vidējās vērtības, mediāna kā centrālās tendences rādītājs un starpkvartīļu intervāls (*IQR*), starpība starp 25. kvartili un 75. kvartili kā datu kopas izkliedes intervāls. Atšķirības starp divām grupām izvērtētas ar Manna–Vitnija, Vilksoksona vai T testu, starp trim un vairāk grupām – ar Kruskola–Volisa testu. Mainīgo skalu analīzē tika izmantotas korelācijas analīzes, atbilstoši Spīrmena korelācijas koeficienti jeb asociāciju mēri.

Tika pieņemts, ka:

- korelācija ir vāja, ja Spīrmena korelācijas koeficients ir 0,2–0,4;
- korelācija ir vidēji cieša, ja koeficients ir 0,4–0,7;
- korelācija ir cieša, ja koeficients ir lielāks par 0,7 (Akoglu et al., 2018).

Proporciju salīdzināšanai izmantots Pīrsona hī kvadrāts vai Fišera tiešais tests atbilstoši to nosacījumiem. Analizējot iespējamos MS riska faktoros, prognostiskie faktori ievadīti daudzfaktoru binārās loģistikās regresijas modelī. Atšķirības tika uzskatītas par statistiski nozīmīgām, ja nozīmības līmenis bija $p < 0,05$.

3. Rezultāti

3.1. Pētījuma izlases raksturojums

Sadalījums starp dzimumiem visās pētījuma grupās neatšķirās – I grupā bija 49,7 % (n = 71), II grupā 50 % (n = 19), bet kontroles grupā 47,1 % (n = 8) meiteņu.

I grupas un kontroles grupas vecuma mediāna bērniem neatšķirās, atbilstoši bija 13,1 gads (*IQR* 11,8; 15,1) un 12,7 gadi (*IQR* 11,5; 14,2). II grupas bērnu vecuma mediāna bija 8,1 gads (*IQR* 7,1; 9,1).

Pētījumā iekļauto bērnu populācijas raksturojums atspoguļots 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Pētījumā iekļauto respondentu* antropometriskie rādītāji un asinsspiediens (mediāna ar starpkvartīļu intervālu)

Rādītājs	I grupa (n = 143)	II grupa (n = 38)	Kontroles grupa (n = 17)
Augums, m	1,7 (1,6; 1,7)	1,4 (1,3; 1,5)	1,7 (1,7; 1,8)
Svars, kg	86,0 (71,0; 100,5)	50,0 (43,0; 58,5)	59,0 (50,0; 65,0)
Vidukļa apkārtmērs, cm	101,0 (96,0; 110,0)	90,0 (84,2; 94,0)	77,0 (74,8; 82,5)
ĶMI, kg/m ²	30,8 (28,0; 33,9)	25,9 (21,9; 28,2)	19,3 (17,3; 21,0)
SAS, mmHg	123,0 (116,0; 132,0)	105,0 (98,0; 111,8)	115,0 (110,0; 120,0)
DAS, mmHg	78,0 (71,5; 83,0)	65,0 (60,0; 74,0)	70,0 (65,0; 76,0)

* n – bērnu skaits.

Vislielākā ĶMI vērtība I grupā sasniedza 56,8 kg/m², bet 21,7 % (n = 31) bērnu ĶMI pārsniedza robežvērtību ≥ 35 kg/m², kas atbilst smagai aptaukošanās pakāpei. Kontroles grupas ĶMI mediāna bija 1,5 reizes mazāka par I grupas bērnu ĶMI mediānu ($p < 0,001$). Arī vidukļa apkārtmēra mediāna kontroles grupas bērniem bija 1,3 reizes mazāka par I grupas bērnu VA mediānu ($p < 0,001$).

II grupas bērniem vidukļa apkārtmēra un ĶMI mediāna ($p < 0,001$) bija nozīmīgi lielāka, salīdzinot ar kontroles grupas bērnu rādītājiem. II grupā vislielākā aprēķinātā ĶMI vērtība sasniedza 43,3 kg/m², bet 7,9 % (n = 3) bērnu jau šajā vecumā ĶMI pārsniedza robežvērtību ≥ 35 kg/m², kas vērtējama kā ļoti smaga aptaukošanās pakāpe.

Sirds un asinsvadu sistēmas slimību riska faktors, paaugstināts asinsspiediens virs 130/85 mmHg netika konstatēts nevienam kontroles grupas bērnam. Paaugstināts asinsspiediens virs 130/85 mmHg bija tikai I un II grupas bērniem, attiecīgi 17,5 % (n = 25) un 13,2 % (n = 5).

Visaugstākie asinsspiediena rādītāji pētījuma laikā tika novēroti I grupā, salīdzinot ar II un kontroles grupas bērniem ($p < 0,001$).

II pētījuma grupas bērniem statistiski nozīmīgi zemāks bija sistoliskais asinsspiediens ($p = 0,027$), salīdzinot ar kontroles grupu, taču atšķirības starp šīm grupām netika novērotas diastoliskā asinsspiediena rādītājos ($p = 0,761$).

3.1.1. Aptaukošanās prenatalo un postnatālo riska faktoru novērtējums

Pētījumā iekļautajiem bērniem netika atrastas statistiski nozīmīgas aptaukošanās prenatalo riska faktoru atšķirības starp grupām. Vismazākā dzimšanas svara mediāna novērota kontroles grupas bērniem – 3,5 kg (*IQR* 3,0; 4,0), taču statistiski nozīmīgas dzimšanas svara atšķirības starp pētījuma grupu bērniem netika konstatētas ($p = 0,530$) (3.2. tabula). Bērnu ar dzimšanas svaru ≥ 4 kg visvairāk bija II pētījumā grupā – 39,3 % ($n = 11$), bet I grupā – 29,1 % ($n = 30$) un kontroles grupā 37,5 % ($n = 3$) bērnu.

Visās pētījuma grupās bija augsts sieviešu īpatsvars ar pārmērīgu svara pieaugumu grūtniecības laikā ($p = 0,787$). Arī 2. tipa CD izplatība ģimenē starp visām pētījuma grupām neatšķīrās ($p > 0,999$).

3.2. tabula

Aptaukošanās prenatalo riska faktoru novērtējums pētījumā iekļautajiem bērniem*

Aptaukošanās riska faktors	I grupa	II grupa	Kontroles grupa
Dzimšanas svars, kg	3,6 (3,2; 4,1)** ($n = 103$)	3,8 (3,5; 4,1) ($n = 28$)	3,5 (3,0; 4,0) ($n = 8$)
Svara pieaugums grūtniecības laikā ≥ 20 kg	48,2 % ($n = 83$)	43,5 % ($n = 23$)	33,3 % ($n = 6$)
2. tipa CD ģimenē	17,0 % ($n = 112$)	14,8 % ($n = 27$)	11,1 % ($n = 9$)

* n – kopējais analizēto gadījumu skaits; ** dzimšanas svara mediāna ar starpkvartiļu intervālu.

Aptaukošanās postnatālo riska faktoru analizē tika konstatēts, ka vismazākā ekskluzīvas zīdīšanas ilguma mediāna bija I grupā, tikai 4,0 mēn. (*IQR* 2,0; 8,0), II grupā zīdīšanas ilguma mediāna bija 8,0 mēn. (*IQR* 3,0; 18,0) un kontroles grupā 14,0 mēn. (*IQR* 7,5; 22,0), taču statistiski nozīmīgas zīdīšanas ilguma atšķirības starp pētījuma grupām netika atrastas ($p = 0,120$). Ekskluzīvu zīdīšanu ≥ 6 mēnešiem saņēma 40,3 % ($n = 31$) bērnu I grupā, 64,7 % ($n = 11$) II grupā un 66,7 % ($n = 2$) bērnu kontroles grupā.

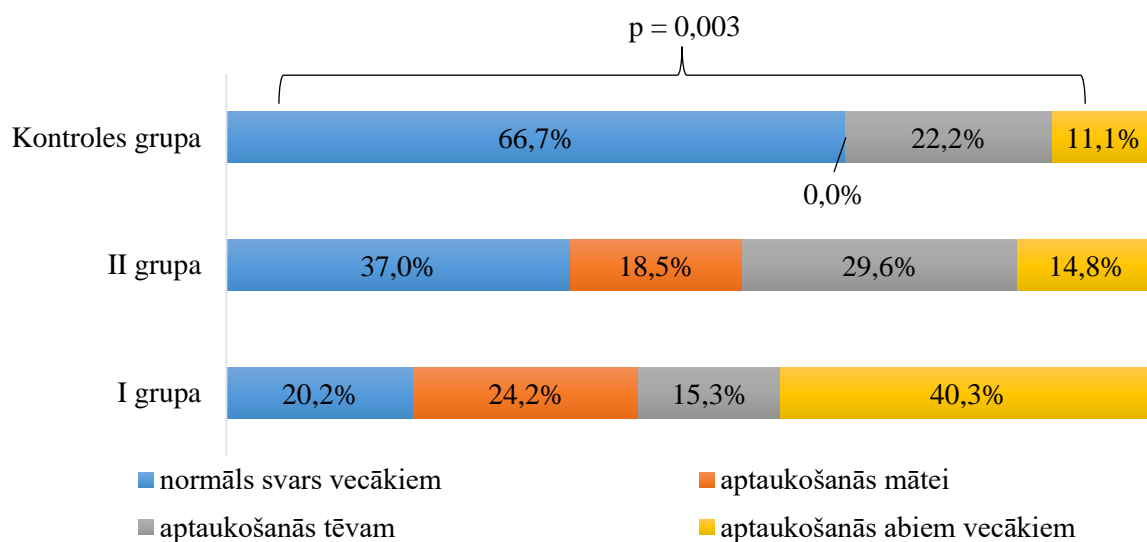
Tikai aptaukošanās postnatālajam riska faktoram – vecāku liekajam svaram – ir novērota statistiski nozīmīga atšķirība starp pētījuma grupām. Apkopojot vecāku aptaujas datus par svaru tikai pēc principa, ir vai nav aptaukošanās vecākiem, vecāku svara atšķirības pastāvēja starp visām pētījuma grupām ($p = 0,004$) (3.3. tabula). Gan I grupas, gan arī II grupas bērnu vecākiem bija augsti aptaukošanās rādītāji ($p = 0,308$).

Vecāku liekais svars pētījumā iekļautajiem bērniem*

Pētījuma grupas	Aptaukošanās vecākiem, %	Normāls svars vecākiem, %
I grupa (n = 124)	79,8 %	20,2 %
II grupa (n = 27)	63,0 %	37,0 %
Kontroles grupa (n = 9)	33,3 %	66,7 %

* n – kopējais analizēto gadījumu skaits.

I grupas bērniem vairāk nekā 3,5 reizes biežāk bija sastopama abu vecāku aptaukošanās, salīdzinot ar kontroles grupu ($p = 0,016$) (3.1. attēls). Mātes aptaukošanās vairāk bija raksturīga I grupas bērniem, bet tēva aptaukošanās vairāk raksturīga II grupas bērniem. Kontroles grupā aptaukošanās tikai mātei netika konstatēta.



3.1. attēls. Aptaukošanās izplatības raksturojums pētījuma grupu bērnu vecākiem

Papildus analizējot pētījuma grupas pēc tā, ir vai nav aptaukošanās mātei, I grupas bērnu mātēm aptaukošanās bija konstatēta 5,8 reizes biežāk, salīdzinot ar kontroles grupas bērnu mātēm ($p < 0,001$) un gandrīz divas reizes biežāk, salīdzinot ar II grupas bērnu mātēm ($p < 0,001$) (3.4. tabula).

Mātes aptaukošanās pētījumā iekļautajiem bērniem*

Pētījuma grupas	Aptaukošanās mātei, %	Normāls svars mātei, %
I grupa (n = 124)	64,5 %	35,5 %
II grupa (n = 27)	33,3 %	66,7 %
Kontroles grupa (n = 9)	11,1 %	88,9 %

* n – kopējais analizēto gadījumu skaits.

3.1.2. *Acanthosis nigricans* un striju novērtējums

I grupā bija augsts bērnu īpatsvars ar insulīna rezistences pazīmi *acanthosis nigricans*, pat 45,5 % (n = 65) bērnu, salīdzinot ar II un kontroles grupu (p < 0,001). II grupā *acanthosis nigricans* pazīme tika konstatēta 10,5 % (n = 4) bērnu, kas jau agrīni liecina par insulīna rezistenci un augstu glikozes vielmaiņas traucējumu risku, bet kontroles grupā bija tikai 5,9 % (n = 1) šādu bērnu.

Arī bērnu īpatsvars, kam tika novērotas strijas, I grupā salīdzinājumā ar citām grupām bija augsts – 80,4 % (n = 115). II grupā strijas bija 23,7 % (n = 9) bērnu, bet kontroles grupā – tikai 17,6 % (n = 3) bērnu (p < 0,001).

3.1.3. USG un EHOKS rezultātu apkopojums

Kontroles grupā vēdera dobuma USG izmeklējumā hepatozes pazīmes aknām un difūzas aizkuņģa dziedzera izmaiņas netika konstatētas. I grupā difūzas aizkuņģa dziedzera izmaiņas USG bija 8,3 % (n = 10) bērnu, bet II grupā 9,4 % (n = 3) bērnu. Taču daudz vairāk, veicot vēdera dobuma USG izmeklējumu, tika diagnosticētas aknu hepatozes pazīmes – 34,2 % (n = 41) bērnu I grupā un 12,5 % (n = 4) bērnu II grupā.

Veiktajā EHOKS izmeklējumā nevienam bērnam netika konstatēta iniciāla kreisā kambara hipertrofija ne kontroles grupā, ne arī II grupā. Iniciāla kreisā kambara hipertrofija EHOKS bija konstatēta tikai I grupā – 9,5 % (n = 10) bērnu.

3.1.4. Bioķīmisko asins rādītāju salīdzinājums

Pētījuma laikā statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām netika novērotas tādos bioķīmiskajos asins rādītājos kā kopējais holesterīns (KH) (p = 0,922), ZBLH (p = 0,546), TTH (p = 0,124), AKTH (p = 0,613), kortizols (p = 0,575).

Taču statistiski nozīmīgas atšķirības bioķīmiskajos asins rādītājos starp visām pētījuma grupām tika novērotas urīnskābes (p < 0,001), ALAT (p < 0,001), TG (p < 0,001), ABLH (p < 0,001) un prolaktīna (p = 0,007) līmenim.

Ņemot vērā I un II grupas vecuma atšķirības, šo grupu bioķīmiskie rādītāji tika pētīti atsevišķi pret kontroles grupu, bet netika analizēti un ņemti vērā savstarpēji, kaut arī pastāvēja statistiski nozīmīgas atšķirības, piemēram, urīnskābes (p < 0,001), TG (p = 0,016) un prolaktīna (p = 0,005) līmenim.

I grupas bērniem ALAT līmenis asinīs bija 1,7 reizes, bet TG līmenis 1,8 reizes augstāks, salīdzinot ar kontroles grupas bērnu rādītājiem, savukārt ABLH līmenis bija 1,5 reizes zemāks, salīdzinot ar kontroles grupas bērnu bioķīmiskajiem rādītājiem (3.5. tabula).

**Bioķīmisko asins rādītāju (mediānas ar starpkvartīļu intervālu)
salīdzinājums starp I un kontroles grupu**

Rādītājs	I grupa	Kontroles grupa	p vērtība
Urīnskābe, $\mu\text{mol/l}$	341,1 (288,9; 388,5) (n* = 116)	274,8 (242,3; 300,3) (n = 8)	0,067
ALAT, U/l	22,5 (16,1; 35,0) (n = 136)	12,9 (15,2; 24,0) (n = 15)	< 0,001
ABLH, mmol/l	1,1 (1,0; 1,3) (n = 131)	1,7 (1,6; 1,7) (n = 8)	< 0,001
TG, mmol/l	1,1 (0,8; 1,5) (n = 129)	0,6 (0,4; 0,8) (n = 8)	0,003
Prolaktīns, $\mu\text{U/ml}$	209,3 (149,0; 292,0) (n = 107)	224,0 (130,3; 286,5) (n = 9)	> 0,999

* n – kopējais analizēto gadījumu skaits.

Arī II grupas bērniem 1,5 reizes augstāks bija ALAT līmenis asinīs un 1,3 reizes zemāks ABLH līmenis, salīdzinot ar kontroles grupas bērnu asins bioķīmiskajiem rādītājiem (3.6. tabula).

**Bioķīmisko asins rādītāju (mediānas ar starpkvartīļu intervālu)
salīdzinājums starp II un kontroles grupu**

Rādītājs	II grupa	Kontroles grupa	p vērtība
Urīnskābe, $\mu\text{mol/l}$	281,8 (253,6; 319,3) (n* = 35)	274,8 (242,3; 300,3) (n = 8)	> 0,999
ALAT, U/l	19,2 (15,2; 24,0) (n = 38)	12,9 (15,2; 24,0) (n = 15)	0,004
ABLH, mmol/l	1,3 (1,0; 1,5) (n = 31)	1,7 (1,6; 1,7) (n = 8)	0,008
TG, mmol/l	0,8 (0,6; 1,0) (n = 30)	0,6 (0,4; 0,8) (n = 8)	0,140
Prolaktīns, $\mu\text{U/ml}$	154,9 (118,8; 181,1) (n = 28)	224,0 (130,3; 286,5) (n = 9)	0,310

* n – kopējais analizēto gadījumu skaits.

Urīnskābe virs 416,5 $\mu\text{mol/l}$ asinīs bija 17,2 % (n = 20) bērnu I pētījuma grupā, 8,6 % (n = 3) bērnu II grupā un 12,5 % (n = 1) bērnu kontroles grupā.

ALAT līmenis virs 24 U/l bija konstatēts gandrīz pusei – 44,9 % (n = 61) – I grupas bērnu, 26,3 % (n = 10) bērnu II grupā, bet kontroles grupā nebija paaugstināts nevienam bērnam.

Kā nozīmīgs SASS riska faktors bērniem tika analizēts kopējais holesterīna un ZBLH līmenis asinīs. KH $\geq 5,2$ mmol/l nebija paaugstināts nevienam kontroles grupas bērnam. KH paaugstināts $\geq 5,2$ mmol/l bija 8,8 % (n = 12) bērnu I grupā un 5,9 % (n = 2) bērnu II grupā.

ZBLH līmenis asinīs virs 3,4 mmol/L netika atrasts nevienam kontroles grupas bērnam. ZBLH līmenis virs 3,4 mmol/l bija 16,7 % (n = 22) bērnu I grupā un 6,5 % (n = 2) bērnu II grupā.

TSH līmenis asinīs virs 4,2 mU/l bija paaugstināts 14,7 % (n = 20) I grupas bērnu un 19,4 % (n = 7) II grupas bērnu, bet kontroles grupā – tikai 6,2 % (n = 1) bērnu.

Prolaktīna līmenis virs 320 µU/ml tika konstatēts gandrīz ceturtdaļai bērnu I grupā – 24,3 % (n = 26) – un kontroles grupā 22,2 % (n = 2). Paaugstināts prolaktīna līmenis mazāk raksturīgs bija II grupas bērniem – tikai 3,6 % (n = 1).

Paaugstināts rīta kortizola līmenis asinīs virs 19,4 µg/dl bija vienādi izplatīts visās pētījuma grupās: I grupā – 18,6 % (n = 21), II grupā – 16,7 % (n = 5), bet kontroles grupā – 22,2 % (n = 2) bērnu.

3.1.5. Glikozes metabolisma izmaiņas

Statistiski nozīmīgi augstāks glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā bija I grupas bērniem ($p = 0,003$), salīdzinot ar citām pētījuma grupām (3.7. tabula). Taču nozīmīgas glikozes līmeņa atšķirības asinīs netika novērotas starp I grupas un kontroles grupas bērniem ($p = 0,167$), kā arī starp II grupas un kontroles grupas bērniem ($p > 0,999$). Statistiski nozīmīgas glikozes līmeņa atšķirības asinīs tukšā dūšā pastāvēja starp I un II pētījuma grupu ($p = 0,005$).

3.7. tabula

Glikozes metabolisma rādītāji (mediāna ar starpkvartiļu intervālu) pētījumā iekļautajiem bērniem*

Rādītājs	I grupa	II grupa	Kontroles grupa
Glikoze, mmol/l t.d.	5,1 (4,8; 5,3) (n = 142)	4,8 (4,7; 5,0) (n = 37)	4,9 (4,6; 5,1) (n = 17)
Insulīns, mIU/l t.d.	17,2 (11,6; 25,2) (n = 139)	10,6 (5,1; 15,4) (n = 38)	5,4 (3,6; 9,8) (n = 12)
Glikoze, mmol/l OGTT pēc divām stundām	6,3 (5,5; 7,0) (n = 126)	5,9 (5,4; 6,5) (n = 28)	5,3 (4,7; 6,6) (n = 15)
Insulīns, mIU/l OGTT pēc divām stundām	90,5 (62,4; 133,5) (n = 114)	71,2 (46,0; 91,7) (n = 28)	40,6 (24,8; 43,4) (n = 9)
HOMA-IR	3,9 (2,6; 5,6) (n = 138)	2,3 (1,5; 3,4) (n = 16)	1,1 (0,8; 2,1) (n = 12)
HbA1c, %	5,4 (5,3; 5,7) (n = 134)	5,5 (5,4; 5,6) (n = 34)	5,5 (5,4; 5,7) (n = 11)

* n – kopējais analizēto gadījumu skaits.

I grupas bērniem insulīna līmenis asinīs tukšā dūšā bija vairāk nekā 1,5 reizes augstāks, salīdzinot ar II grupu ($p < 0,001$), un 3,2 reizes augstāks nekā kontroles grupai ($p < 0,001$). Insulīna līmeņa atšķirības asinīs tukšā dūšā netika novērotas starp II un kontroles grupas bērniem ($p = 0,178$).

Veicot OGTT, pēc divām stundām netika atrastas nozīmīgas glikozes līmeņa atšķirības starp visām pētījuma grupām ($p = 0,168$), bet augstāka glikozes mediāna 6,3 (*IQR* 5,5; 7,0) bija bērniem I pētījuma grupā.

Veicot OGTT, pēc divām stundām statistiski nozīmīgas atšķirības starp pētījuma grupām tika atrastas insulīna līmenim ($p < 0,001$). Insulīna līmenis I grupas bērniem bija 2,2 reizes augstāks, salīdzinot ar kontroles grupu ($p = 0,002$), un II grupas bērniem 1,7 reizes augstāks salīdzinājumā ar kontroles grupu ($p = 0,023$). Bet vienādi augsts insulīna līmenis asinīs, veicot OGTT, pēc divām stundām bija I un II grupas bērniem ($p = 0,080$).

Glikēta hemoglobīna līmeņa statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām netika atrastas ($p = 0,808$).

Pētot iespējamus traucējumus starp glikozes izdalīšanos no aknām un insulīna sekrēciju, tika aprēķināts, analizēts un novērtēts palīgrādītājs insulīna rezistencei – *HOMA-IR* koeficients. Atbilstoši insulīna un glikozes rādītājiem asinīs tukšā dūšā *HOMA-IR* koeficients I grupas bērniem bija 1,7 reizes augstāks, salīdzinot ar II grupas bērnu *HOMA-IR* ($p < 0,001$), un pat 3,5 reizes augstāks par kontroles grupas bērnu *HOMA-IR* ($p < 0,001$). Statistiski nozīmīgas *HOMA-IR* koeficienta atšķirības netika konstatētas starp II un kontroles grupas bērniem ($p = 0,109$).

Analizējot insulīna rezistences koeficientu atbilstoši terciļu iedalījumam, *HOMA-IR* koeficients visvairāk atbilda pirmajai tercilei bērniem ar normālu svaru, bet vismazāk – I grupas bērniem ($p < 0,001$) (3.8. tabula.).

3.8. tabula

Pētījumā iekļauto bērnu* sadalījums atbilstoši *HOMA-IR* koeficienta terciļu grupām

Aptaukošanās riska faktori	I grupa	II grupa	Kontroles grupa
Pirmā tercile: < 2,96 %	31,9 % (n = 44)	64,9 % (n = 24)	91,7 % (n = 11)
Otrā tercile: 2,96–4,46 %	27,5 % (n = 38)	21,6 % (n = 8)	8,3 % (n = 1)
Trešā tercile: > 4,46%	40,6 % (n = 56)	13,5 % (n = 5)	0,0 %

* n – kopējais analizēto gadījumu skaits.

Kontroles grupā nevienam bērnam aprēķinātais *HOMA-IR* koeficients nebija > 4,46, kas atbilstu trešajai tercilei. Tomēr II pētījuma grupā bija trīs reizes mazāk bērnu, salīdzinot ar I pētījuma grupu, kuriem *HOMA-IR* koeficients bija > 4,46.

Tukšās dūšas hiperglikēmija ar glikozes līmeni > 5,6 mmol/l tika konstatēta tikai I grupas 7,0 % (n = 10) bērnu, bet II un kontroles grupas bērniem hiperglikēmija netika konstatēta.

Glikozes tolerances traucējumi (GTT) tika konstatēti 11,9 % (n = 15) bērnu I grupā, veicot OGTT, kad glikozes līmenis divas stundas pēc glikozes šķīduma izdzeršanas bija robežās

no 7,8 līdz 11,1 mmol/l, 7,1 % (n = 2) bērnu II grupā un 13,3 % (n = 2) bērnu kontroles grupā. Glikozes tolerances traucējumi I grupā biežāk bija konstatēti zēniem – 73,3 % (n = 11) gadījumā – un tikai 26,6 % (n = 4) meiteņu (p = 0,046) (3.9. tabula). Bērni ar GTT bija vecāki (p = 0,048), salīdzinot ar bērniem bez GTT. Bērniem ar vai bez GTT netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības antropometriskajos rādītājos. Taču bērniem ar GTT bija statistiski nozīmīgi augstāks SAS (p = 0,015), DAS (p = 0,031), urīnskābes (p = 0,047), ALAT (p = 0,003), HbA1c (0,040) līmenis, glikozes (p < 0,001) un insulīna (p < 0,001) līmenis, veicot OGTT divas stundas pēc glikozes šķīduma izdzeršanas, un *HOMA-IR* koeficients (p = 0,050), salīdzinot ar bērniem bez GTT.

3.9. tabula

**Bērnu ar un bez glikozes tolerances traucējumiem
(mediāna ar starpkvartīļu intervālu) raksturojums**

Rādītājs	Glikozes tolerances traucējumi	
	Nav (n = 111)	Ir (n = 15)
Vecums, gadi	13,1 (11,4; 15,1)	14,5 (13,4; 15,4)
Vidukļa apkārtmērs, cm	102,0 (96,0; 110,0)	108,0 (100,5; 114,5)
ĶMI, kg/m ²	30,9 (28,4; 34,9)	33,3 (31,2; 34,7)
SAS, mmHg	122,0 (115,5; 132,0)	135,0 (123,5; 146,0)
DAS, mmHg	77,0 (70,5; 83,0)	81,0 (75,0; 92,0)
Glikoze, mmol/l t.d.	5,1 (4,8; 5,2)	5,2 (5,0; 5,4)
Insulīns, mIU/l t.d.	17,0 (11,1; 24,1)	17,3 (17,1; 30,3)
<i>HOMA-IR</i> koeficients	3,6 (2,4; 5,5)	4,1 (3,4; 7,1)
Glikoze, mmol/l OGTT pēc 2 st.	6,2 (5,4; 6,7)	8,4 (7,9; 9,0)
Insulīns, mIU/l OGTT pēc 2 st.	86,4 (60,7; 119,5)	197,0 (136,6; 300,0)
ALAT, U/l	21,3 (15,6; 31,0)	38,5 (28,4; 53,2)
Urīnskābe, μmol/l	336,3 (289,0; 390,9)	366,1 (342,4; 438,5)
KH, mmol/l	3,9 (3,5; 4,6)	4,6 (3,6; 5,4)
ZBLH, mmol/l	2,5 (2,2; 3,1)	3,1 (2,1; 3,8)
ABLH, mmol/l	1,1 (1,0; 1,3)	1,1 (1,0; 1,2)
TG, mmol/l	1,1 (0,8; 1,5)	1,0 (0,7; 1,5)
HbA1c, %	5,4 (5,3; 5,7)	5,7 (5,5; 5,7)

n – bērnu skaits.

Analizējot aptaukošanās prenatālos un postnatālos riska faktoros bērniem ar un bez GTT, netika konstatētas statistiski nozīmīgas dzimšanas svara (p > 0,999), pārmērīga svara pieauguma mātēm grūtniecības laikā (p > 0,999), pozitīvas 2. tipa CD anamnēzes ģimenē (p = 0,085), ekskluzīvas zīdīšanas ilguma (p > 0,999) un vecāku aptaukošanās (p = 0,205) atšķirības.

Pētījuma laikā veicot OGTT, nevienam bērnam divas stundas pēc glikozes šķīduma izdzeršanas netika konstatēts glikozes līmenis $\geq 11,1$ mmol/l un netika apstiprināta 2. tipa CD diagnoze.

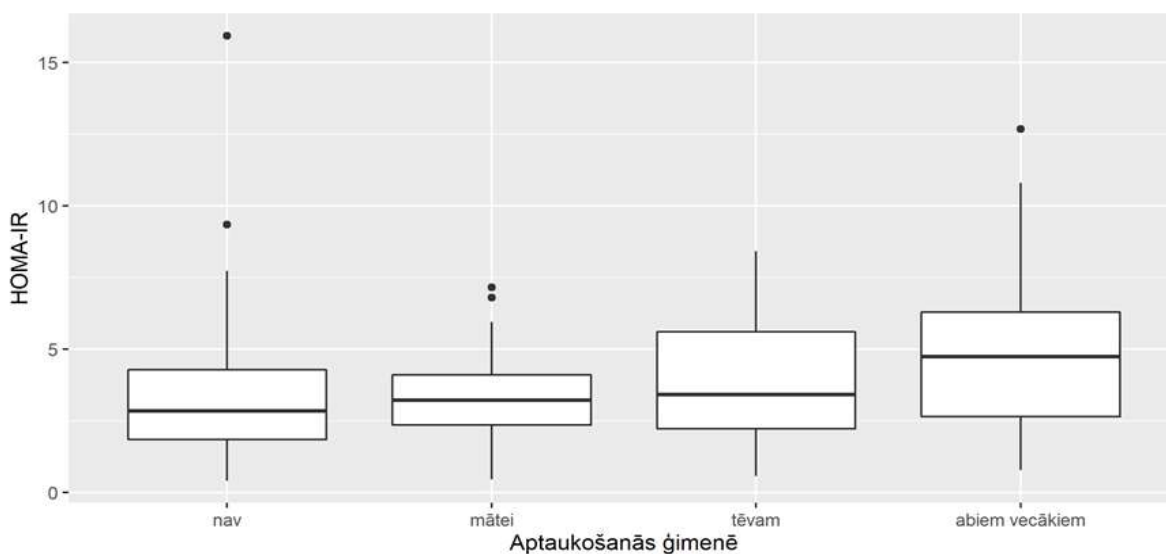
3.1.6. Aptaukošanās prenatalālo un postnatālo riska faktoru saistība ar insulīna rezistenci

Pretrunīgi dati tika iegūti attiecībā uz prenatalālo aptaukošanās riska faktoru – dzimšanas svaru. Statistiski nozīmīgi ($p = 0,034$) augstāka *HOMA-IR* koeficienta mediāna – 3,8 (*IQR* 2,5; 5,4) – bija bērniem ar dzimšanas svaru līdz 4 kg, bet bērniem, kas dzimuši smagāki par 4 kg, *HOMA-IR* koeficienta mediāna bija 2,6 (*IQR* 1,9; 4,9).

HOMA-IR koeficienta vērtību statistiski nozīmīgi neietekmēja citi prenatalālie aptaukošanās riska faktori – pozitīva 2. tipa CD anamnēze ($p = 0,779$) ģimenē un pārmērīgs svara pieaugums grūtniecības laikā mātei ($p = 0,599$).

Aptaukošanās postnatālais riska faktors – ekskluzīvas zīdīšanas ilgums – arī statistiski nozīmīgi neietekmēja *HOMA-IR* koeficienta vērtību ($p = 0,094$).

Izvērtējot iespējamu prenatalālo un postnatālo aptaukošanās riska faktoru saistību ar insulīna rezistenci, tika novērots statistiski nozīmīgs vecāku svara efekts ($p = 0,027$). Augstākā *HOMA-IR* koeficienta mediāna – 4,7 (*IQR* 2,7; 6,3) – bija bērniem, kuriem abi vecāki bija ar aptaukošanos, bet zemākā koeficienta mediāna – 2,9 (*IQR* 1,8; 4,3) – bērniem, kuru vecākiem bija normāls svars, respektīvi, nebija aptaukošanās (3.2. attēls).

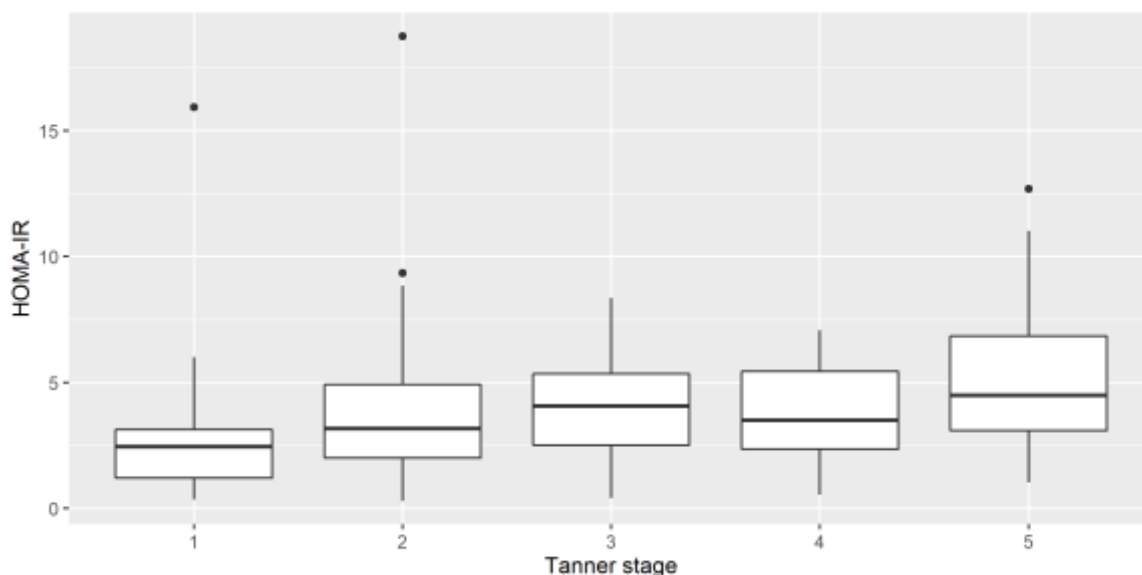


3.2. attēls. *HOMA-IR* koeficients bērniem atkarībā no vecāku svara

3.1.7. Dzimumnobriešanas un *acanthosis nigricans* saistība ar *HOMA-IR* koeficientu

Pētījuma laikā tika pierādīts, ka bērniem ar insulīna rezistences pazīmi *acanthosis nigricans* *HOMA-IR* koeficients bija 1,5 reizes augstāks nekā bērniem bez šīs pazīmes ($p < 0,001$). *HOMA-IR* mediāna bērniem ar *acanthosis nigricans* bija 4,3 (*IQR* 3,0; 6,7), bet bez *acanthosis nigricans* 2,8 (*IQR* 1,9; 4,2).

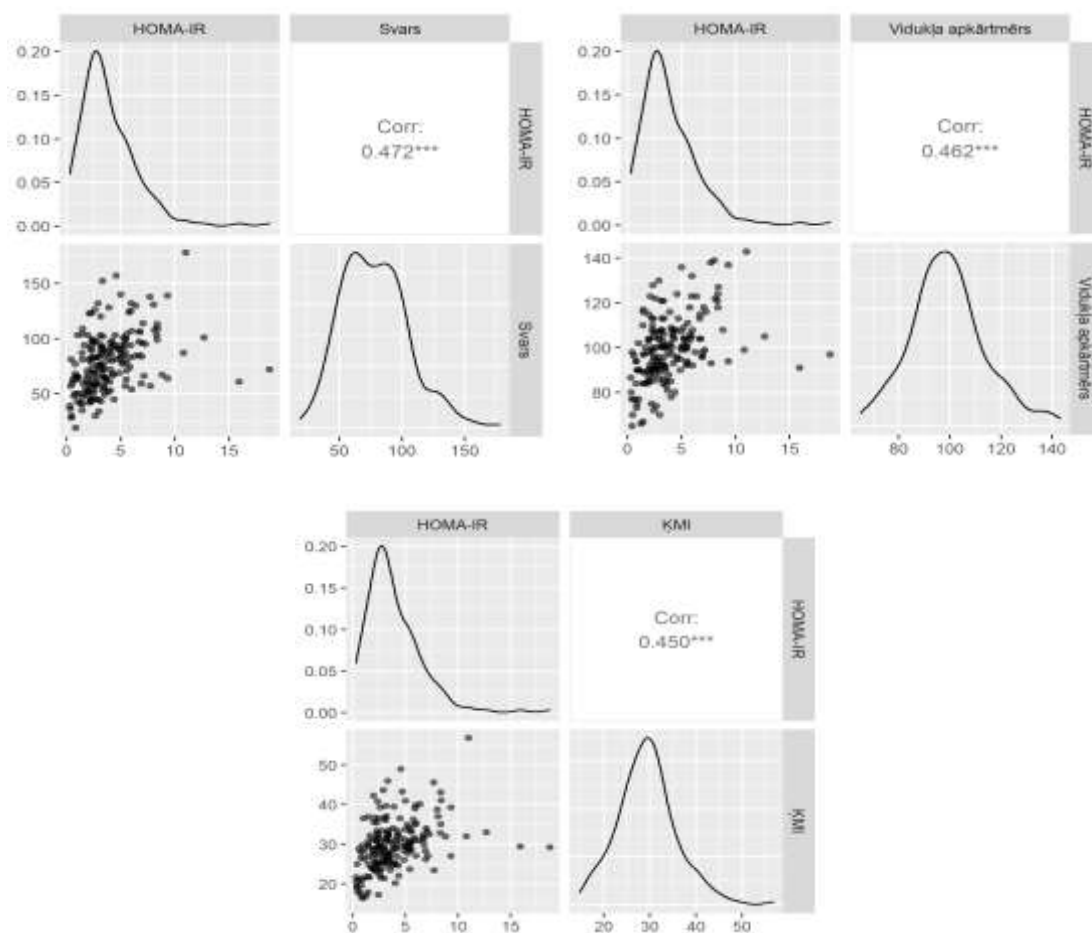
Visaugstākā *HOMA-IR* koeficienta mediāna – 4,5 (*IQR* 3,1; 6,8) – bija bērniem, kuru dzimumnobriešana atbilda Tannera V pakāpei, bet viszemākā koeficienta mediāna – 2,4 (*IQR* 1,2; 3,1) – bija bērniem Tannera I pakāpē ($p = 0,002$) (3.3. attēls). Iespējams, fizioloģiskās insulīna rezistences dēļ augstāka *HOMA-IR* koeficienta mediāna – 4,1 (*IQR* 2,5; 5,3) – tika novērota bērniem Tannera III pakāpē.



3.3. attēls. *HOMA-IR* koeficients atkarībā no Tannera skalas pakāpes

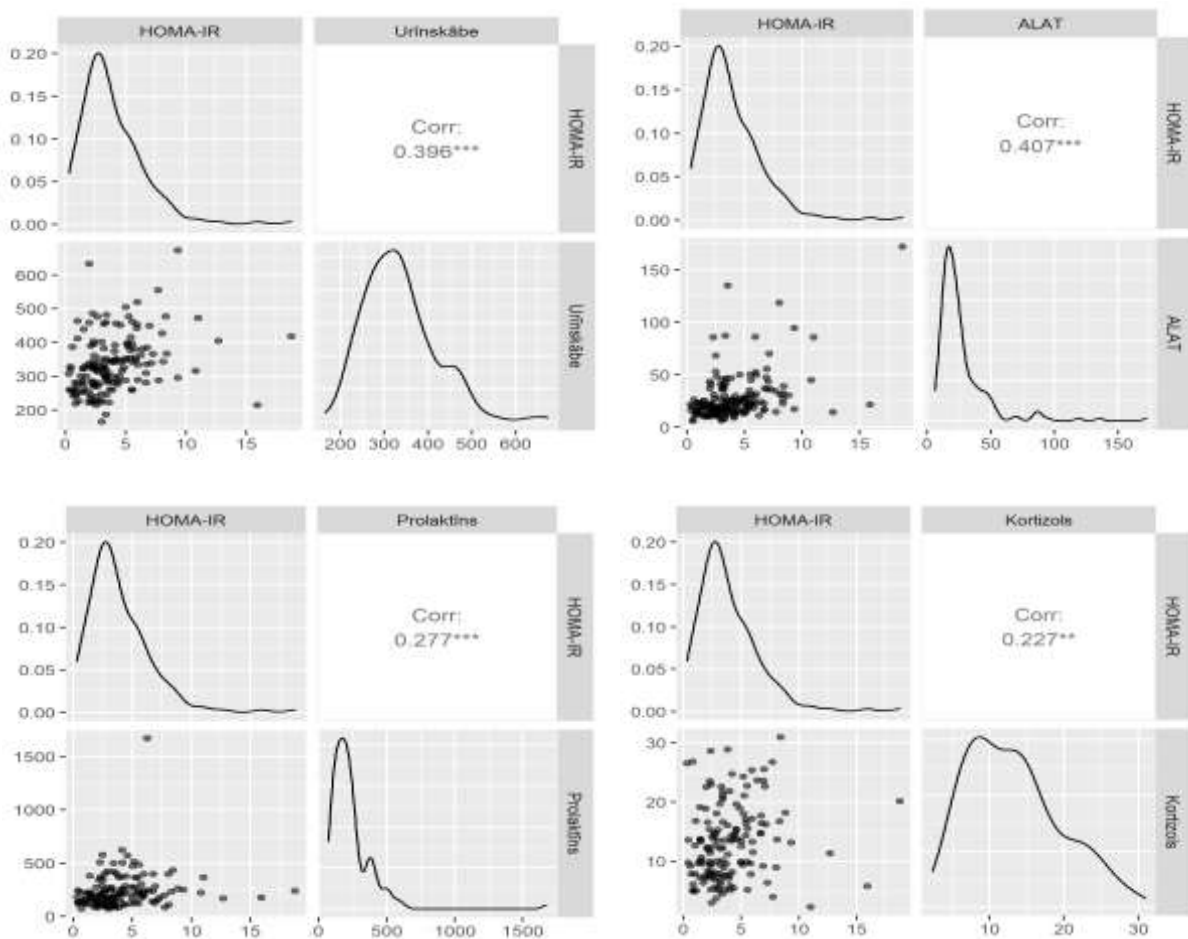
3.1.8. *HOMA-IR* koeficienta korelācija ar antropometriskajiem un bioķīmiskajiem asins rādītājiem

Starp antropometriskajiem parametriem un *HOMA-IR* koeficientu tika atklāta vidēji cieša sakarība attiecībā uz svaru ($r = 0,472$; $p < 0,001$), vidukļa apkārtmēru ($r = 0,462$; $p < 0,001$) un KMI ($r = 0,450$; $p < 0,001$) (3.4. attēls). Iespējams, iegūtā korelācija liecina par tiešu antropometrisko rādītāju ietekmi uz insulīna rezistenci.



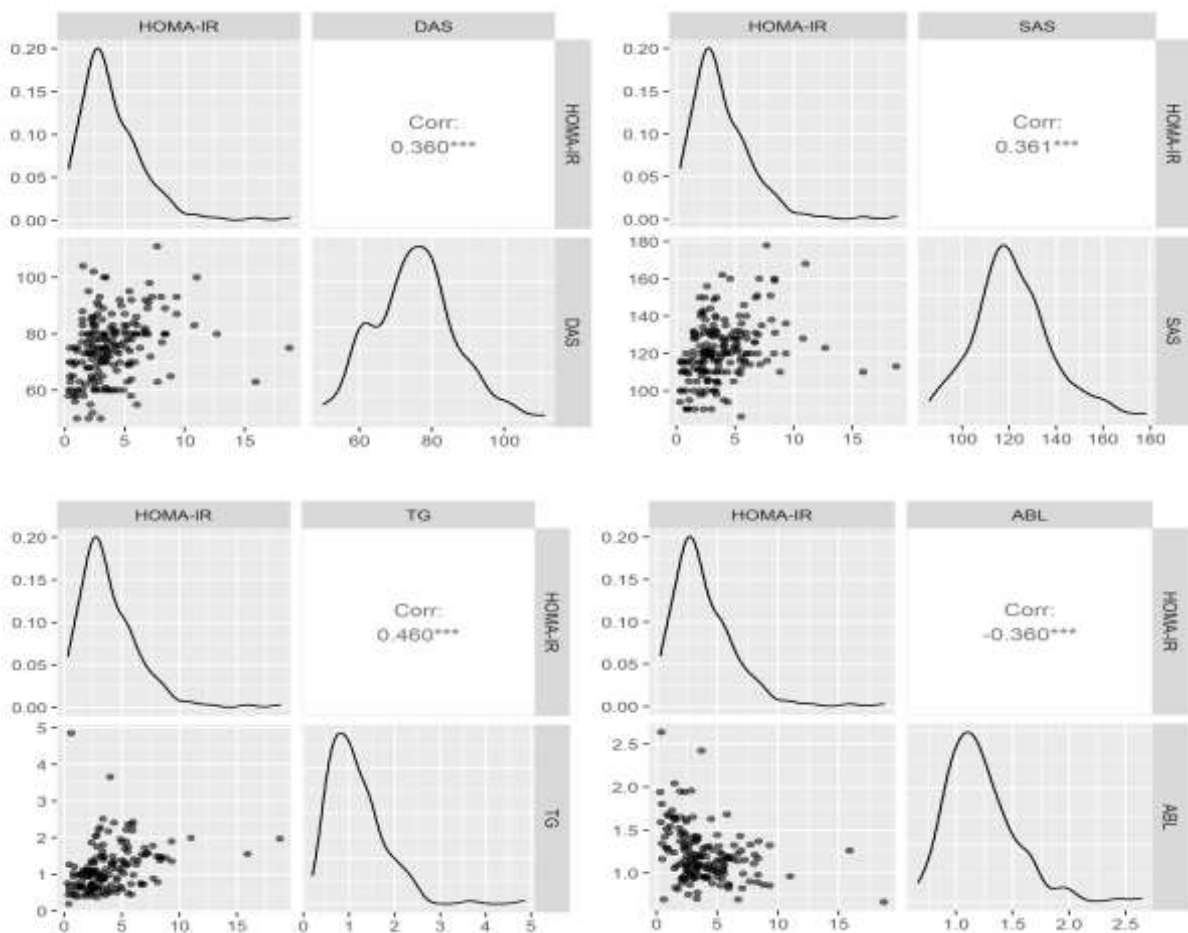
3.4. attēls. *HOMA-IR* koeficienta korelācija ar antropometriskajiem parametriem

Analizējot bioķīmiskos asins rādītājus, vāja sakarība tika novērota starp *HOMA-IR* koeficientu un urīnskābi ($r = 0,396$; $p = 0,018$), prolaktīnu ($r = 0,277$; $p < 0,001$) un kortizolu ($r = 0,227$; $p < 0,001$). Vidēji cieša sakarība bija starp *HOMA-IR* koeficientu un ALAT ($r = 0,407$; $p < 0,001$) (3.5. attēls).



3.5. attēls. *HOMA-IR* koeficienta korelācija ar bioķīmiskajiem asins rādītājiem

Analizējot MS diagnostiskos kritērijus – asinsspiedienu, TG un ABLH, vāja sakarība tika novērota starp *HOMA-IR* koeficientu un SAS ($r = 0,361$; $p < 0,001$), kā arī DAS ($r = 0,360$; $p < 0,001$). Vidēji cieša sakarība bija *HOMA-IR* koeficientam un TG līmenim asinīs ($r = 0,460$; $p < 0,001$) (3.6. attēls).



3.6. attēls. *HOMA-IR* koeficienta korelācija ar MS diagnostiskajiem kritērijiem

Vāja negatīva korelācija pētījuma bērniem tika novērota starp *HOMA-IR* koeficientu un ABLH līmeni asinīs ($r = -0,360$; $p < 0,001$): jo zemāks ABLH līmenis asinīs, jo augstāks pētījumā iekļautajiem bērniem bija aprēķinātais *HOMA-IR* koeficients.

3.1.9. Pediatrikais *NAFLD* fibrozes indekss (*PNFI*)

Analizējot pediatriko *NAFLD* fibrozes indeksu starp pētījuma grupām, statistiski ticami ($p < 0,001$) augstāks paredzamas aknu fibrozes risks bija I grupas bērniem, salīdzinot ar kontroles grupas bērniem. Kontroles grupā aknu fibrozes risks vai paredzama aknu fibroze netika atrasta (3.10. tabula).

3.10. tabula

PNFI rādītājs un aknu fibrozes risks pētījuma grupu bērniem*

Aknu fibrozes risks	<i>PNFI</i>		
	I grupa, n	II grupa, n	Kontroles grupa, n
Nav fibrozes riska	4 (3,1 %)	0 (0,0 %)	8 (100 %)
Fibrozes risks	31 (24,0 %)	7 (23,3 %)	0 (0,0 %)
Paredzama aknu fibroze	94 (72,9 %)	23 (76,7 %)	0 (0,0 %)

* n – analizēto gadījumu skaits.

PNFI rādītāja mediāna I grupā bija 9,7 (*IQR* 8,9; 9,9) un II grupā – 9,7 (*IQR* 9,2; 9,9), bet kontroles grupā – tikai 0,4 (*IQR* 0,2; 0,7) ($p < 0,001$). Aknu fibrozes risks un paredzama aknu fibroze tika konstatēta gandrīz visiem I un II pētījuma grupas bērniem ($p > 0,999$).

Pastāvēja statistiski nozīmīgas atšķirības starp dzimumiem: zēniem bija augstāka *PNFI* mediāna I grupā – 9,9 (*IQR* 9,3; 10,0), salīdzinot ar meitenēm – 9,5 (*IQR* 8,4; 9,9) ($p = 0,002$). Taču dzimumu statistiski nozīmīgas atšķirības *PNFI* netika novērotas II bērnu grupā ($p = 0,525$).

3.2. Aptaukošanās prenatālie un postnatālie riska faktori I pētījuma grupas bērniem

Pētījuma laikā atsevišķi tika analizēti aptaukošanās prenatālie un postnatālie riska faktori I pētījuma grupā un to efekts vairākos parametros – gan antropometriskajos, gan bioķīmiskajos asins rādītājos aptaukošanās gadījumā.

I grupā pozitīva 2. tipa CD anamnēze ģimenē bija 17,0 % ($n = 19$) bērnu: 57,9 % ($n = 11$) zēnu un 42,1 % ($n = 8$) meiteņu. Dzimšanas svārs ≥ 4 kg bija 29,1 % ($n = 30$) bērnu: 56,7 % ($n = 17$) zēnu un 43,3 % ($n = 13$) meiteņu. Pārmērīgs svara pieaugums I grupas bērnu mātēm, ≥ 20 kg grūtniecības laikā, bija 48,2 % ($n = 40$) bērnu: 45,0 % ($n = 18$) zēnu māšu un 55,0 % ($n = 22$) meiteņu māšu.

Ekskluzīvu zīdīšanu ≥ 6 mēn. saņēma 40,2 % ($n = 31$) I grupas bērnu: 45,2 % ($n = 14$) zēnu un 54,8 % ($n = 17$) meiteņu. Aptaukošanās ģimenē tikai vienam vai abiem vecākiem bija 79,8 % ($n = 99$) bērnu: 52,5 % ($n = 52$) zēnu vecāku un 47,5 % ($n = 47$) meiteņu vecāku.

3.2.1. Aptaukošanās prenatālais riska faktors – pozitīva 2. tipa CD anamnēze ģimenē

Bērniem I grupā, kuriem bija pozitīva 2. tipa CD anamnēze ģimenē, centrālās aptaukošanās risks bija nozīmīgi lielāks, jo KMI ($p = 0,006$) un vidukļa apkārtmēra ($p = 0,005$) rādītāji bija nozīmīgi augstāki, salīdzinot ar bērniem, kuriem nebija pozitīvas CD anamnēzes ģimenē. Paaugstināts SASS risks tika novērots bērniem ar pozitīvu CD anamnēzi ģimenē, un šiem bērniem gan sistoliskais ($p = 0,030$), gan diastoliskais ($p = 0,009$) asinsspiediens bija nozīmīgi augstāks, salīdzinot ar bērniem, kuriem nebija pozitīvas 2. tipa CD anamnēzes ģimenē. Citus bioķīmiskos asins rādītājus 2. tipa CD pozitīva anamnēze ģimenē I grupas bērniem neietekmēja (3.11. tabula).

**Antropometrisko un bioķīmisko rādītāju (mediāna ar starpkvartīļu intervālu) salīdzinājums
I grupas bērniem ar un bez pozitīvas 2. tipa CD anamnēzes ģimenē**

Rādītājs	CD diabēta anamnēze ģimenē	
	Nav (n = 93)	Ir (n = 19)
Vidukļa apkārtmērs, cm	100,0 (93,0; 106,0)	113,0 (99,5; 119,5)
ĶMI, kg/m ²	29,7 (27,1; 33,3)	32,5 (29,8; 36,9)
SAS, mmHg	121,0 (116,0; 131,0)	128,0 (121,0; 142,5)
DAS, mmHg	76,0 (70,0; 80,0)	83,0 (76,0; 91,0)
Glikoze, mmol/l t.d.	5,1 (4,8; 5,3)	5,1 (4,9; 5,2)
Insulīns, mIU/l t.d.	18,1 (11,8; 25,1)	15,5 (10,2; 28,6)
HOMA-IR koeficients	4,0 (2,7; 5,6)	3,3 (2,3; 7,0)
Glikoze, mmol/l OGTT pēc 2 st.	6,3 (5,4; 6,8)	6,2 (5,0; 7,1)
Insulīns, mIU/l OGTT pēc 2 st.	89,6 (62,4; 133,8)	89,9 (57,5; 218,0)
ALAT, U/l	21,3 (16,0; 31,4)	27,6 (20,1; 43,0)
Urīnskābe, μmol/l	337,8 (283,8; 383,9)	349,7 (322,8; 427,3)
KH, mmol/l	3,9 (3,5; 4,6)	4,2 (3,6; 4,8)
ZBLH, mmol/l	2,5 (2,1; 3,1)	2,9 (2,2; 3,3)
ABLH, mmol/l	1,1 (1,0; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)
TG, mmol/l	1,1 (0,8; 1,5)	1,0 (0,7; 1,5)

n – bērnu skaits.

3.2.2. Aptaukošanās prenatālais riska faktors – dzimšanas svars

Pētījuma laikā bērniem, kas dzimuši ar svaru ≥ 4 kg, tika novērots statistiski nozīmīgi augstāks glikozes līmenis tukšā dūšā ($p = 0,020$) nekā bērniem, kas dzimuši ar svaru < 4 kg. Citas statistiski nozīmīgas atšķirības antropometriskajos vai citos bioķīmiskajos rādītājos starp bērniem, kas dzimuši ar svaru < 4 kg vai ≥ 4 kg, netika atrastas (3.12. tabula).

**Antropometrisko un bioķīmisko rādītāju (mediāna ar starpkvartīļu intervālu) salīdzinājums
bērniem ar dzimšanas svaru < 4 kg un ≥ 4 kg**

Rādītājs	Dzimšanas svars	
	< 4 kg (n = 73)	≥ 4 kg (n = 30)
Vidukļa apkārtmērs, cm	100,0 (93,0; 107,0)	101,0 (98,0; 107,2)
ĶMI, kg/m ²	29,8 (27,2; 32,7)	30,6 (28,9; 32,5)
SAS, mmHg	121,0 (115,0; 131,0)	121,0 (114,2; 129,5)
DAS, mmHg	76,0 (69,0; 80,0)	78,0 (73,5; 81,8)
Glikoze, mmol/l t.d.	5,0 (4,7; 5,3)	5,2 (5,0; 5,3)
Insulīns, mIU/l t.d.	17,4 (12,2; 25,3)	16,4 (9,0; 23,8)
HOMA-IR koeficients	4,0 (2,7; 5,7)	3,6 (2,1; 5,6)
Glikoze, mmol/l OGTT pēc 2 st.	6,2 (5,4; 6,7)	6,2 (5,1; 6,7)
Insulīns, mIU/l OGTT pēc 2 st.	90,5 (66,2; 133,8)	67,2 (41,2; 98,7)
ALAT, U/l	22,4 (15,7; 28,6)	21,3 (17,0; 30,9)
Urīnskābe, μmol/l	339,9 (287,8; 383,9)	322,8 (278,1; 353,0)

3.12. tabulas turpinājums

Rādītājs	Dzimšanas svars	
	< 4 kg (n = 73)	≥ 4 kg (n = 30)
KH, mmol/l	3,9 (3,5; 4,5)	3,7 (3,4; 4,5)
ZBLH, mmol/l	2,5 (2,1; 3,0)	2,5 (1,9; 3,0)
ABLH, mmol/l	1,2 (1,0; 1,3)	1,1 (1,1; 1,4)
TG, mmol/l	1,1 (0,8; 1,6)	0,9 (0,6; 1,3)

n – bērnu skaits.

3.2.3. Aptaukošanās prenatālais riska faktors – pārmērīgs svara pieaugums grūtniecības laikā mātei

Bērniem, kuru mātēm svara pieaugums grūtniecības laikā bija līdz 20 kg, tika novērots nozīmīgi augstāks urīnskābes līmenis asinīs nekā bērniem, kuru mātēm svara pieaugums bija ≥ 20 kg grūtniecības laikā ($p = 0,043$). Citas statistiski ticamas atšķirības antropometriskajos vai citos bioķīmiskajos rādītājos atkarībā no svara pieauguma grūtniecības laikā mātēm netika konstatētas (3.13. tabula).

3.13. tabula

I grupas bērnu, kuru mātēm svara pieaugums grūtniecības laikā bija < 20 kg un ≥ 20 kg, antropometrisko un bioķīmisko asins rādītāju (mediāna ar starpkvartīļu intervālu) salīdzinājums

Rādītājs	Mātes svara pieaugums grūtniecības laikā	
	< 20 kg (n = 43)	≥ 20 kg (n = 40)
Vidukļa apkārtmērs, cm	100,0 (91,5; 108,0)	101,5 (97,0; 107,2)
KMI, kg/m ²	29,1 (27,0; 32,5)	29,8 (28,0; 35,0)
SAS, mmHg	120,0 (112,0; 127,5)	121,0 (115,0; 132,0)
DAS, mmHg	75,0 (63,0; 81,0)	77,0 (72,0; 80,0)
Glikoze, mmol/l t.d.	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,9; 5,3)
Insulīns, mIU/l t.d.	18,4 (12,0; 25,4)	14,2 (9,8; 23,7)
HOMA-IR koeficients	4,1 (2,8; 5,8)	3,3 (2,2; 5,3)
Glikoze, mmol/l OGTT pēc 2 st.	5,9 (5,3; 6,5)	6,4 (5,5; 6,8)
Insulīns, mIU/l OGTT pēc 2 st.	85,2 (55,9; 132,2)	85,4 (51,9; 117,0)
ALAT, U/l	23,3 (16,0; 29,5)	20,2 (15,7; 33,3)
Urīnskābe, μmol/l	333,5 (288,8; 385,0)	308,0 (256,6; 339,9)
KH, mmol/l	3,9 (3,5; 4,4)	4,1 (3,4; 4,8)
ZBLH, mmol/l	2,5 (2,1; 2,9)	2,7 (2,0; 3,4)
ABLH, mmol/l	1,2 (1,0; 1,3)	1,1 (1,0; 1,3)
TG, mmol/l	1,1 (0,7; 1,5)	1,2 (0,7; 1,5)

n – bērnu skaits.

3.2.4. Aptaukošanās postnatālais risks – ekskluzīvas zīdīšanas ilgums

Analizējot atšķirības starp bērniem I grupā, kuriem ekskluzīva zīdīšana bija līdz 6 mēn. vecumam, kā arī 6 mēn. un ilgāk, statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas (3.14. tabula).

3.14. tabula

I grupas bērnu, kuri saņēmuši ekskluzīvo zīdīšanu līdz 6 mēn. vecumam un 6 mēn. un ilgāk, antropometrisko un bioķīmisko asins rādītāju (mediāna ar starpkvartīļu intervālu) salīdzinājums

Rādītājs	Ekskluzīvas zīdīšanas ilgums	
	< 6 mēn. (n = 46)	≥ 6 mēn. (n = 31)
Vidukļa apkārtmērs, cm	101,5 (93,8; 106,8)	100,0 (92,0; 108,0)
ĶMI, kg/m ²	29,4 (27,8; 32,0)	30,7 (25,6; 34,2)
SAS, mmHg	121,0 (115,0; 131,0)	120,0 (114,0; 128,0)
DAS, mmHg	75,0 (69,0; 80,0)	80,0 (68,0; 81,5)
Glikoze, mmol/l t.d.	5,0 (4,8; 5,2)	5,1 (4,9; 5,4)
Insulīns, mIU/l t.d.	18,4 (10,7; 23,8)	16,5 (11,7; 25,0)
HOMA-IR koeficients	4,0 (2,4; 5,2)	3,3 (2,6; 5,8)
Glikoze, mmol/l OGTT pēc 2 st.	6,3 (5,6; 6,7)	6,1 (5,2; 6,9)
Insulīns, mIU/l OGTT pēc 2 st.	90,1 (66,7; 135,0)	61,8 (52,1; 119,0)
ALAT, U/l	20,6 (15,2; 27,1)	22,5 (16,4; 35,3)
Urīnskābe, umol/l	341,1 (282,1; 388,5)	308,0 (286,0; 357,5)
KH, mmol/l	3,9 (3,4; 4,5)	4,0 (3,7; 4,7)
ZBLH, mmol/l	2,5 (1,9; 3,0)	2,5 (2,2; 3,0)
ABLH, mmol/l	1,2 (1,0; 1,3)	1,2 (1,0; 1,5)
TG, mmol/l	1,1 (0,7; 1,5)	0,9 (0,7; 1,6)

n – bērnu skaits.

3.2.5. Aptaukošanās postnatālais risks – vecāku aptaukošanās

I grupas bērniem, kuru vecākiem bija aptaukošanās, tika novērots nozīmīgi lielāks ĶMI ($p = 0,003$) un vidukļa apkārtmērs ($p < 0,001$), augstāki asinsspiediena rādītāji – SAS ($p = 0,002$) un DAS ($p = 0,002$), kā arī augstāks ALAT ($p = 0,018$) un urīnskābes ($p = 0,035$) līmenis asinīs, salīdzinot ar bērniem, kuru vecākiem bija normāls svars. Statistiski ticamas atšķirības citos bioķīmiskajos rādītājos netika atrastas (3.15. tabula).

**I grupas bērnu, kuru vecākiem bija normāls svars vai aptaukošanās,
antropometrisko un bioķīmisko asins rādītāju (mediāna ar starpkvartīļu intervālu)
salīdzinājums**

Rādītāji	Vecāku svars	
	Normāls svars (n = 25)	Aptaukošanās (n = 99)
Vidukļa apkārtmērs, cm	95,0 (91,0; 102,0)	104,0 (97,0; 114,0)
ĶMI, kg/m ²	27,7 (25,0; 31,4)	31,1 (28,6; 34,9)
SAS, mmHg	116,0 (112,0; 125,0)	126,0 (118,5; 135,5)
DAS, mmHg	73,0 (63,0; 78,0)	80,0 (73,0; 83,0)
Glikoze, mmol/l t.d.	5,0 (4,7; 5,2)	5,1 (4,9; 5,3)
Insulīns, mIU/l t.d.	17,4 (11,2; 22,2)	17,3 (11,6; 25,7)
HOMA-IR koeficients	4,1 (2,5; 4,6)	3,9 (2,7; 5,9)
Glikoze, mmol/l OGTT pēc 2 st.	6,0 (5,2; 6,5)	6,3 (5,6; 7,0)
Insulīns, mIU/l OGTT pēc 2 st.	65,7 (55,5; 98,9)	90,4 (62,6; 143,1)
ALAT, U/l	17,7 (14,8; 23,4)	24,0 (18,2; 36,6)
Urīnskābe, μmol/l	311,8 (285,4; 347,5)	344,0 (289,8; 393,2)
KH, mmol/l	3,8 (3,5; 4,4)	4,0 (3,5; 4,8)
ZBLH, mmol/l	2,5 (1,8; 3,0)	2,5 (2,2; 3,4)
ABLH, mmol/l	1,1 (1,0; 1,3)	1,1 (1,0; 1,3)
TG, mmol/l	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (0,8; 1,6)

n – bērnu skaits.

3.3. Antropometrisko parametru, asinsspiediena un bioķīmisko rādītāju salīdzinājums I pētījuma grupas bērniem atbilstoši viņu piederībai noteiktai HOMA-IR terciļu grupai

Bērni, kuriem HOMA-IR koeficients atbilda trešajai tercīlei, statistiski nozīmīgi bija garāki ($p = 0,008$), ar lielāku svaru ($p < 0,001$) un ĶMI ($p = 0,005$), kā arī vidukļa apkārtmēru ($p = 0,007$) (3.16. tabula). Vērtējot asinsspiediena rādītājus, statistiski nozīmīgu atšķirību nebija SAS ($p = 0,165$) parametros, bet bija DAS ($p = 0,032$) parametros, salīdzinot bērnus atbilstoši HOMA-IR terciļu grupām.

**Antropometrisko parametru, asinsspiediena un bioķīmisko asins rādītāju
(mediāna ar starpkvartīļu intervālu) salīdzinājums I grupas bērniem
atbilstoši viņu piederībai noteiktai HOMA-IR koeficienta terciļu grupai**

HOMA-IR koeficients	Pirmā tc. < 2,96 (n = 44)	Otrā tc. = 2,96–4,46 (n = 38)	Trešā tc. > 4,46 (n = 56)
Svars, kg	81,0 (63,0; 97,2)	82,0 (68,8; 92,0)	94,5 (82,8; 107,2)
Augums, m	1,6 (1,5; 1,7)	1,6 (1,6; 1,7)	1,7 (1,6; 1,8)
Vidukļa apkārtmērs, cm	98,5 (92,0; 108,5)	101,0 (92,2; 107,5)	104,0 (99,0; 118,0)
ĶMI, kg/m ²	29,4 (27,0; 32,9)	30,6 (27,0; 32,5)	32,2 (29,7; 35,6)
SAS, mmHg	121,0 (114,2; 131,2)	123,5 (116,0; 132,0)	127,0 (120,0; 135,2)
DAS, mmHg	75,5 (68,8; 83,0)	75,0 (71,2; 80,0)	80,0 (75,0; 86,2)
ALAT, U/l	18,7 (14,2; 26,6)	20,3 (15,1; 30,0)	26,6 (20,4; 40,2)

3.16. tabulas turpinājums

<i>HOMA-IR</i> koeficients	Pirmā tc. < 2,96 (n = 44)	Otrā tc. = 2,96–4,46 (n = 38)	Trešā tc. > 4,46 (n = 56)
Urīnskābe, $\mu\text{mol/l}$	322,0 (275,9; 343,6)	327,8 (281,9; 351,5)	366,7 (335,6; 431,1)
KH, mmol/l	3,9 (3,5; 4,5)	3,9 (3,5; 4,7)	3,9 (3,5; 4,7)
ABLH, mmol/l	1,2 (1,0; 1,5)	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)
ZBLH, mmol/l	2,6 (2,1; 3,2)	2,5 (2,2; 3,1)	2,5 (2,2; 3,2)
TG, mmol/l	1,0 (0,6; 1,2)	1,0 (0,8; 1,5)	1,4 (0,9; 1,7)

n – bērnu skaits; tc. – tercile.

HOMA-IR koeficienta terciļu grupās netika atrastas nozīmīgas kopējā holesterīna ($p = 0,890$), ABLH ($p = 0,229$) un ZBLH ($p = 0,976$) līmeņa atšķirības asinīs. Trešās terciles bērniem bija statistiski nozīmīgi augstāks lipīdu profila bioķīmiskais rādītājs – triglicerīdi ($p = 0,005$), kā arī ALAT ($p = 0,003$) un urīnskābes ($< 0,001$) līmenis asinīs.

HOMA-IR koeficients ir tieši atkarīgs no glikozes un insulīna līmeņa tukšā dūšā, kas atspoguļojas *HOMA-IR* koeficienta iedalījumā terciļu grupās. Šāda likumsakarība pastāvēja, arī izvērtējot insulīna līmeni, veicot OGTT divas stundas pēc glikozes šķīduma izdzeršanas, trešās terciles grupā insulīna līmenis bija 1,7 reizes augstāks, salīdzinot ar pirmās terciles grupu ($p < 0,001$) (3.17. tabula).

3.17. tabula

Glikozes un insulīna līmenis, veicot OGTT tukšā dūšā un pēc 2 st. bērniem atbilstoši viņu piederībai *HOMA-IR* koeficienta terciļu grupai

Rādītājs	<i>HOMA-IR</i> koeficients		
	Pirmā tc. < 2,96 (n = 44)	Otrā tc. = 2,96–4,46 (n = 38)	Trešā tc. > 4,46 (n = 56)
Glikoze, mmol/l t.d.	5,0 (4,7; 5,1)	4,9 (4,7; 5,2)	5,2 (5,0; 5,4)
Insulīns, mIU/l t.d.	9,7 (8,5; 11,6)	17,0 (15,4; 17,4)	25,9 (23,1; 30,9)
Glikoze, mmol/l OGTT pēc 2st.	5,8 (5,1; 6,5)	6,5 (5,8; 7,4)	6,4 (5,8; 7,1)
Insulīns, mIU/l OGTT pēc 2 st.	68,6 (38,5; 90,2)	98,9 (68,3; 132,0)	119,0 (84,4; 193,0)

n – bērnu skaits; tc. – tercile.

Izvērtējot *HOMA-IR* koeficientu I grupas bērniem ($n = 138$) atbilstīgi pubertātes pakāpei, novērota tendence, ka zemākas *HOMA-IR* koeficienta mediānas bija agrīnajās pubertātes pakāpēs – Tannera I pakāpes bērniem tā bija 3,6 (*IQR* 2,8; 5,2) un Tannera II pakāpes bērniem – 3,2 (*IQR* 2,5; 5,4). Visaugstākā *HOMA-IR* koeficienta mediāna bija 4,5 (*IQR* 3,0; 7,3) Tannera V pakāpes bērniem, bet Tannera III pakāpes bērniem – 4,2 (*IQR* 3,1; 5,5) un IV pakāpes bērniem – 3,8 (*IQR* 2,5; 5,6), taču statistiski nozīmīgas *HOMA-IR* koeficienta atšķirības pēc Tannera skalas bērniem netika atrastas ($p = 0,628$).

3.4. Aptaukošanās prenatalie un postnatālie riska faktori un *PNFI* rādītāji I pētījuma grupas bērniem

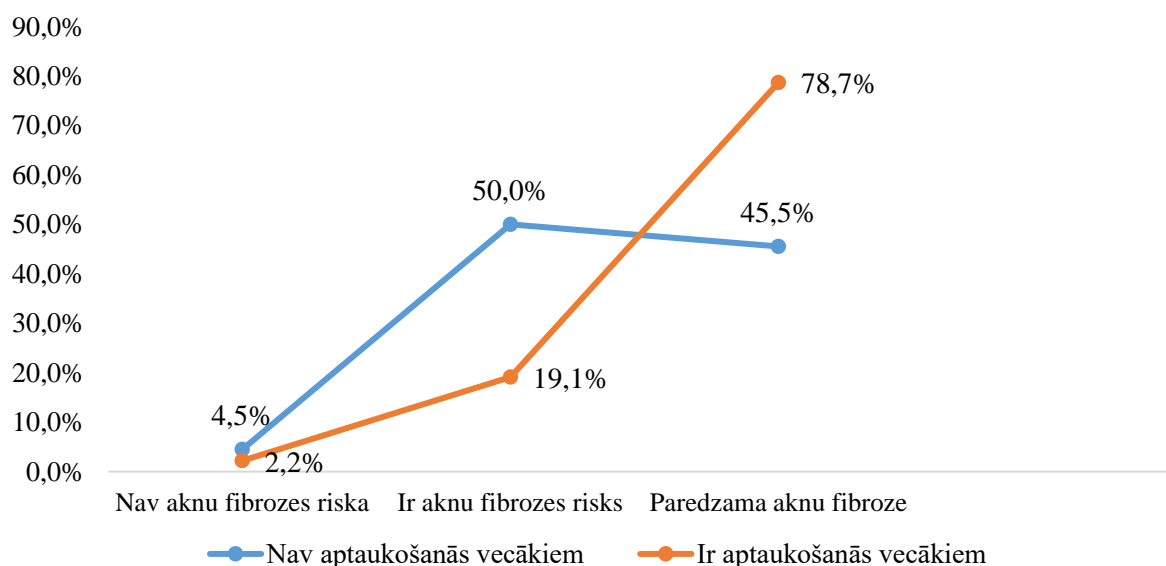
Paredzamās aknu fibrozes rādītāji vienādi augsti I pētījuma grupā bija gan bērniem ar pozitīvu 2. tipa CD anamnēzi ģimenē, gan arī bez CD anamnēzes ($p = 0,454$). *PNFI* mediāna bērniem ar pozitīvu 2. tipa CD anamnēzi ģimenē bija 9,9 (*IQR* 8,7; 10,0), bet bērniem, kuriem nav CD ģimenē, tā bija 9,7 (*IQR* 8,8; 9,9) ($p = 0,109$).

I grupas bērniem paredzamā aknu fibroze bija vienādi bieži noteikta arī bērniem, kas dzimuši ar < 4 kg svara, un tiem, kas dzimuši ar ≥ 4 kg ($p = 0,411$) svara. *PNFI* mediāna bērniem ar dzimšanas svaru < 4 kg bija 9,5 (*IQR* 8,6; 9,9), bet bērniem, kuriem dzimšanas svars bija ≥ 4 kg, tā bija 9,8 (*IQR* 9,4; 9,9) ($p = 0,545$).

Arī šis aptaukošanās prenatalais riska faktors – pārmērīgs svara pieaugums grūtniecības laikā mātēm – I grupas bērniem neietekmēja aknu fibrozes rādītājus ($p > 0,999$). Bērniem, kuru mātēm svara pieaugums grūtniecības laikā bija līdz 20 kg, *PNFI* mediāna bija 9,5 (*IQR* 8,7; 9,9), bet bērniem, kuru mātēm svara pieaugums grūtniecības laikā bija ≥ 20 kg, tā bija 9,8 (*IQR* 9,1; 9,9) ($p = 0,167$).

Aptaukošanās postnatālam riska faktoram – ekskluzīvas zīdīšanas ilgumam – I grupas bērniem netika novērota ietekme uz paredzamo aknu fibrozi ($p = 0,452$). *PNFI* mediāna bērniem, kuru ekskluzīvas zīdīšanas ilgums bija < 6 mēn., attiecīgi bija 9,7 (*IQR* 9,0; 9,9), bet bērniem, kuru zīdīšanas ilgums bija ≥ 6 mēn., tā bija 9,7 (*IQR* 8,4; 9,9) ($p = 0,833$).

Statistiski nozīmīga atšķirība paredzamas aknu fibrozes rādītājos ($p = 0,002$) tika novērota starp bērniem, kuru vecāki bija ar aptaukošanos un normālu svaru (3.7. attēls). Bērniem, kuru vecākiem bija aptaukošanās, *PNFI* mediāna bija 9,8 (*IQR* 9,3; 9,9), bet bērniem, kuru vecākiem bija normāls svars, *PNFI* mediāna bija 8,8 (*IQR* 7,4; 9,7).



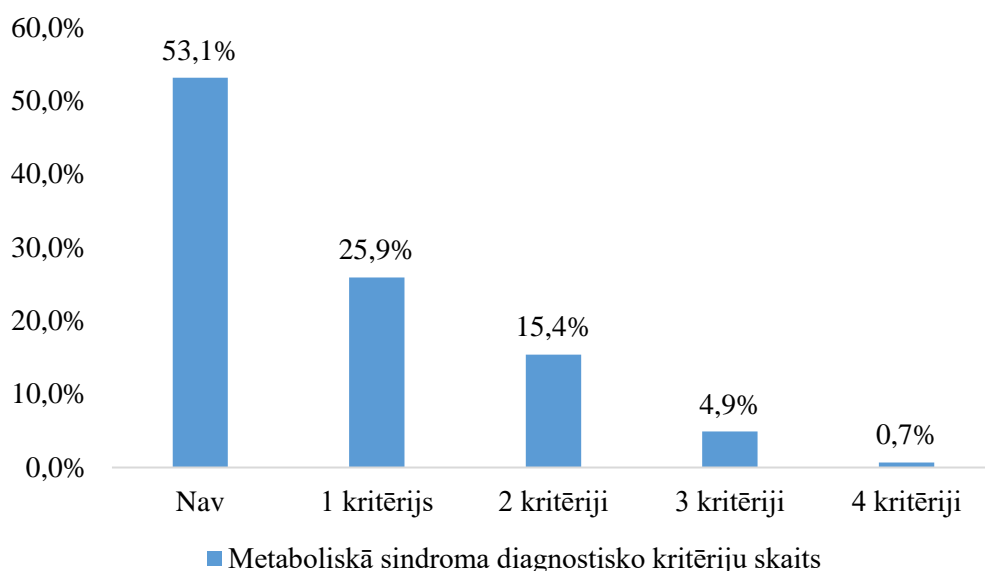
3.7. attēls. Vecāku aptaukošanās un *PNFI* rādītāji I pētījuma grupas bērniem

3.5. Metaboliskais sindroms

Pētot metaboliskā sindroma diagnostiskos kritērijus, tika konstatēts, ka kontroles grupā nebija neviena šāda diagnostiskā faktora. II pētījuma grupā MS diagnostiskie kritēriji netika atrasti 68,4 % (n = 26) bērnu, viens diagnostiskais kritērijs bija 28,9 % (n = 11) bērnu, bet divu kritēriju kopums bija konstatēts 2,6 % (n = 1) bērnu.

Ņemot vērā Starptautiskās diabēta federācijas (*IDF*) metaboliskā sindroma diagnozes noteikšanas kritērijus un vecumu ≥ 10 gadu, tālāk MS tika pētīts tikai I pētījuma grupas bērniem.

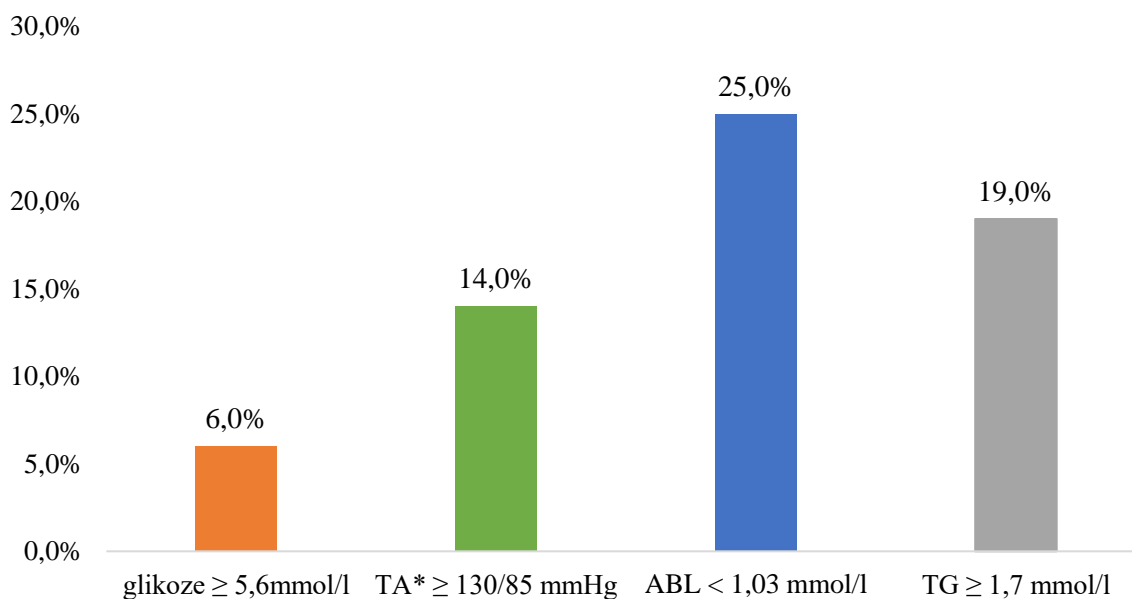
I grupā MS diagnostiskie kritēriji netika konstatēti 53,1 % (n = 76) bērnu, bet visus četrus MS kritērijus konstatēja tikai 0,7 % (n = 1) bērnu (3.8. attēls).



3.8. attēls. Metaboliskā sindroma diagnostisko kritēriju kopums I pētījuma grupas bērniem

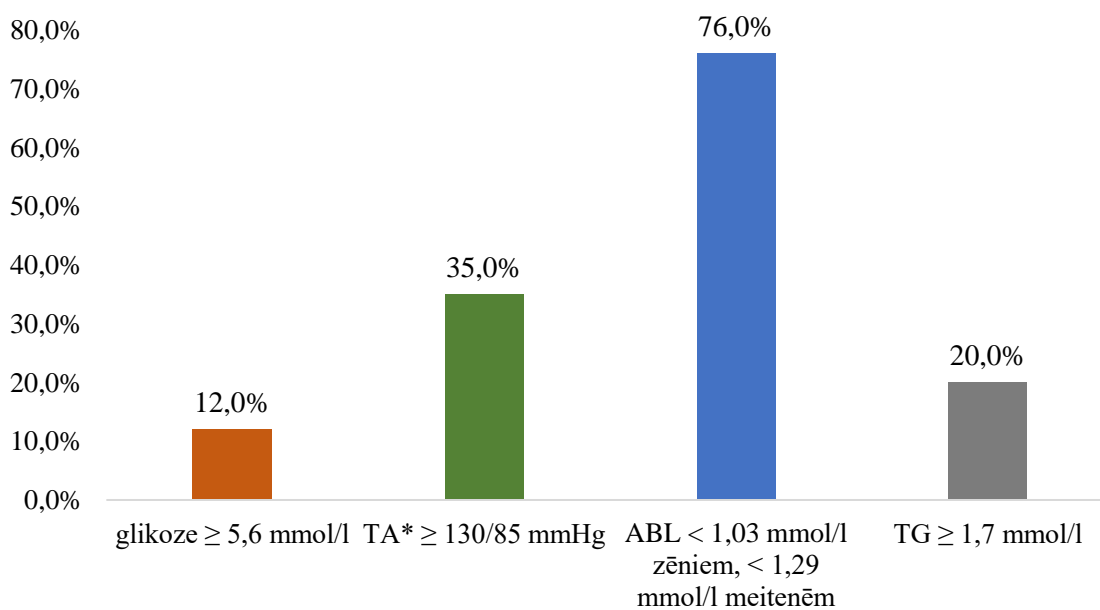
Metaboliskais sindroms atbilstoši izstrādātajiem *IDF* kritērijiem tika diagnosticēts 21,0 % (n = 30) bērnu I pētījuma grupā. MS diagnostiskos kritērijus izvērtējot atbilstoši vecumam, incidence bija augstāka bērniem no 16 gadu vecuma; šajā grupā MS tika diagnosticēts 38,5 % (n = 10) bērnu, bet vecuma grupā no 10 līdz 16 gadiem MS konstatēja 17,1 % (n = 20) bērnu.

Visbiežākais MS diagnostiskais kritērijs bija pazemināts ABLH – gan bērniem, kas jaunāki par 16 gadiem, gan arī 16 gadu veciem un vecākiem bērniem (3.9. un 3.10. attēls).



3.9. attēls. **Metaboliskā sindroma diagnostiskie kritēriji bērniem no 10 līdz 16 gadiem**

* TA – arteriālais asinsspiediens (latīņu val. *tensia arterialis*).



3.10. attēls. **Metaboliskā sindroma diagnostiskie kritēriji 16 gadu veciem un vecākiem bērniem**

* TA – arteriālais asinsspiediens (latīņu val. *tensia arterialis*).

Pētījuma laikā novērots, ka bērniem no 16 gadiem bija biežāk sastopams paaugstināts asinsspiediens $\geq 130/85$ mmHg un glikozes līmenis $\geq 5,6$ mmol/l, salīdzinot ar bērniem, kas jaunāki par 16 gadiem.

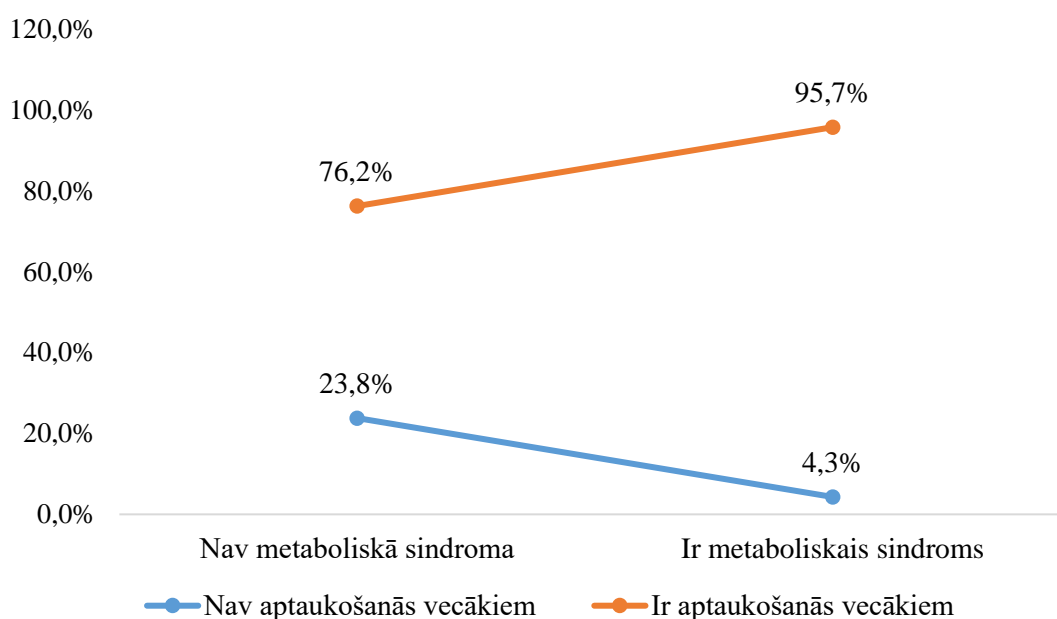
3.5.1. Aptaukošanās prenatalie un postnatālie riska faktori un metaboliskais sindroms

Pētot aptaukošanās riska faktoru nozīmi MS attīstībā I grupas bērniem, tika konstatēts, ka prenatalie riska faktori – pozitīva 2. tipa CD anamnēze ģimenē ($p = 0,519$), pārmērīgs svara pieaugums grūtniecības laikā mātei ($p = 0,625$) un bērna dzimšanas svars ($p = 0,145$) – statistiski nozīmīgi neietekmē MS izplatību starp šīs grupas bērniem.

Dzimšanas svara mediāna bērniem bez MS bija 3,6 kg (*IQR* 3,3; 4,1), bet bērniem ar MS – 3,3 kg (*IQR* 3,1; 3,7) ($p = 0,072$).

Postnatālais aptaukošanās riska faktors bērniem – ekskluzīvas zīdīšanas ilgums ($p > 0,999$) – tāpat kā visi iepriekš minētie aptaukošanās prenatalie riska faktori neietekmēja MS izplatību. Ekskluzīvas zīdīšanas ilguma mediāna bērniem bez MS bija 4,0 mēn. (*IQR* 2,0; 8,0) un bērniem ar MS – 6,0 mēn. (*IQR* 2,0; 6,0) ($p = 0,994$).

Vienīgais aptaukošanās riska faktors, kas ietekmēja MS izplatību I pētījuma grupas bērniem, bija vecāku aptaukošanās ($p = 0,036$) (3.11. attēls). Bērniem, kuru vecākiem bija normāls svars, MS tika diagnosticēts tikai 4,3 % ($n = 1$) gadījumu, bet pārējiem bērniem ar MS bija raksturīga vecāku aptaukošanās.



3.11. attēls. Aptaukošanās vecākiem un metaboliskais sindroms bērniem

3.5.2. Metaboliskā sindroma saistība ar dzimumnobriešanu

Nozīmīgas atšķirības MS izplatībā pastāvēja, novērtējot bērnu dzimumnobriešanas pakāpi ($p = 0,013$) (3.18. tabula).

Metaboliskā sindroma izplatība bērniem pēc Tannera skalas (I–V pakāpe)

Metaboliskais sindroms	I pakāpe (n* = 11)	II pakāpe (n = 31)	III pakāpe (n = 41)	IV pakāpe (n = 34)	V pakāpe (n = 26)
Nav (n = 113)	7,1 %	25,7 %	31,9 %	19,5 %	15,9 %
Ir (n = 30)	10 %	6,7 %	16,7 %	40,0 %	26,6 %

n – bērnu skaits.

Vairāk nekā pusei bērnu, pat 66,6 % (n = 20), MS tika diagnosticēts vēlīnajās pubertātes pakāpēs, t. i., IV un V Tannera pakāpē .

3.5.3. Antropometrisko, asinsspiediena, glikozes vielmaiņas, *PNFI* un citu bioķīmisko rādītāju novērtējums bērniem ar un bez metaboliskā sindroma

Bērniem ar MS bija statistiski nozīmīgi lielāks augums ($p < 0,001$) un svars ($p < 0,001$), kas tieši ietekmēja arī $\dot{K}MI$ ($p = 0,006$). $\dot{K}MI$ un statistiski nozīmīgi lielāks vidukļa apkārtmērs ($p = 0,003$) bērniem ar MS apstiprināja centrālās aptaukošanās tendenci. Arī SASS riska faktori – sistoliskais ($p < 0,001$) un diastoliskais asinsspiediens ($p < 0,001$) – statistiski nozīmīgi augstāki bija bērniem ar MS nekā bērniem bez MS (3.19. tabula).

Antropometriskie rādītāji, asinsspiediens un bioķīmiskie rādītāji bērniem ar vai bez metaboliskā sindroma

Rādītājs	Nav MS (n = 113)	Ir MS (n = 30)
Augums, m	1,6 (1,6; 1,7)	1,8 (1,7; 1,8)
Svars, kg	83,0 (69,0; 96,8)	99,0 (89,0; 125,0)
$\dot{K}MI$, kg/m ²	30,1 (27,3; 33,4)	32,8 (30,4; 38,3)
Vidukļa apkārtmērs, cm	100,0 (93,0; 108,0)	107,5 (99,2; 117,5)
SAS, mmHg	121,0 (115,0; 130,8)	132,0 (123,0; 140,0)
DAS, mmHg	75,5 (70,0; 80,0)	87,0 (80,0; 92,0)
Glikoze, mmol/l t.d.	5,0 (4,8; 5,3) (n = 112)	5,2 (4,9; 5,4) (n = 30)
Insulīns, mIU/l t.d.	16,7 (11,2; 24,1) (n = 110)	20,6 (16,4; 25,7) (n = 29)
Glikoze, mmol/l OGTT pēc 2 st.	6,3 (5,5; 7,0) (n = 99)	6,2 (5,6; 7,0) (n = 27)
Insulīns, mIU/l OGTT pēc 2 st.	85,0 (57,5; 115,5) (n = 88)	124,5 (89,5; 187,8) (n = 26)
<i>HOMA-IR</i> koeficients	3,6 (2,5; 5,4) (n = 109)	5,0 (3,4; 6,0) (n = 29)
HbA1c, %	5,5 (5,2; 5,7) (n = 104)	5,4 (5,3; 5,6) (n = 30)
ALAT, U/l	21,7 (15,2; 31,4) (n = 107)	26,3 (20,3; 36,4) (n = 29)
Kopējais holesterīns, mmol/l	3,9 (3,5; 4,5) (n = 107)	4,5 (3,8; 5,1) (n = 30)

Rādītājs	Nav MS (n = 113)	Ir MS (n = 30)
ABLH, mmol/l	1,2 (1,1; 1,3) (n = 102)	0,9 (0,8; 1,0) (n = 29)
ZBLH, mmol/l	2,5 (2,1; 3,0) (n = 103)	2,9 (2,5; 3,5) (n = 29)
TG, mmol/l	1,0 (0,7; 1,4) (n = 100)	2,0 (1,5; 2,2) (n = 29)

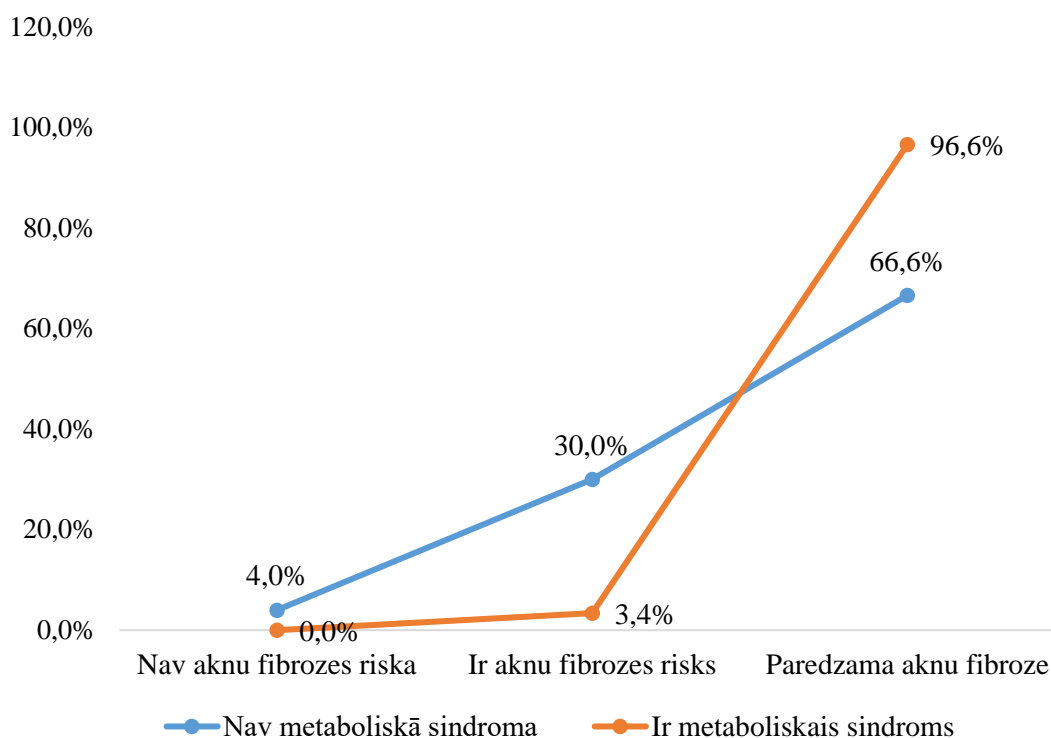
n – kopējais analizēto gadījumu skaits.

Bērniem bez MS un ar MS netika konstatētas glikozes līmeņa atšķirības tukšā dūšā ($p = 0,093$) un veicot OGTT pēc divām stundām ($p = 0,894$). Taču bērniem ar MS bija statistiski nozīmīgi augstāks insulīna līmenis gan tukšā dūšā ($p = 0,041$), gan veicot OGTT pēc divām stundām ($p = 0,005$).

Aprēķinot insulīna rezistences koeficientu *HOMA-IR*, ko tieši ietekmēja glikozes un insulīna līmenis asinīs tukšā dūšā, insulīna rezistence vairāk bija raksturīga bērniem ar MS ($p = 0,039$). Arī ALAT līmenis bērniem ar MS bija nozīmīgi augstāks nekā bērniem bez MS ($p = 0,002$).

Arī citi SASS riska faktori, lipīdu vielmaiņas rādītāji – gan kopējā holesterīna ($p = 0,011$), gan ZBLH ($0,005$), gan arī TG ($p < 0,001$) līmenis asinīs – bija nozīmīgi augstāki bērniem ar MS, salīdzot ar bērniem bez MS. Savukārt ABLH līmenis bērniem ar MS bija statistiski nozīmīgi zemāks ($p < 0,001$).

Bērniem ar MS nozīmīgi augstāks bija pediatrikais *NAFLD* fibrozes indekss, attiecīgi *PNFI* mediāna bija 9,9 (*IQR* 9,8; 10,0), bet bērniem bez MS *PNFI* mediāna bija 9,5 (*IQR* 8,3; 9,9) ($p < 0,001$). Gandrīz visiem bērniem – 93,3 % – ar MS bija paredzama aknu fibroze. Daudz zemāki paredzamās aknu fibrozes rādītāji – tikai 66,0 % – bija bērniem bez MS ($p = 0,003$) (3.12. attēls).



3.12. attēls. Metaboliskais sindroms un PNF1 bērniem

3.5.4. Metaboliskā sindroma varbūtība bērniem ar aptaukošanos

Ievietojot loģistiskās regresijas modelī vairākus parametrus, konstatēts, ka vecums, KMI, SAS, vidukļa apkārtmērs, ALAT, insulīna līmenis, veicot OGTT pēc divām stundām, un tēva aptaukošanās palielināja varbūtību, ka bērniem būs metaboliskais sindroms.

Pieaugot KMI, MS varbūtība palielinājās 1,12 reizes, bet tēva aptaukošanās šādu varbūtību palielināja pat 11,13 reizes, salīdzinot ar bērniem, kuru vecākiem bija normāls svars (3.20. tabula). Metaboliskā sindroma varbūtību bērniem nepalielināja tādi aptaukošanās prenatalie riska faktori kā liels dzimšanas svars un pozitīva 2. tipa CD anamnēze ģimenē.

3.20. tabula

Metaboliskā sindroma varbūtība I pētījuma grupas bērniem

Rādītājs	b*	OR**	z vērtība	p vērtība
Zēni (Reference: meitenes)	0,49	1,64	1,183	0,273
Vecums (Solis: 1 gads)	0,32	1,38	3,25	0,001
KMI, kg/m ² (Solis: 1 vienība)	0,11	1,12	3,007	0,003
Vidukļa apkārtmērs, cm (Solis: 1 cm)	0,05	1,05	3,248	0,001
SAS, mmHg (Solis: 1 mmHg)	0,05	1,05	3,4	0,001
HOMA-IR koeficients (Reference: pirmā tercile)	0,17	1,19	0,527	0,275

3.20. tabulas turpinājums

Rādītājs	b*	OR**	z vērtība	p vērtība
ALAT (Solis: 1 vienība)	0,02	1,02	2,213	0,027
Insulīns OGTT pēc 2 st. (Solis: 1 vienība)	0,01	1,01	2,138	0,032
Dzimšanas svars ≥ 4 kg (Reference: dzimšanas svars < 4 kg)	-1,11	0,33	-1,399	0,162
Ir pozitīva 2. tipa CD anamnēze ģimenē (Reference: nav 2. tipa CD ģimenē)	-0,78	0,46	-0,987	0,324
Aptaukošanās ģimenē: (Reference: normāls svars vecākiem)				
Abiem vecākiem	1,79	5,99	1,659	0,097
Tikai tēvam	2,41	11,13	2,122	0,034
Tikai mātei	1,79	5,99	1,603	0,109

* b – regresijas koeficients; ** OR – izredžu attiecība.

4. Diskusija

Veiktā pētījuma hipotēze par metaboliskā sindroma attīstību un tā saistību ar bērna svaru pētījuma gaitā apstiprinājās. Novērots, ka, pieaugot ķermeņa masas indeksam, palielinās arī metaboliskā sindroma varbūtība. Tas norāda, ka jebkurš bērns un pusaudzis ar nozīmīgu lieko svaru jāvērtē kā augsta riska pacients ar aptaukošanās komplikācijām. Pētījuma laikā arī novērots, ka vairāk metabolisko sindromu diagnosticē bērniem vēlīnajās pubertātes pakāpēs, kas atbilst darbā izvirzītajai hipotēzei par dzimumnobriešanas procesa saistību ar metabolisko sindromu. Šie abi jautājumi jau iepriekš tika plaši pētnieku pētīti un analizēti, taču pētījumā iegūtais rezultāts norāda uz galveno valsts mērķi aptaukošanās izplatības apkarošanā bērnu populācijā – tā ir aptaukošanās profilakse un agrīna liekā svara korekcija vēl pirms nopietnu komplikāciju rašanās.

Hipotēze par aptaukošanās prenatalu un postnatālu riska faktoru ietekmi uz metaboliskā sindroma varbūtību apstiprinājās tikai daļēji. Pozitīva 2. tipa CD anamnēze ģimenē un bērna dzimšanas svars metaboliskā sindroma attīstības varbūtību nepalielināja. Tikai aptaukošanās postnatālais riska faktors – vecāku (it īpaši tēva) aptaukošanās – palielināja metaboliskā sindroma varbūtību bērniem. Atklātais fakts par tēva aptaukošanās ietekmi uz metaboliskā sindroma attīstību paver jaunus pētniecības virzienus gan par metabolisko komplikāciju pārmantošanās mehānismu, gan par iespējamo atšķirīgo vecāku lomu hronisko komplikāciju rašanās sakarā, gan arī par vides faktoriem un tēva paradumu ietekmi uz bērna svaru un komplikāciju risku.

Metaboliskā sindroma izplatība un diagnostiskie kritēriji bērnu populācijā

Pēdējos gados ir uzkrāti būtiski dati par sirds un asinsvadu sistēmas slimību un metaboliskā sindroma riska faktoriem bērniem aptaukošanās gadījumā. Taču joprojām MS definīcija bērniem un pusaudžiem ir neskaidra, jo nav zelta standarta diagnostikas kritērijiem bērnu populācijai (Al-Hamad et al., 2017). Lielākajā daļā pētījumu ir analizēts lipīdu līmenis asinīs (KH, ABLH, ZBLH, TG), asinsspiediens (SAS un DAS) un glikozes vielmaiņas rādītāji (glikozes līmenis tukšā dūšā, retāk glikētais hemoglobīns). Lai gan pētījumos ir novērots, ka metaboliskais sindroms vairāk ir izplatīts bērniem ar smagu, nevis vieglu aptaukošanos, tikai daži pētījumi bijuši veltīti tam, lai noskaidrotu, vai smaga aptaukošanās rada paaugstinātu metaboliskā sindroma risku salīdzinājumā ar vieglu aptaukošanos (Calcaterra et al., 2008; Skinner et al., 2015; Tavares Giannini et al., 2014). Tāpat noskaidrots, ka MS izplatība ir ievērojami augstāka valstīs ar augstu ienākumu līmeni, jo pieaug bērnu skaits ar aptaukošanos (Agudelo et al., 2014; Friend et al., 2013; Swinburn et al., 2019). *Bitew* un līdzautoru veiktajā metaanalīzē ir atklāts, ka MS izplatība bērnu populācijā ir svārstīga un atkarīga no izvēlētajiem

MS diagnostiskajiem kritērijiem. Vērtējot MS pēc *IDF* un *NCEP* diagnostiskajiem kritērijiem, tas tika noteikts attiecīgi 25,25 % un 24,47 % bērnu. Lietojot *Ferranti* un līdzautoru un *Weiss* un līdzautoru darba grupu MS diagnostiskos kritērijus, ir konstatēts, ka izplatība bērnu vidū ir daudz augstāka, attiecīgi 39,41 % un 33,36 % (Bitew et al., 2021). *Smetanina* un kolēģu veiktajā pētījumā ir atklāts, ka bērniem ar lieko svaru Lietuvā MS ir 21,3 % bērnu, vērtējot pēc *IDF* izstrādātiem diagnostiskiem kritērijiem, un 6,9 % bērnu ir konstatēta tukšās dūšas hiperglikēmija (*Smetanina et al.*, 2021). Jāatzīmē, ka bioķīmisko asins rādītāju vērtību definīcijas dažādos pētījumos ievērojami atšķiras, un vismaz viena MS kritērija sastopamība bērniem ar smagu aptaukošanos svārstījās no 67 līdz 86 % gadījumu (*Bendor et al.*, 2020). *Bitew* un līdzautoru veiktajā metaanalīzē visbiežākais MS diagnostiskais kritērijs bērniem bija paaugstināts asinsspiediens – 27,50 % gadījumu, zems ABLH līmenis – 23,41 %, paaugstināts TG līmenis – 19,05 %. Paaugstināts glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā atklāts tikai nelielam bērnu skaitam, pēc *NCEP* kritērijiem, tie bija 7,16 % bērnu, bet, pēc *PVO* kritērijiem, 1,63 % (*Bitew et al.*, 2021).

Veiktā pētījuma dati sakrīt ar literatūras datiem attiecībā uz MS izplatību bērniem ar aptaukošanos. Vērtējot MS pēc *IDF* izstrādātajiem diagnostiskajiem kritērijiem, MS bija konstatēts 21 % desmit gadu vecu un vecāku bērnu ar aptaukošanos grupā. Kaut viens MS diagnostiskais kritērijs desmit gadu vecu un vecāku bērnu grupā ar aptaukošanos bija konstatēts 46,9 % bērnu un bērnu grupā līdz desmit gadu vecumam 31,5 % bērnu. Visbiežākais MS diagnostiskais kritērijs bija pazemināts ABLH līmenis asinīs – kopumā 32,6 % bērnu ar aptaukošanos līdz desmit gadu vecumam. No 16 gadu vecuma pazemināts ABLH līmenis asinīs bija 76 % bērnu, taču bērnu grupā no 10 līdz 16 gadiem – 25 % bērnu. Otrs biežākais diagnostiskais kritērijs bija paaugstināts asinsspiediens – kopumā 17,5 % bērnu desmit gadu vecu un vecāku bērnu grupā, kur no 16 gadu vecuma paaugstināts asinsspiediens bija 35 % bērnu, taču bērnu grupā no 10 līdz 16 gadiem – 14 % bērnu. Paaugstināts glikozes līmenis $\geq 5,6$ mmol/l bija konstatēts kopumā 7 % desmit gadu vecu un vecāku bērnu ar aptaukošanos grupā, kas sakrīt ar *Bitew* un līdzautoru metaanalīzes datiem attiecībā uz MS diagnostisko kritēriju sastopamību.

Metaboliskā sindroma riska faktori bērniem un pusaudžiem

Vairākos pētījumos ir mēģināts noskaidrot un apzināt metaboliskā sindroma riska faktorus. Dati liecina, ka MS risks ir saistīts ar ĶMI , vidukļa apkārtmēru un insulīna līmeni tukšā dūšā. Publicētais *Jung* un līdzautoru pētījums atklāja, ka ĶMI ir vislabākais prognostiskais faktors, lai identificētu metabolisko sindromu un tā diagnostiskos kritērijus (*Jung et al.*, 2010). Arī *Smetanina* un līdzautoru veiktais pētījums pierāda tiešo ĶMI ietekmi uz

MS izplatību bērnu populācijā. MS tika konstatēts 10,7 % bērnu ar virssvaru; 22,8 % – ar aptaukošanos; 25,9 % – ar smagu aptaukošanās pakāpi (Smetanina et al., 2021).

Vairākos pētījumos ir pierādīta arī ģenētiskā nosliece uz sindroma attīstību un noteiktas etniskās grupas, kas ir pakļautas paaugstinātam MS riskam. Veiktie pētījumi apstiprina arī intrauterīnās vides nozīmi (Hadjiyannakis, 2005).

Dzimšanas svars – gan pārlietu mazs, gan pārlietu liels gestācijas vecumam – ir saistīts ar vielmāiņas komplikācijām dzīves laikā. Lielā dzimšanas svara ilgtermiņa sekas attiecībā uz MS ir pētītas tikai dažos pētījumos. Tiek uzskatīts, ka agrīna aptaukošanās un MS risks ir tieši saistīts ar lielu dzimšanas svaru (Hong et al., 2021). Bērniem, kuriem dzimšanas brīdī bija liels svars, MS risks bija divas reizes lielāks (HR 2,19; 95 % TI: 1,25–3,82). Paaugstināts MS attīstības risks bija ne tikai bērniem ar lielu dzimšanas svaru, bet arī bērniem, kuri intrauterīnā vidē bija pakļauti mātes diabēta vai aptaukošanās ietekmei (Boney et al., 2005; Romero-Velarde et al., 2016).

Pētījumā Itālijā, kas veikts lielai bērnu grupai ar aptaukošanos, ziņots, ka augsta vidukļa un gurnu attiecība, pozitīva 2. tipa CD ģimenes anamnēze un *acanthosis nigricans* ir saistīti ar augstu risku saslimt ar metabolisko sindromu un prediabētu. Ir pierādīts, ka katrs trešais pētītais klīniskais marķieris ir saistīts ar paaugstinātu metaboliskā sindroma un prediabēta / diabēta risku. Turklāt katru no šiem marķieriem ir vienkārši iegūt pirmās klīniskās pārbaudes laikā (Santoro et al., 2013). *Guerrero-Romero* un līdzautoru veiktā pētījumā atklāts, ka bērniem ar pozitīvu CD anamnēzi ģimenē un pārlietu mazu vai lielu dzimšanas svaru ir liels metaboliskā sindroma risks. MS risks īpaši palielinās bērniem ar pozitīvu CD anamnēzi no mātes, bet ne no tēva puses (Guerrero-Romero et al., 2010). Arī citos pētījumos atklāts, ka MS izplatība ir ievērojami augstāka bērniem, kuru ģimenes locekļiem ir diabēts, hipertensija, koronāra sirds slimība vai dislipidēmija. Tas liecina ne tikai par ģenētisko faktoru ietekmi, bet var norādīt uz līdzīgiem vides apstākļiem, uztura paradumiem, sociāli ekonomisko ģimenes stāvokli un mazkustīgu dzīvesveidu (Sangun et al., 2011). Meksikas izcelsmes amerikāņiem 2. tipa CD vecāku anamnēzē bija visprecīzākais prognostiskais metaboliskā sindroma attīstības riska faktors (Hadjiyannakis, 2005).

Pētījumos ziņots par iespējamo zīdīšanas labvēlīgo ietekmi un aizsargājošo efektu pret atsevišķiem metaboliskā sindroma komponentiem bērniem un pusaudžiem, taču nav zināms, vai pastāv saistība starp zīdīšanu un metabolisko sindromu kopumā. *Wisnieski* un līdzautoru pārskats parādīja ierobežotu daudzumu augstas kvalitātes pētījumu par saistību starp zīdīšanu un metaboliskā sindroma attīstību bērniem un pusaudžiem. Šajā pārskatā sniegtie pierādījumi liecina, ka zīdīšana var aizsargāt pret MS, taču ir nepieciešami turpmāki pētījumi. Plānojot pētījumus par zīdīšanu un MS, nepieciešams precizēt zīdīšanas ilgumu, grūtniecības un

dzemdību norisi, mātes slimības un svara statusu; tas ļautu mērķtiecīgāk analizēt faktorus, kas, iespējams, ietekmē zīdīšanu un tās nozīmi MS attīstībā (Wisnieski et al., 2018).

Ornellas un līdzautoru literatūras apskats norāda, ka tēva aptaukošanās izraisa insulīna rezistenci / 2. tipa CD un paaugstinātu kortizola līmeni nabassaites asinīs jaundzimušajam, kas ietekmē sirds un asinsvadu sistēmas slimību riska faktorus. Pastāv arī saistība starp vecāku aptaukošanos un aptaukošanās izplatības risku viņu meitām (*Ornellas et al.*, 2010). Vecāku aptaukošanās ir liekā svara riska faktors ne tikai viņu pēcnācējiem, bet arī insulīna rezistencei, kas sāk attīstīties jau pirmspubertātes periodā. Ja vecāki ir aptaukojušies, turklāt viņiem konstatēta hipertensija, tad viņu bērniem ir lielāka insulīna rezistence, augstāks asinsspiediens, holesterīna un triglicerīdu līmenis serumā nekā kontroles grupas subjektiem (*Hadjiynnakis*, 2005).

Tikai dažos pētījumos ir pārbaudīta saistība starp mātes svaru pirms grūtniecības vai pārmērīgu svara pieaugumu grūtniecības laikā ar pēcnācēju sirds un asinsvadu sistēmas slimību un metaboliskā sindroma riska faktoriem. Lielākoties tas attiecas uz KMI un asinsspiedienu. Ir konstatēts, ka mātes svars pirms grūtniecības ir konsekvētāk saistīts ar pēcnācēju aptaukošanos un sirds un asinsvadu sistēmas slimību riska faktoriem nekā pārmērīgs svara pieaugums grūtniecības laikā. Šis atklājums atbalsta iniciatīvas, kuru mērķis ir saglabāt veselīgu svaru sievietēm reproduktīvā vecumā, kā arī grūtniecības laiks var būt iespēja mainīt mātes uztura un fizisko aktivitāšu paradumus. Turklāt pārmērīga svara pieauguma ierobežošana grūtniecības laikā var palīdzēt pārraut aptaukošanās ciklu starp paaudzēm, tomēr mazāka svara pieauguma priekšrocības ir jāsalīdzina ar iespējamiem riskiem (piemēram, pēcnācēju augšanas aizturi, ja mātes svara dinamika grūtniecības laikā nav pietiekama). Ir nepieciešama turpmāka šo bērnu ilgtermiņa novērošana, lai novērtētu mātes pārmērīga svara pieauguma ietekmi uz bērna kardiometabolisko risku pusaudža un pieaugušā vecumā (*Fraser et al.*, 2010; *Gaillard et al.*, 2016; *Hrolfsdottir et al.*, 2015; *Tam et al.*, 2018).

Pētījuma rezultāti parāda, ka MS risks pieaug līdz ar KMI palielinājumu. MS attīstības risks bija saistīts arī ar bioķīmiskiem rādītājiem – ALAT līmeni asinīs un insulīna līmeni, veicot OGTT pēc divām stundām. Tas var liecināt par pastiprinātu glikozes izdali no aknām, ko ietekmē paaugstināts ALAT līmenis asinīs, un uz pārmērīgu insulīna izdali aizkuņģa dziedzerī. Šis izmaiņas ir patoģenētiskais mehānisms agrīnai insulīna rezistencei, SASS un 2. tipa CD attīstībai. Nozīmīgi metaboliskā sindroma risku bērniem ar aptaukošanos no desmit gadu vecuma palielināja vecāku aptaukošanās. Šie pētījuma rezultāti apstiprina jau iepriekš minēto pētījumu rezultātus un ļauj izdalīt augsta riska bērnu un pusaudžu grupu, kam nākotnē pastāv augsts SASS un 2. tipa CD attīstības risks. Bērnu vecumā aptaukošanās ārstēšanas taktikai jābūt

personalizētai, ņemot vērā augšanas un nobriešanas procesu. Un primārais ārstēšanas mērķis bērniem un pusaudžiem būtu normalizēt enerģijas uzņemšanas un patēriņa līdzsvaru.

Svara problēmu apzināšana un risināšana bērniem primārās veselības aprūpes speciālistu un vecāku vidū

Atbilstoši izstrādātajiem iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem pētījumā tika iekļauti 198 bērni. Iekļaujot bērnus pētījumā, KMI procentiļu līknēs atbilstoši bērna vecumam un dzimumam netika vērtēts uzreiz. Vēlāk, pētījuma gaitā aprēķinot un izvērtējot bērnu KMI procentiļu līknēs, iezīmējās satraucoša tendence – 91,4 % iekļauto bērnu tika konstatēta aptaukošanās, taču nevienam bērnam pētījuma gaitā netika konstatēts virssvars un 8,6 % bērnu bija normāls svars. Iespējams, tas liecina, ka bērni un pusaudži pie bērnu endokrinologa tiek nosūtīti tikai tad, kad aptaukošanās pakāpe jau ir nozīmīga un attīstījušās aptaukošanās komplikācijas, kas prasa rūpīgu izmeklēšanu, novērošanu un ārstēšanas uzsākšanu. Taču daudz svarīgāk būtu laikus, vēl pirms aptaukošanās komplikāciju rašanās bērniem pamanīt lieko svaru vai strauju svara dinamiku. Šeit būtu nozīmīgi divi faktori – primārās aprūpes speciālistu un vecāku laikus reaģēšana uz bērna svara problēmām, kā arī novirzīšana uz svara korekcijas programmu, lai uzsāktu dzīvesveida izmaiņas.

Pētījumos pierādīts, ka primārās aprūpes speciālisti laikus nenovērtē un nerisina bērnu svara problēmas. Vairākos pētījumos intervētie ārsti ir identificējuši bērnu aptaukošanos kā arvien svarīgāku problēmu ar iespējamu ilgtermiņa ietekmi uz veselību. Tomēr lielākā daļa to neuzskatīja par medicīnisku problēmu vai neuzskatīja tās pārvaldību par ģimenes ārsta prakses pienākumu (O'Donnell et al., 2017). Pētījumos atklājās, ka tikai 25,7 % ārstu ir ziņojuši par liekā svara vai neatbilstoša svara pieauguma problēmu vecākiem. Lai gan 70,6 % ārstu ziņoja, ka runājuši par ēšanas un fizisko aktivitāšu paradumiem ar vecākiem, kuru bērniem ir virssvars vai aptaukošanās, tikai 19,4 % norādīja, ka devuši šiem vecākiem nepieciešamus padomus, lai mainītu ēšanas paradumus un veicinātu fizisko aktivitāti. Mazāk nekā puse (41,7 %) ārstu ziņoja, ka ir noteikuši vecāku gatavību veikt nelielas izmaiņas savam bērnam ar lieko svaru vai aptaukošanos (Holt et al., 2011).

Pētījumos par vecāku uztveri attiecībā uz bērna svaru tika pierādīts, ka vecāki apzināti vai neapzināti noliedz bērna svara problēmas. Katrā ziņā vecāki biežāk objektīvi uztvēra bērna nepietiekamo svaru nekā aptaukošanos. Pētījumu laikā noskaidrots, ka vecāki nenovērtē bērna lieko svaru tad, ja “viņš ir aktīvs un bērnam ir laba apetīte”. Tas, iespējams, liecina, ka lielākā daļa vecāku neuztver bērna virssvaru vai aptaukošanos kā nopietnu veselības problēmu, kas var izraisīt komplikācijas un hroniskas slimības nākotnē (He et al., 2007). Autors *Rietmeijer-Mentink* ar līdzautoriem sistemātiskajā pārskatā mēģināja noteikt neatbilstību starp vecāku

uztveri un bērnu faktisko svaru. No 35 tūkstošiem pētījumā iekļauto bērnu 32,9 % bija liekais svars, taču tikai 37 % vecāku pareizi uztvēra bērna liekā svara problēmu. Šis sistemātiskais pārskats norāda, ka liela daļa vecāku neatpazīst bērna svara problēmu, un īpaši tas attiecas uz 2–6 gadus vecu bērnu vecākiem. Apakšgrupu analīze atklāja, ka pat 86 % 2–6 gadus vecu bērnu vecāku noliedz bērna lieko svaru (Rietmeijer-Mentink et al, 2013).

Klīniskajā praksē bērna svara kategoriju nosaka, izvērtējot KMI procentiņu līknēs atbilstoši bērna dzimumam un vecumam. Lieko svaru bērniem iedala divās kategorijās – kā virssvaru un aptaukošanos. Tas ir atšķirīgi no pieaugušajiem, kuriem aptaukošanos iedala trijās smaguma pakāpēs, kur, piemēram, trešā KMI grupa $> 40 \text{ kg/m}^2$ vērtējama kā smaga aptaukošanās pakāpe. Bērniem aptaukošanās pakāpes ikdienas praksē nenosaka, taču vairāki pētnieki mēģina noteikt atsevišķu bērnu grupu ar nozīmīgu KMI , kuriem būtu īpaši augsts hronisku slimību un aptaukošanās komplikāciju risks.

Zinātniskajā literatūrā atrodamas ļoti atšķirīgas smagas aptaukošanās pakāpes noteikšanas stratēģijas bērniem, un bieži vien tās ir sarežģīti izmantot klīniskajā praksē (CDC, 2020; Jung et al., 2010). Lai noteiktu smagas aptaukošanās pakāpi bērniem, pašlaik lieto KMI robežvērtību, kas ir > 120 % no 95. procentiles, kas iegūta no Slimību profilakses un kontroles centra augšanas līknēm. Tas ļauj individuāli izvērtēt katra bērna KMI statusu. Ir arī dati no pētījumiem, kas liecina, ka šī smagas aptaukošanās noteikšanas stratēģija palīdz identificēt bērnus ar augstu metaboliskā sindroma risku. Tomēr kopš šīs stratēģijas izveides 2013. gadā šīs robežvērtības ir izmantotas tikai pusē publicēto pētījumu. Parasti tiek izmantotas daudzas citas smagas aptaukošanās noteikšanas metodes, piemēram, izmantojot absolūtās KMI robežvērtības, $z\text{-KMI}$ un ≥ 99 . procentiles noteikšanu (Bendor et al., 2020; CDC, 2020; Jung et al., 2010).

Izraēlas pētnieku veiktajā pētījumā par bērnu aptaukošanās smaguma pakāpi, to izplatību un riska faktoriem bija iekļauti 1027 bērni, kas apmeklēja svara korekcijas klīniku (vidējais vecums 10,8 gadi; 41,8 % zēni). Šajā pētījumā atklājās, ka 55 % bērnu bija smaga aptaukošanās un tās izplatība pieauga no 54 % 2008. gadā līdz 69 % 2017. gadā. Smaga aptaukošanās pakāpe vairāk bija raksturīga zēniem ($p = 0,002$) agrīnā vecumā, salīdzinot ar meitenēm ($p < 0,001$). Šiem zēniem bija raksturīga aptaukošanās ģimenē ($p = 0,002$), kā arī lielāks ar aptaukošanos saistīto blakusslimību (sistoliskās hipertensijas, dislipidēmijas, obstruktīvas miega apnojas un nealkoholiskās aknu hepatozes) biežums ($p < 0,001$) (Avnieli Velfer et al., 2019). Šis Izraēlas pētnieku atklājums atspoguļo tendences vispārējā bērnu populācijā un rosina izmaiņas politikā, kas attiecas uz pediatrikām svara korekcijas klīnikām. Bērnus uz svara korekcijas klīnikām novirza novēloti, jau ar smagu aptaukošanās pakāpi un

blakusslimībām. Šajā gadījumā svara korekcija ir sarežģīta, prasa intensīvu iejaukšanos ģimenes vidē un regulāras vizītes uz klīniku.

Pētījuma rezultāti liecina, ka $\text{KMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ bija 7,9 % bērnu līdz desmit gadu vecumam un 21,7 % bērnu no desmit gadu vecuma. Vērtējot pētījumā iekļauto bērnu aptaukošanās smaguma pakāpi pēc KMI vērtības $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ un izmantojot *CDC* piedāvāto smagas aptaukošanās noteikšanas metodi, skaitliski $\text{KMI} > 120$ % no 95. procentiles bērniem līdz 18 gadu vecumam atbilstu $35,4 \text{ kg/m}^2$. Visus pētījuma bērnus, kuriem $\text{KMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$, var vērtēt kā bērnus ar smagu aptaukošanās pakāpi, it īpaši bērnus līdz desmit gadu vecumam. Tas nozīmē, ka šie bērni ir ar augstu hronisko slimību risku un aptaukošanās komplikāciju varbūtību nākotnē. Īpaša uzmanība jāpievērš faktam, ka kopumā 29,6 % bērnu pētījumā bija smaga aptaukošanās pakāpe un šiem bērniem nebija sāкта svara korekcija. Iespējams, ka arī Latvijā pieaug bērnu skaits ar smagu aptaukošanās pakāpi un svara problēmu risināšana notiek novēloti. To var saistīt ar pasīvu primārās aprūpes speciālistu iesaisti un mazattīstītu multidisciplināru programmu pieejamību bērniem un pusaudžiem. Valstiski līdz šim brīdim nav izstrādāta svara korekcijas programma, kas būtu iedalīta secīgos etapos. Atbilstoši *Katzmarzyk* un līdzautoru izstrādātām aptaukošanās profilakses un aprūpes vadlīnijām pirmajā un otrajā etapā svara korekciju uzsāk un realizē primārās aprūpes speciālisti. Trešajā etapā svara korekciju īsteno multidisciplināra komanda pediatrikā klīnikā, bet ceturtajā etapā tiek novirzīti bērni ar smagu aptaukošanos un hroniskām slimībām, kad nepieciešama ne tikai dzīvesveida korekcija, bet arī farmakoterapija un retos gadījumos pat bariatriskā ķirurģija (*Katzmarzyk et al., 2014*).

Mazāku smagas aptaukošanās izplatību pētījuma populācijā var skaidrot ar to, ka bērni ambulatori apmeklēja bērnu endokrinologu un svara pakāpe šiem bērniem iepriekš nebija izvērtēta, bet Izraēlas pētnieku veiktajā pētījumā bērni apmeklēja svara korekcijas klīniku, kad jau bija zināms aptaukošanās fakts.

Aptaukošanās prenatālie un postnatālie riska faktori

Pasaulē palielinoties aptaukošanās izplatībai bērnu populācijā, tiek pētītas ne tikai ar aptaukošanos saistītas komplikācijas, bet arī riska faktori, kas palielina gan aptaukošanās risku, gan agrīnu komplikāciju iespēju. Šie faktori tiek iedalīti, piemēram, pēc ekspozīcijas laika, pirms vai pēc dzimšanas, un veido prenatālos un postnatālos aptaukošanās riska faktoros. Par prenatālajiem riska faktoriem ir atzīta 2. tipa CD anamnēze ģimenē, pārmērīgs svara pieaugums grūtniecei, dzimšanas svars utt. Par postnatālajiem riska faktoriem atzīts ekskluzīvas zīdīšanas ilgums, vecāku aptaukošanās, vecāku izglītības līmenis, sociāli ekonomiskais ģimenes stāvoklis utt. Vēl aptaukošanās riska faktoros iedala novēršamos, kā mazkustīgums, pārmērīga ēšana,

smēķēšana utt., un nenovēršamos – vecums, dzimums, etniskā piederība utt. Šo risku izpēte un apzināšanās ļauj mērķtiecīgi izstrādāt aptaukošanās apkarošanas taktikas un profilakses programmas bērniem.

Daudzi pētījumi sniedz pierādījumus, kas apstiprina hipotēzi, ka bērna dzimšanas svars ir saistīts ar slimību risku vēlākajā dzīvē. Šādas asociācijas ir labi apzinātas, it īpaši attiecībā uz pārlietu mazu dzimšanas svaru un risku saslimt ar koronāro sirds slimību, diabētu, hipertensiju un insultu pieaugušā vecumā. Daudzi pētnieki ir ziņojuši, ka > 4000 g liels dzimšanas svars ir saistīts ar lielāku aptaukošanās risku, salīdzinot ar dzimšanas svaru, kas < 4000 g. Zema, t. i., < 2500 g, dzimšanas svara nozīme attiecībā uz aptaukošanās risku bērniem pašlaik ir pretrunīga. Vairāki pētnieki ir novērojuši pozitīvu lineāru saistību starp dzimšanas svaru un aptaukošanos. Analīzes, kurās tika ņemtas vērā apakšgrupas, kas pārstāv dažādus augšanas un dzimumnobriešanas attīstības posmus (pirmsskolas vecuma bērni, skolas vecuma bērni un pusaudži), parādīja, ka liels dzimšanas svars bija saistīts ar lielāku aptaukošanās risku no bērnības līdz agrīnam pieaugušā cilvēka vecumam (Schellong et al., 2012; Yu et al., 2011). Pētījumu dati liecina, piemēram, ka katrs dzimšanas svara pieaugums par 100 g ir saistīts ar lielāku aptaukošanās iespējamību nākotnē (Zhao et al., 2012). Taču ir arī pētījumi, kuros iegūti pretrunīgi dati attiecībā uz dzimšanas svaru un aptaukošanās risku. Piemēram, ir atklāts, ka dzimšanas svars ir tieši saistīts ar ĶMI procentili, tomēr netika konstatētas būtiskas atšķirības dzimšanas svarā bērniem ar lieko svaru / aptaukošanos un bērniem ar normālu ķermeņa svaru (Baran et al., 2019).

Vācijas valsts veselības pētījumu programmas bērniem un pusaudžiem (angļu val. *German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents, KIGGS*) ietvaros veiktais pētījums parādīja, ka vislielākais aptaukošanās risks bērniem bija saistīts ar vecāku aptaukošanos, zemu sociāli ekonomisko stāvokli, mātes smēķēšanu grūtniecības laikā, pārmērīgu svara pieaugumu grūtniecei, lielu dzimšanas svaru, pārmērīgu laika pavadīšanu pie ekrāna un sliktu miega kvalitāti. Šajā pētījumā tika konstatēts, ka bērniem, kuru mātēm bija normāls svars un kuras pieņēmas svarā ≥ 20 kg grūtniecības laikā, bija 2,8 reizes lielāka iespēja būt ar virssvaru vai aptaukošanos (HR 2,81; 95 % TI: 1,6–5,0). Vecāku liekais svars uzrādīja visspēcīgāko saistību ar bērnu aptaukošanās risku. Bērniem aptaukošanās risks bija 11,2 reizes lielāks, ja abiem vecākiem bija liekais svars, salīdzinot ar bērniem, kuru vecākiem nebija liekā svara (HR 11,24; 95 % TI: 6,4–19,7) (Kleiser et al., 2009). Daudzi citi autori aprakstīja līdzīgus novērojumus. Pārmērīgs svara pieaugums grūtniecības laikā nepārprotami palielināja liekā svara risku bērniem no agrīna vecuma līdz pat pirmsskolas un skolas vecumam (Baran et al., 2020; Sridhar et al., 2014). Pētījums, ko veica *Shao* et al., parādīja, ka liekais svars mātei pirms grūtniecības (HR 2,01; 95 % TI: 1,53–2,65) un pārmērīgs svara pieaugums grūtniecības laikā

(HR 1,65; 95 % TI: 1,35–2,03) palielina aptaukošanās risku bērniem, savukārt nepietiekams svars pirms grūtniecības ir bērnu aptaukošanās aizsargfaktors (HR 0,49; 95 % TI: 0,39–0,62) (Shao et al., 2016). Analīzes dati, ko veica *Leonard et al.*, liecināja par to, ka aptaukošanās risks bērniem bija viszemākais grupā, kuru mātēm bija zems ķermeņa svars. Aptaukošanās riska atšķirības visaugstākās bija pēc piecu gadu vecuma un saglabājās pusaudža gados. Turklāt, ja mātei jau pirms grūtniecības bija liekais svars, aptaukošanās risks bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem divkāršojās (*Leonard et al.*, 2017).

Īss ekskluzīvas zīdīšanas ilgums, iespējams, arī ir aptaukošanās riska faktors bērniem, savukārt optimāls zīdīšanas ilgums var samazināt virssvara / aptaukošanās risku bērībā. Metaanalīzes liecina, ka par sešiem mēnešiem ilgāka zīdīšana var samazināt aptaukošanās risku par 13–31 % (*Horta et al.*, 2015). Tomēr, lai gan saistība starp aptaukošanās risku un zīdīšanas ilgumu bērniem jau sen tiek apspriesta, vienošanās šajā jautājumā diemžēl nav panākta (*Qiao et al.*, 2020). Daudzos pētījumos zīdīšana ir identificēta kā aizsargājošs faktors, savukārt citos pētījumos nav izdevies noteikt saistību starp zīdīšanu un bērnu aptaukošanās risku (*Yan et al.*, 2014). Piemēram, *Toschke* ar līdzautoriem savā pētījumā nav ziņojis par saistību starp zīdīšanu līdz sešiem mēnešiem un aptaukošanos, un arī citos pētījumos nav atklāts, ka aptaukošanās risks palielinās bērniem, kuri ekskluzīvi zīdīti mazāk nekā četrus mēnešus (*Huus et al.*, 2008; *Toschke et al.*, 2007).

Pozitīva 2. tipa cukura diabēta anamnēze ģimenē ir atzīta par svarīgu slimību riska faktoru bērniem. Bērniem, kuru ģimenē ir diabēts, var būt 2–6 reizes lielāks risks saslimt ar 2. tipa cukura diabētu, salīdzinot ar bērniem, kuru ģimenēs nav cukura diabēta. No visaptverošā riska novērtējuma tieši ģimenes anamnēzes izmantošana bērniem var būt izšķiroša 2. tipa CD profilaksē, agrīnā atklāšanā un ārstēšanā. Iedzīvotāju līmenī ģimenes anamnēze var palīdzēt pielāgot veselības veicināšanas pasākumus konkrētām iedzīvotāju grupām (*Annis et al.*, 2005; *Yoon et al.*, 2003). Pozitīva diabēta anamnēze ģimenē ir ļoti izplatīta jauniešiem ar 2. tipa CD. Daudzi jaunieši ar 2. tipa CD dzīvo kopā ar pieaugušu ģimenes locekli, kuram arī ir CD un aptaukošanās. Taču jāatzīmē, ka jauniešiem sekas kopīgai CD pieredzei ģimenē var būt gan pozitīvas, gan negatīvas. Vairāki kvalitatīvi pētījumi veltīti šim jautājumam (*Pulgaron et al.*, 2014). Vienā pētījumā vecāki ziņoja par pretrunīgu lomu attiecībā uz sava bērna diabēta ārstēšanu: lai gan vecāki atzina iespēju sniegt atbalstu un kalpot par pozitīviem paraugiem, viņi arī ziņoja par grūtībām rādīt labu piemēru veselīga dzīvesveida izmaiņām. Ģimenes locekļi ar 2. tipa CD var negatīvi ietekmēt jauniešus, jo pieņem ar diabētu saistītas veselības komplikācijas. Ja ģimenes locekļiem bijuši veselības traucējumi hroniskas hiperglikēmijas dēļ, piemēram, retinopātija, nefropātija, ekstremitāšu amputācijas un priekšlaicīga nāve, jaunieši šīs komplikācijas var uztvert kā neizbēgamu diabēta gaitu (*Mulvaney et al.*, 2006; *Jones*, 1998).

Vairākos pētījumos ir analizēta vecāku aptaukošanās ietekme uz aptaukošanās risku bērniībā un agrīnu aptaukošanās komplikāciju risku. Lielākā daļa pētījumu saista vecāku KMI un lieko svaru / aptaukošanos ar aptaukošanās risku viņu pēcnācējiem gan bērniībā, gan pieaugušā vecumā (Martínez-Villanueva et al., 2019; Reilly et al., 2005). Šķiet, ka ģimenes nosliece uz aptaukošanos ir īpaši svarīga aptaukošanās attīstībā pirmsskolas vecuma bērniem. Pētījumos par bērniem līdz 10 gadu vecumam ar aptaukošanos un normālu svaru vecāku liekais svars / aptaukošanās bija svarīgs faktors, kas norādīja uz aptaukošanās risku bērniem pieaugušā vecumā. Piemēram, 1958. gada Lielbritānijas dzimšanas kohortas pētījums ($n = 16794$, pēcnācēji $n = 2908$) liecina, ka palielināts virssvara un aptaukošanās risks pēcnācējiem ir saistīts ar palielinātu vecāku KMI un strauju vecāku svara pieaugumu gan bērniībā, gan pieaugušā vecumā (Li et al., 2009; Nielsen et al., 2015).

Pētījumos, kas saista vecāku KMI ar bērnu aptaukošanās risku, ir novērota atšķirīga mātes un tēva svara ietekme: augsts tēva KMI palielina virssvara / aptaukošanās risku gan zēniem, gan meitenēm, savukārt palielināts mātes KMI samazina aptaukošanās risku pusaudžu meiteņu vidū. Turpretim mātes aptaukošanās spēcīgāka ietekme uz bērnu ir konstatēta nelielā longitudinālā pētījumā ($n = 197$) tieši 5 līdz 7 gadus vecām meitenēm, kā arī citos pētījumos par indiāņu un Pimas indiāņu bērniem. Tomēr vislielākais bērnu virssvara / aptaukošanās risks ir bērniem no ģimenēm, kurās abiem vecākiem ir liekais svars vai aptaukošanās (Nielsen et al., 2015; Shafaghi et al., 2014; Veena et al., 2013; Whitaker et al., 2010).

Vecāki un viņu svars ietekmē ne tikai aptaukošanās risku bērniem, bet arī svara korekcijas iznākumu. Lielai daļai vecāku ir nepareizs priekšstats par savu bērnu svaru, kas līdz pat 12 reizēm palielina liekā svara iespējamību un deleģē bērna liekā svara problēmas valsts institūcijām, skolām un ārstiem. Pētījumi, kuros bērni un pusaudži ir iesaistīti svara zaudēšanas programmās kopā ar vecākiem, liecina, ka vecāki ar normālu svaru labāk izprot aptaukošanās ārstēšanās pamatprincipus, viņiem ir labāka saziņa ar svara korekcijas komandu, viņi rūpīgāk ieklausās padomos un ievēro rekomendācijas. Vienlaikus ir arī pētījumi, kas parāda, ka svara korekcijas programmas mazāk veiksmīgas ir bērniem, kuru vecākiem vai brāļiem un māsām ir liekais svars. Daži pētnieki ir aprakstījuši sliktāku atbildes reakciju uz dzīvesveida modifikāciju saistībā ar mātes aptaukošanos. Citos pētījumos atklāts, ka vecāku svara zudums bērniem ar aptaukošanos būtiski ietekmē svara korekcijas rezultātus (Danielsson et al., 2012; Eliakim et al., 2004). Kopumā tikai nelielā skaitā pētījumu ir analizēts, kā vecāku aptaukošanās var ietekmēt bērnu un pusaudžu svara korekcijas rezultātus, aptaukošanās pakāpi un hronisko slimību risku (Holm et al., 2011; Nielsen et al., 2015).

Salīdzinot literatūras datus ar veiktā pētījuma rezultātiem, iegūtie rezultāti par aptaukošanās riska faktoriem bērniem un pusaudžiem daļēji nesakrīt. Rezultāti liecina, ka

dzimšanas svars bērniem ar aptaukošanos un normālu svaru neatšķiras, kaut gan tika novērota lielāka dzimšanas svara tendence bērniem līdz desmit gadu vecumam. Taču visās pētījuma grupās bija augsts bērnu īpatsvars ar dzimšanas svaru, kas ≥ 4 kg. Ekskluzīvas zīdīšanas ilgums bērniem ar aptaukošanos un normālu svaru neatšķirās. Desmit gadu veci un vecāki bērni ar aptaukošanos vismazāk – 40,3 % gadījumu – saņēma ekskluzīvo zīdīšanu sešus mēnešus vai ilgāk, taču statistiski nozīmīgas zīdīšanas ilguma atšķirības netika pierādītas. Pozitīva 2. tipa CD anamnēze ģimenē un pārmērīgs svara pieaugums mātei grūtniecības laikā bija vienādi bieži gan bērniem ar aptaukošanos, gan ar normālu svaru. Pētījums atklāja, ka bērniem ar aptaukošanos un normālu svaru atšķirās tikai vecāku aptaukošanās izplatība. Vecāku aptaukošanās bija raksturīga 79,8 % bērnu ar aptaukošanos un tikai 33,3 % bērnu ar normālu svaru. Bērniem ar normālu svaru nebija raksturīga mātes aptaukošanās.

Analizējot prenatālos un postnatālos aptaukošanās riska faktoros tikai desmit gadu veciem un vecākiem bērniem ar aptaukošanos, atklājās, ka pozitīva 2. tipa CD anamnēze ģimenē negatīvi ietekmēja antropometriskos rādītājus, t. i., šiem bērniem bija lielāks vidukļa apkārtmērs, kā arī KMI un augstāki asinsspiediena rādītāji, salīdzinot ar bērniem bez CD anamnēzes ģimenē. Bērniem ar dzimšanas svaru < 4 kg un ≥ 4 kg nozīmīgi atšķirās tikai glikozes līmenis tukšā dūšā. Bērniem ar dzimšanas svaru ≥ 4 kg glikozes līmenis bija augstāks, kaut gan statistiski nozīmīgas atšķirības insulīna līmenim tukšā dūšā un veicot OGTT pēc divām stundām, kā arī insulīna rezistences koeficientam netika pierādītas. Pētījumā iezīmējās interesanta tendence: insulīna līmenis gan tukšā dūšā, gan OGTT laikā bija zemāks bērniem ar dzimšanas svaru ≥ 4 kg, arī attiecīgi insulīna rezistences koeficients *HOMA-IR* šiem bērniem bija zemāks. Iespējams, to var skaidrot ar to, ka augstāks bērnu īpatsvars ar dzimšanas svaru ≥ 4 kg bija tieši bērnu grupā līdz desmit gadu vecumam – bērniem, kuriem nav sākusies fizioloģiskā insulīna rezistence. Pārmērīgs svara pieaugums grūtniecības laikā mātei un ekskluzīvas zīdīšanas ilgums desmit gadu un vecākiem bērniem ar aptaukošanos neiezīmēja nozīmīgas atšķirības ne antropometriskajos, ne asinsspiediena, ne bioķīmiskajos rādītājos. Vecāku aptaukošanās šiem bērniem negatīvi ietekmēja antropometriskos, asinsspiediena un bioķīmiskos rādītājus. Bērniem, kuru vecākiem bija normāls svars, bija mazāks vidukļa apkārtmērs un KMI , kā arī SAS un DAS rādītāji, ALAT un urīnskābes līmenis asinīs.

Ar aptaukošanos saistītas hroniskas slimības

Eiropas Bērnu endokrinologu asociācijas, Ziemeļamerikas Pediātru apvienības un daudzas citas starptautiskās vadlīnijas skaidri norāda, cik svarīgi ir novērtēt gan komplikācijas, gan blakusslimības, kas saistītas ar lieko svaru. Šīs vadlīnijas lielākoties rekomendē veikt hipertensijas skrīningu visiem bērniem un pusaudžiem ar virssvaru un aptaukošanos.

Piemēram, ASV pusaudžu liekā svara ekspertu komiteja iesaka novērtēt asinsspiedienu visiem bērniem, kuru BMI pārsniedz 85. procentili. Neskatoties uz klīniskiem pierādījumiem, kas ir pamatā šīm vadlīnijām, pusaudžus ar lieko svaru klīniskajā praksē ir sarežģīti novērtēt. Taču jāņem vērā, ka 33,6 % 12–19 gadu vecu jauniešu ir liekais svars (August et al., 2008; Bendor et al., 2020; Kelly et al., 2015).

Aptaukošanās diagnoze bērniem palielina varbūtību (izredzes koeficients = 2,61) laikus noteikt arteriālās hipertensijas diagnozi vecumā no 8 līdz 19 gadiem. Tas liecina, ka pediatri un ģimenes ārsti apzinās, ka hipertensija ir svarīga komplikācija bērniem un pusaudžiem ar lieko svaru (Hansen et al., 2007). Vairumā pētījumu korelācija starp ķermeņa masas indeksu un asinsspiedienu pusaudžu gados ir vidēji cieša vai cieša un visciešākā korelācija ir bērniem, kuriem noteikta smaga aptaukošanās. Mehānismi, kas saistīti ar hipertensijas attīstību pusaudžiem ar lieko svaru, pašlaik vēl nav pilnībā izprasti, tomēr ir skaidrs, ka iesaistīti vairāki novēršami un nenovēršami riska faktori. Daži klīniskie un bioķīmiskie marķieri, t. sk. hipertensijas un hiperinsulinēmijas anamnēze ģimenē, pusaudžiem ar lieko svaru liecina par augstu hipertensijas risku. Šie rādītāji var izrādīties noderīgi, lai pusaudžus ar lieko svaru iedalītu augsta vai zema hipertensijas attīstības riska grupā.

Liekā svara izraisītas hipertensijas ārstēšana bērnu populācijā balstās uz divām galvenajām metodēm – dzīvesveida maiņu un farmakoterapiju (Blüher et al., 2013; Kelly et al., 2015). *Blüher* un līdzautoru veiktā pētījumā paaugstināts asinsspiediens tika konstatēts 26,5 % bērnu, kas bija iekļauti Vācijas / Austrijas / Šveices adipozitātes reģistrā; 36,7 % bērnu bija izmainīts viens lipīdu profila rādītājs vai vairāki; dislipidēmijas ($p = 0,0329$) un hipertensijas ($p = 0,0076$) izplatība bija augstāka zēnu vidū; dislipidēmijas izplatība pieauga ar vecumu ($p = 0,0700$), taču hipertensijas izplatību bērnu vecums neietekmēja ($p = 0,1000$) (Blüher et al., 2013).

Arī veiktajā pētījumā tika novērots, ka desmit gadu veciem un vecākiem bērniem ar aptaukošanos gan sistoliskais, gan diastoliskais asinsspiediens ir augstāks, salīdzinot ar normāla svara bērnu asinsspiedienu. Bērniem ar aptaukošanos asinsspiediens virs 130/85 mmHg bija konstatēts 17,5 % gadījumu. Asinsspiediena rādītājus negatīvi ietekmēja pozitīva 2. tipa CD anamnēze ģimenē un vecāku aptaukošanās. Ekskluzīvas zīdīšanas ilgums, pārmērīgs svara pieaugums grūtniecības laikā mātei un dzimšanas svars ≥ 4 kg asinsspiediena rādītājus pētījuma populācijā neiespaidoja. Iespējams, augstāku hipertensijas izplatību bērniem *Blüher* un līdzautoru pētījumā var skaidrot ar atšķirīgu paaugstināta asinsspiediena izvēlēto definīciju. Pētījumā asinsspiediena rādītāji vērtēti pēc *IDF* kritērijiem, bet *Blüher* un līdzautoru pētījumā – pēc Amerikas Sirds asociācijas kritērijiem.

Faktori, kas veicina insulīna rezistenci, ir centrālā aptaukošanās, mazkustīgs dzīvesveids, vecums, pubertātes pakāpe, 2. tipa CD ģimenes anamnēzē, etniskā izcelsme, intrauterīnā vide – pārāk mazs vai liels dzimšanas svars gestācijas vecumam, gestācijas diabēts mātei un uztura paradumi. Pētījumos par antropometriskajiem rādītājiem un to saistību ar sirds un asinsvadu sistēmas slimībām un metaboliskā sindroma riska faktoriem noskaidrots, ka insulīna rezistence, šķiet, visspēcīgāk korelē ar KMI , turpretim urīnskābes, ABLH, ALAT līmenis asinīs visciešāk korelē ar vidukļa apkārtmēru (VA). Tomēr korelācija starp asinsspiedienu, vielmaiņas marķieriem un antropometriskajiem rādītājiem – KMI un VA – uzrādīja tikai nelielas atšķirības. Tas liecina, ka KMI noteikšana ir pietiekami precīza metode, lai bērniem aptaukošanās gadījumā prognozētu SASS un metaboliskā sindroma risku. Nelieli ieguvumi, izvērtējot VA, neattaisno obligātu šī mērījuma ieviešanu ikdienas praksē bērnu populācijā. Ir fakts, ka korelācija starp visiem parametriem visciešākā ir pubertātes vidū. Bērniem ar aptaukošanos tieši pubertātes laikā antropometriskie rādītāji (KMI un VA) vislabāk prognozē SASS un metaboliskā sindroma risku (Blüher et al., 2013; Freedmann et al., 2004; Al Hourani et al., 2021).

Veiktais pētījums apstiprināja novērojumus par insulīna rezistences koeficienta *HOMA-IR* korelāciju ar antropometriskajiem mērījumiem, jo vidēji ciešā korelācija bija gan ar svaru, gan KMI , gan arī ar vidukļa apkārtmēru.

Daudzos pētījumos atklāts, ka visievērojamākais klīniskais 2. tipa cukura diabēta riska faktors bērniem un pusaudžiem ir smaga aptaukošanās. Vidējais KMI bērniem ar 2. tipa cukura diabētu publicētajos ziņojumos ir robežās no 35 līdz 39 kg/m^2 , bet aptuveni vienai trešdaļai bērnu ar 2. tipa cukura diabētu konstatēts, ka KMI ir lielāks par 40 kg/m^2 un 17 % KMI ir lielāks par 45 kg/m^2 (Jung et al., 2010; Pinhas-Hamiel et al., 2005). Izraēlas valsts mērogā veiktā šķērsgriezuma pētījumā pusaudžiem diabēta diagnoze tika noteikta 1,5 % bērnu, kuriem bija smaga aptaukošanās. Turklāt tika ziņots, ka diabēta varbūtība pieauga pusaudžiem ar smagu aptaukošanās pakāpi (HR 19,1; 95 % TI: 12,3–29,6) un attiecīgi ar ļoti smagu aptaukošanās pakāpi (HR 38,0; 95 % TI: 22,6–64,0), salīdzinot ar vieglu aptaukošanās pakāpi (HR 5,59; 95 % TI: 3,66–8,54) (Twig et al., 2019). Publicētais darbs (Weiss et al., 2005) par divus gadus ilgu longitudinālo pētījumu bērniem ar aptaukošanos atklāja, ka 8 no 117 (6,8 %) bērniem attīstījās 2. tipa cukura diabēts. Šajā pētījumā 84 bērniem nebija izmainīta glikozes vielmaiņa un vidējais KMI bija 35,5 kg/m^2 , bet 33 (28,2 %) bērniem tika konstatēti glikozes tolerances traucējumi un vidējais KMI bija 36,6 kg/m^2 . Visiem bērniem, kam attīstījās 2. tipa CD, jau sākotnēji tika novēroti glikozes tolerances traucējumi. Šajā pētījumā smaga aptaukošanās, glikozes tolerances traucējumi un afroamerikāņu izcelsme bija visspēcīgākie diabēta gadījuma prognozētāji. Savukārt glikozes, insulīna un C-peptīda līmenis asinīs tukšā dūšā nebija saistīts ar diabēta

attīstību. Izmaiņas insulīna jutībā cieši korelēja ar svara izmaiņām un nozīmīgi ietekmēja glikozes līmeni OGTT laikā (Weiss et al., 2005).

Pētījuma laikā cukura diabēts netika atklāts nevienam bērnam. Desmit gadu veciem un vecākiem bērniem tukšās dūšas hiperglikēmija konstatēta 7,0 % un glikozes tolerances traucējumi 11,9 % bērnu ar aptaukošanos. Mazāku glikozes vielmaiņas traucējumu izplatību pētījuma populācijā var skaidrot ar mazāku KMI mediānu, kas bija 30,8 kg/m². Glikozes tolerances traucējumi vairāk bija raksturīgi zēniem – 73,3 % gadījumu, kas sakrīt ar literatūras datiem, jo vīriešu dzimums tiek uzskatīts par riska faktoru CD attīstībā. Bērniem ar vai bez GTT netika konstatētas antropometrisko rādītāju atšķirības, taču bērni ar GTT bija vecāki par bērniem bez GTT. Bērniem ar GTT novērotas bioķīmisko rādītāju izmaiņas – šiem bērniem bija augstāks urīnskābes un ALAT līmenis asinīs, kā arī augstāks asinsspiediens, salīdzinot ar bērniem bez GTT.

Vairāki pētījumi liecina par *NAFLD* izplatību no 3 līdz 10 % vispārējā bērnu populācijā, ar ievērojamu izplatības pieaugumu līdz 70 % indivīdu ar metaboliskām aptaukošanās komplikācijām. *NAFLD* sastopamības un izplatības atšķirības ir pārliecinoši saistītas ar izmantoto diagnostikas metodi un pētījuma populācijas izvēli. Pirmajos pētījumos, kuros tika novērtēta *NAFLD* izplatība bērnu vecumā, pamatojoties uz aminotransferāžu līmeni un ultrasonogrāfiju, tika lēsts, ka izplatība svārstās no 3 līdz 7 % vispārējā populācijā. Turklāt pētījumi, kas veikti bērniem ar aptaukošanos, pierādīja, ka paaugstināts ALAT līmenis svārstījās no 8 līdz 42 % bērnu. Savukārt difūzi hiperehogēnas aknas ultrasonogrāfijā bija konstatētas no 1,7 līdz 77 % pētījumos iekļauto bērnu (Fraser et al., 2007). Neatkarīgi no aptaukošanās pakāpes ir pierādīts, ka augstāks *NAFLD* attīstības risks ir vīriešu dzimumam, un tas ir viens no svarīgākajiem *NAFLD* riska faktoriem gan bērniem, gan pieaugušajiem. Turklāt dati no ASV nacionālā veselības un uztura pārbaudes pētījuma, kas veikts bērniem vecumā no 12 līdz 19 gadiem, liecināja, ka 12,4 % šajā pētījumā iekļauto vīriešu bija neizskaidrojami paaugstināts ALAT līmenis, salīdzinot – tikai 3,5 % sieviešu (Fraser et al., 2007). Dzimumu atšķirības varētu skaidrot ar estrogēnu aizsargājošo lomu aknām sievietēm, kā arī ar labi dokumentēto androgēnu negatīvo lomu *NAFLD* attīstībā (Fraser et al., 2007; Nobili et al., 2009; Liu et al., 2021).

Nesen veiktas metaanalīzes arī liecina par lielāku *NAFLD* izplatību bērniem ar aptaukošanos, salīdzinot ar vispārējiem populācijas pētījumiem, un pierāda arī to, ka tā galvenokārt skar vīriešus, turklāt izplatība pakāpeniski pieaug, palielinoties bērna KMI . Tās pašas metaanalīzes nevarēja atklāt *NAFLD* saistību ar etnisko piederību, jo katrā novērtētajā pētījumā nebija pietiekami kvalitatīvas informācijas, lai izdarītu pilnvērtīgus secinājumus. Tomēr pediatrie pierāda, ka, piemēram, Amerikas pamatiedzīvotāju un spāņu

izcelsmes zēniem ir lielāks risks saslimt ar *NAFLD*, salīdzinot ar meitenēm, kā arī eiropēdās un afroamerikāņu rases zēniem (Liu et al., 2021; Mărginean et al., 2021). Bērni, kuru vecākiem ir aptaukošanās, *NAFLD*, insulīna rezistence un / vai 2. tipa cukura diabēts, ir uzmanīgi jānovērtē attiecībā uz *NAFLD* risku (Liu et al., 2021).

Veiktā pētījuma rezultāti sakrīt ar literatūrā aprakstītiem pētījumu rezultātiem – 34,2 % desmit gadu vecu un vecāku bērnu grupā bija konstatētas taukainās aknu hepatozes pazīmes ultrasonogrāfijā, bet paaugstināts ALAT līmenis – 44,9 % bērnu. Izvērtējot pediatriko *NAFLD* fibrozes indeksu, paredzama aknu fibroze bija noteikta 72,9 % bērnu. *PNFI* indekss bija nozīmīgi augstāks pētījumā iekļautajiem zēniem, salīdzinot ar meitenēm.

Pētījuma ierobežojumi un izaicinājumi

Pētījuma datus ierobežo nesakrītība absolūtos skaitļos aptaukošanās prenatālajiem un postnatālajiem riska faktoriem, jo vecāku aptaujā tie ne vienmēr ir korekti vai arī nav norādīti vispār (9. pielikums). Arī bioķīmisko datu analīzē var būt nesakrītība absolūtos skaitļos tehnisku vai citu iemeslu dēļ. Šie dati pētījuma analīzē uzrādīti kā neesoši. Arī nelielā respondentu izlase ierobežo pētījuma datu apkopošanu, analīzi un interpretāciju. Taču iegūtie rezultāti ļāva sasniegt pētniecības mērķus un deva iespēju salīdzināt ar citu pētījumu datiem, kas norāda uz kvalitatīvu pētniecisko rezultātu. Būtu nepieciešams turpināt pētījumus par vecāku un bērnu aptaukošanās mijiedarbību un tās ietekmi uz hronisku slimību risku, patoģenētiskajiem mehānismiem un komplikācijām nākotnē.

Secinājumi

1. Vecāku aptaukošanās bija vienīgais aptaukošanās postnatālais riska faktors, kas nozīmīgi atšķīrās bērniem ar aptaukošanos un bērniem ar normālu svaru. Bērniem ar normālu svaru netika konstatēta mātes aptaukošanās. Citu aptaukošanās prenatālo un postnatālo riska faktoru atšķirības pētījuma bērniem ar aptaukošanos un normālu svaru netika atrastas.
2. Bērniem ar aptaukošanos bija paaugstināti asinsspiediena rādītāji, ALAT, TG, glikozes un insulīna līmenis asinīs tukšā dūšā, insulīna rezistences koeficients *HOMA-IR*, insulīna līmenis, veicot OGTT pēc divām stundām, un pazemināts ABLH līmenis, salīdzinot ar normāla svara bērniem. Bērniem ar normālu svaru netika konstatēts $KH \geq 5,2$ mmol/l un $ZBLH > 3,4$ mmol/l, kā arī tukšās dūšas hiperglikēmija.
3. Pozitīva 2. tipa CD anamnēze ģimenē un vecāku aptaukošanās negatīvi ietekmēja antropometriskos un asinsspiediena rādītājus desmit gadu veciem un vecākiem bērniem ar aptaukošanos. Bērniem, kuru vecākiem bija aptaukošanās, ALAT un urīnskābes līmenis, kā arī *PNFI* bija augstāks, salīdzinot ar bērniem, kuru vecākiem bija normāls svars. Dzimšanas svars ≥ 4 kg negatīvi ietekmēja glikozes līmeni asinīs tukšā dūšā. Pārmērīgs svara pieaugums grūtniecības laikā mātei un ekskluzīvas zīdīšanas ilgums neietekmēja antropometriskos, asinsspiediena un asins bioķīmiskos rādītājus bērnam.
4. Kaut tikai viens metaboliskā sindroma diagnostiskais kritērijs desmit gadu veciem un vecākiem bērniem ar aptaukošanos bija 46,9 % gadījumu, bet bērniem līdz desmit gadu vecumam tas bija 31,6 %. Gandrīz ceturtdaļai desmit gadu veciem un vecākiem bērniem ar aptaukošanos bija noteikts metaboliskais sindroms pēc *IDF* diagnostiskajiem kritērijiem.
5. Metaboliskā sindroma risku nozīmīgi palielināja KMI pieaugums un vecāku aptaukošanās.
6. Promocijas darbā termins no angļu valodas *hyperinsulinemic-euglycemic clamp* latviešu valodā atveidots kā “hiperinsulinēmiskas normoglikēmijas uzturēšana”. Precizēti vairāku sindromu nosaukumi latviešu valodā (8. pielikums).

Praktiskās rekomendācijas un ieteikumi

Primārās aprūpes speciālistiem rūpīgi jāseko bērna augšanas un nobriešanas procesam. Ja tiek novērotas liekā svara veidošanas tendences, jāveic profilaktiskā saruna ar vecākiem par bērna uzturu un fiziskām aktivitātēm. Nepieciešamības gadījumā jānodrošina vēršties pie uztura speciālista vai dietologa, lai palīdzētu uzsākt uztura paradumu maiņu ikdienā.

Primārās aprūpes speciālistiem regulāri jāveic aptaukošanās komplikāciju skrīnings bērniem ar virssvaru un aptaukošanos. Visi bērni ar KMI virs 95. procentiles jāvērtē kā augsta riska grupa arteriālās hipertensijas, dislipidēmijas, insulīna rezistences, metaboliskā sindroma, taukainās hepatozes utt. attīstībai. Pēc skrīninga veikšanas, atklājot bērniem hroniskas slimības, ģimene jāvirza uz multidisciplināru svara korekcijas programmu, lai tiktu sākta intensīva dzīvesveida modifikācija. Bērnu endokrinologa konsultācija nepieciešama tikai tad, kad primāri nav izdevusies svara korekcija un hronisku slimību gadījumā ir nepieciešams uzsākt farmakoterapiju.

Īpaša uzmanība jāpievērš ģimenēm, kurās tiek novērota vecāku aptaukošanās vai pozitīva 2. tipa cukura diabēta anamnēze. Šīs ģimenes jāuztver kā augsta bērnu aptaukošanās attīstības riska grupa. Primārās aprūpes speciālistiem jāveic regulāras pārrunas par bērna veselīga svara saglabāšanu, fizioloģisko svara pieaugumu atbilstoši bērna vecumam, veselīgu paradumu veidošanu un motivāciju pašiem vecākiem veikt svara korekciju. Īpaša uzmanība jāpievērš mātes veselībai, sievietes mudinot uzturēt veselīgu svaru gan pirms grūtniecības, gan grūtniecības laikā, gan arī pēc dzemdībām.

Valstiski jāizstrādā stratēģija, kas ļautu laikus iekļaut bērnu un ģimeni programmā, kura veicina veselīgu paradumu ieviešanu ikdienā, motivētu būt fiziski aktīviem un veidotu izpratni par bērna veselību kopumā. Jāveido vairāki aprūpes līmeņi, kuros tiktu risināta liekā svara problēma, veicinot ģimenes līdzdalību un iekļaujot vairākus speciālistus, kuri ar dažādām uzvedības maiņas tehnikām stimulētu ģimeni un bērnu ikdienā sākt mainīt paradumus.

Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu

Zinātniskās publikācijas izdevumos, kas iekļauti starptautiskajās datubāzēs:

1. Gailite, J., Mikilpa-Mikgelba, A., Silīņa, I., Kirillova, I., Lauga-Tuņina, U., Dzīvīte-Krišāne, I. & Gardovska, D. 2018. Type 2 Diabetes Mellitus, Impaired Glucose Tolerance and Associated Comorbidities in Children During 2002–2013 in Children's Clinical University Hospital, Latvia. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences.* 72(6) 322–326.
2. Gailite, J., Apela, D., Dzīvīte-Krišāne, I. & Gardovska, D. 2019. Short-Term Predictors for Weight Correction Success of the First Paediatric Weight Correction Programme in Children's Clinical University Hospital in Riga. *Medicina.* 55(3), 75.

Zinātniski raksti starptautiskos recenzējamās izdevumos:

1. Apela, D., Ļubina, O., Agadžanjan, K., Napituhina, I., Dzīvīte-Krišāne, I., Gailite, J. & Gardovska, D. 2019. Parental Weight Status, Birth Weight and Depression Signs Influence on Child's z-BMI. *Journal of Student Research*, 8(1).
2. Gailite, J., Nora Urbane, U. N., Lauga-Tunina, U., Kirillova, I., Dzivite-Krisane, I. 2014. Congenital Hyperinsulinism: Cases Review in Latvia 1992–2013. *Baltic Endocrinology.* Volume 8, Number 1, 2: 53–55.

Zinātniski raksti Latvijā izdotos recenzējamās izdevumos:

1. Gailite, J., Dzivite-Krisane, I. 2013. Kardiometabolā sindroma riska faktoru novērtējums pusaudžiem ar aptaukošanos Latvijā. *RSU Zinātniskie raksti.* (2): 29–37.
2. Gailite, J., Mikilpa-Mikgelba, A., Lauga-Tunina, U., Kirillova, I., Dzivite-Krisane, I. 2014. Bērnu ar glikozes tolerances traucējumiem un 2. tipa cukura diabētu raksturojums Latvijā laika posmā no 2002. līdz 2013. gadam. *RSU Zinātniskie raksti.* (2): 56–59.

Ziņojumi konferencēs, kas publicēti zinātniskos izdevumos, kuri iekļauti starptautiskajās datubāzēs:

1. Mikilpa-Mikgelba, A., Dzivite-Krisane, I., Gailite, J. 2015. Description of associated chronic comorbidities in children with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Appetite.* 89, 312.
2. Gailite, J., Urbane, U., Dzivite-Krisane, I., Gardovska, D. 2015. Lifestyle survey of healthcare personnel in University Children's Hospital in Riga, Latvia. *Appetite.* 89, 326.
3. Napituhina, I., Maslova, O., Tase, I., Agadzajana, K., Vetra, A., Dzivite-Krisane, I., Gailite, J. 2015. Physical activity improves functional exercise capacity for children and adolescents with obesity. *Obesity Facts.* 8, 1, 109.
4. Maslova, O., Napituhina, I., Tase, I., Agadzajana, K., Vetra, A., Dzivite-Krisane, I., Gailite, J. 2015. Children and adolescents with obesity and with physical activities out of school have unbalanced diet risk. *Obesity Facts.* 8, 1, 104.
5. Maslova, O., Napituhina, I., Tase, I., Agadzajana, K., Vetra, A., Gluza, O., Dzivite-Krisane, I., Gailite, J. 2015. Eating habits and lifestyle of overweight children and adolescents. *Acta Paediatrica.* 104, 466, 24.
6. Gailite, J., Urbane, U. N., Salijuma, E., Arnican, L., Terjajeva, L., Erts, R., Dzivite-Krisane, I., Gardovska, D. 2016. Lifestyle Survey of Doctors, Medical Residents and Medical Students in Latvia. *Hormone Research in Paediatrics.* 86, 1, 328.

7. Agadzanjana, K., Napituhina, I., Upmīna, I., Lubina, O., Sprudzane, I., Dzīvīte-Krisane, I. & Gailīte, J. 2016. EVALUATION OF SIGNS OF DEPRESSION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OBESITY. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 106, S468, 35.
8. Lubina, O., Napituhina, I., Agadzanjana, K., Dzīvīte-Krisane, I., Sprudzane, I., Vētra, A., Gailīte, J. 2017. Children's birth weight and parental obesity as risk factors of children obesity. *Obesity Facts*. 10, 1, 227.

Tēzes un ziņojumi vietējās konferencēs:

1. Ļubina, O., Gailīte, J., Napituhina, I., Agadzanjana, K., Tāse, I., Vētra, A., Sālījuma, E., Dzīvīte-Krišāne, I. 2016. Ēšanas paradumu atšķirības bērniem ar lieko svaru un bērniem ar normālu svaru. RSU zinātniskā konference 2016. gada 17.–18. martā; stenda referāts.
2. Gailīte, J., Sālījuma, E., Ļubina, O., Napituhina, I., Agadzanjana, K., Kirillova I., Lauga-Tuniņa, U., Dzīvīte-Krišāne, I. 2016. Insulīna homeostāzes modeļa koeficients meitenēm un zēniem ar lieko svaru. RSU zinātniskā konference 2016. gada 17.–18. martā; stenda referāts.
3. Gailīte, J., Valdmāne, S., Gavrilovs, G., Ļubina, O., Napituhina, I., Agadzanjana, K., Sprudzāne, I., Vētra, A., Dzīvīte-Krišāne I. 2017. Dzimšanas svara ietekme uz bērnu un pusaudžu ķermeņa masas indeksu. RSU zinātniskā konference 2017. gada 6.–7. aprīlī; stenda referāts.

Tēzes un ziņojumi starptautiskajās konferencēs:

1. Gailīte, J., Strele, I., Lauga-Tunina, U., Kirillova, I., Gardovska, D., Dzīvīte-Krisane, I. Synergy between adiposity, glucosae and inflammation markers level in blood in adolescents; 2nd Baltic Paediatric Congress in Parnu, Estonia, 30 May – 1 June 2013.
2. Gailīte, J., Strele, I., Lauga-Tunina, U., Kirillova, I., Gardovska, D., Dzīvīte-Krisane, I. The number of smoked cigarettes per day influences adverse blood pressure and lipid levels in adolescents with obesity; ESPE, September 19–22, Milan, Italy 2013.
3. Gailīte, J., Strele, I., Lauga-Tunina, U., Kirillova, I., Gardovska, D., Dzīvīte-Krisane, I. Adverse influence of the number of smoked cigarettes per day on blood pressure and lipid levels in adolescents with obesity; ESPE, September 19–22, Milan, Italy 2013.
4. Gailīte, J., Nora Urbane, U. N., Dzīvīte-Krisane, I., Gardovska, D. Lifestyle Survey of Healthcare Personnel in University Children's hospital in Riga, Latvia; ECOG, November 13–15, Salzburg, Austria 2014.
5. Gailīte, J., Mikilpa-Mikgelba, A., Lauga-Tunina, U., Kirillova, I., Dzīvīte-Krisane, I. Anthropometric characteristics of children with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus in Latvia during a period from 2002–2013; FIDS and CEDA, June 26–28, Jūrmala, Latvia 2014.
6. Gailīte, J., Urbane, U. N., Strele, I., Erts, R., Lauga-Tunina, U., Kirillova, I., Gardovska, D., Dzīvīte-Krisane, I. Evaluation of the risk of dyslipidemia in adolescents with obesity; ESPE, September 18–20, Dublin, Ireland 2014.
7. Mikilpa-Mikgelba, A., Dzīvīte-Krisane, I., Gailīte, J. Description of associated chronic comorbidities in children with type 2 DM and IGT; ECOG, November 13–15, Salzburg, Austria 2014.
8. Maslova, O., Napituhina, I., Tase, I., Agadzajana, K., Vētra, A., Dzīvīte-Krisane, I., Gailīte, J. Children and adolescents with obesity and with physical activities out of school have unbalanced diet risk; ECO, May 6–9, Prague, Czech Republic 2015.
9. Napituhina, I., Maslova, O., Tase, I., Agadzajana, K., Vētra, A., Dzīvīte-Krisane, I., Gailīte, J. Physical activity improves functional exercise capacity for children and adolescents with obesity; ECO, May 6–9, Prague, Czech Republic 2015.

10. Mikilpa-Mikgelba, A., Dzivite-Krisane, I., Gailite, J. Anthropometric characteristics of children with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus in Latvia; 3rd Baltic Paediatric Congress, 19–21 August, Riga, Latvia 2015.
11. Maslova, O., Napituhina, I., Tase, I., Agadzajana, K., Vetra, A., Gluza, O., Dzivite-Krisane, I., Gailite, J. Eating habits and lifestyle of overweight children and adolescents; ECOG, 13–14 October, Stockholm, Sweden 2015.
12. Gailite, J., Urbane, U. N., Salijuma, E., Arnican, L., Terjajeva, L., Ertis, R., Dzivite-Krisane, I., Gardovska, D. Lifestyle Survey Of Doctors, Medical Residents and Medical Students in Latvia, ESPE, Paris, France, September 10–12, 2016.
13. Gailite, J., Lubina, O., Salijuma, E., Napituhina, I., Agadzanjana, K., Stundzane, I., Kirillova, I., Lauga-Tunina, U., Vetra, A., Dzivite-Krisane, I. Insulin resistance for adolescents with obesity in Latvia; ESPE, September 10–12, Paris, France 2016.
14. Agadzanjana, K., Napituhina, I., Upmina, I., Lubina, O., Sprudzane, I., Dzivite-Krisane, I., Gailite, J. Evaluation of signs of depression in children and adolescents with obesity, ECOG, October 6–8, 2017; Thessaloniki, Greece.
15. Lubina, O., Napituhina, I., Agadzanjana, K., Dzivite-Krisane, I., Sprudzane, I., Vetra, A., Gailite, J. Children's birth weight and parental obesity as risk factors of children obesity, ECO2017, May 17–20, 2017; Porto, Portugal.

Literatūras saraksts

1. Adams, L. A., Feldstein, A., Lindor, K. D. et al. 2004. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 39(4), 909–914.
2. Adelman, R. D., Restaino, I. G., Alon, U. S. et al. 2001. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 138(4), 481–485.
3. Adler, N. E. & Stewart, J. 2009. Reducing obesity: motivating action while not blaming the victim. *The Milbank Quarterly*. 87(1), 49–70.
4. Agha, A. & Monson, J. P. 2007. Modulation of glucocorticoid metabolism by the growth hormone – IGF-1 axis. *Clinical Endocrinology*. 66: 459–465.
5. Agudelo, G. M., Bedoya, G., Estrada, A. et al., 2014. Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group? *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 12(4), 202–209.
6. Ahmet, A., Blaser, S., Stephens, D. et al. 2006. Weight gain in craniopharyngioma – a model for hypothalamic obesity. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*. 19(2), 121–127.
7. Akalestou, E., Genser, L. & Rutter, G. A. 2020. Glucocorticoid Metabolism in Obesity and Following Weight Loss. *Frontiers in Endocrinology*. 11, 59.
8. Akoglu, H. 2018. User's guide to correlation coefficients. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 18(3), 91–93.
9. Al-Hamad, D. & Raman, V. 2017. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Translational Pediatrics*. 6(4), 397.
10. Al Hourani, H., Atoum, M., Alzoughool, F. et al. 2021. Screening for non-invasive risk factors of type 2 diabetes in overweight and obese schoolchildren. *Endocrinologia, Diabetes y Nutricion*. S2530-0164(21)00074-4. Advance online publication.
11. Alkhouri, N., de Vito, R., Alisi, A. et al. 2012. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 57(6), 1312–1318.
12. Al Mamun, A., Lawlor, D. A., Cramb, S. et al. 2007. Do childhood sleeping problems predict obesity in young adulthood? Evidence from a prospective birth cohort study. *American Journal of Epidemiology*. 166(12), 1368–1373.
13. Ambrosini, G. 2014. Childhood dietary patterns and later obesity: A review of the evidence. *Proceedings of the Nutrition Society*. 73(1), 137–146.
14. Anderson, E. L., Howe, L. D., Jones, H. E. et al. 2015. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 10(10), e0140908.
15. Ang, Y. N., Wee, B. S., Poh, B. K. et al. 2013. Multifactorial Influences of Childhood Obesity. *Curr Obes Rep* 2, 10–22.
16. Annis, A. M., Caulder, M. S., Cook, M. L. et al. 2005. Family history, diabetes, and other demographic and risk factors among participants of the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Preventing Chronic Disease*. 2(2), A19.
17. Aranha, L. N. & Oliveira, G. M. M., de. 2020. Waist Circumference: A Simple Measure for Childhood Obesity? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 114(3), 538–539.
18. Arslanian, S. A. 2002. Metabolic differences between Caucasian and African-American children and the relationship to type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*. 15 Suppl 1, 509–517.
19. August, G. P., Caprio, S. & Endocrine Society 2008. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 93(12), 4576–4599.

20. Avnieli Velfer, Y., Phillip, M. & Shalitin, S. 2019. Increased Prevalence of Severe Obesity and Related Comorbidities among Patients Referred to a Pediatric Obesity Clinic during the Last Decade. *Hormone Research in Paediatrics*. 92(3), 169–178.
21. Bacha, F., Saad, R., Gungor, N. et al. 2003. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 88(6), 2534–2540.
22. Bahreynian, M., Qorbani, M., Khaniabadi, B. M. et al. 2017. Association between Obesity and Parental Weight Status in Children and Adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 9(2), 111–117.
23. Balcer, L. J., Liu, G. T., Forman, S. et al. 1999. Idiopathic intracranial hypertension: relation of age and obesity in children. *Neurology*. 52(4), 870–872.
24. Baran, J., Weres, A., Czenczek-Lewandowska, E. et al. 2019. Relationship between Children's Birth Weight and Birth Length and a Risk of Overweight and Obesity in 4-15-Year-Old Children. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 55(8), 487.
25. Baran, J., Weres, A., Czenczek-Lewandowska, E. et al. 2020. Excessive Gestational Weight Gain: Long-Term Consequences for the Child. *Journal of clinical medicine*. 9(12), 3795.
26. Barlow, S. E. 2007. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 120 Suppl 4, S164–192.
27. Barrera, F. & George, J. 2014. Prothrombotic factors and nonalcoholic fatty liver disease: An additional link to cardiovascular risk? *Hepatology*. 59: 16–18.
28. Barzin, M., Aryannezhad, S., Serahati, S. et al. 2018. Incidence of obesity and its predictors in children and adolescents in 10 years of follow up: Tehran lipid and glucose study (TLGS). *BMC Pediatr*. 18, 245.
29. Bendor, C. D., Bardugo, A., Pinhas-Hamiel, O. et al. 2020. Cardiovascular morbidity, diabetes and cancer risk among children and adolescents with severe obesity. *Cardiovasc Diabetol*. 19, 79.
30. Bergman, R. N., Finegood, D. T. & Kahn, S. E. 2002. The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Investigation*. 32 Suppl 3, 35–45.
31. Birbilis, M., Moschonis, G., Mougios, V. et al. 2013. Obesity in adolescence is associated with perinatal risk factors, parental BMI and sociodemographic characteristics. *Eur J Clin Nutr*. 67, 115–121.
32. Biro, F. M. & Wien, M. 2010. Childhood obesity and adult morbidities. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 91(5), 1499S–1505S.
33. Bitew, Z. W., Alemu, A., Tenaw, Z. et al., 2021. Prevalence of metabolic syndrome among children and adolescents in high-income countries: A systematic review and meta-analysis of observational Studies. *BioMed Research International*. Article ID 6661457, 24 pages.
34. Blüher, S., Molz, E., Wiegand, S. & Adiposity Patients Registry Initiative and German Competence Net Obesity 2013. Body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio as predictors of cardiometabolic risk in childhood obesity depending on pubertal development. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 98(8), 3384–3393.
35. Boney, C. M., Verma, A., Tucker, R. et al., 2005. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 115(3), e290–e296.
36. Bouchard, C. 2009. Childhood obesity: are genetic differences involved? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 89(5), 1494S–1501S.
37. Bremer, A. A. 2010. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 8(5), 375–394.

38. Bridger, T. 2009. Childhood obesity and cardiovascular disease. *Paediatrics & Child Health*. 14(3), 177–182.
39. Brook, C. G. D., Clayton, P. E. & Brown, R. S. 2010. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology: Sixth edition*. John Wiley & Sons Ltd.
40. Brown, R. J. & Yanovski, J. A. 2014. Estimation of insulin sensitivity in children: methods, measures and controversies. *Pediatric Diabetes*. 15(3), 151–161.
41. Brug, J., van Stralen, M. M., Te Velde, S. J. et al. 2012. Differences in weight status and energy-balance related behaviors among schoolchildren across Europe: the ENERGY-project. *PLoS one*. 7(4), e34742.
42. Brunzell, J. D. 2007. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine*. 357(10), 1009–1017.
43. Burgert, T. S., Dziura, J., Yeckel, C. et al. 2006. Microalbuminuria in pediatric obesity: prevalence and relation to other cardiovascular risk factors. *International Journal of Obesity (2005)*. 30(2), 273–280.
44. Burt Solorzano, C. M. & McCartney, C. R. 2010. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction (Cambridge, England)*. 140(3), 399–410.
45. Bussler, S., Penke, M., Flemming, G. et al. 2017. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*. 88(3–4), 181–193.
46. Bustamante, A., Freitas, D., Pan, H. et al. 2015. Centile Curves and Reference Values for Height, Body Mass, Body Mass Index and Waist Circumference of Peruvian Children and Adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 12(3), 2905–2922.
47. Butnorienė, J., Norkus, A., Bunevicius, R. et al. 2006. Metabolinio sindromo diagnostikos kriterijų įvertinimas nustatant atsparumą insulinui [Evaluation of diagnostic criteria for metabolic syndrome to identify insulin resistance]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 42(6), 455–463.
48. Buttitta, M., Iliescu, C., Rousseau, A. et al. 2014. Quality of life in overweight and obese children and adolescents: a literature review. *Quality of Life Research: an International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 23(4), 1117–1139.
49. Calcaterra, V., Klersy, C., Muratori, T. et al. 2008. Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clinical Endocrinology*. 68: 868–872.
50. Cao, H. 2014. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *The Journal of Endocrinology*. 220(2), T47–T59.
51. Castro, A., Hermsdorff, H., Milagres, L. C. et al. 2019. Increased ApoB/ApoA1 ratio is associated with excess weight, body adiposity, and altered lipid profile in children. *Jornal de Pediatria*. 95(2), 238–246.
52. Catalano, P. M., Farrell, K., Thomas, A., et al. 2009. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 90(5), 1303–1313.
53. CDC. 2020. Healthy Weight, Nutrition and Physical Activity https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/about_childrens_bmi.html.
54. Chapman, K., Holmes, M. & Seckl, J. 2013. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiological Reviews*. 93(3), 1139–1206.
55. Chang, R. J. 2007. The reproductive phenotype in polycystic ovary syndrome. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism*. 3(10), 688–695.
56. Chaudhri, O. B., Wynne, K. & Bloom, S. R. 2008. Can gut hormones control appetite and prevent obesity? *Diabetes Care*. 31 Suppl 2, S284–S289.
57. Chen, W., Srinivasan, S. R., Elkasabany, A. et al. 1999. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *American Journal of Epidemiology*. 150(7), 667–674.

58. Chiarelli, F. & Marcovecchio, M. 2008. Insulin resistance and obesity in childhood. *European Journal of Endocrinology*. 159(suppl_1), S67–S74.
59. Chung, S. 2017. Growth and Puberty in Obese Children and Implications of Body Composition. *Journal of Obesity & Metabolic syndrome*. 26(4), 243–250.
60. Colao, A., Sarno, A. D., Cappabianca, P. et al. 2003. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *European Journal of Endocrinology*. 148(3), 325–331.
61. Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M. et al. 2000. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ (Clinical research ed.)*, 320(7244), 1240–1243.
62. Cone, R. D., Cowley, M. A., Butler, A. A. et al., 2001. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 25 Suppl 5, S63–S67.
63. Craig, M. E., Hattersley, A. & Donaghue, K. C. 2009. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 10 Suppl 12, 3–12.
64. Crocker, M. K. & Yanovski, J. A. 2009. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 38(3), 525–548.
65. Cuda, S. E. & Censani, M. 2019. Pediatric Obesity Algorithm: A Practical Approach to Obesity Diagnosis and Management. *Frontiers in Pediatrics*. 6, 431.
66. Cunningham, S. A., Kramer, M. R. & Narayan, K. M. 2014. Incidence of childhood obesity in the United States. *The New England Journal of Medicine*. 370(17), 1660–1661.
67. Cuschieri, S. & Grech, S. 2020. COVID-19: a one-way ticket to a global childhood obesity crisis? *Journal of Diabetes and metabolic Disorders*. 19(2), 1–4.
68. Dabelea, D., Bell, R. A., D'Agostino, R. B. et al. 2007. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 297(24), 2716–2724.
69. Dabelea, D. 2007. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care*. 30 Suppl 2, S169–S174.
70. Dahlman, I. & Arner, P. 2007. Obesity and polymorphisms in genes regulating human adipose tissue. *International Journal of Obesity (Lond)*. 31(11), 1629–1641.
71. Daniels, S. R., Pratt, C. A. & Hayman, L. L. 2011. Reduction of risk for cardiovascular disease in children and adolescents. *Circulation*. 124(15), 1673–1686.
72. Danielsson, P., Kowalski, J., Ekblom, Ö. et al. 2012. Response of severely obese children and adolescents to behavioral treatment. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 166(12), 1103–1108.
73. Demerath, E., Guo, S., Chumlea, W. 2002. Comparison of percent body fat estimates using air displacement plethysmography and hydrodensitometry in adults and children. *Int J Obes* 26, 389–397.
74. Dennis, M. S., Silva, A. A., Ellen, L. et al. 2017. Pediatric Obesity – Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 102(3), 709–757.
75. Dennison, B. A., Edmunds, L. S., Stratton, H. H. et al. 2006. Rapid infant weight gain predicts childhood overweight. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 14(3), 491–499.
76. De Onis, M., Garza, C., Victora, C. G. et al. 2004. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food and Nutrition Bulletin*. 25(1 Suppl), S15–S26.
77. De Onis, M., Blössner, M. & Borghi, E. 2010. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 92(5), 1257–1264.
78. De Rezende, L. F., Rey-López, J. P., Matsudo, V. K. et al. 2014. Sedentary behavior and health outcomes among older adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 14, 333.

79. Després, J. P. & Lemieux, I. 2006. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 444(7121), 881–887.
80. Di Battista, E., Naselli, A., Queirolo, S. et al. 2006. Endocrine and growth features in childhood craniopharyngioma: a mono-institutional study. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*. 19 Suppl 1, 431–437.
81. Dietz, W. H. & Robinson, T. N. 1998. Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 132(2), 191–193.
82. Dina, C., Meyre, D., Gallina, S. et al. 2007. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics*. 39(6), 724–726.
83. Druce, M. & Bloom, S. R. 2006. The regulation of appetite. *Archives of Disease in Childhood*. 91(2), 183–187.
84. Druet, C., Dabbas, M., Baltakse, V. et al. 2006. Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese French children. *Clinical Endocrinology*. 64(6), 672–678.
85. Dutta, M. 2020. COVID-19 and Impact of School Closures on the Children of the United States; a Point of View with an Empirical Analysis. Available at SSRN 3596096.
86. El-Haschimi, K., Pierroz, D. D., Hileman, S. M. et al. 2000. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *The Journal of Clinical Investigation*. 105(12), 1827–1832.
87. Eliakim, A., Friedland, O., Kowen, G. et al., 2004. Parental obesity and higher pre-intervention BMI reduce the likelihood of a multidisciplinary childhood obesity program to succeed a clinical observation. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*. 17(8), 1055–1061.
88. Eneli, I. E. A. 2016. American Academy of Pediatrics Institute for Healthy Childhood Weight. Algorithm for the assessment and management of childhood obesity in patients 2 years and older. [https://ihcw.aap.org/Documents/Assessment %20 %20and %20Management %20of %20Childhood %20Obesity %20Algorithm_FINAL.pdf](https://ihcw.aap.org/Documents/Assessment%20%20and%20Management%20of%20Childhood%20Obesity%20Algorithm_FINAL.pdf)
89. Espelund, U., Bruun, J. M., Richelsen, B. et al. 2005. Pro- and mature IGF-II during diet-induced weight loss in obese subjects. *European journal of endocrinology*. 153(6), 861–869.
90. Evans, G. W., Jones-Rounds, M. L., Belojevic, G. et al. 2012. Family income and childhood obesity in eight European cities: the mediating roles of neighborhood characteristics and physical activity. *Social Science & Medicine (1982)*, 75(3), 477–481.
91. Ezzahir, N., Alberti, C., Deghmoun, S., et al., 2005. Time course of catch-up in adiposity influences adult anthropometry in individuals who were born small for gestational age. *Pediatric Research*, 58(2), 243–247.
92. Farooqi, I. S., Matarese, G., Lord, G. M. et al. 2002. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *The Journal of clinical investigation*. 110(8), 1093–1103.
93. Farooqi, I. S., Wangensteen, T., Collins, S. et al. 2007. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *The New England Journal of Medicine*. 356(3), 237–247.
94. Félix, D. R., Costenaro, F., Gottschall, C. B. et al. 2016. Non-alcoholic fatty liver disease (Nafld) in obese children – effect of refined carbohydrates in diet. *BMC Pediatrics*. 16(1), 187.
95. Ferreira, A. P., Oliveira, C. E. & França, N. M. 2007. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *Jornal de Pediatria*. 83(1), 21–26.
96. Fijałkowska, A., Dzielska, A., Mazur, J. et al. 2020. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) in Poland: Implementation of Two Rounds of the Study in the Context of International Methodological Assumptions. *Journal of Mother and Child*. 24(1), 2–12.
97. Flegal, K. M. & Ogden, C. L. 2011. Childhood obesity: are we all speaking the same language? *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*. 2(2), 159S–66S.

98. Flynn, J. T. & Falkner, B. E. 2017. New Clinical Practice Guideline for the Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 70(4), 683–686.
99. Franks, P. W., Hanson, R. L., Knowler, W. C. et al. 2007. Childhood predictors of young-onset type 2 diabetes. *Diabetes*. 56(12), 2964–2972.
100. Franks, P. W., Hanson, R. L., Knowler, W. C. et al. 2010. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *The New England Journal of Medicine*. 362(6), 485–493.
101. Fraser, A., Longnecker, M. P. & Lawlor, D. A. 2007. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology*. 133(6), 1814–1820.
102. Fraser, A., Tilling, K., Macdonald-Wallis, C. et al. 2010. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation*. 121(23), 2557–2564.
103. Freedman, D. S., Dietz, W. H., Srinivasan, S. R. et al. 1999. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 103 (6 Pt 1), 1175–1182.
104. Freedman, D. S., Khan, L. K., Serdula, M. K. et al. 2004. Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 28(1), 10–16.
105. Freedman, D. S., Khan, L. K., Serdula, M. K. et al. 2006. Racial and ethnic differences in secular trends for childhood BMI, weight, and height. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 14(2), 301–308.
106. Freedman, D. S., Wang, J., Thornton, J. C. et al. 2008. Racial/ethnic differences in body fatness among children and adolescents. *Obesity*. 16(5), 1105–1111.
107. Frelut, M. & de Filippo, G. 2015. The Need For Drug Treatment Of Child And Adolescent Obesity. In M. Frelut (Ed.), *The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity*. Retrieved from ebook.ecogobesity.eu.
108. Fried, M., Yumuk, V., Oppert, J. M. et al. 2013. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts*. 6(5), 449–468.
109. Friend, A., Craig, L. & Turner, S. 2013. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metabolic syndrome and related disorders*. 11(2), 71–80.
110. Fryhofer, S. A. 2013. American Medical Association Council on Science and Public Health. Is obesity a disease? (Resolution 115-A-12). *CSAPH report 3-A-13*. [https://www.ama-assn.org/sites/default/files/media-browser/public/about-ama/councils/Council %20Reports/council-on-science-public-health/a13csaph3.pdf](https://www.ama-assn.org/sites/default/files/media-browser/public/about-ama/councils/Council%20Reports/council-on-science-public-health/a13csaph3.pdf).
111. Frystyk, J., Skjaerbaek, C., Vestbo, E. et al. 1999. Circulating levels of free insulin-like growth factors in obese subjects: the impact of type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 15(5), 314–322.
112. Fui, M. N., Dupuis, P. & Grossmann, M. 2014. Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management. *Asian Journal of Andrology*. 16(2), 223–231.
113. Gaillard, R., Welten, M., Oddy, W. H. et al. 2016. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with cardio-metabolic risk factors in adolescent offspring: a prospective cohort study. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 123(2), 207–216.
114. Galderisi, A., Polidori, D., Weiss, R. et al. 2019. Lower Insulin Clearance Parallels a Reduced Insulin Sensitivity in Obese Youths and Is Associated With a Decline in β -Cell Function Over Time. *Diabetes*. 68(11), 2074–2084.
115. Garver, W. S., Newman, S. B., Gonzales-Pacheco, D. M. et al. 2013. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. *Genes & Nutrition*. 8(3), 271–287.

116. Gates, A., Hanning, R. M., Gates, M. et al. 2012. Vegetable and fruit intakes of on-reserve first nations schoolchildren compared to Canadian averages and current recommendations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 9(4), 1379–1397.
117. Gattinger, E., Ring-Dimitriou, S. et al. 2015. Psychological Indications, Contraindications, And Follow-up To Bariatric Surgery In M. L. Frelut (Ed.), The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity Retrieved from ebook.ecog-obesity.eu.
118. Gillam, M. P., Molitch, M. E., Lombardi, G. et al. 2006. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Reviews*. 27(5), 485–534.
119. Goktas, Z., Moustaid-Moussa, N., Shen, C. L. et al. 2013. Effects of bariatric surgery on adipokine-induced inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*. 4, 69.
120. Gómez, J. M., Maravall, F. J., Gómez, N. et al. 2004. The IGF-I system component concentrations that decrease with ageing are lower in obesity in relationship to body mass index and body fat. *Growth Hormone & IGF Research: Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 14(2), 91–96.
121. González-Jiménez, E., Montero-Alonso, M. Á. & Schmidt-RioValle, J. 2013. Estudio de la utilidad del índice de cintura-cadera como predictor del riesgo de hipertensión arterial en niños y adolescentes [Waist-hip ratio as a predictor of arterial hypertension risk in children and adolescents]. *Nutricion Hospitalaria*. 28(6), 1993–1998.
122. Gordon-Larsen, P., Adair, L. S. & Suchindran, C. M. 2007. Maternal Obesity Is Associated with Younger Age at Obesity Onset in U.S. Adolescent Offspring followed into Adulthood. *Obesity*. 15(11), 2790–2796.
123. Goossens, G. H. 2017. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obesity Facts*. 10(3), 207–215.
124. Grant, S. F. A., Li, M., Bradfield, J. P., Kim, C. E. et al. 2008 Association Analysis of the *FTO* Gene with Obesity in Children of Caucasian and African Ancestry Reveals a Common Tagging SNP. *PLOS ONE* 3(3): e1746.
125. Grassi, G. 2006. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*. 29(11), 839–847.
126. Grossman, D. C., Bibbins-Domingo, K., Curry, S. J. et al. 2017. Screening for Obesity in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 317(23), 2417–2426.
127. Guerrero-Romero, F., Aradillas-García, C., Simental-Mendía, L. E. et al. 2010. Birth weight, family history of diabetes, and metabolic syndrome in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 156(5), 719–723.e1.
128. Güngör, N. K. 2014. Overweight and obesity in children and adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 6(3), 129–143.
129. Gurka, M. J., Ice, C. L., Sun, S. S. et al. 2012. A confirmatory factor analysis of the metabolic syndrome in adolescents: an examination of sex and racial/ethnic differences. *Cardiovascular Diabetology*. 11, 128.
130. Gleeson, H. K., Lissett, C. A. & Shalet, S. M. 2005. Insulin-like growth factor-I response to a single bolus of growth hormone is increased in obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 90(2), 1061–1067.
131. Hadjiyannakis, S. 2005. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Paediatrics & Child Health*. 10(1), 41–47.
132. Hamman, R. F., Bell, R. A., Dabelea, D. & SEARCH for Diabetes in Youth Study Group 2014. The SEARCH for Diabetes in Youth study: rationale, findings, and future directions. *Diabetes Care*. 37(12), 3336–3344.

133. Hansen, M. L., Gunn, P. W. & Kaelber, D. C. 2007. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA*. 298(8), 874–879.
134. He, M. & Evans, A. 2007. Are parents aware that their children are overweight or obese? Do they care? *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 53(9), 1493–1499.
135. Hedderson, M. M., Williams, M. A., Holt, V. L. et al. 2008. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 198(4), 409.e1–409.e4097.
136. Herd, S., Gower, B., Dashti, N. et al. 2001. Body fat, fat distribution and serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in African-American and Caucasian-American prepubertal children. *Int J Obes* 25, 198–204.
137. Heymsfield, S. B., Pietrobelli, A., Wang, Z. & Saris, W. H. 2005. The end of body composition methodology research? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic care*. 8(6), 591–594.
138. Ho, M., Garnett, S. P. & Baur, L. A. 2014. Childhood obesity and insulin resistance: how should it be managed? *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 16(12), 351.
139. Hoare, E., Skouteris, H., Fuller-Tyszkiewicz, M. et al. 2014. Associations between obesogenic risk factors and depression among adolescents: a systematic review. *Obesity Reviews: an Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 15(1), 40–51.
140. Højlund, K. 2014. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. *Danish Medical Journal*. 61(7), B4890.
141. Holly, J., Biernacka, K. & Perks, C. M. 2019. The Neglected Insulin: IGF-II, a Metabolic Regulator with Implications for Diabetes, Obesity, and Cancer. *Cells*. 8(10), 1207.
142. Holm, J. C., Gamborg, M., Bille, D. S. et al. 2011. Chronic care treatment of obese children and adolescents. *International Journal of Pediatric Obesity: IJPO: an Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 6(3–4), 188–196.
143. Holt, N., Schetzina, K. E., Dalton, W. T., 3rd, et al. 2011. Primary care practice addressing child overweight and obesity: a survey of primary care physicians at four clinics in southern Appalachia. *Southern Medical Journal*. 104(1), 14–19.
144. Hong, Y. H. & Lee, J. E. 2021. Large for Gestational Age and Obesity-Related Comorbidities. *Journal of obesity & metabolic syndrome*. 30(2), 124–131.
145. Horta, B. L., Loret de Mola, C. & Victora, C. G. 2015. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 104(467), 30–37.
146. Howard, J. K. & Flier, J. S. 2006. Attenuation of leptin and insulin signaling by SOCS proteins. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. 17(9), 365–371.
147. Hrolfsdottir, L., Rytter, D., Olsen, S. F. et al. 2015. Gestational weight gain in normal weight women and offspring cardio-metabolic risk factors at 20 years of age. *International Journal of Obesity (2005)*. 39(4), 671–676.
148. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/saxenda-h-c-3780-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf
149. Huang, J. S., Barlow, S. E., Quiros-Tejeira, R. E. & NASPGHAN Obesity Task Force 2013. Childhood obesity for pediatric gastroenterologists. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 56(1), 99–109.
150. Huus, K., Ludvigsson, J. F., Enskär, K. et al., 2008. Exclusive breastfeeding of Swedish children and its possible influence on the development of obesity: a prospective cohort study. *BMC pediatrics*. 8, 42.
151. IDF consensus definition of metabolic syndrome in children and adolescents 2007. <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/61-idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents.html>

152. Ievers-Landis, C. E. & Redline, S. 2007. Pediatric sleep apnea: implications of the epidemic of childhood overweight. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 175(5), 436–441.
153. Irani, B. G., Dunn-Meynell, A. A. & Levin, B. E. 2007. Altered hypothalamic leptin, insulin, and melanocortin binding associated with moderate-fat diet and predisposition to obesity. *Endocrinology*. 148(1), 310–316.
154. Jago, R., Harrell, J. S., McMurray, R. G. et al. 2006. Prevalence of abnormal lipid and blood pressure values among an ethnically diverse population of eighth-grade adolescents and screening implications. *Pediatrics*. 117(6), 2065–2073.
155. Jarnig, G., Jaunig, J., Kerbl, R. et al. 2022. Acceleration in BMI gain following COVID-19 restrictions. A longitudinal study with 7- to 10-year-old primary school children. *Pediatric Obesity*. e12890. Advance online publication.
156. Jaquet, D. & Czernichow, P. 2003. Born small for gestational age: increased risk of type 2 diabetes, hypertension and hyperlipidaemia in adulthood. *Hormone Research*. 59 Suppl 1, 131–137.
157. Jesus, G., Costa, P., Oliveira, L. et al. 2020. Body Adiposity and Apolipoproteins in Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Prospective Studies. Adiposidade Corporal e Apolipoproteínas em Crianças e Adolescentes: Metanálise de Estudos Prospectivos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 115(2), 163–171.
158. Jeyaratnaganathan, N., Højlund, K., Kroustrup, J. P. et al. 2010. Circulating levels of insulin-like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptor in obesity and type 2 diabetes. *Growth Hormone & IGF Research: Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 20(3), 185–191.
159. Jones, K. L. 1998. Non-insulin dependent diabetes in children and adolescents: the therapeutic challenge. *Clinical pediatrics*. 37(2), 103–110.
160. Jung, C., Fischer, N., Fritzenwanger, M. et al. 2010. Anthropometric indices as predictors of the metabolic syndrome and its components in adolescents. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*. 52(3), 402–409.
161. Juonala, M., Viikari, J. S. & Raitakari, O. T. 2013. Main findings from the prospective Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Current Opinion in Lipidology*. 24(1), 57–64.
162. Kaiyala, K. J., Woods, S. C. & Schwartz, M. W. 1995. New model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 62(5 Suppl), 1123S–1134S.
163. Kalra, S. P., Dube, M. G., Pu, S. et al. 1999. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine Reviews*. 20(1), 68–100.
164. Karam, J. G. & McFarlante, S. I. 2007. Secondary causes of obesity. *Therapy*. 4(5), 641–650.
165. Kaechele, V., Wabitsch, M., Thiere, D. et al. 2006. Prevalence of gallbladder stone disease in obese children and adolescents: influence of the degree of obesity, sex, and pubertal development. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 42(1), 66–70.
166. Kaplowitz, P. 1998. Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *The Journal of Pediatrics*. 133(6), 745–749.
167. Karklina, H., Apinis, P., Kalnina, L. et al. 2011. Analysis of body composition of 9- and 10-year-old children in Latvia. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 47(10), 573–578.
168. Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G. et al. 2011. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*. 9, 48.
169. Katzmarzyk, P. T., Barlow, S., Bouchard, C. et al. 2014. An evolving scientific basis for the prevention and treatment of pediatric obesity. *International Journal of Obesity (2005)*. 38(7), 887–905.
170. Kelly, R. K., Magnussen, C. G., Sabin, M. A. et al. 2015. Development of hypertension in overweight adolescents: a review. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. 6, 171–187.

171. Kiess, W., Marcus, C. & Wabitsch, M. 2004. *Obesity in Childhood and Adolescence. Pediatr Adolesc Med. Basel*, Karger, vol 9.
172. Kim, S. H. & Park, M. J. 2017. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 22(3), 145–152.
173. Kleiser, C., Schaffrath Rosario, A., Mensink, G. B. et al. 2009. Potential determinants of obesity among children and adolescents in Germany: results from the cross-sectional KiGGS Study. *BMC Public Health*. 9, 46.
174. Knutson, K. L., Spiegel, K., Penev, P. et al. 2007. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*. 11(3), 163–178.
175. Koenigsberg, J., Boyd, G. S., Gidding, S. S. et al. 2006. Association of age and sex with cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in overweight children and adolescents. *Journal of the Cardiometabolic Syndrome*. 1(4), 253–258.
176. Kolb, H., Stumvoll, M., Kramer, W. et al. 2018. Insulin translates unfavourable lifestyle into obesity. *BMC Med*. 16, 232.
177. Kral, J. G., Biron, S., Simard, S. et al. 2006. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics*. 118(6), e1644–e1649.
178. Kurth, B. M. & Schaffrath Rosario, A. 2007. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheitsurveys (KiGGS) [The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 50(5–6), 736–743.
179. Kurtoğlu, S., Hatipoğlu, N., Mazıcıoğlu, M. et al. 2010. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2(3), 100–106.
180. Lange, S. J., Kompaniyets, L., Freedman, D. S. et al. 2021. Longitudinal Trends in Body Mass Index Before and During the COVID-19 Pandemic Among Persons Aged 2–19 Years – United States, 2018–2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 70(37), 1278–1283.
181. Lavine, J. E., Schwimmer, J. B., van Natta, M. L. & Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network 2011. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 305(16), 1659–1668.
182. Lee, J. M., Appugliese, D., Kaciroti, N. et al. 2007. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics*. 119(3), e624–e630.
183. Le Fur, S., Le Stunff, C. & Bougnères, P. 2002. Increased insulin resistance in obese children who have both 972 IRS-1 and 1057 IRS-2 polymorphisms. *Diabetes*. 51 Suppl 3, S304–S307.
184. Lentferink, Y. E., Elst, M. A. J., Knibbe, C. A. J. et al. 2017. Predictors of Insulin Resistance in Children versus Adolescents with Obesity. *Journal of Obesity*. Article ID 3793868, 7 p.
185. Leonard, S. A., Rasmussen, K. M., King, J. C. et al. 2017. Trajectories of maternal weight from before pregnancy through postpartum and associations with childhood obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 106(5), 1295–1301.
186. Lewitt, M. S., Dent, M. S. & Hall, K. 2014. The Insulin-Like Growth Factor System in Obesity, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Medicine*. 3(4), 1561–1574.
187. Li, L., Law, C., Lo Conte, R. et al. 2009. Intergenerational influences on childhood body mass index: the effect of parental body mass index trajectories. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 89(2), 551–557.

188. Liese, A. D. & SEARCH for Diabetes in Youth Study Group 2006. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 118(4), 1510–1518.
189. Linder, N., Solty, K., Hartmann, A. 2019. Half-body MRI volumetry of abdominal adipose tissue in patients with obesity. *BMC Med Imaging*. 19, 80.
190. Liu, Y., Ma, Y., Jiang, N. et al. 2018. Interaction between Parental Education and Household Wealth on Children's Obesity Risk. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 15(8), 1754.
191. Liu, J., Mu, C., Li, K. et al. 2021. Estimating Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Overweight or Obese Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Public Health*. 66, 1604371.
192. Lobstein, T., Baur, L., Uauy, R. et al. 2004. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 5 Suppl 1, 4–104.
193. Loos, R. J. & Rankinen, T. 2005. Gene-diet interactions on body weight changes. *Journal of the American Dietetic Association*. 105(5 Suppl 1), S29–S34.
194. Lopez-Sandoval, J., Sanchez-Enriquez, S., Rivera-Leon, E. A. et al. 2018. CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN ADOLESCENTS: ROLE OF INSULIN RESISTANCE AND OBESITY. *Acta Endocrinologica (Bucharest, Romania: 2005)*. 14(3), 330–337.
195. Luque, V., Closa-Monasterolo, R., Rubio-Torrents et al. 2014. Bioimpedance in 7-year-old children: validation by dual X-ray absorptiometry – part 1: assessment of whole body composition. *Annals of Nutrition & Metabolism*. 64(2), 113–121.
196. Magge, S. N., Goodman, E., Armstrong, S. C., COMMITTEE ON NUTRITION, SECTION ON ENDOCRINOLOGY & SECTION ON OBESITY 2017. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Pediatrics*. 140(2), e20171603.
197. Maggio, A. B., Belli, D. C., Puigdefabregas, J. W. et al. 2014. High bone density in adolescents with obesity is related to fat mass and serum leptin concentrations. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 58(6), 723–728.
198. Magnussen, C. G., Koskinen, J., Chen, W. et al. 2010. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 122(16), 1604–1611.
199. Malis, C., Rasmussen, E. L., Poulsen, P. et al. 2005. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins. *Obesity Research*. 13(12), 2139–2145.
200. Maloney, A. E. 2011. Pediatric obesity: a review for the child psychiatrist. *Pediatric Clinics of North America*. 58(4), 955–xi.
201. Maor, G., Rochwerger, M., Segev, Y. et al. 2002. Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *Journal of Bone and Mineral Research: the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 17(6), 1034–1043.
202. Mărginean, C. O., Meliț, L. E. & Sășăran, M. O. 2021. Metabolic Associated Fatty Liver Disease in Children – From Atomistic to Holistic. *Biomedicines*. 9(12), 1866.
203. Marras, V., Casini, M. R., Pilia, S. et al. 2010. Thyroid function in obese children and adolescents. *Hormone Research in Paediatrics*. 73(3), 193–197.
204. Martin, B. C., Warram, J. H., Krolewski, A. S. et al. 1992. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet (London, England)*. 340(8825), 925–929.

205. Martin, T. L., Alquier, T., Asakura, K. et al. 2006. Diet-induced obesity alters AMP kinase activity in hypothalamus and skeletal muscle. *The Journal of Biological Chemistry*. 281(28), 18933–18941.
206. Martínez-Villanueva, J., González-Leal, R., Argente, J. et al. 2019. La obesidad parental se asocia con la gravedad de la obesidad infantil y de sus comorbilidades [Parental obesity is associated with the severity of childhood obesity and its comorbidities]. *Anales de Pediatría*. 90(4), 224–231.
207. Mathur, P., Das, M. K. & Arora, N. K. 2007. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Indian Journal of Pediatrics*. 74(4), 401–407.
208. Maury, E. & Brichard, S. M. 2010. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 314(1), 1–16.
209. McCance, D. R., Pettitt, D. J., Hanson, R. L. et al. 1994. Glucose, insulin concentrations and obesity in childhood and adolescence as predictors of NIDDM. *Diabetologia*. 37(6), 617–23.
210. McGovern, L., Johnson, J. N., Paulo, R. et al. 2008. Clinical review: treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 93(12), 4600–4605.
211. Miller, A. L. & Lumeng, J. C. 2018. Pathways of Association from Stress to Obesity in Early Childhood. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 26(7), 1117–1124.
212. Mindru, D. E. & Moraru, E. 2012. Risk factors and their implications in the epidemiology of pediatric obesity. *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. 116(3), 739–745.
213. Moens, E., Braet, C. & van Winckel, M. 2010. An 8-year follow-up of treated obese children: Children's, process and parental predictors of successful outcome. *Behaviour Research and Therapy*. 48(7), 626–633.
214. Mokha, J. S., Srinivasan, S. R., Dasmahapatra, P. et al. 2010. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatrics*. 10, 73.
215. Morrison, J. A., Friedman, L. A., Wang, P. et al. 2008. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *The Journal of Pediatrics*. 152(2), 201–206.
216. Mosca, L. N., Goldberg, T. B., da Silva, V. N. et al. 2014. Excess body fat negatively affects bone mass in adolescents. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. 30(7–8), 847–852.
217. Mulvaney, S. A., Schlundt, D. G., Mudasiru, E. et al. 2006. Parent perceptions of caring for adolescents with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 29(5), 993–997.
218. Murphy, K. G. & Bloom, S. R. 2004. Gut hormones in the control of appetite. *Experimental Physiology*. 89(5), 507–516.
219. Musso, C., Graffigna, M., Soutelo, J. et al. 2011. Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, triglyceride/HDL-cholesterol ratio and C-reactive protein, in adolescents with and without obesity: cross-sectional study in middle class suburban children. *Pediatric Diabetes*. 12 (3 Pt 2), 229–234.
220. Nadeem, R., Singh, M., Nida, M. et al. 2014. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 10(5), 475–489.
221. Nakamura, K., Fuster, J. J. & Walsh, K. 2014. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *Journal of Cardiology*. 63(4), 250–259.
222. Nam, H. K. & Lee, K. H. 2018. Small for gestational age and obesity: epidemiology and general risks. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 23(1), 9–13.
223. Neeland, I. J., Poirier, P. & Després, J. P. 2018. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 137(13), 1391–1406.

224. Nelson, M. C., Gordon-Larsen, P., North, K. E. et al. 2006. Body Mass Index gain, fast food, and physical activity: Effects of shared environments over time. *Obesity*. 14(4),701–709.
225. Nielsen, L. A., Nielsen, T. R. & Holm, J. C. 2015. The Impact of Familial Predisposition to Obesity and Cardiovascular Disease on Childhood Obesity. *Obesity Facts*. 8(5), 319–328.
226. Nobili, V., Alisi, A., Vania, A., Tiribelli et al. 2009. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine*. 7, 21.
227. Nobili, V., Reale, A., Alisi, A. et al. 2009. Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: Relationship with NAFLD. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 41(10), 749–752.
228. O’Dea, J. A. & Amy, N. K. 2011. Perceived and desired weight, weight related eating and exercising behaviours, and advice received from parents among thin, overweight, obese or normal weight Australian children and adolescents. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 8, 68.
229. O’Donnell, J. E., Foskett-Tharby, R. & Gill, P. S. 2017. General practice views of managing childhood obesity in primary care: a qualitative analysis. *JRSM Open*. 8(6), 2054270417693966.
230. Ohlund, I., Hernell, O., Hörnell, A. et al. 2010. BMI at 4 years of age is associated with previous and current protein intake and with paternal BMI. *European Journal of Clinical Nutrition*. 64(2), 138–145.
231. Ong, K. K. & Loos, R. J. F. 2006. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: Systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatrica*. 95: 904–908.
232. Orlando, A., Cazzaniga, E., Giussani, M. et al. 2018. Hypertension in Children: Role of Obesity, Simple Carbohydrates, and Uric Acid. *Frontiers in Public Health*. 6, 129.
233. Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O. et al. 2018. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 17, 122.
234. Ornellas, F., Carapeto, P. V., Mandarim-de-Lacerda, C. A. et al. 2017. Obese fathers lead to an altered metabolism and obesity in their children in adulthood: review of experimental and human studies. *Jornal de Pediatria*. 93, 551–559.
235. Ortega-García, J. A., Kloosterman, N., Alvarez, L. et al. 2018. Full Breastfeeding and Obesity in Children: A Prospective Study from Birth to 6 Years. *Childhood obesity (Print)*. 14(5), 327–337.
236. Pacifico, L., Anania, C., Ferraro, F. et al. 2012. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 413(3–4), 396–405.
237. Pasquali, R., Casanueva, F., Haluzik, M. et al. 2020. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *European Journal of Endocrinology*. 182(1), G1–G32.
238. Peng, K., Pan, Y., Li, J. et al. 2016. 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1(11 β -HSD1) mediates insulin resistance through JNK activation in adipocytes. *Scientific reports*. 6, 37160.
239. Pereira-Lima, J. F., Leães, C. G., Freitas Neto, F. M. et al. 2013. Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia. *Res J Endocrinol Metab*. 1(2), 1–6.
240. Peter, M. A., Winterhalter, K. H., Böni-Schnetzler, M. et al. 1993. Regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins by growth hormone in rat white adipose tissue. *Endocrinology*. 133(6), 2624–2631.
241. Peterson, A. L. & McBride, P. E. 2012. A review of guidelines for dyslipidemia in children and adolescents. *WMJ: Official Publication of the State Medical Society of Wisconsin*. 111(6), 274–282.

242. Pinhas-Hamiel, O. & Zeitler, P. 2005. Advances in epidemiology and treatment of type 2 diabetes in children. *Advances in pediatrics*. 52, 223–259.
243. Pinhas-Hamiel, O., Lerner-Geva, L., Copperman, N. M. et al. 2007. Lipid and insulin levels in obese children: changes with age and puberty. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 15(11), 2825–2831.
244. Pinot de Moira, A., Power, C. & Li, L. 2010. Changing influences on childhood obesity: a study of 2 generations of the 1958 British birth cohort. *American Journal of Epidemiology*. 171(12), 1289–1298.
245. Prättälä, R., Hakala, S., Roskam, A. J. et al. 2009. Association between educational level and vegetable use in nine European countries. *Public Health Nutrition*. 12(11), 2174–2182.
246. Prentice-Dunn, H. & Prentice-Dunn, S. 2012. Physical activity, sedentary behavior, and childhood obesity: a review of cross-sectional studies. *Psychology, Health & Medicine*. 17(3), 255–273.
247. Prentki, M. & Nolan, C. J. 2006. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*. 116(7), 1802–1812.
248. Pulgaron, E. R. & Delamater, A. M. 2014. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Current Diabetes Reports*. 14(8), 508.
249. Qatanani, M. & Lazar, M. A. 2007. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes & Development*. 21(12), 1443–1455.
250. Qiao, J., Dai, L. J., Zhang, Q. & Ouyang, Y. Q. 2020. A Meta-Analysis of the Association Between Breastfeeding and Early Childhood Obesity. *Journal of Pediatric Nursing*. 53, 57–66.
251. Raitakari, O. T., Porkka, K. V., Rönnemaa, T. et al. 1995. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetologia*. 38(9), 1042–1050.
252. Rajmil, L., Bel, J., Clofent, R. et al. 2017. [Clinical interventions in overweight and obesity: a systematic literature review 2009–2014]. *An Pediatr (Barc)*. 86(4), 197–212.
253. Ranke, M. B. and Mullis, P.–E. 2011. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. 4th, revised and extended edition. Karger, 465–482.
254. Rasmussen, M. H., Juul, A., Kjems, L. L. et al. 2006. Effects of short-term caloric restriction on circulating free IGF-I, acid-labile subunit, IGF-binding proteins (IGFBPs)-1-4, and IGFBPs-1-3 protease activity in obese subjects. *European Journal of Endocrinology*. 155(4), 575–581.
255. Ratziu, V., Charlotte, F., Heurtier, A. & LIDO Study Group 2005. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 128(7), 1898–1906.
256. Reece, E. A. 2008. Perspectives on obesity, pregnancy and birth outcomes in the United States: the scope of the problem. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 198(1), 23–27.
257. Reilly, J. J., Armstrong, J., Dorosty, A. R. & Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team 2005. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ (Clinical Research ed.)*. 330(7504), 1357.
258. Reilly, J. J. & Kelly, J. 2011. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *International Journal of Obesity (2005)*. 35(7), 891–898.
259. Reinehr, T., Holl, R. W. & Wabitsch, M. 2008. The German Working Group of Obesity in Childhood and Adolescence (AGA): improving the quality of care for overweight and obese children in Germany. *Obesity Facts*. 1(1), 26–32.
260. Reinehr, T. & Roth, C. L. 2010. A new link between skeleton, obesity and insulin resistance: relationships between osteocalcin, leptin and insulin resistance in obese children before and after weight loss. *International Journal of Obesity (2005)*. 34(5), 852–858.
261. Reinehr, T. 2013. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World Journal of Diabetes*. 4(6), 270–281.

262. Rietmeijer-Mentink, M., Paulis, W. D., van Middelkoop, M. et al. 2013. Difference between parental perception and actual weight status of children: a systematic review. *Maternal & Child Nutrition*. 9(1), 3–22.
263. Rolland-Cachera, M. F. 2011. Childhood obesity: current definitions and recommendations for their use. *International Journal of Pediatric Obesity (IJPO): an Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 6(5–6), 325–331.
264. Rolland-Cachera, M., Akrouf, M. & Péneau, S. 2015. History And Meaning Of The Body Mass Index. Interest Of Other Anthropometric Measurements In F. M.L. (Ed.), *The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity* Retrieved from ebook.ecog-obesity.eu.
265. Romero-Velarde, E., Aguirre-Salas, L. M., Álvarez-Román, Y. A. et al. 2016. Prevalencia de síndrome metabólico y factores asociados en niños y adolescentes con obesidad [Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in children and adolescents with obesity]. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 54(5), 568–575.
266. Ronti, T., syndrome Lupattelli, G. & Mannarino, E. 2006. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology*. 64(4), 355–365.
267. Rubin, K. H., Glinborg, D., Nybo, M. et al. 2017. Development and Risk Factors of Type 2 Diabetes in a Nationwide Population of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 102(10), 3848–3857.
268. Ruibal Francisco, J., Aleo Luján, E., Alvarez Mingote, A. et al. 2001. [Childhood cholelithiasis. Analysis of 24 patients diagnosed in our department and review of 123 cases published in Spain]. *Anales Espanoles de Pediatria*. 54(2), 120–125.
269. Rundle, A. G., Park, Y., Herbstman, J. B. et al. 2020. COVID-19-Related School Closings and Risk of Weight Gain Among Children. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 28(6), 1008–1009.
270. Sahoo, K., Sahoo, B., Choudhury, A. K. et al. 2015. Childhood obesity: causes and consequences. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 4(2), 187–192.
271. Sam, S. & Dunaif, A. 2003. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. 14(8), 365–370.
272. Sangun, Ö., Dündar, B., Köşker, M. et al. 2011. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 3(2), 70–76.
273. Santoro, N., Amato, A., Grandone, A. et al. 2013. Predicting metabolic syndrome in obese children and adolescents: look, measure and ask. *Obesity Facts*. 6(1), 48–56.
274. Sardinha, L. B., Goings, S. B., Teixeira, P. J. et al. 1999. Receiver operating characteristic analysis of body mass index, triceps skinfold thickness, and arm girth for obesity screening in children and adolescents. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 70(6), 1090–1095.
275. Sardinha, L. B., Santos, R., Vale, S. et al. 2011. Prevalence of overweight and obesity among Portuguese youth: a study in a representative sample of 10-18-year-old children and adolescents. *International Journal of Pediatric Obesity: IJPO: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 6(2–2), e124–e128.
276. Sawamura, L. S., Souza, G. G., Santos, J. et al. 2019. Albuminuria and glomerular filtration rate in obese children and adolescents. *Jornal Brasileiro de Nefrologia: 'Orgao Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 41(2), 193–199.
277. Schellong, K., Schulz, S., Harder, T. et al. 2012. Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PloS One*. 7(10), e47776.
278. Schlieske, C., Denzer, C., Wabitsch, M. et al. 2015. Ultrasound of suprailiac adipose tissue. *Pediatric Obesity*. 10: 260–266.

279. Schulz, L. O., Bennett, P. H., Ravussin, E. et al. 2006. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care*. 29(8), 1866–1871.
280. Schwartz, B., Jacobs, D. R., Jr, Moran, A. et al. 2008. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care*. 31(4), 783–788.
281. Shafaghi, K., Shariff, Z. M., Taib. et al. 2014. Parental body mass index is associated with adolescent overweight and obesity in Mashhad, Iran. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 23(2), 225–231.
282. Shafiee, G., Kelishadi, R., Qorbani, M. et al. 2013. Association of breakfast intake with cardiometabolic risk factors. *Jornal de Pediatria*. 89(6), 575–582.
283. Shaikh, M. G., Grundy, R. G. & Kirk, J. M. 2008. Reductions in basal metabolic rate and physical activity contribute to hypothalamic obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 93(7), 2588–2593.
284. Shao, T., Tao, H., Ni, L. et al. 2016. Maternal pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with preschool children's overweight and obesity. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine]*. 50(2), 123–128.
285. Silverman, B. L., Rizzo, T. A., Cho, N. H. et al. 1998. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care*. 21 Suppl 2, B142–B149.
286. Singh, B. & Saxena, A. 2010. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World Journal of Diabetes*. 1(2), 36–47.
287. Skinner, A. C., Perrin, E. M., Moss, L. A. et al. 2015. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *The New England Journal of Medicine*. 373(14), 1307–1317.
288. Small, C. J. & Bloom, S. R. 2004. Gut hormones and the control of appetite. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. 15(6), 259–263.
289. Smetanina, N., Valickas, R., Vitkauskiene, A. et al. 2021. Prevalence of Metabolic Syndrome and Impaired Glucose Metabolism among 10- to 17-Year-Old Overweight and Obese Lithuanian Children and Adolescents. *Obesity Facts*. 14(3), 271–282.
290. Soutan, Z., Wadowski, S., Rao, M. et al. 1999. Effect of treating obstructive sleep apnea by tonsillectomy and/or adenoidectomy on obesity in children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 153(1), 33–37.
291. Speiser, P. W., Rudolf, M. C., Anhalt, H. et al. 2005. Consensus Statement: Childhood obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 90(3), 1871–1887.
292. Sridhar, S. B., Darbinian, J., Ehrlich, S. F. et al. 2014. Maternal gestational weight gain and offspring risk for childhood overweight or obesity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 211(3), 259.e1–259.e2598.
293. Srinivasan, S., Ogle, G. D., Garnett, S. P. et al. 2004. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 89(1), 81–86.
294. Stanforth, P. R., Jackson, A. S., Green, J. S. et al. 2004. Generalized abdominal visceral fat prediction models for black and white adults aged 17-65y: the HERITAGE Family Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 28(7), 925–932.
295. Stavridou, A., Kapsali, E., Panagouli, E. et al. 2021. Obesity in Children and Adolescents during COVID-19 Pandemic. *Children (Basel, Switzerland)*. 8(2), 135.
296. Stein, C. J. & Colditz, G. A. 2004. The epidemic of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 89(6), 2522–2525.

297. Steinberger, J., Moorehead, C., Katch, V. et al. 1995. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 126 (5 Pt 1), 690–695.
298. Stepan, C. M., Crawford, D. T., Chidsey-Frink, K. L. et al. 2000. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regulatory Peptides*. 92(1–3), 73–78.
299. Stewart, C. P., Christian, P., Wu, L. S. et al. 2013. Prevalence and risk factors of elevated blood pressure, overweight, and dyslipidemia in adolescent and young adults in rural Nepal. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 11(5), 319–328.
300. Stratigopoulos, G., Padilla, S. L., LeDuc, C. A. et al. 2008. Regulation of Fto/Ftm gene expression in mice and humans. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 294(4), R1185–R1196.
301. Sun, L., Wang, Y., Zhou, T. et al. 2019. Glucose Metabolism in Turner Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 10, 49.
302. Swinburn, B. A., Kraak, V. I., Allender, S. et al. 2019. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. *Lancet (London, England)*. 393(10173), 791–846.
303. Tagi, V. M., Giannini, C. & Chiarelli, F. 2019. Insulin Resistance in Children. *Frontiers in Endocrinology*. 10, 342.
304. Tagi, V. M., Samvelyan, S. & Chiarelli, F. 2020. Treatment of Metabolic Syndrome in Children. *Hormone Research in Paediatrics*. 93(4), 215–225.
305. Takahashi, E., Moriyama, K. & Yamakado, M. 2013. Status of lipid management using lifestyle modification in Japanese adults: an analysis of the 2009 Japan Society of Ningen Dock database. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. 52(15), 1681–1686.
306. Tam, C., Ma, R., Yuen, L. Y. et al. 2018. The impact of maternal gestational weight gain on cardiometabolic risk factors in children. *Diabetologia*. 61(12), 2539–2548.
307. Tavares Giannini, D., Caetano Kuschnir, M. C. & Szklo, M. 2014. Metabolic syndrome in overweight and obese adolescents: a comparison of two different diagnostic criteria. *Annals of Nutrition & Metabolism*. 64(1), 71–79.
308. Taveras, E. M., Rifas-Shiman, S. L., Belfort. et al. 2009. Weight status in the first 6 months of life and obesity at 3 years of age. *Pediatrics*. 123(4), 1177–1183.
309. Temneanu, O. R., Trandafir, L. M. & Purcarea, M. R. 2016. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *Journal of Medicine and Life*. 9(3), 235–239.
310. Thaker, V. V. 2017. GENETIC AND EPIGENETIC CAUSES OF OBESITY. *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews*. 28(2), 379–405.
311. Thompson, D., Thompson, W., Prestridge, T. et al. 1991. Effects of Hydration and Dehydration on Body Composition Analysis: A Comparative Study of Bioelectric Impedance Analysis and Hydrodensitometry. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 31(4), 565–570.
312. Tojjar, J., Norström, F., Myléus, A. et al. 2020. The Impact of Parental Diabetes on the Prevalence of Childhood Obesity. *Childhood Obesity*. 16(4), 258–264.
313. Tomlinson, J. W., Moore, J. S., Clark, P. M. et al. 2004. Weight loss increases 11- beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in human adipose tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 89(6), 2711–2716.
314. Tompuri, T. T., Lakka, T. A., Hakulinen. et al. 2015. Assessment of body composition by dual-energy X-ray absorptiometry, bioimpedance analysis and anthropometrics in children: the Physical Activity and Nutrition in Children study. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 35(1), 21–33.

315. Toschke, A. M., Martin, R. M., von Kries, R. et al. 2007. Infant feeding method and obesity: body mass index and dual-energy X-ray absorptiometry measurements at 9-10 y of age from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *The American Journal of Clinical Nutrition*. 85(6), 1578–1585.
316. Twig, G., Reichman, B., Afek, A. et al. 2019. Severe obesity and cardio-metabolic comorbidities: a nationwide study of 2.8 million adolescents. *International Journal of Obesity (2005)*. 43(7), 1391–1399.
317. Vajro, P., Lenta, S., Socha, P. et al. 2012. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 54(5), 700–713.
318. Van Cauter, E., Holmback, U., Knutson, K. et al. 2007. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Hormone Research*. 67 Suppl 1, 2–9.
319. Vander Wal, J. S. & Mitchell, E. R. 2011. Psychological complications of pediatric obesity. *Pediatric Clinics of North America*. 58(6), 1393–x.
320. Vandewalle, S., de Schepper, J. & Kaufman, J. M. 2015. Androgens and obesity in male adolescents. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. 22(3), 230–237.
321. Veena, S. R., Krishnaveni, G. V., Karat, S. C. et al. 2013. Testing the fetal overnutrition hypothesis; the relationship of maternal and paternal adiposity to adiposity, insulin resistance and cardiovascular risk factors in Indian children. *Public Health Nutrition*. 16(9), 1656–1666.
322. Velasquez-Mieyer, P. A., Cowan, P. A., Arheart, K. L. et al. 2003. Suppression of insulin secretion is associated with weight loss and altered macronutrient intake and preference in a subset of obese adults. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 27(2), 219–226.
323. Velika, B., Grīnberga, D., Pudule, I. & Gavare, I. 2019. <https://www.spkc.gov.lv/lv/veselibu-ietekmejos-paradumu-petijumi/bernu-antropometrisko-parametru-un-skolu-vides-petijums-latvija-2018.2019.-mac.g.pdf>.
324. Vettor, R., Fabris, R., Pagano, C. et al. 2002. Neuroendocrine regulation of eating behavior. *Journal of Endocrinological Investigation*. 25(10), 836–854.
325. Vilmann, L. S., Thisted, E., Baker, J. L. et al. 2012. Development of obesity and polycystic ovary syndrome in adolescents. *Hormone Research in Paediatrics*. 78(5–6), 269–278.
326. Wabitsch, M., Blum, W. F., Mucic, R. et al. 1996. Insulin-like growth factors and their binding proteins before and after weight loss and their associations with hormonal and metabolic parameters in obese adolescent girls. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 20(12), 1073–1080.
327. Wabitsch, M., Heinze, E., Debatin, K. M. et al. 2000. IGF-I and IGF-BP-3-expression in cultured human preadipocytes and adipocytes. *Hormone and Metabolic Research = Hormon und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme*. 32(11–12), 555–559.
328. Wake, D. J., Rask, E., Livingstone, D. E. et al. 2003. Local and systemic impact of transcriptional up-regulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue in human obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 88(8), 3983–3988.
329. Wang, Z. M., Heshka, S., Pierson, R. N., Jr & Heymsfield, S. B. 1995. Systematic organization of body-composition methodology: an overview with emphasis on component-based methods. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 61(3), 457–465.
330. Wang, Z. V. & Scherer, P. E. 2008. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 51(1), 8–14.
331. Wang, Q., Yin, J., Xu, L. et al. 2013. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of Chinese schoolchildren: comparison of two definitions and assessment of adipokines as components by factor analysis. *BMC Public Health*. 13, 249.

332. Weiss, R., Dziura, J., Burgert, T. S. et al. 2004. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *The New England Journal of Medicine*. 350(23), 2362–2374.
333. Weiss, R., Taksali, S. E., Tamborlane, W. V. et al. 2005. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care*. 28(4), 902–909.
334. Weiss, R., Dziura, J. D., Burgert, T. S. et al. 2006. Ethnic differences in beta cell adaptation to insulin resistance in obese children and adolescents. *Diabetologia*. 49(3), 571–579.
335. Weiss, R., Shaw, M., Savoye, M. et al. 2009. Obesity dynamics and cardiovascular risk factor stability in obese adolescents. *Pediatric Diabetes*. 10(6), 360–367.
336. Weiss, R., Bremer, A. A. & Lustig, R. H. 2013. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1281(1), 123–140.
337. Whitaker, K. L., Jarvis, M. J., Beeken, R. J. et al. 2010. Comparing maternal and paternal intergenerational transmission of obesity risk in a large population-based sample. *The American journal of clinical nutrition*. 91(6), 1560–1567.
338. Whitford, D. L., McGee, H. & O’Sullivan, B. 2009 Reducing health risk in family members of patients with type 2 diabetes: views of first degree relatives. *BMC Public Health*. 9, 455.
339. WHO. 2017a. Commission on Ending Childhood Obesity. WHO. <http://www.who.int/end-childhood-obesity/en/>
340. WHO. 2017b. Diet and physical activity: a public health priority. WHO. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>
341. WHO. 2017c. Obesity and overweight. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
342. WHO 2017d. Overweight and obesity. WHO. [Doi:entity/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/bmi_trends_adolescents/en/index.html](https://doi.org/10.1186/s13047-017-0170-0)
343. WHO. 2017e. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity: implementation plan: executive summary. <http://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/echo-plan-executive-summary/en/>
344. WHO. 2017. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI): Protocol: October 2016. Copenhagen, Denmark. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/333900/COSI-protocol-en.pdf?ua=1.
345. WHO. 2018. Childhood Obesity Surveillance Initiative, Highlights 2015-2017. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/372426/WH14_COSI_factsheets_v2.pdf.
346. Wijnant, K., Klosowska, J., Braet, C. et al. 2021. Stress Responsiveness and Emotional Eating Depend on Youngsters’ Chronic Stress Level and Overweight. *Nutrients*. 13(10), 3654.
347. Wilding, J. P. 2002. Neuropeptides and appetite control. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association*. 19(8), 619–627.
348. Wilfley, D. E., Staiano, A. E., Altman, M. et al. 2017. Improving access and systems of care for evidence-based childhood obesity treatment: Conference key findings and next steps. *Obesity (Silver Spring)*. 25(1), 16–29.
349. Williams, G., Bing, C., Cai, X. J. et al. 2001. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiology & Behavior*. 74(4–5), 683–701.
350. Wisnieski, L., Kerver, J., Holzman, C. et al. 2018. Breastfeeding and Risk of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Journal of human lactation: Official Journal of International Lactation Consultant Association*. 34(3), 515–525.
351. Wittcopp, C. & Conroy, R. 2016. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Pediatrics in Review*. 37(5), 193–202.
352. Xi, B., Zong, X., Kelishadi, R., Hong, Y. M. et al. & International Child Blood Pressure References Establishment Consortium 2016. Establishing International Blood Pressure References Among Nonoverweight Children and Adolescents Aged 6 to 17 Years. *Circulation*. 133(4), 398–408.

353. Yan, J., Liu, L., Zhu, Y. et al. 2014. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 14, 1267.
354. Yang, R. & Barouch, L. A. 2007. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circulation Research*. 101(6), 545–559.
355. Yang, A., Kim, J., Cho, S. Y. et al. 2017. Prevalence and risk factors for type 2 diabetes mellitus with Prader-Willi syndrome: a single center experience. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 12(1), 146.
356. Yang, S., Guo, B., Ao, L. et al. 2020. Obesity and activity patterns before and during COVID-19 lockdown among youths in China. *Clinical Obesity*. 10(6), e12416.
357. Yeung, M. Y. 2006. Postnatal growth, neurodevelopment and altered adiposity after preterm birth -from a clinical nutrition perspective. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 95(8), 909–917.
358. Yip, P. M., Chan, M. K., Nelken, J. et al. 2006. Pediatric reference intervals for lipids and apolipoproteins on the VITROS 5,1 FS Chemistry System. *Clinical Biochemistry*. 39(10), 978–983.
359. Yoon, P. W., Scheuner, M. T. & Khoury, M. J. 2003. Research priorities for evaluating family history in the prevention of common chronic diseases. *American Journal of Preventive Medicine*. 24(2), 128–135.
360. Young, T., Skatrud, J. & Peppard, P. E. 2004. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 291(16), 2013–2016.
361. Yu, Z. B., Han, S. P., Zhu, G. Z. et al. 2011. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews: an Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 12(7), 525–542.
362. Yu, E. L., Golshan, S., Harlow, K. E. et al. 2019. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity. *The Journal of Pediatrics*. 207, 64–70.
363. Zhang, Y. X., Wang, S. R., Zhou, J. Y. et al. 2014. Percentiles of waist-hip ratio and the relationship with blood pressure among children and adolescents in Shandong, China. *Annals of Human Biology*. 41(5), 383–388.
364. Zhao, J. & Grant, S. F. 2011. Genetics of childhood obesity. *Journal of Obesity, 2011*. 845148. 57.
365. Zhao, Y., Wang, S. F., Mu, M. et al. 2012. Birth weight and overweight/obesity in adults: a meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*. 171(12), 1737–1746.
366. Zhou, X., Hou, D. Q., Duan, J. L. et al. 2013. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 34(5), 446–450.
367. Zimmet, P., Alberti, G., Kaufman, F. et al. & International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes 2007. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet (London, England)*. 369(9579), 2059–2061.
368. Zolotarjova, J., Ten Velde, G. & Vreugdenhil, A. 2018. Effects of multidisciplinary interventions on weight loss and health outcomes in children and adolescents with morbid obesity. *Obesity Reviews: an Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 19(7), 931–946.
369. Zou, C. C., Liang, L. & Hong, F. 2007. Relationship between insulin resistance and serum levels of adiponectin and resistin with childhood obesity. *Indian Pediatrics*. 44(4), 275–279.

Pateicības

Šis darbs ir veltīts maniem vecākiem Elenai un Vilim Gočelkiem, godinot viņu piemiņu un atceroties vecāku neizmērojamo mīlestību, atbalstu, iedrošinājumu sapņot un īstenot savus sapņus.

Īpašu pateicību izsaku profesorei Dacei Gardovskai par ticību maniem spēkiem un iedrošinājumu uzsākt pētniecisko darbu. Pateicos par Jūsu ieguldītajām zināšanām, padomiem, kritiku un lielu atbalstu darba tapšanā.

Vēlos izteikt lielu pateicību savai skolotājai asoc. profesorei Ivetai Dzīvītei-Krišānei par dalīšanos ar savām zināšanām un parādīto piemēru, kā mīlēt savu profesiju un darbu, ko veicam ikdienā. Pateicos par Jūsu enerģiju, laiku, atsaucību un motivāciju izdarīt darbu līdz galam.

Pateicos Aijai Lapsai par pacietību, labojot gramatiskās un stila kļūdas promocijas darbā. Jūsu mīlestība pret latviešu valodu un vēlme nodot savas zināšanas tālāk ir apbrīnas vērtā.

Pateicos Evai Petrošīnai par palīdzību datu apstrādē un statistiskajā analīzē, kā arī personīgo atbalstu, laiku un padomiem. Pateicos Irēnai Rogovskai par palīdzību loģiski un strukturēti izstrādāt promocijas darbu.

Pateicos Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas kolēģiem, kas atbalstīja pētījumu un palīdzēja veikt pacientu izmeklēšanu, asins paraugu ņemšanu un analīzi. Esmu pateicīga ikvienam, kas atbalstīja un iedrošināja pabeigt promocijas darbu. Sirsnīgu paldies izsaku kolēģēm Inārai Kirillovai un Unai Laugai-Tuņīnai par iespēju apvienot ikdienas darbus ar promocijas darba izstrādi.

Esmu pateicīga savai ģimenei, vīram Aivaram un meitai Laurai, par sapratni, pacietību, izturību un atbalstu.

Pielikumi

Ētikas komitejas lēmums

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel. 67409101

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.theo.	teologs
2. Professore Vija Stīle	Dr.phil.	filozofs
3. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Professore Regīna Kleina	Dr.med.	patalogs
6. Asoc. prof. Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
7. Asoc. prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs

Pieteikuma iesniedzējs: **Jurgita Gailīte**
Tālākizglītības fakultāte

Pētījuma nosaukums: „Kardiometabolā sindroma riska faktoru novērtējums pusaudžiem”

Iesniegšanas datums: 25.11.2013.

Pētījuma protokols: Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus (protokolu) ir redzams, ka pētījuma mērķis tiek sasniegts veicot ar dalībniekiem (bez kāda apdraudējuma veselībai) klīniski-analītisku darbu, antropometriskos mērījumus un testus, dalībnieku aptauju-anketēšanu, iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī izsakot priekšlikumus. Personu (dalībnieku) datu aizsardzība, bērnu vecāku brīvprātīga informēta piekrišana piedalīties pētījumā un konfidencialitāte tiek nodrošināta. Līdz ar to pieteikums atbilst pētījuma ētikas prasībām.

Izskaidrošanas formulārs: ir

Piekrišana piedalīties pētījumā: ir

Komitejas lēmums: **piekrist pētījumam**

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr. miss., asoc. prof.

Paraksts



Ētikas komitejas sēdes datums; 28.11.2013.

Pētījuma piekrišanas forma
Rīgas Stradiņa universitāte
VSIA Bērnu klīniskā universitātes slimnīca

Pētījuma dalībnieka vai likumīgā pārstāvja piekrišanas forma

Cienījamie bērna vecāki!

Mēs uzaicinām piedalīties pētniecības projektā, kuru veic pediatri kopā ar bērnu endokrinologiem, lai noskaidrotu faktorus, kas veicina liekā svara rašanos pusaudžiem, un agrīni atklātu riska grupā esošus bērnus. Tas palīdzēs novērst liekā svara radītās komplikācijas. Šī projekta nosaukums ir “Kardiometabolā sindroma riska faktoru novērtējums pusaudžiem”, un to vada prof. D. Gardovska un doc. Iveta Dzīvīte-Krišāne. Pirms šī dokumenta parakstīšanas rūpīgi izlasiet visu informāciju! Ja jums rodas jebkādi jautājumi par pētījumu, pirms dokumenta parakstīšanas jūs varat uzdot jautājumus un saņemt uz tiem atbildes.

Pētījuma izskaidrojums

Pasaules Veselības organizācija ir novērtējusi, ka 2005. gadā vairāk nekā 1 miljards pasaules iedzīvotāju bija ar lieko ķermeņa masu (ķermeņa masas indekss $> 25\text{kg/m}^2$) un vairāk nekā 300 miljoniem bija aptaukošanās (ķermeņa masas indekss $> 30\text{kg/m}^2$). Prognozējams, ka 2015. gadā iedzīvotāju skaits ar lieko svaru un aptaukošanos pārsniegs 1,5 miljardus. Pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem, bērnu skaits ar lieko svaru pēdējo 30 gadu laikā (1980–2010) divkārtšojies, bet pusaudžu skaits trīskārtšojies.

Pašreizējā klīniskā pieredze Latvijā liecina par strauji pieaugošo bērnu un pusaudžu skaitu ar lieko svaru. “Veselības ekonomikas centra” veiktajos pētījumos konstatēts, ka 2010. gadā Latvijā vidēji 22,7 % septiņus gadus veciem pirmklasniekiem un 23,8 % astoņus gadus veciem pirmklasniekiem ir liekais ķermeņa svars. Šie dati liecina par nepieciešamību izvirzīt bērnu liekā svara problēmu valstiskā līmenī, jo aptaukošanās saistās ar nopietniem veselības traucējumiem, kas attīstās agrīni un noved pie dzīves kvalitātes pasliktināšanās un mirstības palielināšanās. Cilvēkiem ar lieko svaru ir augstāks arteriālās hipertensijas, tauku vielmaiņas (dislipidēmijas), metaboliskā sindroma, 2. tipa cukura diabēta, sirds un asinsvadu sistēmas slimību, dažādu veidu audzēju, ortopēdisku problēmu, nopietnu psiholoģisku un neiroloģisku problēmu, kā arī citu veselības problēmu risks.

Latvijā galvenais saslimstības un mirstības iemesls ir sirds un asinsvadu sistēmas slimības, kā arī strauji palielinās cilvēku skaits ar 2. tipa cukura diabētu. Būtu svarīgi ieviest bērnu un pusaudžu profilaktiskās apskates, lai laicīgi apzinātu iespējamās liekā svara attīstības riskus, izvērtētu komplikāciju draudus bērniem un pusaudžiem ar lieko svaru, kā arī izstrādātu rekomendācijas šo bērnu un pusaudžu tālākai izmeklēšanai un kvalitatīvai aprūpei.

Pētījuma mērķi

- Aptaujāt bērnus un vecākus par ēšanas paradumiem, fizisko slodzi, dzimšanas anamnēzi, ģimenes anamnēzi, kaitīgiem ieradumiem.
- Novērtēt antropometriskos datus (svars, augums, vidukļa apkārtmērs), arteriālo spiedienu.
- Noteikt asins bioķīmiskos rādītājus tukšā dūšā (glikoze, lipīdu profils, aknu proves, vairogdziedzera hormoni).
- Izstrādāt ieteikumus veselības aprūpes sistēmas pilnveidošanai aptaukošanās, 2. tipa cukura diabēta un sirds un asinsvadu slimību profilakses jomā pusaudžiem, vadoties pēc Latvijā iegūtiem datiem.

Pētījuma ilgums

Jūsu bērna piedalīšanās pētījumā neaizņems daudz laika. Pētījuma ietvaros jums kopā ar bērnu būs jāpiedalās pārrunās ar ārstu, ārsta apskatē un jānodod asins paraugs analīzei, mazāk nekā 10 ml asiņu.

Procedūras

Ja jūs piekritīsiet sava bērna dalībai pētījumā:

- ar jums un jūsu bērnu runās ārsts, lai iegūtu nepieciešamo klīnisko informāciju;
- jūsu bērnu izmeklēs ārsts;
- jūsu bērnam tiks paņemts asins paraugs (analīze) no vēnas. Tiks paņemts mazāk nekā 10 ml asiņu.

Pētījuma iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

Jūsu bērnu var iekļaut pētījumā, ja jūs piekrītat un ja viņš ir vecumā no 5 līdz 18 gadiem.

Iespējamie riski

Piedalīšanās pētījumā jūsu bērna veselībai nenodarīs nekādu ļaunumu. Jūsu bērnam tiks paņemts asins paraugs (analīze) no vēnas. Asins daudzums, ko paņems pētījuma vajadzībām, nekādā veidā nekaitēs jūsu bērnam. Paņemšanas brīdī var rasties nepatīkama sajūta vai nelielas sāpes. Asins parauga ņemšanas vietā retos gadījumos var būt neliels asins izplūdums vai – vēl retāk – neliels, vietējs ādas apsārtums un kairinājums vai iekaisums.

Datu konfidencialitāte un projekta dalībnieka tiesības

Pētījumā iegūtie dati tiks glabāti konfidenciali atbilstoši valstī spēkā esošajiem likumiem un noteikumiem un netiks nodoti nevienam, kas nav saistīts ar pētījumu. Tikai atsevišķi cilvēki (piemēram, no Rīgas Stradiņa universitātes un Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas) un likumā noteiktos gadījumos varēs nepieciešamības gadījumā piekļūt jūsu bērna datiem, lai pārbaudītu, vai pētījums tiek veikts pareizi. Visiem šiem cilvēkiem saskaņā ar likumu ir jāievēro informācijas konfidencialitāte, un viņi nedrīkst atklāt trešajām pusēm jūsu bērna personas datus. Iegūtie dati netiks izmantoti komerciāliem

mērķiem. Ja pētījuma dati tiks izmantoti zinātniskajās publikācijās, tajā nebūs norādīti pētījuma dalībnieku personas dati.

Brīvprātīga piedalīšanās

Jūsu bērna piedalīšanās pētījumā ir brīvprātīga. Jūs varat jebkurā laikā atteikties no dalības šajā pētījumā. Jūsu lēmums piedalīties vai izstāties no pētījuma neietekmēs jūsu bērna medicīniskās aprūpes kvalitāti vai attiecības ar jūsu ārstu.

Iespējamie ieguvumi

- Pētījuma laikā bērniem tiks noteikti vairāki asins analīžu parametri (lipīdu profils, glikozes līmenis, aknu proves, vairogdziedzera hormoni), lai noskaidrotu iespējamās novirzes no normas un izvērtētu to saistību ar liekā svara riska faktoriem, esošām sūdzībām un veselības problēmām.
- Jums būs iespēja saņemt analīžu rezultātus un paskaidrojumus par tiem.
- Jūsu bērna dalība šajā pētījumā palīdzēs ārstiem labāk izprast situāciju Latvijā un palīdzēt uzlabot profilaktisko darbu bērnu saslimstības mazināšanā. Iegūtie dati palīdzēs speciālistiem sagatavot efektīvas profilaktiskas programmas un vadlīnijas ģimenes ārstiem un citiem speciālistiem bērnu veselības uzlabošanai un liekā svara izraisīto komplikāciju savlaicīgai novēršanai. Nākotnē tas palīdzēs uzlabot bērnu veselību Latvijā.

Jautājumi vai bažas

Ja jums vai jūsu bērnam rodas jautājumi par šo pētījumu, jautājiet par pētījumu atbildīgajai personai Jurgitai Gailitei pa tel. +371 28852623.

Institucionāls apstiprinājums

Šī pētījuma atbilstību bioētikas normām ir izvērtējusi Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteja.

Ja jūs piekrītat sava bērna dalībai pētījumā, lūdzu, parakstīties zemāk.

Parakstot šo piekrišanas formu, es apliecinu, ka:

1. Es brīvprātīgi piekrītu sava bērna dalībai šajā pētījumā.
2. Es esmu izlasījis(-usi) šo veidlapu un sapratis(-usi) visu tajā rakstīto.
3. Bija dots pietiekams laiks jautājumu uzdošanai un es esmu saņēmis(-usi) izsmeļošas atbildes uz visiem ar pētījumu saistītajiem jautājumiem.
4. Es pilnībā saprotu visas prasības, kas man un manam bērnam jāizpilda, piedaloties pētījumā.
5. Es zinu, ka varu jebkurā laikā atsaukt savu piekrišanu dalībai pētījumā un tas neietekmēs manam bērnam nepieciešamās veselības aprūpes kvalitāti vai attiecības ar ārstu.
6. Es zinu, kur var griezties gadījumā, ja man rodas jebkādi jautājumi par dalību šajā pētījumā vai pētījumu.
7. Es zinu, ka man tiks iedota viena šī dokumenta parakstīta kopija.

(bērna paraksts, ja ir 14 gadu) datums /vārds, uzvārds/

(vecāku vai pilnvarotas personas paraksts) datums /vārds, uzvārds/

(pētnieka paraksts) datums /vārds, uzvārds/

Pētījuma anketa

Kardiometabolais sindroms bērniem un pusaudžiem ar lieko svaru
I daļa (Vispārējie dati – aizpilda ārsts!!!)

1. Protokola Nr.: _____ Datums: _____ Iniciāļi: _____

2. Bērnu antropometriskie rādītāji un asinsspiediens:

Dzimums	Meitene <input type="checkbox"/>	Zēns <input type="checkbox"/>
Vecums, gadi		
Pētījuma dalībnieka augums, cm		
Pētījuma dalībnieka svars, kg		
Pētījuma dalībnieka vidukļa apkārtmērs, cm		
Pētījuma dalībnieka asinsspiediens, mmHg		

3. Dzimšanas anamnēze:

Bērna dzimšanas	Svars		Garums	
	Priekšlaicīgi <input type="checkbox"/>	Laikā <input type="checkbox"/>	Pēc paredzēta termiņa <input type="checkbox"/>	Nedēļā
Dzimis	Dabīgās dzemdībās <input type="checkbox"/>		Ķeizargriezienā <input type="checkbox"/>	
Krūts ēdināšana	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	Nezinu <input type="checkbox"/>	Ilgums
Smēķēšana grūtniecības laikā	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	Nezinu <input type="checkbox"/>	Cigaretes dienā
Smēķēšana zīdīšanas laikā	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	Nezinu <input type="checkbox"/>	Cigaretes dienā
Svara pieaugums grūtniecības laikā, kg				
Liekais svars pirms grūtniecības	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	Nezinu <input type="checkbox"/>	
Veselības problēmas grūtniecības laikā	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	Nezinu <input type="checkbox"/>	

4. Dzimšanas vieta: Kurzeme Latgale Zemgale Vidzeme Rīga Cita valsts

5. Vecāku dzimšanas vieta (atzīmējiet tikai, ja ir zināms, izmantojot augstākminētos reģionus):

Māte _____ Tēvs _____

6. Mātei gadi _____, svars _____, augums _____

7. Tēvam gadi _____, svars _____, augums _____

8. Dzīvo: Pilsētā Mazpilsētā Laukos

9. Brāļi un māsas: Nē Jā Brālis Māsa Cik? _____

10. Dvīņubrālis vai dvīņumāsa: Nē Jā māsa _____ brālis _____

11. Dzīves anamnēze:

Nopietnas veselības problēmas bērnam pirmajā dzīves gadā	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	Nezinu <input type="checkbox"/>
Traumas	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	Nezinu <input type="checkbox"/>
Operācijas	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	Nezinu <input type="checkbox"/>
Ārstējies ITN	Nē <input type="checkbox"/>	Jā <input type="checkbox"/>	Nezinu <input type="checkbox"/>
No cik gadiem sākušās svara problēmas			

12. Lieto medikamentus: Nē Jā _____

13. Simptomi un esošās slimības:

	Nē	Jā	Nezinu
Strijas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Acanthosis nigricans</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertensija	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dislipidēmija	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PCOS (meitenēm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mēnešreizes (meitenēm)	Neregulāras <input type="checkbox"/>	Regulāras <input type="checkbox"/>	Nav <input type="checkbox"/>
1. tipa CD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. tipa CD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipotireoze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cits.....			

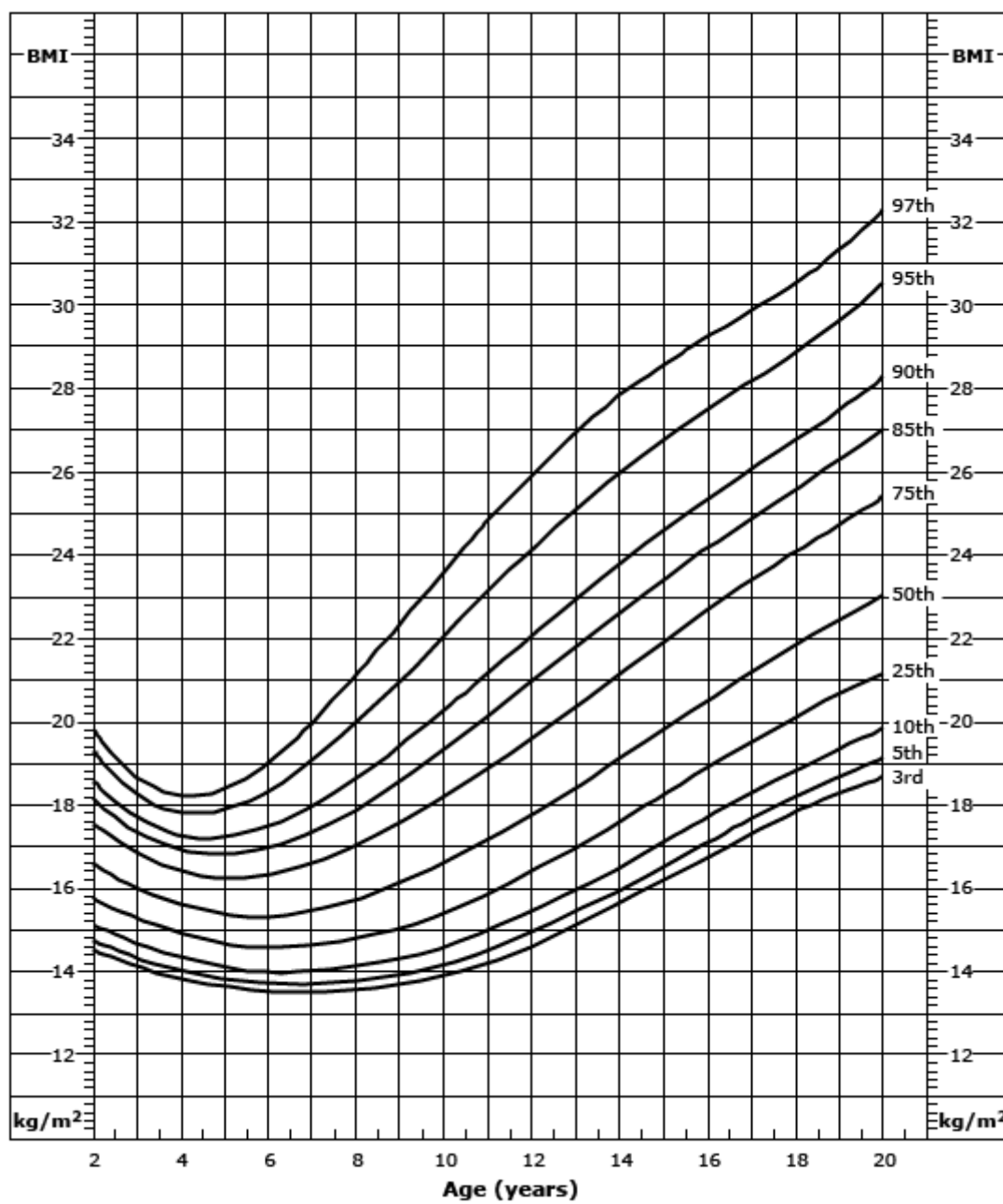
14. Nelabvēlīga iedzimtība ģimenē:

	Nē	Jā	Nezinu	Kam
Miokarda infarkts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Insults	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Arteriāla hipertensija	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dislipidēmija	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Aptaukošanās vecākiem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1. tipa CD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. tipa CD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Smēķēšana vecākiem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

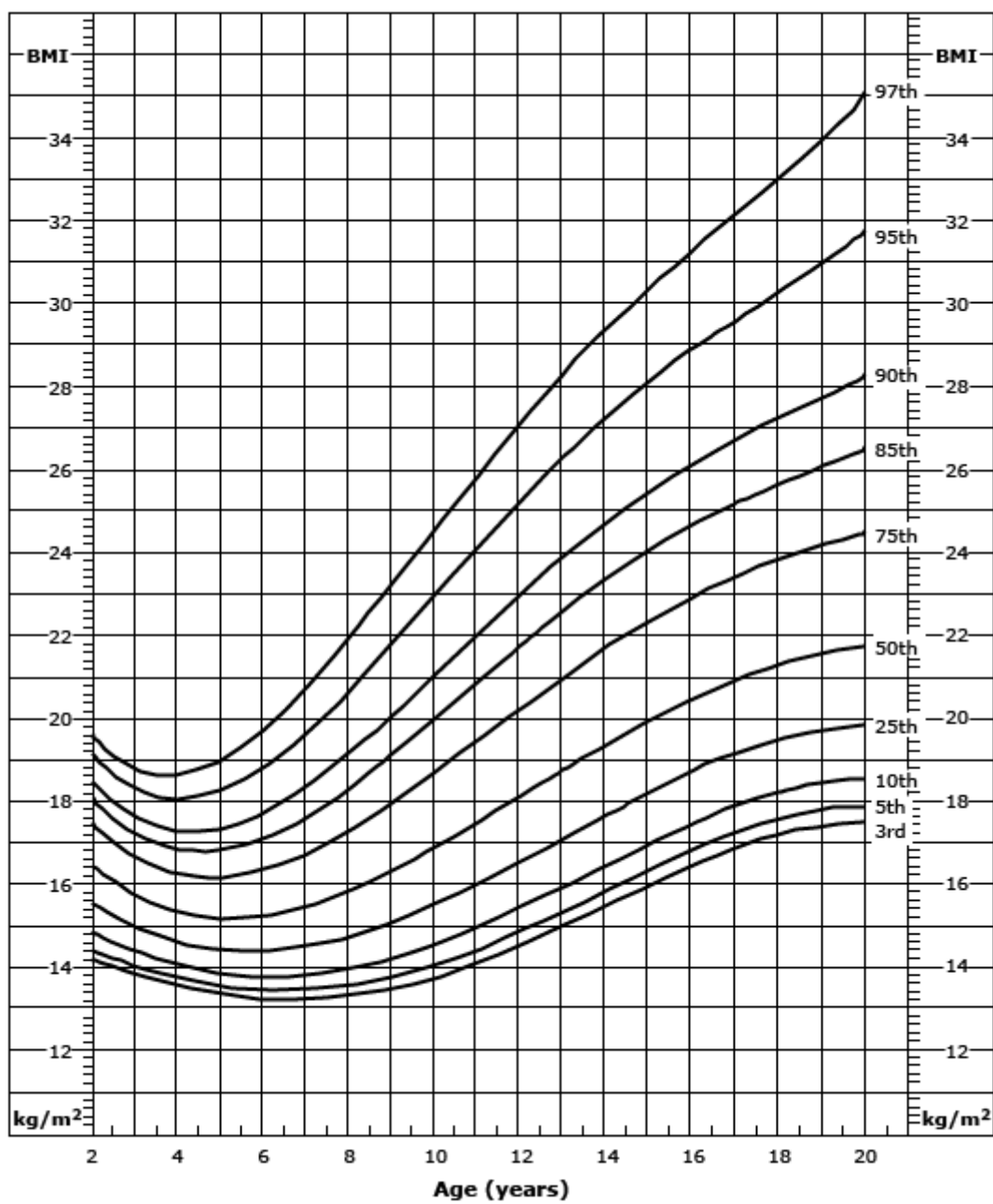
15. Izmeklējumi:

Glikoze		
Kopējais holesterīns		
Triglicerīdi		
Augsta blīvuma holesterīns		
Zema blīvuma holesterīns		
Prolaktīns		
AKTH		
Kortizols		
TSH		
Urīnskābe		
Insulīns		
ALAT		
OGTT: tukšā dūšā	glikoze	insulīns
Pēc 2 stundām	glikoze	insulīns
HbA1c		

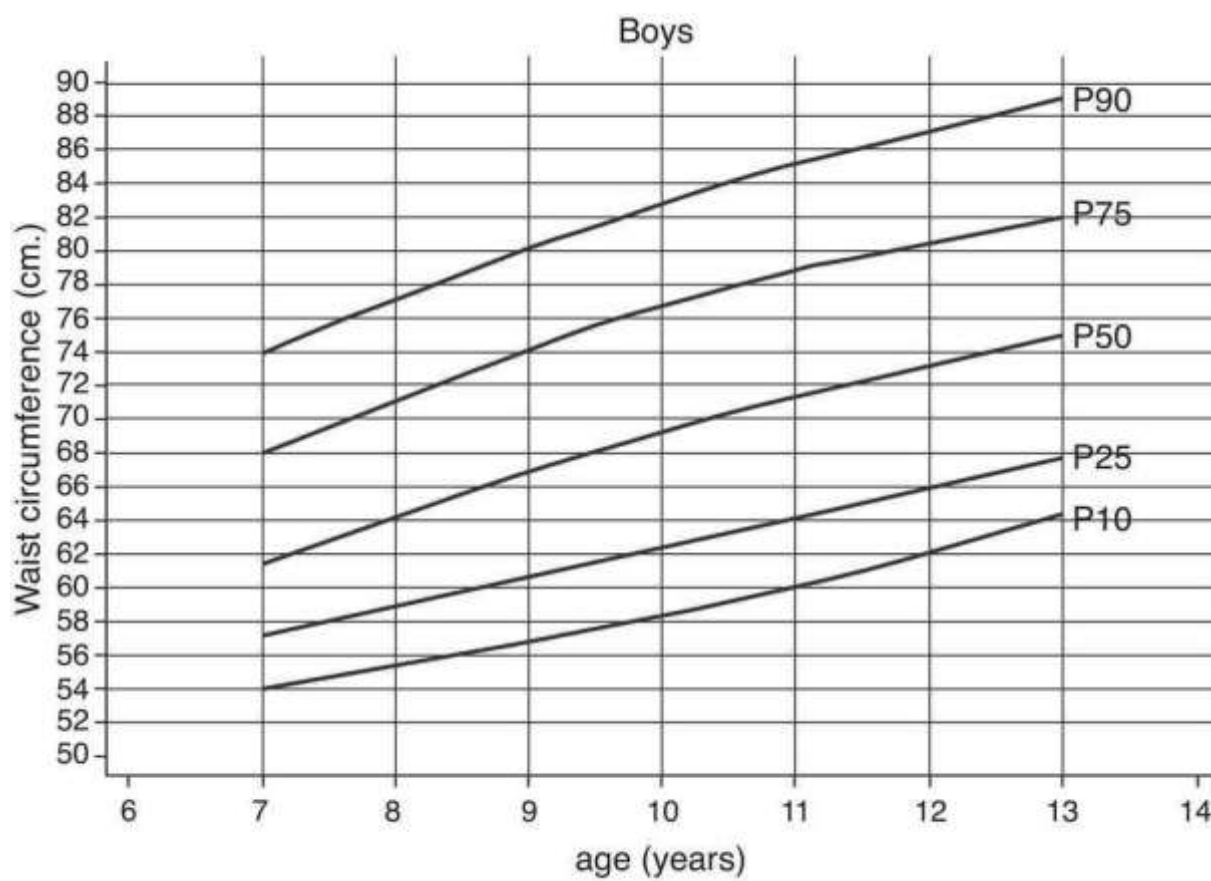
CDC ķermeņa masas indeksa līkne zēniem



CDC ķermeņa masas indeksa līkne meitenēm



Vidukļa apkārtmēra līkne zēniem



Endocrinol Nutr. 2012;59:296-303

Vidukļa apkārtmēra likne meitenēm



Endocrinol Nutr. 2012;59:296-303

Valsts valodas centra atbilde

Labdien!

Valsts valodas centrs nosūta atbildi uz Jūsu jautājumiem.

Clamp, vadoties pēc termina angliskās etimoloģijas “noturēt, ierobežot, uzturēt, fiksēt”, centrs iesaka latviešu valodā atveidot kā *uzturēšana*. Norādām arī uz pareizas vārdu kārtības ievērošanu terminos, līdz ar to *hyperinsulinemic-euglycemic clamp* latviešu valodā atveidojams kā *hiperinsulinēmiskas eiglikēmijas/normoglikēmijas uzturēšana*.

Sindromu nosaukumi:

Pallister-Killian syndrome – *Palistera-Kiljana sindroms* (NB! Gan angļu, gan latviešu valodā sindroma nosaukums rakstāms ar defīsi (-));

Cohen syndrome – *Koena sindroms*;

WAGR syndrome – *WAGR sindroms* (latviešu valodā slimību nosaukumos akronīmus un abreviatūras neatveido);

SIMI deficiency – *SIMI trūkums/deficīts*

Atbilde saskaņota ar Valsts valodas centra direktoru un Latvijas Zinātņu akadēmijas Terminoloģijas komisijas un Medicīnas terminoloģijas apakškomisijas priekšsēdētāju *Dr. habil. med. prof. Māri Baltiņu*.

Ar cieņu

Arturs Krastiņš

Valsts valodas centra

Terminoloģijas un tiesību aktu tulkošanas departamenta
vadītājs

Tālr. +371 6733 6026

E-pasts: arturs.krastins@vvc.gov.lv

Eksporta iela 6, Rīga LV-1010



Valsts valodas
centrs

Trūkstošās vērtības pētījuma datiem

Parametrs	Trūkstošās vērtības, skaits (%)					
	I grupa		II grupa		Kontroles grupa	
Dzimums	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Vecums	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Svars	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Augums	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Vidukļa apkārtmērs	0	0,0 %	0	0,0 %	1	5,9 %
ĶMI	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Tannera pakāpe	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
SAS	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
DAS	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Strijas	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
<i>Acanthosis nigricans</i>	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Dzimšanas svars	40	28,0 %	10	26,3 %	9	52,9 %
Svara pieaugums grūtniecības laikā	60	42,0 %	15	39,5 %	11	64,7 %
Aptaukošanās ģimenē	19	13,3 %	11	28,9 %	8	47,1 %
Ekskluzīva zīdīšana, ilgums	66	46,2 %	21	55,3 %	14	82,4 %
2. tipa CD ģimenē	31	21,7 %	11	28,9 %	8	47,1 %
Urīnskābe	27	18,9 %	3	7,9 %	9	52,9 %
ALAT	7	4,9 %	0	0,0 %	2	11,8 %
Kopējais holesterīns	6	4,2 %	4	10,5 %	7	41,2 %
ZBLH	11	7,7 %	7	18,4 %	9	52,9 %
ABLH	12	8,4 %	7	18,4 %	9	52,9 %
TG	14	9,8 %	8	21,1 %	9	52,9 %
Glikoze	1	0,7 %	1	2,6 %	0	0,0 %
Insulīns	4	2,8 %	0	0,0 %	5	29,4 %
<i>HOMA-IR</i>	5	3,5 %	1	2,6 %	5	29,4 %
Glikoze OGTT pēc 2 st.	17	11,9 %	10	26,3 %	2	11,8 %
Insulīns OGTT pēc 2 st.	29	20,3 %	10	26,3 %	8	47,1 %
HbA1c	9	6,3 %	4	10,5 %	6	35,3 %
Prolaktīns	36	25,2 %	10	26,3 %	8	47,1 %
TTH	7	4,9 %	2	5,3 %	1	5,9 %
AKTH	25	17,5 %	7	18,4 %	6	35,3 %
Kortizols	30	21,0 %	8	21,1 %	8	47,1 %
USG vēdera dobuma orgāniem	23	16,1 %	6	15,8 %	6	35,3 %
PNFI	14	9,8 %	8	21,1 %	9	52,9 %
EHOKS	38	26,6 %	5	13,2 %	9	52,9 %