



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Игор С. Лукић

**Анализа фактора ризика за настанак
хиперинсулинемије код адолесцената**

докторска дисертација

Крагујевац, 2023



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Igor S. Lukić

Analiza faktora rizika za nastanak hiperinsulinemije kod adolescenata

doktorska disertacija

Kragujevac, 2023



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Igor S. Lukić

Risk Factor Analysis for the Development of Hyperinsulinemia in Adolescents

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2023

| |
|--|
| Аутор |
| Име и презиме: Игор С. Лукић |
| Датум и место рођења: 31.07.1987. Ваљево |
| Садашње запослење: Менаџер квалитета, Штутгарт, Немачка |
| Докторска дисертација |
| Наслов: Анализа фактора ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената |
| Број страница: 97 |
| Број слика: 27 |
| Број библиографских података: 169 |
| Установа и место где је рад израђен: Дом здравља и Медицински центар, Ваљево |
| Научна област (УДК): Превентивна медицина, Педијатрија |
| Ментор: Др Невена Фолић, доцент, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Педијатрија |
| Оцена и одбрана |
| Датум пријаве теме: 12.07.2022. |
| Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-3-517/19 26.10.2022. |
| Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњеност услова кандидата: |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Доц. др Ана Вујић, доцент, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, ужа научна област Педијатрија, председник 2. Доц. др Далибор Стајић, доцент, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, ужа научна област Хигијена и екологија, члан 3. Проф. др Биљана Вулетић, редовни професор, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, ужа научна област Педијатрија, члан 4. Доц. др Маја Јешић, доцент, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, ужа научна област Педијатрија, члан 5. Доц. др Драгана Савић, доцент, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, ужа научна област Педијатрија, члан |
| Комисија за оцену и одбране докторске дисертације: |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Доц. др Ана Вујић, доцент, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, ужа научна област Педијатрија, председник 2. Доц. др Драгана Савић, доцент, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, ужа научна област Педијатрија, члан 3. Доц. др Маја Јешић, доцент, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, ужа научна област Педијатрија, члан |
| Датум одбране дисертације: |

| Autor |
|--|
| Ime i prezime: Igor S. Lukić |
| Datum i mesto rođenja: 31.07.1987. Valjevo |
| Sadašnje zaposlenje: Menadžer kvaliteta, Štuttgart, Nemačka |
| Doktorska disertacija |
| Naslov: Analiza faktora rizika za nastanak hiperinsulinemije kod adolescenata |
| Broj stranica: 97 |
| Broj slika: 27 |
| Broj bibliografski podataka: 169 |
| Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Dom zdravlja i Medicinski centar Valjevo |
| Naučna oblast (UDK): Preventivna medicina, Pedijatrija |
| Mentor: Dr Nevena Folić, docent, Fakultet medicinskih nauka Univerzitet u Kragujevcu |
| Ocena i odbrana |
| Datum prijave teme: 12.07.2022. |
| Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske disertacije: IV-3-517/19 26.10.2022. |
| Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenost uslova kandidata: |
| 1. Doc. dr Ana Vujić, docent, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, uža naučna oblast Pedijatrija, predsednik |
| 2. Doc. dr Dalibor Stajić, docent, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, uža naučna oblast Higijena i ekologija, član |
| 3. Prof. dr Biljana Vuletić, redovni profesor, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, uža naučna oblast Pedijatrija, član |
| 4. Doc. dr Maja Ješić, docent, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, uža naučna oblast Pedijatrija, član |
| 5. Doc. dr Dragana Savić, docent, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, uža naučna oblast Pedijatrija, član |
| Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacija: |
| 1. Doc. dr Ana Vujić, docent, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, uža naučna oblast Pedijatrija, predsednik |
| 2. Doc. dr Dragana Savić, docent, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, uža naučna oblast Pedijatrija, član |
| 3. Doc. dr Maja Ješić, docent, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, uža naučna oblast Pedijatrija, član |
| Datum odbrane disertacije |

| Author |
|---|
| Name and surname: Igor S. Lukić |
| Date and place of birth: 31.07.1987. Valjevo |
| Current employment: Qualitatmanagement, Stuttgart, Germany |
| Doctoral Dissertation |
| Title: Risk factor analysis for hyperinsulinemia in adolescents |
| No. of pages: 97 |
| No. of images: 27 |
| No. of bibliographic data: 169 |
| Institution and place of work: Health Center and Valjevo Medical Center |
| Scientific area (UDK): Preventive medicine, Pediatrics |
| Mentor: PhD Nevena Folić, assistant professor, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac |
| Grade and Dissertation Defense |
| Topic Application Date: 12.07.2022. |
| Decision number and date of acceptance of the doctoral / artistic dissertation topic: IV-3-517/19 26.10.2022. |
| Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: 1. PhD Ana Vujić, associate professor, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, specific scientific field Pediatrics, president 2. PhD Dalibor Stajić, associate professor, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, specific scientific field Hygiene and Ecology, member 3. PhD Biljana Vuletić, full professor, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, specific scientific field Pediatrics, member 4. PhD Maja Ješić, associate professor, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, specific scientific field Pediatrics, member 5. PhD Dragana Savić, associate professor, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, specific scientific field Pediatrics, member |
| Commission for evaluation and defense of doctoral: 1. PhD Ana Vujić, associate professor, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, specific scientific field Pediatrics, president 2. PhD Dragana Savić, associate professor, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, specific scientific field Pediatrics, member 3. PhD Maja Ješić, associate professor, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, specific scientific field Pediatrics, member |
| Date of Dissertation Defense: |

САЖЕТАК

Увод:

Хиперинсулинемија представља стање преддијабетес мелитуса тип 2 и одликује се повишеним вредностима инсулина у крви. С обзиром да поменути патофизиолошки ентитет може постојати и дужи низ година без изражене симптоматологије, адекватна идентификација постојања истог, као и верификација постојања потенцијалних фактора ризика за његов настанак још у раном периоду адолесценције може бити од изузетног значаја за спречавање развоја многобројних обољења која су директна последица оваквог стања.

Метод:

Истраживање је спроведено као опсервациона студија пресека. Истраживачка популација се састојала од адолесцената оба пола, старости од 12 до 17 година, са подручја Колубарског округа који су током редовних систематских прегледа у дому здравља добили препоруку од педијатра да ураде OGTT са инсулинемијом због повишене гликемије. Аналитички приступ је укључивао релевантне клиничке, хематолошке, биохемијске и друге варијабле, као и идентификацију потенцијалних фактора ризика значајних за развој хиперинсулинемије.

Добијени резултати:

Различите анализе су показале да су најутицајнији идентификовани фактори: индекс телесне масе са 33,3% и прекомерна телесна маса са повишеним холестеролом од 15,3%, потом недовољна физичка активност са 14,1%, неправилна исхрана са 12,0%, наследне болести са 9,0% и конзумирање психоактивних супстанци са 7,2%, док остали фактори имају удео од 6,7%.

Закључак:

Идентификација адолесцената са факторима ризика за настанак хиперинсулинемије има значајну улогу у превенцији и развоју хроничних незаразних болести у њиховој даљој будућности, али такође доприноси и очувању здравља друштва у целини.

Кључне речи: хиперинсулинемија, инсулин, глукоза, адолесценти, фактори ризика.

SAŽETAK

Uvod:

Hiperinsulinemija predstavlja stanje preddijabetes melitusa tip 2 i odlikuje se povišenim vrednostima insulina u krvi. S obzirom da pomenuti patofiziološki entitet može postojati i duži niz godina bez izražene simptomatologije, adekvatna identifikacija postojanja istog, kao i verifikacija postojanja potencijalnih faktora rizika za njegov nastanak još u ranom periodu adolescencije može biti od izuzetnog značaja za sprečavanje razvoja mnogobrojnih oboljenja koja su direktna posledica ovakvog stanja.

Metod:

Istraživanje je sprovedeno kao opservaciona studija preseka. Istraživačka populacija se sastojala od adolescenata oba pola, starosti od 12 do 17 godina, sa područja Kolubarskog okruga koji su tokom redovnih sistematskih pregleda u domu zdravlja dobili preporuku od pedijatra da urade OGTT sa insulinemijom zbog povišene glikemije. Analitički pristup je uključivao relevantne kliničke, hematološke, biohemijske i druge varijable, kao i identifikaciju potencijalnih faktora rizika značajnih za razvoj hiperinsulinemije.

Dobijeni rezultati:

Različite analize su pokazale da su najuticajniji identifikovani faktori: indeks telesne mase sa 33,3% i prekomerna telesna masa sa povišenim holesterolom od 15,3%, potom nedovoljna fizička aktivnost sa 14,1%, nepravilna ishrana sa 12,0%, nasledne bolesti sa 9,0% i konzumiranje psihoaktivnih supstanci sa 7,2%, dok ostali faktori imaju udeo od 6,7%.

Zaključak:

Identifikacija adolescenata sa faktorima rizika za nastanak hiperinsulinemije ima značajnu ulogu u prevenciji i razvoju hroničnih nezaraznih bolesti u njihovoj daljoj budućnosti, ali takođe doprinosi i očuvanju zdravlja društva u celini.

Ključne reči: hiperinsulinemija, insulin, glukoza, adolescenti, faktori rizika.

SUMMARY

Introduction:

Hyperinsulinemia represents a condition of pre-diabetes mellitus type 2 and is characterized by elevated levels of insulin in the blood. Given that this mentioned pathophysiological entity can exist for an extended period without pronounced symptoms, adequate identification of its presence, as well as verification of potential risk factors for its onset, during early adolescence, can be of exceptional importance in preventing the development of numerous diseases that are a direct consequence of this condition.

Method:

The research was conducted as a cross-sectional observational study. The study population consisted of adolescents of both genders, aged 12 to 17, from the Kolubara District, who, during regular health check-ups at the health centre, received a recommendation from a paediatrician to undergo OGTT with insulinemia due to elevated glycemia. The analytical approach included relevant clinical, hematological, biochemical, and other variables, as well as the identification of potential risk factors significant for the development of hyperinsulinemia.

Results obtained:

Different analyses have shown that the most influential identified factors are: body mass index with 33.3% and excessive body weight with elevated cholesterol at 15.3%. Furthermore, insufficient physical activity at 14.1%, improper nutrition at 12.0%, hereditary diseases at 9.0%, and the consumption of psychoactive substances at 7.2% have also demonstrated significant impact. Other factors contribute with a share of 6.7%.

Conclusion:

The identification of adolescents with risk factors for the development of hyperinsulinemia plays a significant role in the prevention and the development of chronic non-communicable diseases in their future. Additionally, it contributes to the preservation of overall societal health.

Keywords: Hyperinsulinemia, insulin, glucose, adolescents, risk factors.

САДРЖАЈ

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | Увод..... | 1 |
| 1.1 | Појам хиперинсулинемије..... | 1 |
| 1.2 | Дефинисање хиперинсулинемије..... | 4 |
| 1.3 | Епидемиологија хиперинсулинемије..... | 4 |
| 1.4 | Етиологија хиперинсулинемије код адолесцената..... | 6 |
| 1.5 | Патогенеза хиперинсулинемије..... | 7 |
| 1.6 | Клиничка слика..... | 11 |
| 1.7 | Дијагностиковање хиперинсулинемије..... | 12 |
| 1.7.1 | Тестови за дијагностиковање хиперинсулинемије у клиничким истраживањима..... | 13 |
| 1.7.2 | Најчешће коришћени индекси у дијагностиковању одређених стања болести..... | 14 |
| 1.8 | Терапија..... | 15 |
| 1.9 | Фактори ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената..... | 16 |
| 1.10 | Идентификација фактора ризика коришћењем алата вештачке интелигенције..... | 18 |
| 1.11 | Последице хиперинсулинемије и превентивно деловање..... | 18 |
| 1.11.1 | Хиперинсулинемија и дијабетес мелитус тип 2..... | 20 |
| 1.11.2 | Хиперинсулинемија и кардиоваскуларне болести..... | 22 |
| 1.11.3 | Дислипидемија са хипертриглицеридемијом..... | 23 |
| 1.11.4 | Остале последице хиперинсулинемије..... | 24 |
| 2. | Циљеви истраживања и хипотезе..... | 25 |
| 2.1 | Циљеви истраживања..... | 25 |
| 2.2 | Истраживачке хипотезе..... | 25 |
| 3. | Материјал и методе..... | 27 |
| 3.1 | Врста истраживања и узорковање..... | 27 |
| 3.2 | Варијабле коришћене у истраживању..... | 28 |
| 3.3 | Инструменти прикупљања података..... | 29 |
| 3.4 | Упитник за процену физичког и психосоцијалног благостања (CHQ)..... | 29 |
| 3.5 | Упитник процене физичке активности (IPAQ)..... | 30 |
| 3.6 | Упитник о навикама у исхрани (YAQ)..... | 30 |
| 3.7 | Анкета о процени ризика од хроничних незаразних болести (BRFSS)..... | 30 |
| 3.8 | Упитник за прикупљање података о породичној анамнези (FHQ)..... | 31 |
| 3.9 | Упитник за процену квалитета живота адолесцената (SF-36)..... | 31 |
| 3.10 | Протокол реализације студије..... | 31 |
| 3.11 | Снага студије и величина узорка..... | 32 |
| 3.12 | Статистичка обрада података..... | 33 |
| 3.13 | Обрада података коришћењем алата вештачке интелигенције..... | 33 |
| 4. | Резултати..... | 39 |
| 4.1 | Корелација прекомерне телесне масе, навика у исхрани, физичке активности и настанка хиперинсулинемије код адолесцената..... | 39 |
| 4.2 | Повезаност одређених вредности хематолошких и биохемијских параметара и развоја хиперинсулинемије код адолесцената..... | 44 |
| 4.3 | Повезаност индекса инсулинске резистенције HOMA-IR и развоја хиперинсулинемије код адолесцената..... | 41 |

| | | |
|------|--|-----|
| 4.4 | Корелација генетских предиспозиција и развоја хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом..... | 55 |
| 4.5 | Улога демографских и социоекономских чинилаца на пољу ризика за настанак хиперинсулинемије..... | 54 |
| 4.6 | Повезаност коришћења психоактивних супстанци и развоја хиперинсулинемије код адолесцената..... | 56 |
| 4.7 | Самопроцена физичког и психичког здравља адолесцената..... | 57 |
| 4.8 | Факторска анализа података..... | 60 |
| 4.9 | Анализа података коришћењем ANN..... | 61 |
| 4.10 | Мултиваријантна анализа..... | 67 |
| 4.11 | Релативна грешка модела за анализу фактора ризика..... | 68 |
| 5. | Дискусија..... | 70 |
| 6. | Закључци..... | 82 |
| 7. | Значај истраживачке студије..... | 83 |
| | Литература..... | 84 |
| | Скраћенице..... | 98 |
| | Прилог 1..... | 100 |
| | Прилог 2..... | 101 |
| | Прилог 3..... | 102 |
| | Прилог 4..... | 103 |
| | Прилог 5..... | 104 |
| | Прилог 6..... | 107 |
| | Прилог 7..... | 108 |
| | Прилог 8..... | 110 |
| | Прилог 9..... | 111 |
| | Биографија и библиографија..... | 113 |

1. Увод

1.1 Појам хиперинсулинемије

Хиперинсулинемија представља стање повећане концентрације инсулина у крви, које се јавља као последица повећане секреције инсулина од стране панкреаса. Инсулин је хормон који регулише ниво глукозе у крви, тако што подстиче ћелије да преузимају глукозу из крви и користе је за енергију или складиштење. Међутим, када се лучи више од уобичајено потребног инсулина, то може довести до проблема у регулацији нивоа глукозе у крви (1,2).

Овај појам се први пут јавља у научним радовима Blazquez и сарадника (3) током 1968. године када су тадашњи лекари и истраживачи испитивали утицај високомасне дијете на метаболизам глукозе код пацова. Резултати су показали да је високомасна дијета довела до значајног повећања нивоа глукозе у крви. Blazquez и сарадници су утврдили да је високомасна дијета довела до смањења осетљивости на инсулин, што је повезано са повећањем нивоа глукозе у крви. Они су истакли значај дијететских фактора у развоју поремећаја у метаболизму глукозе код пацова, што може имати импликације и за људе. Ово почетно истраживање је помогло у разумевању утицаја исхране на развој дијабетес мелитуса тип 2 и других метаболичких поремећаја, укључујући и повећање инсулина.

Касније су, крајем прошлог века, разни аутори и истраживачи почели са истраживањима и на особама које имају различите метаболичке и друге проблеме као што су повећана глукоза, прекомерна телесна маса, висок крвни притисак и друго. Прва оваква истраживања реализовао је Jarrett P.J. који је у свом раду описао однос између нивоа инсулина и глукозе у крви у односу на дијагнозу дијабетес мелитуса. Аутор је навео да нивои инсулина могу бити нормални, чак и када су нивои глукозе повишени, и обрнуто, и да је потребно разумети овај однос приликом дијагнозе хиперинсулинемије, преддијабетеса или дијабетес мелитуса. Он предлаже у раду и различите тестове за мерење нивоа инсулина и глукозе, као што су тестови оралне толеранције на глукозу и тестове стимулације инсулином. Jarrett P.J. наглашава важност прецизне дијагнозе, без детаљнијих објашњења шта је узрок оваквих стања (4).

Када су у питању деца и адолесценти, први радови који се баве овим проблемом јављају се крајем прошлог века. У свом раду Rosenbloom и сарадници, су истраживали везу између прекомерне телесне масе, инсулинске резистенције и пубертета код деце и адолесцената. Студија је обухватила 150 дечака и девојчица између 7 и 16 година старости. Учесници су подељени у три групе према индексу телесне масе (BMI) према категоријама: нормална тежина, и прекомерна телесна маса. Установљено је да су деца у групи прекомерне телесне масе показивала значајно већу инсулинску резистенцију у поређењу са децом нормалне телесне масе. Такође су примећени значајни ефекти пубертета и скелетне зрелости на инсулинску осетљивост. Студија је показала да прекомерна телесна маса код деце и адолесцената значајно утиче на инсулинску осетљивост и да се та веза увећава у периоду пубертета и скелетне зрелости (5). У прегледном раду аутори Garcia-Fuentes E. и сарадници су анализирали постојећа сазнања, ставове и консензус о инсулинској резистенцији код деце, као и њихова повезаност са гојазношћу и метаболичким поремећајима. Аутори указују на то да инсулинска резистенција може бити важан предиктор развоја метаболичких поремећаја, укључујући дијабетес мелитус тип 2 и кардиоваскуларне болести, код деце и адолесцената (Слика 1). Повећање преваленције прекомерне телесне масе код деце представља кључни фактор у развоју инсулинске резистенције. Међутим, у раду се

указује да постоје и други фактори који могу утицати на развој инсулинске резистенције нарочито код адолесцената, као што су генетски и епигенетски фактори, недостатак физичке активности и исхрана (6).

Последњих година научници из области ендокринологије покушавају да открију узроке и последице метаболичких промена које настају у панкреасу. Алфа-ћелије у панкреасу луче хормон глукагон, који повећава ниво глукозе у крви, који потом делује на јетру, стимулишући га да уноси глукозу у крвоток и повећава ниво глукозе у крви. Бета-ћелије у панкреасу производе инсулин, који регулише ниво глукозе у крви. Инсулин стимулише ћелије у телу да узимају глукозу из крвотока и користе је као енергију или је складиште у облику гликогена у јетри и мишићима. Када дође до прекомерног лучења инсулина, то може довести до хиперинсулинемије, што је стање у коме је ниво инсулина у крви превише висок. Ово се може догодити када је тело инсулински резистентно, што значи да ћелије у телу не реагују ефикасно на инсулин, па панкреас производи више инсулина да би то компензовао (7,8).

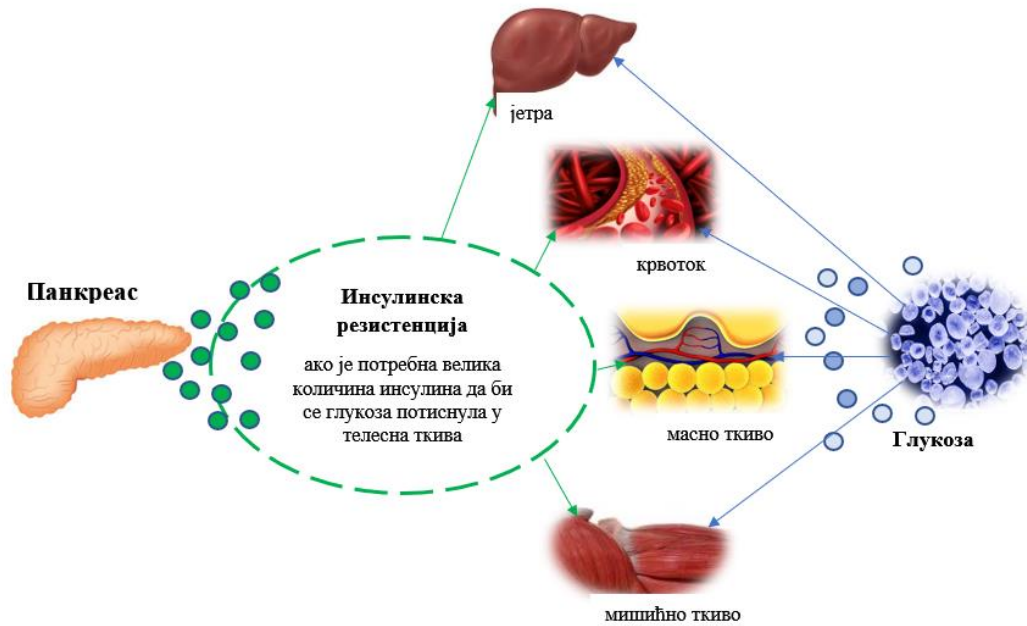
Потом су се истовремено истраживачи бавили узроцима и последицама настанка овог здравственог проблема. Брзо се могло установити да су последице хиперинсулинемије повезане са другим различитим здравственим проблемима. Хиперинсулинемија може довести до инсулинорезистентности, што значи да ћелије у телу не реагују ефикасно на инсулин и не узимају довољно глукозе из крвотока. Ово може довести до дугорочних последица као што су дијабетес мелитус тип 2, метаболички синдром и болести срца и крвних судова. Прекомерно лучење инсулина може довести до ниског нивоа глукозе у крви или хипогликемије, што може довести до појаве неких од симптома као што су глад, мрзовоља, збуњеност, главобоља и у ретким случајевима епилептички напади. Повећање телесне масе, може довести до појаве инсулинске резистенције, што значи да ћелије не реагују адекватно на инсулин, односно не апсорбују ефикасно глукозу из крви. Повећање концентрације инсулина у крви доводи до хиперинсулинемије, која има различите штетне ефекте по организам, а вишак инсулина додатно подстиче складиштење масти и даље повећање телесне масе (9,10,11) (Слика 2).

Хиперинсулинемија је поремећај који може да се јави у било којој животној доби, укључујући адолесценцију. У овом периоду је најважније препознати ризик за развој хиперинсулинемије, како би се на време примениле мере за спречавање њеног настанка. Адолесценција је период када долази до великих хормоналних промена у организму, а то може утицати на функцију панкреаса и ниво инсулина у крви. Такође, у овом периоду се често развијају нездрави животни стилови, као што су неправилна исхрана и недовољна физичка активност, што може довести до повећања ризика за метаболичке поремећаје, укључујући хиперинсулинемију. Адолесценти који имају повећан ризик за развој хиперинсулинемије укључују најчешће оне који имају породичну историју дијабетес мелитуса тип 2, повећану телесну масу, инсулинску резистенцију, недовољну физичку активност и нездраве прехранбене навике (12,13). Важно је да се фактори ризика за настанак овог здравственог проблема препознају и адекватно лече и ублаже. То подразумева промену животних навика, укључујући здравију исхрану, повећање физичке активности и контролу телесне масе. У неким случајевима, лекови могу бити потребни за регулацију нивоа инсулина у крви. Препознавање и адекватно лечење хиперинсулинемије код адолесцената је од великог значаја за превенцију различитих метаболичких поремећаја у каснијем животном добу. Важно је спровести редовне контроле и предузети одговарајуће мере у циљу очувања здравља у овом осетљивом животном периоду (14,15).

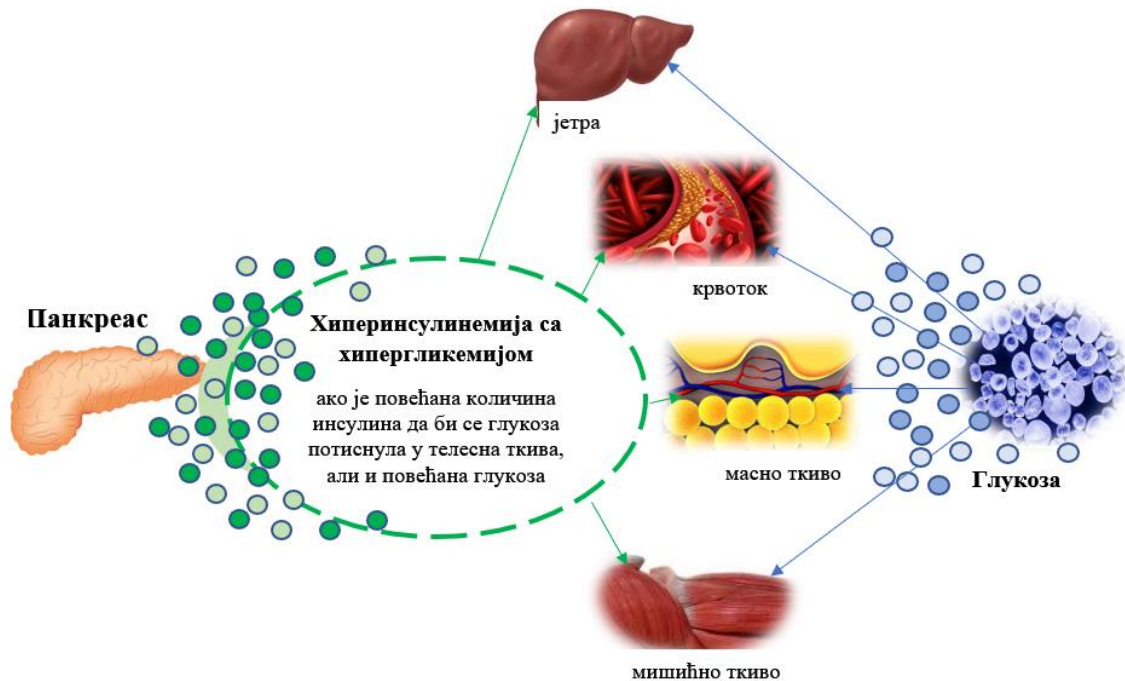
Студија која ће бити представљена је значајна јер ће покушати да анализира удео сваког фактора у укупном ризику за настанак хиперинсулинемије, поред два

најутицајнија фактора - прекомерна телесна маса и недовољне физичке активности, као и удео осталих потенцијалних фактора ризика. До сада, највећи број истраживача је испитивао повезаност настанка повећања нивоа инсулина са генетским предиспозицијама, конзумирањем психоактивних супстанци или лекова, демографским и социоекономским условима и другим факторима.

Досадашња истраживања су показала варијабилне резултате и често су давала предност различитим факторима ризика и њиховом доприносу укупном ризику, узимајући у обзир и друге утицаје и околности које су понекад биле занемарене.



Слика 1. Инсулинска резистенција (ауторска слика)



Слика 2. Хиперинсулинемија са хипергликемијом (ауторска слика)

1.2 Дефинисање хиперинсулинемије

Хиперинсулинемија се дефинише као вишак инсулина у односу на нормалне вредности потребне за одржавање нормалног нивоа глюкозе у крви, што се заправо односи на инсулинску резистенцију. Постоји мало истраживања која дефинишу "нормалан ниво инсулина". Нека истраживања су предложила две вредности: мерење инсулина наште испод $12,2\mu\text{U/ml}$ уз присуство нормалних вредности глюкозе, као и други ниво инсулина од 8, до $11,0\mu\text{U/ml}$ између оброка, и до $60,0\mu\text{U/ml}$ пре и након гладовања. Међутим, постоји и низ методолошких питања која се односе на усклађивање референтних вредности према смерницама Светске здравствене организације (15,16). У раду аутора Hulman и сарадника, хиперинсулинемија је дефинисана као концентрација инсулина у крви већа од 97,5 перцентила у узорку од здравих популационих адолесцената. Аутори наводе да су граничне вредности инсулина код женских адолесцената у узрасту од 10 до 13 година $12,5\mu\text{U/ml}$, а код мушких адолесцената $9,6\mu\text{U/ml}$. Код адолесцената старијих од 13 година, граничне вредности су нешто више: $14,6\mu\text{U/ml}$ за женске и $11,2\mu\text{U/ml}$ за мушке адолесценте (17,18).

Према међународној дијабетској федерацији IDF (International Diabetes Federation), уколико су вредности инсулина у 0-том минути веће од $15\mu\text{U/ml}$ и вредности инсулина након OGTT теста, у 120-ом минути веће од $75\mu\text{U/ml}$, односно збирна вредност инсулина већа од $300\mu\text{U/ml}$, дијагностикује се хиперинсулинемија (16).

1.3 Епидемиологија хиперинсулинемије

Епидемиологија хиперинсулинемије упућује да је ово стање све чешће присутно у популацији адолесцената. Преваленца хиперинсулинемије варира у зависности од популације, узраста, пола, расе, али и других фактора ризика. Према подацима Светске здравствене организације (СЗО), више од 400 милиона људи широм света има дијабетес

мелитус тип 2, а очекује се да ће се тај број значајно повећати у будућности. Дијабетес мелитус тип 2, који је у великој мери повезан са хиперинсулинемијом, чини већину ових случајева. Студије показују да постоји значајна веза између хиперинсулинемије и метаболичких поремећаја, као што су прекомерна телесна маса, хипертензија, хиперлипидемија и атеросклероза. Преваленца ових метаболичких поремећаја се такође повећава широм света, што доприноси епидемији хиперинсулинемије. Све већи број људи у савременом друштву има нездраве животне навике, што доприноси ширењу епидемије хиперинсулинемије. Епидемиологија хиперинсулинемије указује на све већу учесталост овог здравственог поремећаја у читавој популацији, што захтева хитну реакцију здравственог система у циљу превенције и лечења како би се спречиле озбиљне последице по здравље свих (18,19).

Епидемиологија хиперинсулинемије код адолесцената је у порасту у последњих неколико деценија, посебно у земљама са високим стандардом живота. Она варира у зависности од популације, узраста, пола, расе и других фактора ризика. Многе студије су показале да су адолесценти и млађе особе све више у ризику за настанак овог здравственог проблема. Новија истраживања истичу да је преваленца инсулинске резистенције, главни фактор ризика хиперинсулинемије, у популацији адолесцената (16,20). Инсулинска резистенција код адолесцената може да варира у зависности од фактора ризика, и креће се од 4% до 45% у различитим популацијама (18,22), а оставља озбиљне последице по здравље, укључујући повећан ризик од развоја дијабетес мелитуса тип 2, кардиоваскуларних болести и других метаболичких поремећаја. Поред тога, хиперинсулинемија може да утиче и на ментално здравље адолесцената, доводећи до повећаног ризика од депресије, анксиозности и других психолошких проблема. Посебно код адолесцената овај проблем последњих неколико година показује експоненцијални раст, што захтева хитну реакцију друштвене заједнице у циљу превенције и лечења како би се спречиле озбиљне последице по здравље младих у целини (19,23).

У прегледном раду аутора Lévy-Marchal и сарадника (24) наводе се специфичне студије које су истраживале преваленцију хиперинсулинемије код адолесцената у различитим земљама и популацијама, која варира у зависности од популације, етничке припадности, старости, пубертета, телесне масе и других фактора. Студија из Аустралије на узорку од 4.810 адолесцената узраста од 12 до 17 година показала је, да је преваленција инсулинске резистенције, која се често јавља у пратњи хиперинсулинемије, била 25% код мушких и 16% код женских адолесцената. Студија на узорку од 1800 адолесцената из Сједињених Америчких Држава показала је, да је преваленција инсулинске резистенције била 27,2% код мушких и 19,4% код женских испитаника. На пример, у студији на узорку од 377 кинеских адолесцената узраста од 10 до 18 година, преваленција хиперинсулинемије се повећавала са старашћу, од 8,6% код деце узраста од 10 до 12 година, до 12,6% код адолесцената узраста од 16 до 18 година. Студија на узорку од 583 шпанских адолесцената узраста од 13 до 17 година показала је преваленцију хиперинсулинемије од 26,7% (25,26). Студија аутора Ishikawa-Takata и сарадника (27) реализована 2017. године на популацији јапанских адолесцената показала је преваленцију хиперинсулинемије од 8,8% код женских и 11,9% код мушких испитаника. Док је слична студија аутора Miyake и сарадника (28) реализована на популацији јапанских одраслих особа показала је да преваленција хиперинсулинемије код мушкараца износи 19,4%, док је код жена износила 9,4%.

Национална јужно корејска студија аутора Noh и сарадника (29) у сарадњи са Националним здравственим институтом у Сеулу, Националним Универзитетом и Универзитетом Yonsei у Сеулу објављена 2019. године утврдила је да је преваленција инсулинске резистенције износила 14,6%, док је преваленција хиперинсулинемије

износила 16,8%. Ове вредности се разликују у зависности од критеријима који су коришћени за дијагнозу инсулинске резистенције и хиперинсулинемије (30). У истраживању аутора Pignon и сарадника (31) објављеног 2016. године, проучавани су преваленција инсулинске резистенције и метаболички синдром код гојазне турске деце и адолесцената. Према резултатима студије, преваленција хиперинсулинемије износила је 7,8% код адолесцената. Једна од студија аутора Miryoung и сарадника (32) која описује преваленцију хиперинсулинемије код адолесцената у Сједињеним Америчким Државама објављена је 2016. године и износила је 9,6%.

Истраживање међу адолесцентима у САД-у, аутора Kim и сарадника (33) је показало преваленцију хиперинсулинемије чак 37,3%. Друго слично истраживање реализовано две године касније, такође код адолесцената у САД-у аутора Ventura и сарадника (34) проучавало је преваленцију преддијабетеса и дијабетес мелитуса тип 2, код гојазних адолесцената. Резултати су показали да је хиперинсулинемија присутна код гојазних адолесцената са нормалном толеранцијом на глукозу у износу од 43,1%.

1.4 Етиологија хиперинсулинемије код адолесцената

Етиологија хиперинсулинемије код адолесцената може бити сложена и мултифакторска, обухватајући различите факторе ризика као што су генетска предиспозиција, неправилна исхрана, прекомерна телесна маса, физичка неактивност и друге животне навике. Један од кључних фактора ризика за развој хиперинсулинемије код адолесцената је прекомерна телесна маса. Рад аутора Atay и сарадника (35) се бавио истраживањем повезаности гојазне деце и адолесцената са њиховим присутним болестима. У овом прегледном раду анализира се прекомерна телесна маса деце и адолесцената, узимајући у обзир њихову преваленцију, етиологију и присутне болести (36). Њихов закључак је да прекомерна телесна маса код деце и адолесцената представља глобални проблем са многим озбиљним последицама на здравље, укључујући метаболичке, кардиоваскуларне, респираторне, ортопедске и психолошке поремећаје (37). Национална студија, коју су реализовали Li C. и сарадници (38), истражује повезаност преддијабетеса, кардиоваскуларних ризичних фактора и хиперинсулинемије код адолесцената у Сједињеним Државама у периоду од 2005. до 2006. године. У раду се наводи да је преддијабетес, стање у којем је ниво глукозе у крви повишен, али није довољно висок за дијагнозу дијабетес мелитуса тип 2, постаје све чешћи проблем међу адолесцентима у САД-у. Аутори такође указују да адолесценти с преддијабетесом имају већу вероватноћу да ће имати више кардиоваскуларних ризичних фактора, као што су повишен крвни притисак, повишене нивое триглицерида и смањен ниво HDL холестерола, што су фактори ризика за настанак срчаних болести. Затим аутори показују да постоји повезаност између хиперинсулинемије и преддијабетеса код адолесцената, што указује на важност раног откривања и праћења ових стања (39). Рад аутора Calcaterra и сарадника (40) описује улогу и значај исхране и додатака исхрани за настанак проблема полицистичних јајника (PCOS) код адолесценткиња које су гојазне и имају инсулинску резистенцију. Аутори наглашавају важну улогу инсулинске резистенције у развоју PCOS-а, а истовремено и повећања ризика од метаболичких поремећаја као што су дијабетес типа 2 и кардиоваскуларне болести. У раду се предлажу и различити нутриционистички приступи који могу помоћи у смањењу инсулинске резистенције код адолесцената с PCOS-ом, укључујући дијету с ниским уделом угљених хидрата, медитеранску исхрану и додатке исхрани попут омега-3 масних киселина и витамина Д (41). У раду аутора Faienza и сарадника (42) истиче се улога оксидативног стреса у развоју прекомерне телесне масе и метаболичког синдрома код деце и

адолесцената. Аутори наводе да су високе вредности оксидативног стреса повезане са метаболичким поремећајима, укључујући инсулинску резистенцију, дислипидемију, хиперинсулинемију и хипертензију, који су карактеристични за прекомерну телесну масу и метаболички синдром. Рад такође описује неке факторе ризика за настанак оксидативног стреса код деце и адолесцената, као што су исхрана са високим садржајем масти и угљених хидрата, физичка неактивност и генетска предиспозиција (43). Аутори Dong и сарадници (44) у свом раду истражују утицај друштвених фактора и природне околине на развој дијабетес мелитуса тип 2. Аутори анализирају доказе из претходних студија које сугершу да социоекономски статус, образовање, радни услови, прехранбене навике, урбанизација и климатске промене могу утицати на ризик од развоја различитих метаболичких промена као што су инсулинска резистенција, хиперинсулинемија, висок крвни притисак, а посебно дијабетес мелитус тип 2 (44). Генетски фактори такође могу имати веома важну улогу у етиологији хиперинсулинемије код адолесцената. Неколико генетских варијанти које су повезане са повећаном продукцијом инсулина у организму могу бити одговорне за развој овог здравственог проблема код адолесцената. Разумевање ових фактора ризика је кључно за превенцију и лечење хиперинсулинемије код адолесцената (45).

1.5 Патогенеза хиперинсулинемије

Упркос значајном напретку у многобројним истраживањима и сазнањима у патофизиологији, као и новинама у разграничавању фактора ризика који предиспонирају развој хиперинсулинемије, многи кључни фактори у самом настанку остају нејасни и потребно је да буду додатно истражени. Код адолесцената, постоји неколико патофизиолошких процеса који могу довести до хиперинсулинемије. Неки од њих су:

Инсулинска резистенција

Откриће инсулина 1921. године било је револуционарно и отворило је врата истраживању дијабетес мелитуса тип 2. Начин функционисања у метаболичким процесима у панкреасу и настанка инсулинске резистенције и хиперинсулинемије су најдетаљније описали аутори Petersen и сарадници (46) у свом раду. Инсулин има за циљ да развије интегрисани физиолошки приступ који укључује комплексне ефекте инсулинског сигналног пута у контексту ткивно-специфичних функција за генерисање координиране физиологије организма. Инсулин функционише путем везивања за рецептор за инсулин (INSR) на плазма мембрани циљних ћелија, који има два места везивања за инсулин. INSR активира сигнални пут који регулише метаболизам и састоји се од хетеротетрамерног рецептора тирозин киназе са две екстрацелуларне α и две трансмембранске β подјединице. Постоје две INSR изоформе, А и Б, при чему је Б изоформа специфичнија за инсулин и посредује већину метаболичких ефеката инсулина. Након активације INSR, регрутује се више различитих фосфотирозин-везујућих протеина који даље активирају ефекторе и омогућавају почетну разгранатост инсулинског сигнала (47). Инсулинска резистенција се јавља када су потребне веће количине инсулина за постизање ефекта смањења глукозе у крви и често се повезује са дијабетес мелитусом тип 2. Резистенција на инсулин има различите последице у различитим ткивима и повезана је са многим патолошким стањима. Различити липиди, попут диацилглицерола, церамида и ацилкарнитина, повезани су са патогенезом резистенције на инсулин у јетри и скелетним мишићима (48). Сигнални пут инсулина се даље грана у митогени и метаболички сигнални пут, а атенуација овог проксималног

фосфотирозин базираног инсулинског сигналног пута се делимично спроводи интернализацијом рецептора и де-фосфорилацијом, коју обавља протеин тирозин фосфатаза (PTP) - PTP1B. Протеини инсулинског рецептора (INSR) укључују IRS1 и IRS2 који посредују у већини метаболичких ефеката активације INSR. Фосфорилазе и GYS2 су кључни ензими у регулацији метаболизма јетреног гликогена, а глукоза делује као алостерни контролор активности фосфорилазе у јетри. Инсулин и глукоза заједно регулишу метаболизам јетреног гликогена, при чему инсулин има пермисивну улогу у синтези гликогена и сузбија глуконеогенезу регулацијом транскрипционих фактора (46,48). Контрола над метаболичким токовима глукозе укључује промене у доступности супстрата, алостерију, редокс стање и посттранслацијске модификације. Директно потискивање гликогенолизе у јетри је физиолошки важан механизам за инсулинску супресију чисте хепатичке производње глукозе, што је кључно за регулацију нивоа шећера у крви (46,49). Инсулин стимулише складиштење масти у хепатоцитима и смањује доступност масних киселина за оксидацију у другим ткивима. Такође, инсулин стимулише синтезу нових липида у јетри путем регулације неколико ензима липогенезе. SREBP-1c је главни регулатор синтезе нових липида који се активира под утицајем инсулина (46). Хиперинсулинемија се јавља када ниво инсулина у крви постане превисок, што може бити узроковано смањењем функције бета-ћелија у панкреасу, повећањем отпорности на инсулин у периферним ткивима и исхраном богатом концентрованим угљеним хидратима. Резистенција на инсулин у периферним ткивима, као што су мишићи, јетра и масно ткиво, може бити узрокована прекомерном телесном масом, нездравом исхраном, генетским факторима или недостатком физичке активности (46,50).

Прекомерна телесна маса

Аутори Chung YJ, Rhie YJ. (51) у свом раду закључују да већина одраслих са прекомерном телесном масом почиње у детињству, што чини педијатријску прекомерну телесну масу проблемом и даје подстицај медицинским стручњацима да спрече и лече овај здравствени проблем још у детињству. Индекс телесне масе (BMI) је показатељ прекомерне телесне масе и код деце и код одраслих. Користећи нормалне BMI криве за узраст и пол код деце, BMI на или изнад 85. перцентила и испод 95. перцентила се категорише као прекомерна тежина, а BMI на или изнад 95. перцентила се категорише као прекомерна телесна маса. Они прекомерну телесну масу деле у три класе користећи 95. перцентил за старост и пол као референтну вредност и категоришући 100% до 120% од 95. перцентила као прекомерна телесна маса класе I, 120% до 140% као прекомерна телесна маса класе II и више од 140% као прекомерна телесна маса класе III. Тежак степен педијатријске телесне масе се дефинише као прекомерна телесна маса класе II и III. Кардиометаболички ризик се повећава са порастом степена прекомерне телесне масе, а прекомерна телесна маса класе II и III има јаку везу са овим ризицима (52,53). Инсулинска резистенција код особа са прекомерном телесном масом не делује једнако на сва ткива, јер инсулин има различите утицаје на јетру, масно ткиво и мишиће. У јетри, инсулин смањује производњу глукозе и повећава производњу масних киселина и триглицерида. Субјекти отпорни на инсулин могу имати поремећену хомеостазу глукозе у јетри, али нормалну липогенезу. Узроковано повећаним флуksom слободних масних киселина, деловање инсулина у јетри је нарушено. Интермедијери унутар ћелија повећавају излаз глукозе, синтезу цитокина и лучење триглицерида у јетри. Интрахепатична акумулација FFA и липида штетна је за осетљивост јетре на инсулин. Интрахепатична инсулинска резистенција смањује количину инсулина која пристиже у системску циркулацију (54). Прекомерна телесна маса доводи до повећане липолизе и

промета слободних масних киселина. Инсулинска резистенција повећава ослобађање FFA и смањује транспорт глукозе посредован инсулином у скелетним мишићима. Интрамиоцелуларно таложење липида повезано је са инсулинском резистенцијом и хиперинсулинемијом код деце са гојазношћу (55,56). Прекомерна телесна маса код адолесцената подразумева да је индекс телесне масе (BMI) изнад 95. перцентила за узраст и пол, односно да је телесна маса већа од очекиване за њихову висину и узраст. Она представља и најугрожавајући фактор ризика за развој дијабетес мелитуса тип 2 и инсулинске резистенције и хиперинсулинемије, а механизам којим масно ткиво изазива инсулинску резистенцију није у потпуности разјашњен. Аутор Којта I. у свом раду (57) је објашњавао како изразита прекомерна телесна маса код адолесцената доводи до дисфункције адипоцита, инфилтрације макрофага и ниске инфламације, што доприноси инсулинској резистенцији. Масно ткиво производи биоактивне молекуле које утичу на метаболизам липида и глукозе, а поремећаји у синтези тих молекула доводе до инсулинске резистенције и дијабетес мелитуса тип 2. Акумулација биолошки активних липида у масном ткиву може регулисати синтезу и лучење адипокина и проинфламаторних цитокина, што доприноси развоју инсулинске резистенције повезане са гојазношћу (58,59). У раду аутора Halloun R. (60) истраживана је улога хиперинсулинемије у прогресији прекомерне телесне масе код деце и адолесцената. Користили су податке из лонгитудиналне студије у којој је праћено 524 гојазних особа узраста од 8 до 21 године током 2 до 6 година. Аутори су анализирали повезаност између нивоа инсулина у крви и промене индекса телесне масе BMI током времена. Истраживање је показало да нема доказа да је хиперинсулинемија узрочни фактор у прогресији прекомерне телесне масе код деце и адолесцената. Међутим, истраживачи су закључили да је инсулинска резистенција, односно смањена осетљивост на инсулин, повезана са већом променом BMI, што указује да би инсулинска резистенција могла бити фактор ризика за прогресију прекомерне телесне масе код ове популације (61,62).

Дислипидемија

Дислипидемија представља поремећај нивоа липида у крви, укључујући повећане нивое триглицерида и лошег LDL холестерола. Ови поремећаји липида могу имати значајан утицај на метаболичко здравље организма и кључну улогу у појави хиперинсулинемије, стања које карактерише повећана концентрација инсулина у крви на више начина. Посебно повећани нивои триглицерида и LDL холестерола, могу довести до инсулинске резистенције, стање у којем ћелије тела постају мање осетљиве на дејство инсулина, хормона који регулише ниво глукозе у крви. Како тело постаје мање осетљиво на инсулин, панкреас лучи више инсулина како би надокнадио ову резистенцију. То доводи до хиперинсулинемије, јер организам настоји одржати нормалан ниво глукозе у крви, али то захтева повећану производњу инсулина. Дислипидемија често доводи до повећане производње врло ниске густине липопротеина VLDL (Very Low-Density Lipoprotein) честица. Ове честице играју кључну улогу у транспорту триглицерида у крвоток. Повећане нивое VLDL честица прате и повећане нивое триглицерида. Високи нивои триглицерида и VLDL честица у крви могу довести до поремећаја метаболизма глукозе и инсулинске резистенције, чиме се подстиче хиперинсулинемија. Дислипидемија такође може повећати синтезу масних киселина у јетри, што доводи до већих количина слободних масних киселина у циркулацији. Ове масне киселине могу негативно утицати на функцију ћелија мишића и јетре, узрокујући инсулинску резистенцију, где као одговор, панкреас производи све више инсулина, што ће резултирати хиперинсулинемијом. Дислипидемија има дубок утицај на метаболичке процесе у организму, што може довести до појаве хиперинсулинемије. Повећани нивои

триглицерида, LDL холестерола, инсулинска резистенција и повећана синтеза масних киселина сви заједно доприносе повећаној концентрацији инсулина у крви, што може представљати озбиљан ризик за развој дијабетеса и других метаболичких поремећаја. (65,66).

Нетолеранција глукозе

Нетолеранција глукозе је стање које се карактерише смањеном способношћу тела да ефикасно управља нивоом глукозе у крви након унос глукозе. Ово стање може значајно утицати на настанак хиперинсулинемије, што се односи на повећане нивое инсулина у крви. Нетолеранција глукозе је најчешће удружена са инсулинском резистенцијом. Како тело постаје мање осетљиво на инсулин, панкреас реагује повећаном производњом овог хормона како би се одржао нормалан ниво глукозе у крви. То доводи до хиперинсулинемије јер организам повећава производњу инсулина како би компензовао инсулинску резистенцију (67). Нетолеранција глукозе значи да организам не може ефикасно регулисати ниво глукозе након оброка или уноса шећера. Ово може довести до нагле промене нивоа глукозе у крви, што може подстакнути панкреас да производи више инсулина како би ублажио те флукуације (68). Овај циклус повећане производње инсулина може временом резултирати хиперинсулинемијом. Нетолеранција глукозе је често претходник дијабетеса типа 2. Дијабетес типа 2 карактерише хиперинсулинемија у раним фазама болести као одговор на инсулинску резистенцију и смањену ефикасност инсулина. Како болест напредује, панкреас може поступно губити способност производње довољно инсулина, а ниво шећера у крви остаје висок. Међутим, у ранијим фазама дијабетеса типа 2, хиперинсулинемија је уобичајена (69).

Хипертензија

Артеријска хипертензија је здравствени проблем који се најчешће јавља код особа са хиперинсулинемијом, а постоји много механизма који повезују инсулинску резистенцију, хиперинсулинемију и хипертензију. Један од тих механизма је да инсулин стимулише производњу азот оксида, који је вазодилататор, али услови инсулинске резистенције и хиперинсулинемије могу да ограниче овај одговор. Овај поремећај утиче на мембрански транспорт јона и промовише пролиферацију глатких мишићних ћелија крвних судова, што доприноси порасту крвног притиска (71). Прекомерна телесна маса такође може да допринесе порасту крвног притиска кроз повећано стварање ангиотензина II из адипоцита. Ренин-ангиотензин-алдостерон систем, који регулише волумен крви и контролу крвног притиска, остаје активан у случајевима метаболичког синдрома, што доприноси порасту крвног притиска (72).

1.6 Клиничка слика

Хиперинсулинемија је здравствени поремећај који се јавља када је ниво инсулина у крви изнад референтних вредности. Код адолесцената, овај поремећај може бити повезан са различитим метаболичким проблемима, као што су прекомерна телесна маса, инсулинска резистенција и дијабетес мелитус тип 2. Симптоми који могу упућивати на присуство хиперинсулинемије код адолесцената укључују повећану глад, промену расположења, умор, нервозу, неспокојност, промену телесне масе и друге. У периоду

адолесценције, долази до убрзаног раста и развоја тела, што може довести до потребе за повећаним уносом хране. Међутим, код адолесцената са хиперинсулинемијом, ниво инсулина у крви је висок, што може узроковати прекомерну глад, чак и након недавног конзумирања хране (73). Хиперинсулинемија може утицати на хормоне који регулишу расположење, као што су серотонин и допамин, што може довести до промена у расположењу, попут депресије, анксиозности и раздражљивости. Услед повишеног инсулина у крви, хиперинсулинемија може изазвати умор и исцрпљеност код адолесцената, услед пада нивоа глукозе у крви (74). Промене у телесној маси, најчешће прекомерна телесна маса, могу бити значајни симптоми који указују на хиперинсулинемију. Висок ниво инсулина може узроковати поремећаје спавања код адолесцената, попут несанице или прекомерног спавања (75). Један од симптома јесте и појава акни, које настају услед повећаног лучења андрогена. То је хормон који може довести до појаве акни на лицу и другим деловима тела. Хиперинсулинемија може узроковати повећану производњу андрогена, што може довести до повећане телесне длакавости код адолесцената (76,77).

Уколико постоји сумња на хиперинсулинемију код адолесцената, педијатар најпре обавља детаљан преглед и разговор са адолесцентом како би се прецизно утврдило постојање симптома који указују на овај здравствени поремећај. Током прегледа, траже се информације о здравственом стању адолесцената, анамнези болести и симптомима које адолесценти доживљавају. Након прегледа, адолесцент се даље упућује на лабораторијске тестове крви, како би се утврдио ниво инсулина и глукозе у крви. Повишене вредности инсулина у крви могу указивати на хиперинсулинемију, док високе вредности глукозе у крви могу указивати на поремећај у метаболизму глукозе који је повезан са хиперинсулинемијом. Потом се проверава телесна маса, телесна висина и обим струка и израчунава индекс телесне масе ВМІ адолесцента, како би се утврдило постојање прекомерне телесне масе, што може бити један од показатеља хиперинсулинемије (78). Након тога се испитују навике адолесцента као што су начин, врста и количина конзумирања хране и пића. Прекомерно конзумирање хране богате угљеним хидратима, шећерима, конзумирање различитих пића и других супстанци може допринети развоју хиперинсулинемије (79).

На крају се адолесцентима проверава постојање других симптома повезаних са хиперинсулинемијом, попут прекомерне глади, умора, промене расположења и поремећаја спавања. Уколико се установи да адолесцент има наведене симптоме, препоручује се даља дијагностика и лечење.

1.7 Дијагностиковање хиперинсулинемије

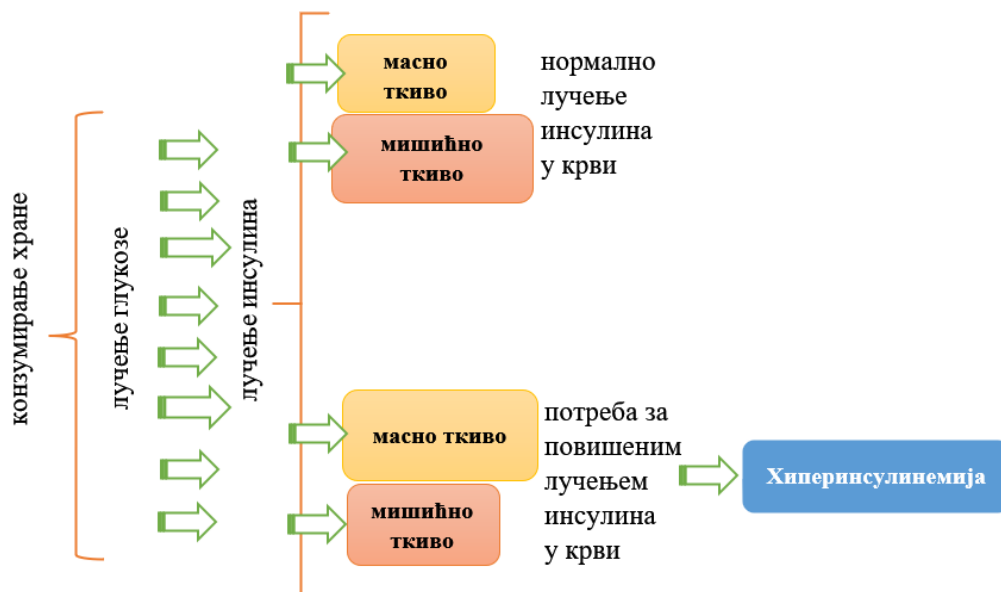
Дијагностиковање хиперинсулинемије код адолесцената подразумева низ лабораторијских тестова и клиничку процену. Најчешће, дијагностиковање се врши на основу нивоа глукозе и инсулина у крви. Први корак у дијагностиковању хиперинсулинемије је мерење нивоа глукозе у крви након гладовања. Ако се открије да је ниво глукозе у крви изнад нормалне вредности, потребно је обавити тест оптерећења глукозом OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) (16). Током овог теста, пацијенту се даје раствор глукозе након чега се мери ниво глукозе у крви у редовним временским интервалима. Поред мерења нивоа глукозе, потребно је измерити и ниво инсулина у крви. Ниво инсулина се мери након ноћног гладовања, а затим поново након теста оптерећења глукозом (80). Висок ниво инсулина у крви у односу на ниво глукозе указује на присуство хиперинсулинемије. Додатни тестови као што су мерење нивоа триглицерида, HDL (High-density lipoprotein) холестерола и LDL (Low-density lipoprotein)

холестерола, као и мерење нивоа CRP (C-reactive protein), могу пружити додатне информације о могућем постојању хиперинсулинемије. Додатно је потребно узети у обзир и друге факторе ризика за хиперинсулинемију, као што су прекомерна телесна маса, низак ниво физичке активности, нездрава исхрана, и породична историја дијабетес мелитуса тип 2 (81).

Дијагностиковање хиперинсулинемије са хипергликемијом код адолесцената се врши путем мерења нивоа глукозе и инсулина у крви након ноћног гладовања и након резултата OGTT теста, као и проценом других фактора ризика (82).

У клиничкој пракси, ако постоји повезаност између нивоа глукозе у крви и концентрације инсулина код пацијента, лекар може да посумња на присуство инсулинске резистенције и/или хиперинсулинемије са хипергликемијом. Међутим, потврда дијагнозе није могућа само на основу мерења концентрације инсулина, јер не постоје апсолутне вредности које задовољавају дефиницију (80). Ако је концентрација инсулина изнад горње границе, а код пацијента претходно није дијагностикован дијабетес мелитус тип 2, може се сматрати присутним једно од два наведена стања - инсулинска резистенција и/или хиперинсулинемија са хипергликемијом (83) (Слика 3).

Нормалне вредности глукозе у крви наше су од 3,8 до 5,5 mmol/l, а инсулина од 2,6 до 24,9 $\mu\text{U/ml}$ (2,3). OGTT тест са инсулинемијама представља значајан показатељ постојања поремећаја метаболизма глукозе, односно способности регулације нивоа глукозе у крви, а вредности инсулинемије $> 15 \mu\text{U/ml}$ наше и/или у 120. минути OGTT теста $> 75 \mu\text{U/ml}$ сматрају се граничним за дијагностиковање присуства хиперинсулинемије (16,84).



Слика 3. Настанак хиперинсулинемије (ауторска слика)

1.7.1 Тестови за дијагностиковање хиперинсулинемије

Најчешћи и најпоузданији тестови у клиничким истраживањима који се користе за идентификацију хиперинсулинемије су:

1. HIEG klamp (Hiperinsulinemijski EuGlikemijski klamp), хиперинсулинемијски еугликемијски кламп (85), представља златни стандард за процену инсулинске

осетљивости. Овај тест траје између 2 и 3 сата, а инфузијом глукозе осигурава се константна хиперинсулинемија. Инфузијом се даје позната варијабилна количина глукозе (4,45 - 5,00 mmol/l), која се мери сваких 5 до 10 минута. Под овим условима, брзина давања глукозе током последњих 30 минута теста једнака је брзини уклањања глукозе из крви. М представља (mg/kg/min.), док је M/I брзина уклањања глукозе по јединици концентрације инсулина у плазми и представља меру осетљивости испитаника на инсулин (86).

2. FSIVGTT (The Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test) је још једна метода за процену осетљивости на инсулин, која се састоји од узимања честих узорака интравенског оптерећења глюкозом (87). Овај тест користи математички модел како би се анализирао динамика промене глукозе и инсулина након поступног давања 4 дозе глукозе, а након 20 минута и дозе инсулина. Тест интравенског оптерећења започиње почетном дозом глукозе како би се стимулисало лучење инсулина, а затим дозом инсулина како би се убрзало располагање глукозе. Одређени број узорака се узима за мерење осетљивости, која се најчешће израчунава рачунарским програмом. Међутим, ова метода је прилично сложена, скупа, дуготрајна, технички захтевна и захтева оспособљен здравствени кадар, па није погодна за коришћење код великог броја испитаника (88).

3. OGTT тест (енгл. Oral glucose tolerance test) се користи за дијагностиковање повећане концентрације инсулина и/или глукозе у крви. Овај тест се примењује уколико постоји сумња на дијабетес мелитус тип 2, гестацијски дијабетес код трудница са синдромом полицистичних јајника, код пацијената са граничним вредностима глукозе, код пацијената са ретинопатијом, неуропатијом и нефропатијом непознатог узрока. Пратећи нивое глукозе и инсулина у крви истовремено, може се дијагностиковати и постојање инсулинске резистенције или, у зависности од добијених вредности инсулина, дијагностиковати хиперинсулинемију (88).

Овај тест се спроводи искључиво у лабораторијским условима и потребно је испоштовати одређене услове како би резултати били валидни. Ти услови су: тест се изводи у јутарњим сатима, у претходна 2 до 3 дана препоручује се уношење хране богате угљеним хидратима, у претходна 4 дана потребно је изоставити медицинску терапију која утиче на метаболизам глукозе уз дозволу лекара, око 12 сати пре теста не сме се уносити храна, конзумирати цигарете и не сме се бавити појачаном физичком активношћу, а пола сата пре почетка теста потребно је да пацијент мирује (89).

Када су сви услови испуњени, узима се узорак крви и одређује ниво глукозе и инсулина у 0- минути. Затим се пије припремљен раствор 75gr глукозе ако су у питању одрасле особе, код деце 1,75 g/kg телесне масе (p50), али не више од 75gr (С30), док је код трудница ова доза око 100 грама глукозе. Прате се вредности глукозе и инсулина поновним вађењем венске крви у 30-том, 60-том, 90-том и 120-том минути уколико тест траје 2 сата или до 180 минута уколико тест траје 3 сата, зависно од препоруке лекара. Све време трајања теста неопходно је мировање (90).

OGTT са инсулинемијама представља значајан показатељ постојања поремећаја метаболизма глукозе, односно способности регулације нивоа шећера у крви. Вредности инсулинемије $>15 \mu\text{U/ml}$ наше и/или у 120. минути OGTT-а $>75 \mu\text{U/ml}$ сматрају се граничним за дијагностиковање присуства хиперинсулинемије. OGTT тест се сматра једним од најосетљивијих тестова за дијагностиковање инсулинске резистенције и хиперинсулинемије са хипергликемијом. Међутим, ова метода захтева одређено време и стрпљење пацијента, а такође може бити непријатна због конзумирања велике количине шећера у кратком временском периоду (91).

1.7.2 Најчешће коришћени индекси у дијагностиковању хиперинсулинемије

Индекси који се најчешће користе за дијагностиковање одређеног стања болести заснивају се на стању гладовања, које представља уравнотежено стање организма. Стална концентрација глукозе одржава се дејством инсулина на продукцију глукозе, која је једнака укупној потрошњи глукозе у организму. Концентрација инсулина у плазми наше зависи од инсулинске сензитивности. Индекси се израчунавају из концентрације глукозе и инсулина и представљају поуздану методу за процену осетљивости на инсулин. Најчешће коришћени индекси су:

НОМА-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) (93) је параметар инсулинске резистенције који се рачуна на основу глукозе и инсулина наше, веће вредности значе већи степен инсулинске резистенције. Овај тест је поуздан и валидан за процену инсулинске резистенције код деце која немају дијабетес мелитус тип 2 (94).

НОМА-IR метод је први предложио још 1985. године David Matthews са сарадницима, а користи се за процену инсулинске резистенције и функције бета ћелије помоћу вредности гликемије и инсулина узетих наше. Производ инсулина и глукозе је индекс хепатичне инсулинске резистенције, а константа којом се овај производ дели је 22.5 и представља фактор стандардизације. 22.5 је коефицијент добијен као производ нормалне глукозе наше од 4.5 mmol/l и нормалног инсулина од 5μU/mL код здравих особа. Рачуна се по формули:

$$НОМА - IR = \frac{\text{Глукоза (0min.)} \times \text{Инсулин (0min.)}}{22.5} \quad (1)$$

Додатно се из истих вредности може израчунати *НОМА1 – %В*, који процењује стање функције постојећих бета ћелија панкреаса (%В), а рачуна се по формули:

$$НОМА1 - \%B = \frac{20 \times \text{Инсулин } (\mu\text{U/L})}{S - \text{Глукоза } \left(\frac{\text{mmol}}{\text{l}}\right) - 3.5} \quad (2)$$

Високе вредности НОМА-%В теста указују на повећану функцију бета ћелија и могу бити повезане са хиперинсулинемијом, док ниске вредности указују на смањену функцију бета ћелија и могу бити повезане са дијабетес мелитусом тип 2. Важно је напоменути да се НОМА-%В тест користи само као помоћна дијагностичка метода, а да се дијагноза хиперинсулинемије и инсулинске резистенције поставља на основу целокупне клиничке слике и других тестова (95).

Процена степена функције бета ћелија и инсулинске сензитивности, која одговара тренутном стању глукозе и инсулинског нивоа може се одредити према формули :

$$НОМА1 - IR = \frac{(S - \text{Инсулин } \left(\frac{\mu\text{U}}{\text{L}}\right)) \times (S - \text{Глукоза } \left(\frac{\text{mmol}}{\text{l}}\right))}{22.5} \quad (3)$$

QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index), квантитативни индекс провере инсулинске сензитивности је математички модел, чији су параметри глукоза и инсулин наше, и који даје прецизнији индекс инсулинске сензитивности са нешто бољом предикцијом у односу на НОМА тест. Узима у обзир и логаритамску и реципрочну вредност производа глукозе и инсулина, чиме се благо помера дистрибуција вредности инсулина наше, а рачуна се по формули:

$$QUICKI = \frac{1}{(\log(\text{Инсулин(наште)}(\frac{\mu\text{U}}{\text{L}}))) - (\log(\text{Глукоза(наште)}(\frac{\text{mmol}}{\text{L}})))} \quad (4)$$

Уколико су вредности инсулина у 0. минути веће од 15 $\mu\text{U/ml}$ и вредности инсулина након OGTT теста, у 120 минути веће од 75 $\mu\text{U/ml}$, односно збирна вредност инсулина већа од 300 $\mu\text{U/ml}$, дијагностикује се хиперинсулинемија (36, 96).

Matsuda индекс (97) - рачуна се на основу података добијених током OGTT теста и мери периферну инсулинску осетљивост. *Matsuda* индекс се користи за процену инсулинске осетљивости и поремећаја у метаболизму глукозе.

Disproportionation Index (DPI), израчунава се као однос концентрација инсулина и глукозе у крви у стању гладовања и током OGTT теста. DPI се користи за процену ризика од развоја дијабетес мелитуса тип 2 и кардиоваскуларних болести (98).

Ови и други слични индекси се могу користити за дијагностиковање хиперинсулинемије и инсулинске резистенције, као и за праћење терапије и процену ризика од развоја дијабетес мелитуса тип 2 и других метаболичких поремећаја. Међутим, важно је напоменути да се резултати ових тестова не смеју користити као једини критеријум за постављање дијагнозе, већ се морају размотрити у комбинацији са другим клиничким и лабораторијским подацима.

1.8 Терапија

Терапије које се могу применити код хиперинсулинемије су различите, а бирају се у зависности од узрока и тежине стања.

Код лакших облика у почетној фази овог здравственог проблема врши се терапија комплетном променом начина живота. Прво, промена начина исхране, где се препоручује смањење уноса шећера и угљених хидрата, као и повећање уноса влакана, протеина и здравих масти. Унос протеина и здравих масти може помоћи у одржавању стабилног нивоа шећера у крви и смањењу осећаја глади. У неким случајевима, примена додатака исхрани, који садрже магнезијум, хром и друге храњиве материје могу помоћи у регулисању нивоа инсулина у крви и може бити корисна. Друго, редовна физичка активност може помоћи у смањењу нивоа инсулина у крви и побољшању осетљивости на инсулин. Препоручује се умерена до интензивна телесна активност најмање 30 минута дневно. Губитак прекомерне тежине може помоћи у смањењу нивоа инсулина у крви. Стрес може повећати ниво инсулина у крви, стога се препоручује примена техника опуштања као што су медитација, јога или дубоко дисање (99).

Код тежих облика овог здравственог проблема неопходне су фармаколошке мере у лечењу хиперинсулинемије како би се смањила производња инсулина и/или повећала осетљивост ткива на инсулин. Неки од лекова који се користе у терапији хиперинсулинемије су:

Метформин - који се често користи за лечење дијабетес мелитуса тип 2, али се може користити и за лечење хиперинсулинемије. *Метформин* побољшава осетљивост ткива на инсулин и смањује производњу глукозе у јетри.

Инхибитори алфа-глюкозидазе - који спречавају разградњу угљених хидрата у танком цреву, што доводи до споријег и мањег ослобађања глукозе у крвоток. То може помоћи у контроли нивоа инсулина у крви.

Инхибитори DPP-4 –ови лекови спречавају разградњу хормона инкретина, који повећавају лучење инсулина и смањују производњу глукозе у јетри.

Агонисти GLP-1 рецептора - имитирају дејство хормона инкретина, повећавајући лучење инсулина и смањујући производњу глукозе у јетри.

Инсулин-сензитизирајући лекови - који повећавају осетљивост ткива на инсулин, што помаже у смањењу нивоа инсулина у крви, на пример: то су лекови тиазолидиндиони и глитазони.

Бета-блокатори - се користе за регулисање крвног притиска, али могу такође помоћи у контроли нивоа инсулина у крви.

Важно је напоменути да је свака терапија индивидуална и да је пре примене било које терапије код хиперинсулинемије потребна консултација са лекаром (100).

1.9 Фактори ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената

Хиперинсулинемија представља повећану концентрацију инсулина у крви, што може бити фактор ризика за различите здравствене проблеме, укључујући дијабетес мелитус тип 2, кардиоваскуларне болести и неке облике канцера. Као могући фактори ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената наводе се:

1. Прекомерна телесна маса је главни фактор ризика за хиперинсулинемију код адолесцената. Превише масти повећава отпорност на инсулин и стимулише превише производње. Ово утиче на метаболизам глукозе и може довести до дијабетес мелитуса тип 2. Повећани ризик објашњава се прекомерном тежином и акумулацијом масног ткива, особито у трбушној регији. Негативан утицај хиперинсулинемије на здравље адолесцената може бити озбиљан. Примена мера за превенцију и контролу прекомерне телесне масе је битна за смањење ризика од хиперинсулинемије и других здравствених проблема (101,102).

2. Недовољна физичка активност повећава ризик од хиперинсулинемије код адолесцената на више начина. Недовољно вежбање доводи до повећања нивоа инсулина у крви, јер мишићи не користе глукозу као извор енергије. Редовна активност смањује ниво инсулина у крви, обзиром да мишићи користе глукозу током вежбања. Недовољна физичка активност такође доприноси накупљању телесних масти и развоју инсулинске резистенције. Ово може довести до повећања нивоа инсулина у крви и хиперинсулинемије. Додатно, недовољна физичка активност може утицати на друге здравствене проблеме, као што је метаболички синдром, који такође повећава ниво инсулина у крви. Сви ови фактори повећавају ризик од хиперинсулинемије (103).

3. Неправилна исхрана, адолесцената често се карактерише прекомерним конзумирањем брзе хране, газираних пића, грикалица и високо прерађених намирница, уз недовољан унос воћа и поврћа, прескакањем obroка, експериментисањем са дијетама

и недостатком свести о здравој исхрани. Када је организам дужи временски период изложен високим нивоима шећера и масти, то може довести до смањене осетљивости ћелија на инсулин, хормона који регулише ниво глукозе у крви. Као одговор на инсулинску резистенцију, тело производи више инсулина да би снизило ниво шећера у крви. То повећање инсулина, познато као хиперинсулинемија, може постати хронично када се неправилна исхрана наставља током дужег временског периода (104).

4. *Наследни фактори*: имају значајну улогу у развоју хиперинсулинемије код адолесцената. Ако један или оба родитеља имају дијабетес мелитус тип 2, постоји повећани ризик од дијагностиковања и у детињству. Генетски фактори, као што су генски полиморфизми који утичу на регулацију производње и деловања инсулина, такође могу допринети инсулинској резистенцији. Наследна метаболичка стања, као што су полицистични јајници и дијабетес мелитус тип 2, повећавају ризик од развоја инсулинске резистенције и хиперинсулинемије. Генетски фактори такође могу утицати на телесну тежину и расподелу масног ткива, што може допринети хиперинсулинемији код адолесцената са наследном предиспозицијом за накупљање масти у абдоминалном подручју (105).

5. *Повећан ниво стреса*: повећана секреција хормона стреса као што су кортизол и адреналин, може утицати на осетљивост ћелија на инсулин код адолесцената. Ово може довести до хиперинсулинемије, што значи повећану производњу инсулина, који може повећати ризик од различитих здравствених проблема. Повећана продукција глукозе у јетри, као резултат повећаног нивоа кортизола, може довести до повећања нивоа глукозе у крви. Када тело реагује на повећану глукозу у крви, панкреас производи веће количине инсулина. Ово може довести до хиперинсулинемије, што је негативан утицај на здравље адолесцената. Стрес може такође утицати на понашање адолесцената, попут повећања уноса неприкладне хране, што може повећати ризик од инсулинске резистенције и хиперинсулинемије. Поред тога, повећана продукција адреналина такође може довести до смањене осетљивости ћелија на инсулин (106).

6. *Употреба психоактивних супстанци*: може довести до хиперинсулинемије код адолесцената на неколико начина: Прекомерна конзумација алкохола може утицати на повећање нивоа инсулина у крви, нарочито ако се конзумира са обилним оброцима. Алкохол може ометати нормалну функцију панкреаса, што доводи до смањене производње инсулина, а затим до повећане производње како би се регулисао ниво глукозе у крви (107). Конзумирање лаквих дрога, као што су марихуана, канабис и друге утичу на активност ендокриног система у телу, што може довести до повећања инсулина у крви, што може довести до смањења осетљивости ћелија на инсулин, а потом до инсулинске резистенције и хиперинсулинемије. Конзумирање тешких дрога, као што су хероин, кокаин и друге могу довести до хиперинсулинемије код адолесцената тако што стимулишу лучење адреналина и других хормона, који подижу ниво гликозе у крви, што доводи до повећања инсулина као одговор тела на повећан ниво глукозе у крви. Конзумирање цигарета и других никотинских производа могу утицати на повећање нивоа инсулина у крви и довести до инсулинске резистенције и хиперинсулинемије, услед смањене осетљивости ћелија на инсулин.(108).

7. *Употреба одређених лекова*: може довести до хиперинсулинемије код адолесцената на неколико начина. Конзумирање глукокортикоида, антипсихотика, оралних контрацептива, бета блокатора и других могу утицати на смањење осетљивости

ћелија на инсулин и довести до инсулинске резистенције, што опет доводи до повећане производње инсулина и хиперинсулинемије (109).

Узрок хиперинсулинемије код адолесцената најчешће је комбинација свих наведених фактора ризика, а најбољи начин за смањење ризика је одржавање здраве телесне масе, редовна физичка активност, уравнотежена исхрана и контрола стреса.

1.10 Идентификација фактора ризика коришћењем алата вештачке интелигенције

Вештачке неуронске мреже ANN (Artificial neural networks), као моћан софтверски алат вештачке интелигенције, све се више користе и у медицини. Оне чине систем који се састоји од чворова или неурона међусобно повезаних везама, преко којих се преносе подаци. Архитектура сваке мреже састоји се од три дела: улазног слоја, скривеног слоја и излазног слоја. Улазни слој може имати више величина, улаза, преко којих се примају подаци. Може постојати један или више скривених слојева, који се користе за обраду података према датом критеријуму, у зависности од проблема који се решава (69, 83). Излазни слој може имати једну или више излазних вредности. Јачина везе између неурона назива се фактор тежине. Прво, потребно је обучити неуронску мрежу и оспособити за њену даљу употребу. Циљ нашег предложеног модела је да изабере најједноставнију архитектуру неуронске мреже, са што мање итерација и минималним временом обуке, тестирања и валидације. Главна идеја је, коришћење робусне методе дизајн експеримента, заснована на *Taguchi*-јевим ортогоналним векторским плановима (110).

Taguchi-јев робусни експериментални дизајн у свакој ортогоналној равни зависи од броја параметара, тежинских коефицијената и броја нивоа сваког параметра. Постоји неколико планова за одређивање зависности излаза од улазних величина, преко FFP-а (Full Factorial Plan) при планирању што више експеримената у којима се комбинују све могуће дискретне вредности сваког улазног фактора. Када имамо велики број улазних фактора (већи од 6) и на великом броју нивоа (већи од 5), онда је број потребних експеримената L^P (L је број нивоа варијација фактора, а P је фактор број). То јест, колико пута је потребно тестирати сваки ниво за сваки параметар. Број итерација потребних за комплетну факторијалну анализу је $N = L^P$ (на пример: када се користе три нивоа са 13 параметара према пуном факторском плану, потребно је извршити $N = 3^{13} = 1594323$ експеримента). Користећи *Taguchi*-јев ортогонални план са 13 параметара (тежинских коефицијената) на три нивоа, потребно је само $OA(27,13,3) = 3^3 = 27$ експеримената. *Taguchi*-јева метода робусног дизајна смањује број експеримената за $99,99830649\%$ ($0,9999830649 = 1 - (27/1594323)$) (111).

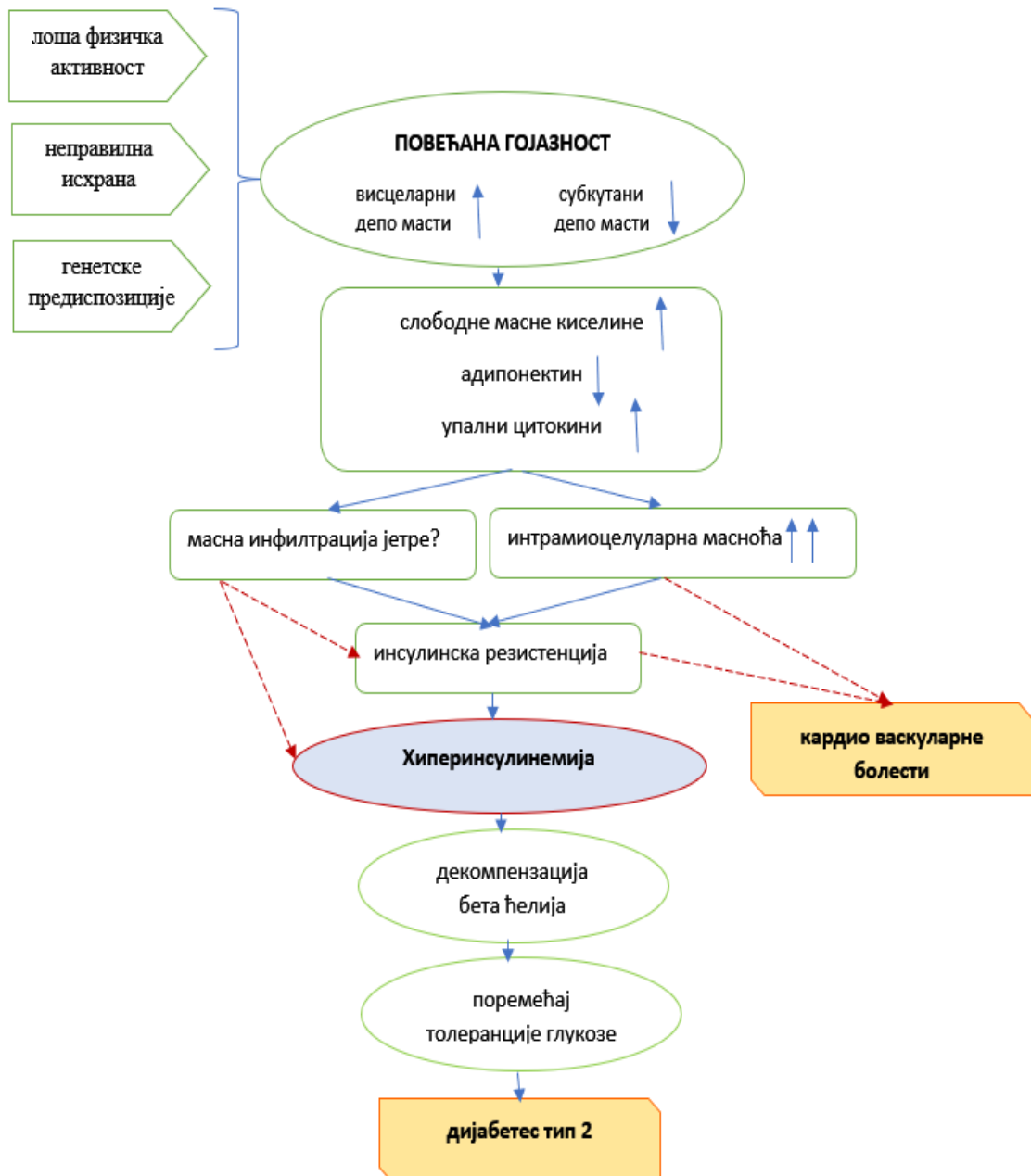
Taguchi-јев ортогонални векторски план узима одабрани подскуп комбинација без понављања, али тако да се сви параметри подједнако узимају у обзир. Они се такође могу проценити независно један од другог. Ортогонални векторски план се посматра за сваки ниво одређеног параметра. Сви L нивои сваког од $(P-1)$ других параметара се тестирају најмање једном (112).

1.11 Последице хиперинсулинемије и превентивно деловање

Могуће последице хиперинсулинемије су многобројне и укључују хипергликемију, дијабетес мелитус тип 2, хипертензију, остале кардиоваскуларне болести, дислипидемију, хипертриглицеридемију, хиперурикемију, артеросклерозу,

прекомерну телесну тежину, поремећаје нормалног раста, полног развоја, репродуктивне функције, стерилитет, менструалне поремећаје и дисфункцију коронарних артерија (107,113). Хиперинсулинемија је патофизиолошка основа за многе метаболичке и неметаболичке поремећаје, представља значајан фактор ризика за кардиоваскуларне болести у адолесценцији, а уколико се не предузму превентивне мере у популацији младих, може се очекивати пораст морбидитета и морталитета у наредним генерацијама одраслих (109,114) (Слика 4).

Постоје бројне студије које показују да правилна исхрана, интензивна физичка активност и промена квалитета живота могу значајно смањити ризик од различитих болести. Због тога је веома важно да се превентивне мере примењују још у најранијем узрасту. Адолсценце је неопходно упознати са болешћу и њеним потенцијалним последицама, као и спровести тачну стручну процену ризика од њеног настанка. Кључни корак у превенцији било које болести, укључујући хиперинсулинемију, јесте правовремено откривање како би се ризик смањио на најмању могућу меру. Ово је изузетно важно не само за појединца, већ и за целокупно друштво (108).



Слика 4: Механизми поремећаја који доводе до хиперинсулинемије и њених последица (ауторска слика)

1.11.1 Хиперинсулинемија и дијабетес мелитус тип 2

Хиперинсулинемија је претерано лучење инсулина у телу, што може да услови инсулинску резистенцију, односно смањену осетљивост ткива на инсулин. Када ткива постају резистентна на инсулин, тело производи још више инсулина у покушају да оствари нормалан унос глукозе у ћелије. Ово додатно погоршава хиперинсулинемију (107). На дужи рок, хиперинсулинемија и инсулинска резистенција могу да доведу до дијабетес мелитуса тип 2. Дијабетес мелитус тип 2 је због тога познат и као дијабетес инсулинске резистенције. У овом типу дијабетес мелитуса, тело не производи довољно

инсулина или ткива не реагују на инсулин како треба, што доводи до повећаног нивоа глукозе у крви. Када храна коју унесемо у организам садржи угљене хидрате, у процесу варења се они претварају у просте шећере, односно моносахариде, који потом доспевају у крвне судове. У том облику они служе као главни извор енергије за све ћелије у организму, док се вишак шећера може складиштити као гликоген или масно ткиво (115). Када унос хране достигне одређену количину, а ниво глукозе у крви достигне одређену границу, бета-ћелије Лангерхансових острваца у панкреасу луче инсулин, хормон који омогућава ћелијама да апсорбују глукозу. Инсулин такође делује и као регулатор претварања глукозе у гликоген (16). Гликоген се обично депонује у јетри и мишићним ћелијама, или се може поново претворити у глукозу која се користи као извор енергије. Међутим, ако тело не може да произведе довољно инсулина, глукоза не може да доспе у ћелије и долази до повећања нивоа глукозе у крви, познатог као хипергликемија. Ово стање може довести до необичног гојења, појачане глади и жеђи, слабије концентрације, осећаја умора, анксиозности и других симптома. Стога је инсулин кључни хормон за регулацију нивоа глукозе у крви и одржавање здравља организма. (116) (Слика 5).

| Тест | Глукоза у 0- мин. | Глукоза у 120- мин. (75g глукозе) | HbA1c | Насумично мерена глукоза |
|--------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|------------------|--------------------------|
| Дијабетес | $\geq 7,0$ mmol/l | $\geq 11,1$ mmol/l | ≥ 48 mmol/l | $\geq 11,1$ mmol/l |
| Поремећена толеранција глукозе (IGT) | $< 7,0$ mmol/l | $\geq 7,8$ and $< 11,1$ mmol/l | | |
| Поремећај глукозе наше (IFG) | $6,1 - 6,9$ mmol/l | $< 7,8$ mmol/l | | |

Слика 5. Дијагностиковање дијабетес мелитуса према IDF/ Diabetes Atlas, 10th Edition, 2021.(16)

Према Међународној федерацији за дијабетес мелитус (International Diabetes Federation) дијабетес мелитус се дијагностикује (51):

1. Уколико је глукоза наше у крви $\geq 7,0$ mmol/l или гликемија у било ком случајном узорку крви $\geq 11,1$ mmol/l, уз присуство дијабетесних симптома (полиурија, полидипсија, губитак у тежини).
2. На основу вредности гликемије у току OGTT теста у 120-том минути $\geq 11,1$ mmol/l.

Дијабетес мелитус је хронично обољење које је незаразно и карактерише се повишеним нивоом глукозе у крви. Ова болест може да изазове различите компликације

на органима и крвним судовима као што су бубрези, очи, мозак и срце. Иако почетна фаза дијабетес мелитуса тип 2 може бити без симптома, када се симптоми јаве, обољење је већ напредовало у хроничну фазу. Дијабетес мелитус тип 2 представља велики јавно здравствени проблем у свету и у нашој земљи. Предвиђа се да ће број оболелих од дијабетес мелитуса тип 2 у свету наставити да расте и да ће до 2045. године достићи 700 милиона. У Србији, око 13,2% укупног становништва болује од дијабетес мелитуса, при чему је највећи део оболелих од дијабетес мелитуса тип 2 (107).

Међу могућим симптомима дијабетес мелитуса тип 2 су повећана конзумација шећера, неуобичајено гојење, појачана глад и жеђ, слаба концентрација, осећај панике и анксиозности, осећај умора и друго. Да би се превенирало откривање дијабетес мелитуса тип 2, неопходно је спровести превентивне мере које ће смањити ризик од хиперинсулинемије и инсулинске резистенције. Ове мере укључују здраву исхрану, редовну физичку активност и одржавање здраве телесне масе. Такође је важно редовно контролисати нивое глукозе у крви и проверити постојање других фактора ризика, као што су наслеђе и породична историја дијабетес мелитуса (108,109).

1.11.2 Хиперинсулинемија и кардиоваскуларне болести

Код адолесцената, хиперинсулинемија може изазвати бројне патофизиолошке промене у организму које могу довести до развоја кардиоваскуларних болести.

Један од главних механизма преко којих хиперинсулинемија доводи до кардиоваскуларних болести је повећање инсулинске резистенције. Када постоји повећана концентрација инсулина у крви, ћелије постепено постају мање осетљиве на његово деловање, што се назива инсулинском резистенцијом. Као одговор на инсулинску резистенцију, тело производи још више инсулина како би одржало нормалне нивое глукозе у крви, што доводи до још веће хиперинсулинемије. Инсулинска резистенција доводи до поремећаја у метаболизму глукозе, масноћа и протеина, што може довести до развоја метаболичког синдрома, а затим и кардиоваскуларних болести (109, 117).

Инсулин директно утиче на срце и крвне судове. Он може да доведе до повећаног уклањања натријума из ћелија миокарда (срчаног мишића), што утиче на његову функцију. Инсулин такође може да доведе до повећања пропусности крвних судова, што омогућава улазак макромолекула у зидове крвних судова и доводи до њиховог оштећења.

Хиперинсулинемија такође може допринети повећању концентрације триглицерида и смањењу концентрације HDL холестерола, што доводи до промене састава липида у крви и повећаног ризика од развоја атеросклерозе, болести срца и крвних судова.

Поред тога, хиперинсулинемија код адолесцената може довести до повећања крвног притиска (хипертензије), што је такође значајан фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести.

Уз то, хиперинсулинемија може утицати на развој упалних процеса у крвним судовима, што може довести до оштећења зидова крвних судова и њихове дисфункције. Ово може довести до развоја атеросклерозе, срчаних обољења и других кардиоваскуларних проблема.

У суштини, хиперинсулинемија код адолесцената може изазвати низ патофизиолошких промена у организму које доводе до различитих кардиоваскуларних болести, као што су хипертензија, атеросклероза, болести срца и крвних судова. Важно

је препознати и лечити хиперинсулинемију код адолесцената како би се смањио ризик од ових болести (118).

Хипертензија представља водећу болест из групе кардиоваскуларних обољења у Србији, карактерише је повишени притисак у крвним судовима изнад 140 mmHg за систолни и преко 90 mmHg за дијастолни притисак. Према препорукама Светске здравствене организације (СЗО), које су усвојиле све Националне здравствене организације још 1993. године, уведене су категорије оптималног крвног притиска испод 120 mmHg за систолни и испод 80 mmHg за дијастолни притисак, као и нормалног крвног притиска испод 130 mmHg за систолни и испод 85 mmHg за дијастолни притисак (89,119).

Болести срца и крвних судова (КВБ) су водећи узрок обољевања и умирања у свету. Према подацима СЗО, само у 2006. од кардиоваскуларних болести умрло је 17,5 милиона људи, што чини око 30% укупне смртности. Кардиоваскуларне болести су узрок смртности око четири милиона људи у Европи. Истраживања показују да умире више жена, око 2,2 милиона или 55%, него мушкараца, око 1,8 милиона или 45%, али је стопа смртности пре 65. године живота чешћа код мушких особа у односу на женске особе.

У 2020. години, болести срца, крвних судова и малигни тумори су представљали већину узрока смрти у Србији, чинећи преко две трећине свих смртних случајева. Скуп болести система крвотока су имале најизраженију улогу са 47,3% укупних смртних исхода. Унутар ове категорије, жене су умирале чешће, са 53,7%, у односу на мушкарце са 46,3%. Важно је истаћи да је у периоду од 2011. до 2020. године стопа смртности од болести срца и крвних судова код жена показала пораст од 4,0%, док је код мушкараца забележен још израженији пораст од 5,7%. Стопа смртности од хипертензије је такође забележила значајан пораст од 14,9% у истом десетогодишњем периоду. Ови подаци наглашавају наступајуће здравствене изазове и потребу за активностима у области превенције и лечења болести срца и сродних здравствених проблема у Србији. (108,109).

1.11.3 Дислипидемија са хипертриглицеридемијом

Дислипидемија представља поремећај у концентрацији липопротеина у крви, који се обично означава повећаним концентрацијама липопротеина (познатим као хиперлипидемија) или смањеним концентрацијама липопротеина (познатим као хиполипидемија). Хиперинсулинемија је стање у коме је ниво инсулина у крви повишен изнад нормалних вредности. Ово стање може да утиче на настанак дислипидемије, која представља патолошко стање карактерисано абнормалним нивоима липида у крви, укључујући повишен холестерол, триглицериде и снижени HDL холестерол.

Хиперинсулинемија може директно да утиче на метаболизам липида. Инсулин је хормон који регулише употребу глукозе и метаболизам масти. Повишен ниво инсулина у крви може да доведе до повећане синтезе и складиштења масти у ћелијама масног ткива, што може довести до повећаног нивоа триглицерида у крви. Истовремено, повишен ниво инсулина може да снизи ниво HDL холестерола, који је заштитни фактор против развоја кардиоваскуларних обољења (107,120).

Постоји и директна веза између хиперинсулинемије и хиперхолестеролемије. Хиперинсулинемија може да доведе до повећања производње холестерола у ћелијама јетре и у исто време да смањи ниво холестерола из крвотока. Ово може довести до повећаног нивоа укупног холестерола и LDL холестерола у крви.

Код адолесцената, хиперинсулинемија може да доведе до настанка дислипидемије, што представља погоршање нивоа масти у крви. Ово се дешава јер

инсулин стимулише синтезу и складиштење масти у телу. Када је ниво инсулина у крви повећан, ова стимулација се повећава, што доводи до повећања нивоа масти у крви. Осим тога, хиперинсулинемија може да доведе до смањења нивоа HDL холестерола у крви и повећања нивоа LDL холестерола у крви.

Дислипидемија може да доведе до различитих здравствених проблема, укључујући атеросклерозу, болести срца и крвних судова и метаболички синдром. Због тога је важно да се прате нивои инсулина и масти у крви код адолесцената, а неопходна је примена одговарајућих мера за лечење и контролу ових параметара. Ово може да укључује промене у исхрани, физичкој активности, коришћењу лекова или других метода (121).

Хиперинсулинемија може бити важан фактор у настанку дислипидемије. Контролисање нивоа инсулина у крви, превенција и лечење хиперинсулинемије могу бити корисни у управљању дислипидемијом.

Када је ниво инсулина у крви повећан, то стимулише липогенезу (синтезу масти) и инхибира липолизу (разлагање масти). Ово значи да се више масти синтетише и складишти у ткивима, а мање се разлаже. Ово може довести до повећања концентрације триглицерида у крви. Осим тога, хиперинсулинемија може да доведе до смањења нивоа HDL холестерола у крви и повећања нивоа LDL холестерола у крви, што такође може утицати на нивое триглицерида.

Хипертриглицеридемија може да представља здравствени проблем, јер повећава ризик од различитих болести, укључујући кардиоваскуларне болести, дијабетес мелитус и панкреатитис. Због тога је важно пратити нивое инсулина и триглицерида у крви адолесцената и, ако је потребно, предузети одговарајуће мере за лечење и контролу ових параметара. Ово може укључивати промене у исхрани, вежбање, коришћење лекова или друге методе (108,122).

1.11.4 Остале последице хиперинсулинемије

Хиперинсулинемија уз хипергликемију може да изазове проблеме у многим анаболичким процесима у организму, укључујући прекид раста и дељења ћелија, промене у синтези протеина, нагомилавање масти и прекомерну телесну тежину. Ова појава може да буде последица бројних дисфункција, као што су проблеми са ендокриним системом и дијабетес мелитусом тип 2 (109).

Фактори ризика за развој ових здравствених проблема укључују стресне ситуације, различите проблеме у исхрани, употребу лекова (попут диуретика, кортикостероида, антидепресива и слично), као и различите здравствене проблеме (нпр. инфаркт миокарда, мождани удар, запаљенски процеси и друго). Сви наведени фактори могу да утросе природну регулацију лучења инсулина и глукозе, а могу да укључују и употребу алкохола, цигарета и психоактивних супстанци. Последице могу бити урођене или стечене, као што су хиперурикемија, прекомерна телесна маса, хипертензија, дијабетес мелитус тип 2, поремећаји у развоју пола, репродуктивној функцији, стерилитету, менструалним циклусима и коронарној дисфункцији (123).

2. Циљеви истраживања и хипотезе

У овом поглављу биће представљени циљеви истраживања, предмет истраживања и постављене истраживачке хипотезе.

2.1 Циљеви истраживања

Примарни циљ овог истраживања је базиран на идентификацији фактора ризика који су у корелацији са развојем хиперинсулинемије код адолесцената и квантификовању јачине њиховог утицаја.

На овом пољу, аспекти од истраживачког интереса су били:

- Утврдити корелацију прекомерне телесне масе, навика у исхрани, физичке активности и настанка хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом.
- Испитати повезаност одређених вредности хематолошких и биохемијских параметара (комплетна крвна слика, гликемија, уреа, креатинин, мокраћна киселина, алкална фосфатаза, директни билирубин, укупни билирубин, јонограм (K⁺, Na⁺, Mg⁺⁺), Ц-реактивни протеин, липидограм (холестерол, HDL, LDL, триглицериди), ALT, AST, GGT) и развоја хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом.
- Израчунати, анализирати, а потом и утврдити повезаност индекса инсулинске резистенције - HOMA-IR (engl. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) и развоја хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом.
- Утврдити корелацију генетских предиспозиција и развоја хиперинсулинемије код адолесцената са повишеним вредностима гликемије.
- Проценити место и улоге демографских и социо-економских чинилаца на пољу ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом.
- Утврдити повезаност коришћења психоактивних супстанци и развоја хиперинсулинемије код адолесцената са повишеним вредностима гликемије.

2.2 Истраживачке хипотезе

X₁: Постоји значајна корелација између повишених вредности индекса телесне масе (BMI), недовољне физичке активности и неправилне исхране и настанка хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом.

X₂: Постоји сигнификантна веза између вредности појединих лабораторијских параметара као што су вредности холестерола, HDL, LDL, триглицерида, ALT-а, AST-а, GGT-а и развоја хиперинсулинемије код адолесцената.

X₃: Индекс инсулинске резистенције, *HOMA-IR* представља поуздан показатељ дијагнозе хиперинсулинемије у популацији адолесцената.

X₄: Генетска предиспозиција представља значајан чинилац за настанак хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом.

X₅: Демографске и социо-економске карактеристике условљавају значајне разлике у вредностима инсулинемије код адолесцената са хипергликемијом.

X₆: Постоји корелација између коришћења одређених психоактивних супстанци и развоја хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом.

3. Материјал и методе

3.1 Врста истраживања и узорковање

Истраживање је реализовано по типу опсервационе студије пресека. Истраживачку популацију чинили су адолесценти оба пола, старосне доби од 12 до 17 година са територије колубарског округа, који су се јавили на редован систематски преглед у Дом здравља Ваљево, као референтну здравствену установу на овом пољу, у периоду од септембра 2019. до септембра 2022. године и код којих су верификоване повишене вредности гликемије. Испитаници су у студију били укључени уз њихов добровољни Информативни пристанак, односно пристанак њихових родитеља, узетих након упознавања са студијом усменим и писменим путем, као и након потписивања формулара за Информативни пристанак испитаника. За ово истраживање добијена је сагласност Етичког одбора Дома здравља Ваљево (одлука ДЗ-01-2646 од 09.08.2021. године).

Критеријуми за укључивање пацијената у студију су били:

- (1) старосна доб од 12 до 17 година;
- (2) повишене вредности гликемије на редовном систематском прегледу;
- (3) изостанак присуства других, хроничних болести;
- (4) потписан формулар информативног пристанка.

Критеријуми за искључивање пацијената из испитивања су били:

- (1) пацијенти млађи од 12 година и старији од 17 година;
- (2) адолесценти који немају повишене вредности гликемије на редовном систематском прегледу;
- (3) адолесценти који имају дијагностиковану одређену хроничну незаразну болест, акутну инфекцију, операцију, повреду или болест прележану током последњих месец дана;
- (4) повреда протокола студије.

Узорковање, а потом и груписање пацијената је вршено на основу меродавних смерница за дефинисање присуства хиперинсулинемије код адолесцената (5) који су од стране педијатра на систематском школском прегледу због повишених вредности гликемије упућени да ураде ОГТТ. Прву групу пацијената чинили су адолесценти који су у оквиру реализације ОГТТ-а имали вредност инсулинемије $>15 \mu\text{U/ml}$ наше и/или у 120. минути ОГТТ-а $>75 \mu\text{U/ml}$. Другу групу чинили су адолесценти који су током спровођења ОГТТ-а имали вредности инсулинемије $\leq 15 \mu\text{U/ml}$ наше односно $\leq 75 \mu\text{U/ml}$ у 120. минути.

Прву експерименталну групу је чинило 112 адолесцената мушког и женског пола, а другу контролну групу 224 адолесцената мушког и женског пола.

3.2 Варијабле коришћене у истраживању

Зависне варијабле

- Хиперинсулинемија; ова варијабла је верификована на основу вредности инсулинемија измерних у дефинисаним етапама реализације OGTT-а.

Независне варијабле

- Основне опште карактеристике адолесцената од истраживачког интереса: висина, телесна маса, обим струка, индекс телесне масе (BMI), вредност крвног притиска.
- Основни хематолошки и биохемијски профил - комплетна крвна слика, гликемија, уреа, креатинин, мокраћна киселина, алкална фосфатаза, директни билирубин, укупни билирубин, јонограм (K⁺, Na⁺, Mg⁺⁺), Ц-реактивни протеин, липидограм (холестерол, HDL, LDL, триглицериди), ALT, AST, GGT.
- Индекс инсулинске резистенције - HOMA-IR, израчунат по формули HOMA-IR = $(\text{Gly}_0(\text{mmol/l}) \times \text{Ins}_0(\mu\text{IU/ml}))/22,5$ (11).
- Подаци из породичне анамнезе: присуство дијабетес мелитуса тип 2 и осталих ендокринолошких болести, кардиоваскуларних болести, онколошких болести.
- Начини исхране: нормална исхрана, брза храна, храна богата угљеним хидратима, протеинска исхрана, храна богата шећерима, дијете и друго.
- Физичка активност: активно бављење спортом, само школска физичка активност, недовољна физичка активност и друго.
- Конзумирање психоактивних супстанци: алкохол, пушење, конзумирање опијата и друго.

Збуњујуће варијабле

- Основне демографске карактеристике испитаника: пол, старост пацијента.
- Социо-економски услови испитаника: средина из које долази (градска, приградска или сеоска), број чланова домаћинства, услови за учење, место и услови становања (са родитељима, подстанар, код рођака, друго).

3.3 Инструменти прикупљања података

Независне и збуњујуће варијабле су прикупљане применом релевантних стандардизованих упитника на овом пољу, слободних за употребу, као што су: Child Health Questionnaire (CHQ) (124), светски стандардизовани упитник за процену физичког и психосоцијалног благостања, International Physical Activity Questionnaires (IPAQ) (125) - стандардизовани упитник процене физичке активности, Удружења за спорт и медицину спорта, Министарства за омладину и спорт Републике Србије, Youth/Adolescent food questionnaire (YAQ) (104) - стандардизовани упитник за ученике средњих школа, којим се прикупљају информације о навикама у исхрани, Behavioral Risk Factor Surveillance System survey (BRFSS) (126)- стандардизована анкета о процени ризика од хроничних незаразних болести, која садржи информације о здравственом статусу, хроничним стањима, конзумирању алкохола и слично, Family history questionnaire (FHQ) (127) упитник за прикупљање података о породичној анамнези, Short form health survey-6 (SF-36) (128) стандардизовани упитник за процену квалитета живота адолесцената. Сви наведени упитници се могу користити у истраживачке сврхе.

Основни подаци као што су: демографске карактеристике испитаника: пол, старост пацијента, социо-економски услови испитаника: средина из које долази (градска, приградска или сеоска), број чланова домаћинства, услови за учење, место и услови становања (са родитељима, подстанар, код рођака, друго) прикупљани су у првој фази истраживања при доласку на систематски преглед адолесцената, а пре попуњавања осталих упитника.

3.4 Упитник за процену физичког и психосоцијалног благостања (CHQ)

Светски стандардизовани упитник CHQ је конструисан за процену физичког и психосоцијалног благостања здраве, као и хронично оболеле деце оба пола, узраста 5 и више година. Упитник су формирали Landgraf, Njare i Abetz у сарадњи са истраживачима из различитих земаља Европе, Аустралије и Америке и тестирали га на узорку становништва УСА, Канаде, Велике Британије и Шведске. Контактрани су аутори и упитник CHQ је одобрен за коришћење и у нашој земљи.

CHQ садржи питања која се односе на следеће димензије здравља:

- физичко функционисање (FF)
- социјалну улогу зависну од физичког здравља (SU/F)
- социјалну улогу зависну од понашања (SU/P)
- социјалну улогу зависну од емоционалног стања (SU/E)
- телесни бол (TB)
- понашање (P)
- ментално здравље (MZ)
- самопроцену (SP)
- глобално здравље (GZ)
- промене у здрављу (PZ)
- утицај на родитеље-емоционални (UR/E)
- утицај на родитеље-временски (UR/V)
- породичне активности (PA)
- породичну повезаност (PP)

Упитник је садржао укупно 100 питања, од којих је на 2 питања било могуће дати одговор на шестостепеној скали, на 9 питања је било могуће дати одговор на двостепеној скали, на 70 питања могуће је дати одговор на петостепеној скали, на 18 питања могуће је дати одговор на четворостепеној скали и 2 питања на која је понуђен избор заокруживања пола испитаника и средине из које долазе (градска, сеоска, приградска).

Упитник је у нашем истраживању прилагођен адолесцентима, слична питања су груписана и садржао је укупно 10 питања.

3.5 Упитник процене физичке активности (IPAQ)

Интернационалним стандардизованим упитником о физичкој активности испитане су врсте физичких активности које се спроводе као део свакодневног живота. Кроз низ питања, адолесценти су могли пружити податке о количини времена које су утрошили на извођење одређеног типа физичке активности у претходних 7 дана. Ове уобичајене активности су се одвијале у школи, код куће, око куће, у парку, током путовања с једног места на друго или у слободно време за рекреацију, вежбање и спорт.

Упитник садржи 7 питања која захтевају тачно навођење времена одређене активности.

3.6 Упитник о навикама у исхрани (YAQ)

Стандардизованим међународним упитником о навикама у исхрани испитиване су врсте намирница које најчешће конзумирају или не адолесценти. Кроз низ питања адолесценти су могли дати одговоре које намирнице и у којој мери их конзумирају. На основу врсте и количине могуће је јасно проценити да ли су навике у исхрани добре или лоше. Подразумевано конзумирање хране је оквирно везано за претходни месец, из ког се јасно могу добити тражени одговори о начину и квалитету исхране.

Упитник садржи 22 питања, груписана у 14 питања, која захтевају одговоре од 1 до 5 на Ликертовој скали (Likert scale).

3.7 Анкета о процени ризика од хроничних незаразних болести (BRFSS)

Стандардизована анкета BRFSS, обухвата сва питања из области свих хроничних незаразних болести, за овај рад коришћен је Модул 1 за преддијабетес и секције 10 и 11 за испитивање конзумирања психоактивних супстанци. Најновија верзија упитника конструисана је 2020. године

У истраживању је коришћено укупно 9 питања из наведених модула и секција.

3.8 Упитник за прикупљање података о породичној анамнези (FHQ)

Упитник FHQ, обухвата питања везана за сваку хроничну незаразну болест појединачно. Тако постоји FHQ за породичну анамнезу за настанак канцера, за настанак дијабетес мелитуса тип 2, за настанак ендокринолошких болести и друге.

У истраживању је коришћено укупно 10 питања везаних за различите наследне болести уже и шире породице.

3.9 Упитник за процену квалитета живота адолесцената (SF-36)

Светски стандардизовани упитник SF-36 (engl. Short Form 36) је вишеструко применљив упитник за процену квалитета живота испитаника. Упитник има 36 питања, са одговорима вишеструког избора на Ликертовој скали од 3 до 6 понуђених одговора.

Упитник чине осам целина за процену здравственог статуса:

1. физичко функционисање (engl. physical functioning, PF) укупно 10 питања;
2. ограничење услед физичких тешкоћа (engl. role limitation due to physical problems, RP) укупно 4 питања;
3. телесни болови (engl. body pain, BP) укупно 2 питања;
4. перцепција општег здравља (engl. general health perception, GH) укупно 5 питања;
5. виталност и енергија (engl. vitality / energy, VT) укупно 4 питања;
6. социјално функционисање (engl. social functioning, SF) укупно 2 питања;
7. ограничења услед емоционалних тешкоћа (engl. role limitation due to emotional problems, RE) укупно 3 питања;
8. психичко здравље (engl. mental health, MH) укупно 5 питања.

Профил физичког здравља (PCS, engl. Physical Component Summary Measure) чине четири од осам наведених целина: физичко функционисање, ограничење услед физичких тешкоћа, телесни болови и перцепција општег здравља.

Профил психичког здравља (MCS, engl. Mental Component Summary Measure) чине: виталност и енергија, социјално функционисање, ограничења услед емоционалних тешкоћа и психичко здравље.

Упитник је у нашем истраживању прилагођен адолесцентима, слична питања су груписана и садржи укупно 9 питања.

3.10 Протокол реализације студије

Прва фаза:

Испитаници који су испуњавали критеријуме за укључивање у студију по завршеном систематском прегледу су попуњавали дефинисане стандардизоване упитнике, односно анкете за процену физичког и психосоцијалног благостања, процену физичке активности, затим за прикупљање информација о навикама у исхрани, процену ризика од хроничних незаразних болести, који садрже информације о здравственом статусу, хроничним стањима, конзумирању алкохола и слично. Потом су прикупљани подаци о породичној анамнези и подаци за процену квалитета живота адолесцената. У

окувиру ове фазе, иницијално је од стране педијатра утврђивана телесна висина, телесна маса, обим струка, BMI, вредност крвног притиска, а потом, поред гликемије, рађен је основни хематолошки и биохемијски профил сваког пацијента: комплетна крвна слика, уреа, креатинин, мокраћна киселина, алкална фосфатаза, директни билирубин, укупни билирубин, јонограм (K^+ , Na^+ , Mg^{++}), Ц-реактивни протеин, липидограм (холестерол, HDL, LDL, триглицериди), ALT, AST, GGT у референтној лабораторији дома здравља.

Друга фаза:

Друга фаза је подразумевала извођење (реализацију) OGTT-а са инсулинемијама, са посебним освртом на вредности гликемија и одговарајућих инсулинемија наше и у 120. минути након узимања стандардно дефинисане количине глукозе. Посебан домен ове фазе чинило је и израчунавање индекса инсулинске резистенције - *HOMA-IR*. Потом су се анализирали добијени резултати OGTT-а са инсулинемијама и вршена је категоризација пацијената у две истраживачке групе. Прву групу пацијената чинили су адолесценти који су у оквиру реализације OGTT-а имали вредност инсулинемије $>15 \mu U/ml$ наше и/или у 120. минути OGTT-а $>75 \mu U/ml$, односно збирну вредност инсулина већу од $300 \mu U/ml$, дијагностикује се хиперинсулинемија. Другу групу чинили су адолесценти који су током спровођења OGTT-а имали вредности инсулинемије $\leq 15 \mu U/ml$ наше односно $\leq 75 \mu U/ml$ у 120. минути.

Трећа фаза:

Трећа фаза је обухватала анализу целокупних резултата и статистичких верификација потенцијалних фактора ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената. Потом су се на пољу утврђивања фактора ризика за поменути исход од истраживачког интереса спроводили и анализирали добијени резултати коришћењем нових алата вештачке интелигенције, односно различитих архитектура вештачких неуронских мрежа (енгл. *artificial neural networks* – ANN). У зависности од броја утицајних фактора на ризик за настанак хиперинсулинемије. Користиле су се четири врсте ANN, конструисане на основу *Taguchi*-јевих ортогоналних векторских планова. Нова упоредна методологија је имала за циљ:

- бржу и ефикаснију идентификацију ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената,
- тачнију и прецизнију процену удела сваког ризичног фактора у укупном ризику,
- праћење промена код утицаја ризичних фактора,
- праћење ризика током одређеног временског периода,
- утицај сваког ризичног фактора са минималним грешкама током процене.

3.11 Снага студије и величина узорка

Величина узорка је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије веће од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0,05 за двосмерно тестирање нулте хипотезе t-тестом и минималне разлике средње вредности инсулина код мушких и женских испитаника од $1,2 \mu U/mL$ уз стандардну девијацију мерења од $\pm 3,3$, а на основу претходно публиковане студије сличног дизајна. Полазећи од ових параметара, на основу програма G-power 3.1.2, (129) утврђено је да је у ово истраживање потребно укључити минимално 336 испитаника.

3.12 Статистичка обрада података

Прикупљени подаци су унети у базу података, а затим су су анализирани применом методама дескриптивне статистике. Употребљене су и мере централне тенденције и стандардне девијације за континуиране варијабле са нормалном дистрибуцијом, док су за категоријске варијабле коришћене релативне фреквенце. За оцену значајности континуираних варијабли коришћен је параметарски (Студентов t -тест) и непараметарски тестови (Kruskal-Wallis H test) у случају неправилне дистрибуције података. За категоријске варијабле коришћен је χ^2 тест и ANOVA тест. Резултати анализа сматрани су статистички значајним, ако је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5% ($p < 0,05$). Помоћу бинарне логистичке регресије утврђиван је значај појединих фактора ризика, како када делују заједно, тако и када делују независно.

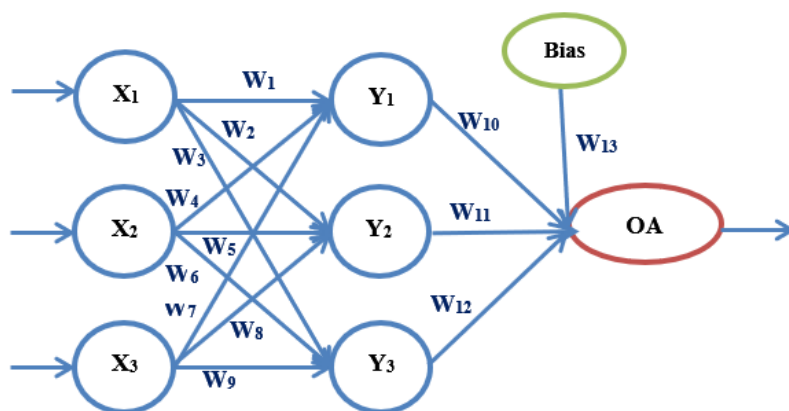
За анализу и обраду свих података коришћен је статистички софтвер SPSS-25 (130) на оперативном систему Windows10. Добијени резултати су приказани у табеларном и графичком формату.

3.13 Обрада података коришћењем алата вештачке интелигенције

Након статистичке обраде података, као упоредни модел анализе података, коришћен је алат вештачке интелигенције, вештачке неуронске мреже ANN за утврђивање ризика за настанак хиперинсулинемије. У раду су приказани резултати добијени коришћењем три различите архитектуре ANN, конструисане на основу *Taguchi*-јевог метода, ортогоналних векторских планова.

Коришћене су следеће архитектуре вештачких неуронских мрежа: ANN-OA27 заснован на *Taguchi*-јевом ортогоналном векторском плану OA27 са три улазна ризична фактора, ANN-OA12 на основу *Taguchi*-јевог ортогоналног векторског плана OA12 са четири улазна ризична фактора, ANN-OA16 заснован на *Taguchi*-јевом ортогоналном векторском плану OA16 са шест улазних ризичних фактора.

ANN архитектура OA27 (ANN-OA27) (Слика 6), има један скривени слој са три чвора и одговарајуће тежинске коефицијенте према датом ортогоналном плану. Приказана је на Слици 7.

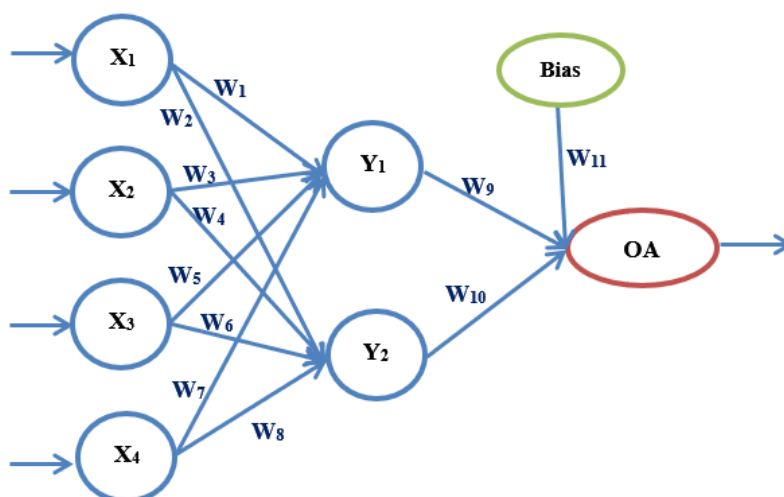


Слика 6. Архитектура неуронске мреже ANN-OA27 (110)

| Taguchi Orthogonal Array (L27 = 3 ¹³) | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| L27 | W ₁ | W ₂ | W ₃ | W ₄ | W ₅ | W ₆ | W ₇ | W ₈ | W ₉ | W ₁₀ | W ₁₁ | W ₁₂ | W ₁₃ |
| ANN1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 |
| ANN2 | L1 | L1 | L1 | L1 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 |
| ANN3 | L1 | L1 | L1 | L1 | L3 | L3 | L3 | L3 | L3 | L3 | L3 | L3 | L3 |
| ANN4 | L1 | L2 | L2 | L2 | L1 | L1 | L1 | L2 | L2 | L2 | L3 | L3 | L3 |
| ANN5 | L1 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 | L3 | L3 | L3 | L1 | L1 | L1 |
| ANN6 | L1 | L2 | L2 | L2 | L1 | L1 | L1 | L3 | L3 | L3 | L2 | L2 | L2 |
| ANN7 | L1 | L3 | L3 | L3 | L1 | L1 | L1 | L3 | L3 | L3 | L2 | L2 | L2 |
| ANN8 | L1 | L3 | L3 | L3 | L2 | L2 | L2 | L1 | L1 | L1 | L3 | L3 | L3 |
| ANN9 | L1 | L3 | L3 | L3 | L3 | L3 | L3 | L2 | L2 | L2 | L1 | L1 | L1 |
| ANN10 | L2 | L1 | L2 | L3 | L1 | L2 | L3 | L1 | L2 | L3 | L1 | L2 | L3 |
| ANN11 | L2 | L1 | L2 | L3 | L2 | L3 | L1 | L2 | L3 | L1 | L2 | L3 | L1 |
| ANN12 | L2 | L1 | L2 | L3 | L3 | L1 | L2 | L3 | L1 | L2 | L3 | L1 | L2 |
| ANN13 | L2 | L2 | L3 | L1 | L1 | L2 | L3 | L2 | L3 | L1 | L3 | L1 | L2 |
| ANN14 | L2 | L2 | L3 | L1 | L2 | L3 | L1 | L3 | L1 | L2 | L1 | L2 | L3 |
| ANN15 | L2 | L2 | L3 | L1 | L3 | L1 | L2 | L1 | L2 | L3 | L2 | L3 | L1 |
| ANN16 | L2 | L3 | L1 | L2 | L1 | L2 | L3 | L3 | L1 | L2 | L2 | L3 | L1 |
| ANN17 | L2 | L3 | L1 | L2 | L2 | L3 | L1 | L1 | L2 | L3 | L3 | L1 | L2 |
| ANN18 | L2 | L3 | L1 | L2 | L3 | L1 | L2 | L2 | L3 | L1 | L1 | L2 | L3 |
| ANN19 | L3 | L1 | L3 | L2 | L1 | L3 | L2 | L1 | L3 | L2 | L1 | L3 | L2 |
| ANN20 | L3 | L1 | L3 | L2 | L2 | L1 | L3 | L2 | L1 | L3 | L2 | L1 | L3 |
| ANN21 | L3 | L1 | L3 | L2 | L3 | L2 | L1 | L3 | L2 | L1 | L3 | L2 | L1 |
| ANN22 | L3 | L2 | L1 | L3 | L1 | L3 | L2 | L2 | L1 | L3 | L3 | L2 | L1 |
| ANN23 | L3 | L2 | L1 | L3 | L2 | L1 | L3 | L3 | L2 | L1 | L1 | L3 | L2 |
| ANN24 | L3 | L2 | L1 | L3 | L3 | L2 | L1 | L1 | L3 | L2 | L2 | L1 | L3 |
| ANN25 | L3 | L3 | L2 | L1 | L1 | L3 | L2 | L3 | L2 | L1 | L2 | L1 | L3 |
| ANN26 | L3 | L3 | L2 | L1 | L2 | L1 | L3 | L1 | L3 | L2 | L3 | L2 | L1 |
| ANN27 | L3 | L3 | L2 | L1 | L3 | L2 | L1 | L2 | L1 | L3 | L1 | L3 | L2 |

Слика 7. Тагуси-јев ортогонални векторски план за архитектуру ANN-OA27

ANN архитектура OA12 (ANN-OA12) (110) (Слика 8), има један скривени слој са два чвора и одговарајуће тежинске коефицијенте из ортогоналног плана. Приказана је на Слици 9.

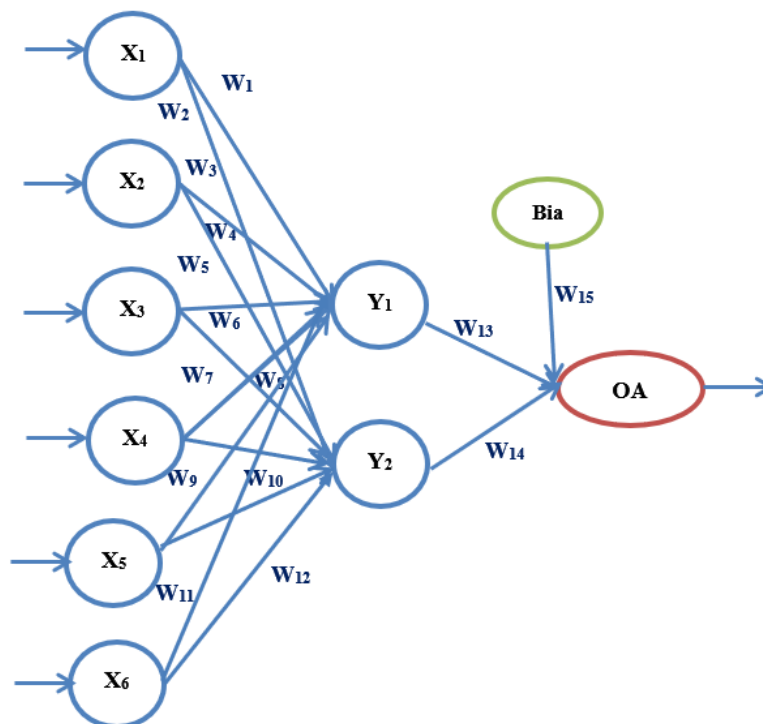


Слика 8. Архитектура неуронске мреже ANN-OA12(110)

| Taguchi Orthogonal Array (L12 = 2 ¹¹) | | | | | | | | | | | |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| L12 | W ₁ | W ₂ | W ₃ | W ₄ | W ₅ | W ₆ | W ₇ | W ₈ | W ₉ | W ₁₀ | W ₁₁ |
| ANN1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 |
| ANN2 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 |
| ANN3 | L1 | L1 | L2 | L2 | L2 | L1 | L1 | L1 | L2 | L2 | L2 |
| ANN4 | L1 | L2 | L1 | L2 | L2 | L1 | L2 | L2 | L1 | L1 | L2 |
| ANN5 | L1 | L2 | L2 | L1 | L2 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 | L1 |
| ANN6 | L1 | L2 | L2 | L2 | L1 | L2 | L2 | L1 | L2 | L1 | L1 |
| ANN7 | L2 | L1 | L2 | L2 | L1 | L1 | L2 | L2 | L1 | L2 | L1 |
| ANN8 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 | L2 | L2 | L1 | L1 | L1 | L2 |
| ANN9 | L2 | L1 | L1 | L2 | L2 | L2 | L1 | L2 | L2 | L1 | L1 |
| ANN10 | L2 | L2 | L2 | L1 | L1 | L1 | L1 | L2 | L2 | L1 | L2 |
| ANN11 | L2 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 | L1 | L1 | L1 | L2 | L2 |
| ANN12 | L2 | L2 | L1 | L1 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 | L2 | L1 |

Слика 9. Тагучи-јев ортогонални векторски план за архитектуру ANN-OA27

ANN архитектура OA16 (ANN-OA16)(111) (Слика 10), има један скривени слој са два чвора и одговарајуће тежинске коефицијенте из ортогоналног плана. Приказана је на Слици 11.



Слика 10. Графички приказ архитектуре ANN-OA16 (111)

Taguchi Orthogonal Array (L16 = 2¹⁵)

| L16 | W ₁ | W ₂ | W ₃ | W ₄ | W ₅ | W ₆ | W ₇ | W ₈ | W ₉ | W ₁₀ | W ₁₁ | W ₁₂ | W ₁₃ | W ₁₄ | W ₁₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| ANN1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 |
| ANN2 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L1 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 |
| ANN3 | L1 | L1 | L1 | L2 | L2 | L2 | L2 | L1 | L1 | L1 | L1 | L2 | L2 | L2 | L2 |
| ANN4 | L1 | L1 | L1 | L1 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 | L2 | L1 | L1 | L1 | L1 |
| ANN5 | L1 | L2 | L2 | L1 | L1 | L2 | L2 | L1 | L1 | L2 | L2 | L1 | L1 | L2 | L2 |
| ANN6 | L1 | L2 | L2 | L1 | L1 | L2 | L2 | L2 | L2 | L1 | L1 | L2 | L2 | L1 | L1 |
| ANN7 | L1 | L2 | L2 | L2 | L2 | L1 | L1 | L1 | L1 | L2 | L2 | L2 | L2 | L1 | L1 |
| ANN8 | L1 | L2 | L2 | L2 | L2 | L1 | L1 | L2 | L2 | L1 | L1 | L1 | L1 | L2 | L2 |
| ANN9 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 |
| ANN10 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 | L1 |
| ANN11 | L2 | L1 | L2 | L2 | L1 | L2 | L1 | L1 | L2 | L1 | L2 | L2 | L1 | L2 | L1 |
| ANN12 | L2 | L1 | L2 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 | L1 | L2 | L1 | L1 | L2 | L1 | L2 |
| ANN13 | L2 | L2 | L1 | L1 | L2 | L2 | L1 | L1 | L2 | L2 | L1 | L1 | L2 | L2 | L1 |
| ANN14 | L2 | L2 | L1 | L1 | L2 | L2 | L1 | L2 | L1 | L1 | L2 | L2 | L1 | L1 | L2 |
| ANN15 | L2 | L2 | L1 | L2 | L1 | L1 | L2 | L1 | L2 | L2 | L1 | L2 | L1 | L1 | L2 |
| ANN16 | L2 | L2 | L1 | L2 | L1 | L1 | L2 | L2 | L1 | L1 | L2 | L1 | L2 | L2 | L1 |

Слика 11. Тагучи-јев ортогонални план за архитектуру ANN-OA16

Алгоритам извршавања:

Корак 1: Свака од три архитектуре је вештачка неуронска мрежа са једним улазним слојем, који представљају три фактора ризика за ANN-OA27, четири улазна фактора ризика за ANN-OA12 и шест фактора ризика за ANN-OA16.

Корак 2: Вредности свих испитиваних фактора су представљене различитим мерним јединицама, и неопходно их је превести у кодиране вредности. На овај начин сви фактори постају подједнако заступљени и имају исти утицај на ризик од хиперинулинемије. Улазне вредности се трансформишу према датој функцији: $\mu_{D(X):R} \rightarrow [0, 1]$, која преводи стварне вредности улазних фактора у кодиране вредности из интервала $[0, 1]$, на следећи начин (2): (87,88).

$$\mu(Y_i) = (X_i - X_{\min}) / (X_{\max} - X_{\min}) \quad (2)$$

где је D скуп свих података датог истраживања, X_i су улазне вредности, X_{\min} је најмања улазна вредност, а X_{\max} највећа улазна вредност на посматраном скупу D (89).

Корак 3: Као активациона функција скривеног и излазног слоја коришћена је сигмоидна функција (3):

$$Y_i = \frac{1}{1 + e^{-x_i}} \quad i = \overline{1, n} \quad (3)$$

Активациона функција дата за архитектуру неуронске мреже ANN-OA27 (4): (90,91).

$$Y_1 = 1 / (1 + e^{-(X_1 \cdot W_1 + X_2 \cdot W_4 + X_3 \cdot W_7)})$$

$$Y_2 = 1 / (1 + e^{-(X_1 \cdot W_2 + X_2 \cdot W_5 + X_3 \cdot W_8)})$$

$$Y_3 = 1/(1 + e^{-(X_1 \cdot W_3 + X_2 \cdot W_6 + X_3 \cdot W_9)})$$

$$OA(ANN27) = 1/(1 + e^{-(Y_1 \cdot W_{10} + Y_2 \cdot W_{11} + Y_3 \cdot W_{12} + 1 \cdot W_{13})}) \quad (4)$$

Архитектура ANN-OA27, користи ортогонални план са три нивоа L1, L2 и L3, и почетне тежинске коефицијенте W_i са вредностима из интервала $[-1, 0, 1]$. За сваку следећу итерацију, тежинских фактора се добијају дељењем интервала, уз претходно одбацивање највеће вредности *cost effect* функције, добијене у првој итерацији. Архитектура, ANN-OA12, и архитектура ANN-OA16, су конструисане на основу ортогоналног плана са два нивоа L1, L2, и почетне тежинске коефицијенте W_i са вредностима из интервала $[-1, 1]$.

Свака следећа итерација, добија нове вредности тежинских коефицијената који се рачунају половљењем интервала на основу добијене вредности *cost effect* функције из претходне итерације. *Cost effect* функција представља укупну вредност релативне грешке израчунате према датом векторском плану за наведени ниво. Пример: вредност *cost effect* функције за архитектуру ANN-OA27 се израчунава по формули (5), (111):

$$L1W1 = cost1 + cost2 + \dots + cost9$$

$$L2W1 = cost10 + cost11 + \dots + cost18$$

$$L3W1 = cost19 + cost20 + \dots + cost27$$

....

$$L1W13 = cost1 + cost5 + \dots + cost26$$

$$L1W13 = cost2 + cost6 + \dots + cost27$$

$$L1W13 = cost3 + cost4 + \dots + cost25$$

$$\text{ако је } cost(i) = \sum MRE(ANN-L27(i)) \quad (5)$$

Корак 4: Декодирање добијених вредности се врши према следећој формули (6), (7):

$$Y_i = (X_{min} + \mu D(X_i)) \cdot (X_{max} - X_{min}) \quad (6)$$

$$Risk(i) = OA(ANN_i) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n Y_i, \text{ where } i = 27, i = 12, i = 16. \quad (7)$$

где $OA(ANN_i)$ представља стварни ризик, који се израчунава на основу ANN-OA27, ANN-OA12 и ANN-OA16.

Корак 5: Излазна вредност се рачуна према следећим формулама/мерама (7-9):

$$MRE = \frac{1}{n} \sum_1^n |ActEfort - EstEfort| \quad (8)$$

$$MMRE = mean(MRE) \quad (9)$$

Додатно се у свакој итерацији прати, $GA(Gradient Descent)$ условом $GA < 0.01$, израчунатим као (10):

$$GA = MRE_{i1} - MRE_{i2} < 0.01 \text{ где је } i = \overline{1, n} \quad n \text{ је број архитектуре ANN} \quad (10)$$

Разлика минималних вредности за сваку итерацију у свакој архитектури ANN је означена са:

$delta(i) = \delta i$, а израчунава се на следећи начин (11), (12):

$$\delta_i = (OA(ANN_k) - OA(ANN_{k-1}))Fm$$

i – број ANN, k – број итерација m – број ризичних фактора (11)

if $\delta_i > \delta_{i+1}$, тада ANN_{*i*} конвергира са MMRE_{*i*}
за сваку од предложених ANN архитектура (12)

Код коришћених ANN архитектура, критеријум заустављања конвергенције (број итерација) износи GA <0,01, односно постиже се смањење MRE мање од 1%, што у нашем експерименту представља „критеријум заустављања“ (92,93).

Корак 6: Испитивање утицаја улазних вредности на промену вредности фактора ризика:

1. Утицај првог улазног ризичног фактора и његове вредности израчунава се као (13-16): (ANN-OA12)

$$\delta_1 = \text{mean}(OA(ANN_k)) - \text{mean}(OA(ANN_{k-1}))F1$$

ако је $OA(ANN_{k-1})F1, \text{mean}(OA(ANN_{k-1}))F1$ онда је $X1=0; X1=BMI$; (13)

2. Утицај другог улазног ризичног фактора и његове вредности израчунава се као:

$$\delta_2 = \text{mean}(OA(ANN_k)) - \text{mean}(OA(ANN_{k-1}))F2$$

ако је $OA(ANN_{k-1})F2, \text{mean}(OA(ANN_{k-1}))F2$ онда је $X2=0; X2=Cholesterol$; (14)

3. Утицај трећег улазног ризичног фактора и његове вредности израчунава се као:

$$\delta_3 = \text{mean}(OA(ANN_k)) - \text{mean}(OA(ANN_{k-1}))F3$$

ако је $OA(ANN_{k-1})F3, \text{mean}(OA(ANN_{k-1}))F3$ онда је $X3=0; X3=Physical\ activit$; (15)

4. Утицај четвртог улазног ризичног фактора и његове вредности израчунава се као:

$$\delta_4 = \text{mean}(OA(ANN_k)) - \text{mean}(OA(ANN_{k-1}))F4$$

ако је $OA(ANN_{k-1})F4, \text{mean}(OA(ANN_{k-1}))F4$ онда је $X4=0; X4=The\ family\ history$; (16)

Корак 7: Израчунавање вредности *Pearson's* и *Spearman's* коефицијената корелације (112).

4. Резултати

На основу различитих анализа и добијених резултата дијагностикована је хиперинсулинемија код 112 испитаника, који су обухваћени Првом експерименталном групом. Другу контролну групу чине 224 испитаника, код којих након свих предвиђених анализа није дијагностикована хиперинсулинемија. У наредним подсекцијама биће представљени добијени резултати који идентификују факторе ризика за настанак овог здравственог проблема.

4.1 Корелација прекомерне телесне масе, навика у исхрани, физичке активности и настанка хиперинсулинемије код адолесцената

Према IDF (16) протоколу присуство хиперинсулинемије дијагностиковано је код 112 испитаника, мушких (51,8%) и женских (48,2%) који су чинили прву експерименталну групу. Другу контролну групу, без присуства хиперинсулинемије је чинило 224 испитаника, мушких (49,1%) и женских (50,9%). Провером χ^2 теста, утврђено је да не постоје статистички значајне разлике по полу између анализираних група ($\chi^2=0,971$, $p=0,325$).

Средња вредност са стандардном девијацијом за старост у првој групи износила је ($15,5\pm 1,4$) док је у другој контролној групи износила ($13,4\pm 2,3$). Студентовим t тестом, утврђено је да су постојале статистички значајне разлике између прве групе са присуством хиперинсулинемије и друге групе без присуства хиперинсулинемије у старосној доби ($t=3,523$, $p=0.048$). Резултати мерења телесне висине и телесне масе испитаника показују да је средња вредност са стандардном девијацијом у првој групи износила редом ($160,6\pm 13,2$), ($69,8\pm 11,4$), док је у другој групи нешто нижа ($157,6\pm 12,5$), ($57,4\pm 8,2$). Утврђено је на основу Студентовог t теста ($t=5,047$, $p=0.001$), ($t=4,027$, $p=0.013$), да постоје статистички значајне разлике у телесној висини и телесној маси између испитаника са и без присуства хиперинсулинемије. На основу вредности мерене телесне висине и телесне масе израчуната је вредност ВМІ (kg/m^2), која је за прву групу са стандардном девијацијом износила ($27,1\pm 4,3$), док је у другој групи средња вредност са стандардном девијацијом износила ($27,1\pm 4,3$). На основу вредности Студентовог t теста ($t=11,139$, $p=0.000$), утврђено је да постоје статистички значајне разлике између експерименталне групе са присуством хиперинсулинемије и контролне групе без присуства хиперинсулинемије. Средња вредност са стандардном девијацијом за обим струка је била већа у првој групи ($93,9\pm 10,1$) у односу на другу контролну групу ($85,6\pm 7,4$). Студентовим t тестом, утврђено је да су постојале статистички значајне разлике између прве групе са присуством хиперинсулинемије и друге контролне групе без присуства хиперинсулинемије у мереном обиму струка испитаника ($t=2,207$, $p=0.033$).

Мерења систолног и дијастолног притиска испитаника су показала да је средња вредност са стандардном девијацијом у првој групи износила редом ($148,6\pm 16,4$), ($98,1\pm 11,5$), у другој контролној групи је била нешто нижа и износила је ($134,6\pm 14,3$), ($83,6\pm 9,5$). Утврђено је на основу вредности Студентовог t теста ($t=3,251$, $p=0.020$), ($t=1,129$, $p=0.045$), да су постојале статистички значајне разлике у мереним вредностима систолног и дијастолног притиска између испитаника са и без присуства хиперинсулинемије. Код мерења пулса (броја откуцаја срца у минути) испитаника не постоје статистички значајне разлике између група са и без присуства

хиперинсулинемије, вредност Студентовог t теста ($t=1,226$, $p=0.054$). Средња вредности пулса са стандардном девијацијом у првој групи је износила ($88,9\pm 9,8$), у другој групи ($83,7\pm 10,3$). Резултати приказани у Табели 1.

Табела 1. Основне карактеристике испитаника

| Основне карактеристике испитаника | Прва група (n=112) | Друга група (n=224) | χ^2 Студентов t тест | p |
|---|-------------------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Пол (м/ж) (n,%) | 58 (51,8)/ 54 (48,2) | 110 (49,1)/ 114 (50,9) | 0,971 | 0,325 ¹ |
| Средња вредност и стандардна девијација за старост (године $\pm SD$) | 15,5 \pm 1,4 | 13,4 \pm 2,3 | 3,523 | 0,048 ² |
| Телесна висина и стандардна девијација (cm $\pm SD$) | 160,6 \pm 13,2 | 157,6 \pm 12,5 | 5,047 | 0,001 ² |
| Телесна маса и стандардна девијација (kg $\pm SD$) | 69,8 \pm 11,4 | 57,4 \pm 8,2 | 4,027 | 0,013 ² |
| Обим струка и стандардна девијација (cm $\pm SD$) | 93,9 \pm 10,1 | 85,6 \pm 7,4 | 2,207 | 0,033 ² |
| BMI (kg/m ² $\pm SD$) | 27,1 \pm 4,3 | 23,3 \pm 1,2 | 11,139 | 0,000 ² |
| Систолни притисак и стандардна девијација (mmHg $\pm SD$) | 148,6 \pm 16,4 | 134,6 \pm 14,3 | 3,251 | 0,020 ² |
| Дијастолни притисак и стандардна девијација (mmHg $\pm SD$) | 98,1 \pm 11,5 | 83,6 \pm 9,5 | 1,129 | 0,045 ² |
| Пулс и стандардна девијација (број откуцаја у минути) | 88,9 \pm 9,8 | 83,7 \pm 10,3 | 1,226 | 0,054 ² |

Резултати добијени коришћењем упитника YAQ, за процену навика у исхрани показују да већина испитаника обе групе са и без хиперинсулинемије имају нездраве навике у исхрани. Око трећине испитаника у обе групе не конзумира или конзумира мање

од једном недељно зелено и друго поврће, у првој групи је њих (33,6%), док је у другој групи било њих (37,1%). Утврђено је да су постојале статистички значајне разлике ($\chi^2 = 3,945$, $p=0,014$) код испитаника између посматраних група када је у питању конзумирање свих врста поврћа. Група испитаника са присуством хиперинсулинемије мање конзумира, једном недељно, свеже и цитрусно воће (30,4%), од групе без присуства хиперинсулинемије која конзумира (35,3%). Постоје статистички значајне разлике ($\chi^2 = 2,479$, $p=0,038$) између испитаника посматраних група када је у питању конзумирање свежег и цитрусног воћа. Испитаници прве групе њих (51,8%) и друге групе њих (37,5%) конзумира млечне производе и јаја скоро сваки дан. Вредност χ^2 теста ($\chi^2 = 3,207$, $p=0,027$) је показала да су постојале статистички значајне разлике између посматраних група када је у питању конзумирање ових намирница.

Испитаници у групи са присуством хиперинсулинемије много више конзумирају месо и производе од меса (40,2%) у односу на рибу и производе од рибе (23,2%) у односу на испитанике без присуства хиперинсулинемије који конзумирају месо и производе од меса (31,7%), рибу и производе од рибе (39,3). Вредност теста ($\chi^2 = 13,295$, $p=0,000$) и ($\chi^2 = 15,364$, $p=0,000$) показује да постоје статистички значајне разлике између посматраних група када је у питању конзумирање ове две намирнице. Резултати теста ($\chi^2 = 0,930$, $p=0,449$) показују да не постоје статистички значајне разлике када је у питању конзумирање производа од белог брашна, сваки дан или више пута га конзумирају обе групе испитаника. Интегрални хлеб и житарице у првој групи конзумира њих (33,0%) једном недељно, у другој контролној њих (54,9%) једном недељно. Постоје статистички значајне разлике у конзумирању ових намирница, између посматраних група. а вредност χ^2 теста је износила ($\chi^2 = 6,553$, $p=0,000$).

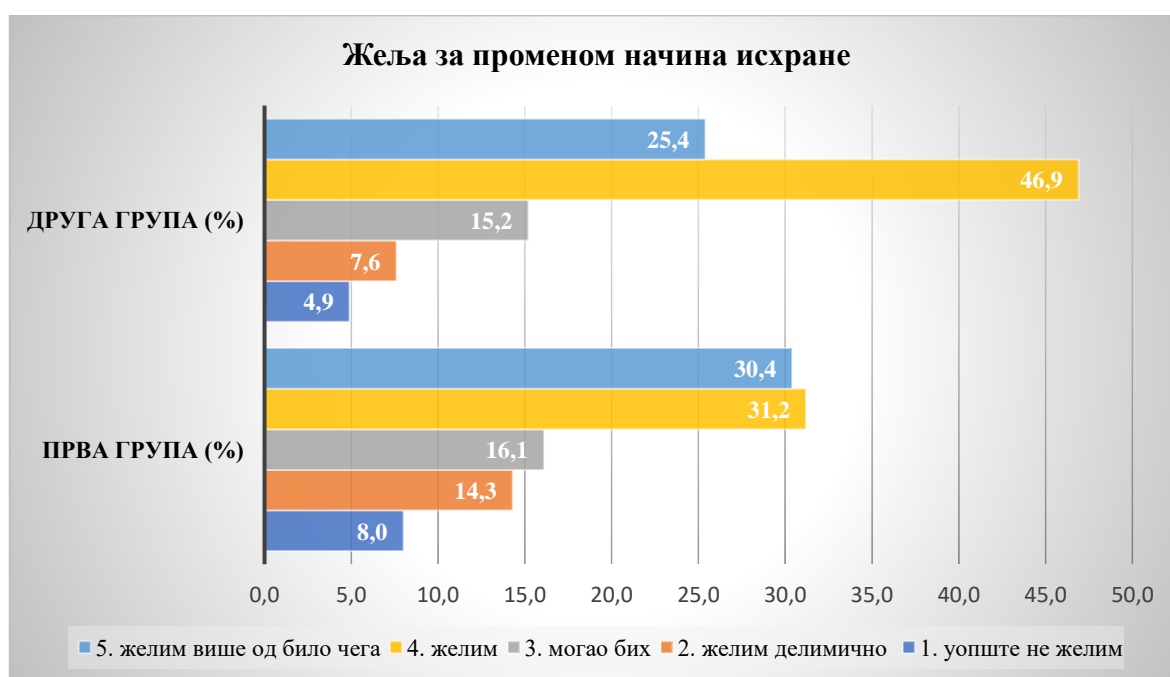
Група испитаника са присуством хиперинсулинемије више конзумира слаткише, колаче и торте (58,9%) скоро сваки дан, од групе без присуства хиперинсулинемије која исте конзумира са (49,1%) скоро сваки дан. Утврђено је да су постојале статистички значајне разлике ($\chi^2 = 8,018$, $p=0,000$) између испитаника посматраних група када је у питању конзумирање слаткиша, колача и торти. Резултати упитника су показали да испитаници прве групе више конзумирају газирана пића (41,9%) и пржену храну (41,9%) скоро сваки дан, у односу на другу групу која конзумира газирана пића (34,4%) и пржену храну (34,8%) скоро сваки дан. Код конзумирања обе врсте производа постоје статистички значајне разлике утврђене тестом ($\chi^2 = 3,040$, $p=0,021$) и ($\chi^2 = 3,319$, $p=0,019$). Већи проценат испитаника контролне групе жели да промени начин исхране њих (71,3%), а код прве експерименталне групе њих (61,6%). Између посматраних група постоје статистички значајне разлике у одговорима испитаника о жељи за променом начина исхране ($\chi^2 = 17,197$, $p=0,000$). Слика 12. Резултати приказани у Табели 2.

Табела 2. Процена навика у исхрани

| УАQ упитник за процену навика у исхрани | Прва група n=112, (%) | Друга група n=224, (%) | χ^2 тест | <i>p</i> |
|---|--------------------------|---------------------------|------------------|--------------|
| конзумирање свих врста поврћа | 38 (33,6) | 83 (37,1) | 3,945 | 0,014 |
| конзумирање свежег и цитрусног воћа | 34 (30,4) | 79 (35,3) | 2,479 | 0,038 |
| млечни производи, јаја | 58 (51,8) | 84 (37,5) | 3,207 | 0,027 |
| месо, производи од меса | 45 (40,2) | 71 (31,7) | 13,295 | 0,000 |
| риба, производи од рибе | 26 (23,2) | 88 (39,3) | 15,364 | 0,000 |
| производи од белог брашна | 86 (76,8) | 167 (74,6) | 0,930 | 0,449 |

| | | | | |
|----------------------------|-----------|------------|--------|--------------|
| интегрални хлеб и житарице | 37 (33,0) | 123 (54,9) | 6,553 | 0,000 |
| слаткиши, колачи, торте | 66 (58,9) | 110 (49,1) | 8,018 | 0,000 |
| газирана пића | 47 (41,9) | 77 (34,4) | 3,040 | 0,021 |
| пржена храна | 47 (41,9) | 78 (34,8) | 3,312 | 0,019 |
| жели да промени исхрану | 69 (61,6) | 160 (71,3) | 17,197 | 0,000 |

* Скала: 1-мање од 1 недељно, 2-једном недељно, 3-два до 4 пута недељно, 4-скоро сваки дан, 5- два и више пута дневно



Слика 12. Жеља за променом начина исхране

На основу добијених резултата коришћењем упитника IPAQ, за процену физичке активности може се закључити да испитаници обе групе са и без хиперинсулинемије имају недовољну физичку активност.

Група испитаника са присуством хиперинсулинемије мање обавља тешке физичке активности (6,3%) највише 3 дана дана месечно, и (8,0%) највише 2 сата недељно у односу на групу без присуства хиперинсулинемије која обавља тешке физичке активности (11,2%) највише 3 дана месечно, и (14,7%) највише 2 сата недељно. Вредност теста ($\chi^2=2,045$, $p=0,023$) и ($\chi^2=3,337$, $p=0,028$) показује статистички значајне разлике између испитаника посматраних група када је у питању обављање тешких физичких активности посматрано према броју дана у месецу и броју сати недељно.

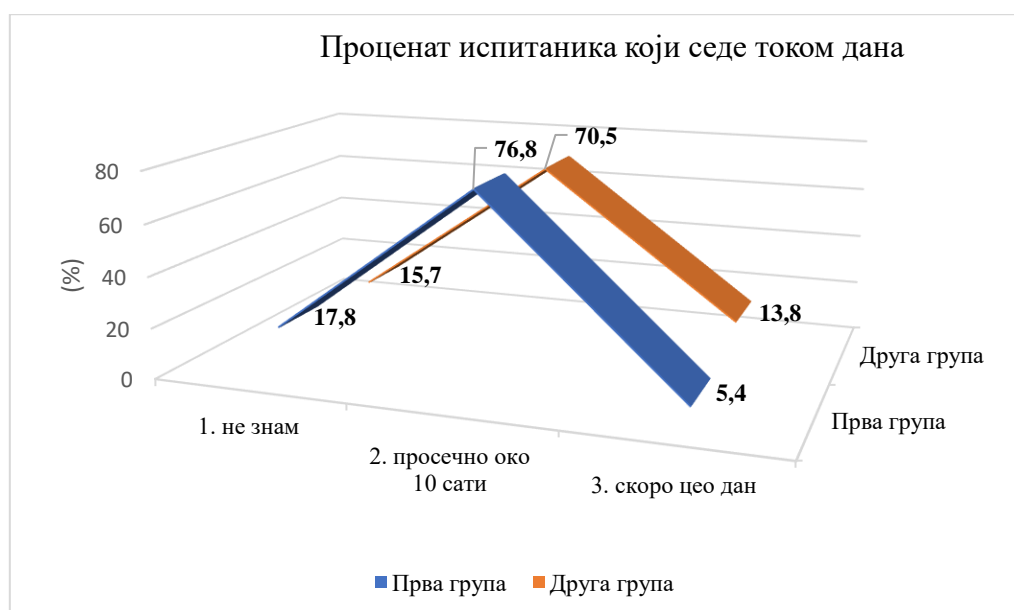
Прва експериментална група испитаника мање обавља лакше физичке активности (18,8%) највише 6 дана месечно, и (24,1%) највише 3 сата недељно у односу на другу групу, која обавља лакше физичке активности (28,6%) највише 6 дана месечно, и (32,6%) највише 3 сата недељно. Вредност теста ($\chi^2=3,125$, $p=0,021$) и ($\chi^2=5,093$, $p=0,002$) показује статистички значајне разлике између испитаника посматраних група када је у питању обављање лакших физичких активности посматрано према броју дана у месецу и броју сати недељно. Група испитаника са присуством хиперинсулинемије мање умерено хода у трајању од 10 минута (42,8%) према броју дана месечно, и (49,1%) према броју сати недељно у односу на групу без присуства хиперинсулинемије која

умерено хода у трајању од 10 минута (49,1%) према броју дана месечно, и (54,5%) према броју сати недељно. Резултати теста ($\chi^2=1,566, p=0,012$) и ($\chi^2=3,722, p=0,023$) су показали статистички значајне разлике између испитаника посматраних група када је у питању умерено ходање у трајању од 10 минута посматрано према броју дана у месецу и броју сати недељно.

Највећи проценат испитаника, највећи део времена проводи у седећем положају, у првој групи њих (76,8%) најмање 10 сати седи, у другој њих (70,5%) најмање 10 сати седи. Вредност теста ($\chi^2=3,269, p=0,024$) је показала да постоје статистички значајне разлике између посматраних група у времену проведеном у седећем положају. Слика 13. Резултати приказани у Табели 3.

Табела 3. Процена физичке активности испитаника

| ИРАQ упитник за процену физичке активности | Прва група n=112, (%) | Друга група n=224, (%) | χ^2 тест | <i>p</i> |
|---|--------------------------|---------------------------|------------------|--------------|
| број дана обављања тешких физичких активности | 7 (6,3) | 25 (11,2) | 2,045 | 0,023 |
| број сати обављања тешких физичких активности | 9 (8,0) | 33 (14,7) | 3,337 | 0,028 |
| број дана обављања умерених физичких активности | 21 (18,8) | 64 (28,6) | 3,125 | 0,021 |
| број сати обављања умерених физичких активности | 27 (24,1) | 73 (32,6) | 5,093 | 0,002 |
| број дана умереног хода од 10 минута | 48 (42,8) | 110 (49,1) | 1,566 | 0,012 |
| број сати умереног хода од 10 минута | 55 (49,1) | 122 (54,5) | 3,722 | 0,023 |
| број сати седења током дана | 86 (76,8) | 158 (70,5) | 3,269 | 0,024 |



Слика 13. Процент испитаника који седе током дана

4.2 Повезаност одређених вредности хематолошких и биохемијских параметара и развоја хиперинсулинемије код адолесцената

Резултати већине хематолошких и биохемијских параметара код обе групе испитаника показују повећане вредности у односу на референтне вредности, али разлике постоје посматрано по групама и по полу.

Средње вредности са стандардном девијацијом леукоцита у групи са присуством хиперинсулинемије су биле изнад референтних вредности и код мушких испитаника су износиле ($14,3 \pm 2,7$), код женских испитаника су износиле ($16,8 \pm 3,5$), док су у групи без присуства хиперинсулинемије нешто ниже вредности и износиле су за мушке испитанике ($11,5 \pm 2,4$) и женске испитанике ($12,7 \pm 3,3$). Вредност Студентовог t теста ($t=3,452$, $p=0,001$), је потврдила да постоје статистички значајне разлике између испитаника у посматраним групама. У првој групи средње вредности еритроцита са стандардном девијацијом су износе код мушких испитаника ($3,5 \pm 1,5$), код женских испитаника ($3,7 \pm 2,1$). У другој групи средња вредност еритроцита са стандардном девијацијом код мушких испитаника је износила ($4,2 \pm 2,5$), код испитаника ($4,5 \pm 2,6$). Резултат Студентовог t теста је износио ($t=2,956$, $p=0,004$), што је потврдило постојање статистички значајних разлика код испитаника између посматраних група.

Средње вредности хемоглобина са стандардном девијацијом су биле у оквиру референтних вредности, и износиле су у првој групи код мушких испитаника (156 ± 5), код женских испитаника (145 ± 7), у другој групи код мушких испитаника (138 ± 5), а код женских испитаника (142 ± 4). Вредност t теста је износила ($t=2,835$, $p=0,007$), што је потврдило постојање статистички значајних разлика код испитаника између групе са, и групе без дијагностиковане хиперинсулинемије. Средње вредности хематокрита са стандардном девијацијом су одступале од нормалних вредности код мушких испитаника у обе групе и у првој су износиле ($0,626 \pm 0,6$), а другој групи ($0,533 \pm 0,5$), док су код женских испитаника ове вредности биле у оквирима референтних вредности. Вредност Студентовог t теста је ($t=2,335$, $p=0,030$), што значи да су постојале статистички значајне разлике када се анализирају наведене вредности код мушких и женских испитаника у посматраним групама.

Значајно повишене вредности су и код MCV параметра са стандардном девијацијом, у првој групи су износиле ($98,4 \pm 10,3$) за мушке испитанике и за женске испитанике су износиле ($92,5 \pm 11,7$). У другој групи су средње вредности MCV са стандардном девијацијом биле у оквиру референтних вредности. Резултат Студентовог t теста износила је ($t=0,997$, $p=0,318$), што значи да не постоје статистички значајне разлике код испитаника између посматраних група. Средње вредности MCH са стандардном девијацијом су биле у границама нормалних вредности у обе групе испитаника оба пола. Вредност Студентовог t теста износила је ($t=2,735$, $p=0,098$), што значи да нису постојале статистички значајне разлике када су се анализирале наведене вредности код испитаника у посматраним групама. Средње вредности MCHC са стандардном девијацијом су биле у границама нормалних вредности у обе групе испитаника оба пола. Резултат Студентовог t теста је ($t=0,525$, $p=0,769$), што значи да нису постојале статистички значајне разлике код испитаника између посматраних група. Средње вредности RDW са стандардном девијацијом су биле нешто више од референтних вредности у обе групе испитаника оба пола. У првој групи код мушких испитаника су износиле ($17,2 \pm 2,7$), код женских ($16,7 \pm 3,1$), док су у другој групи код мушких испитаника износиле ($16,3 \pm 2,8$), код женских ($15,9 \pm 3,6$). Вредност Студентовог t теста је ($t=1,925$, $p=0,165$), што значи да нису постојале статистички

значајне разлике код испитаника између групе са и групе без присуства хиперинсулинемије.

Када се анализирају добијени резултати за средње вредности тромбоцита са стандардном девијацијом, може се закључити да су оне биле у границама нормалних вредности у обе групе испитаника оба пола. У првој групи код мушких испитаника су износиле ($324,2 \pm 67,2$), код женских ($345,6 \pm 84,4$), док су у другој групи код мушких испитаника износиле ($318,9 \pm 58,3$), код женских ($338,2 \pm 62,4$). Резултат Студентовог t теста је ($t=2,023$, $p=0,003$), што потврђује постојање статистички значајних разлика код испитаника између посматраних група. Средње вредности MID параметра са стандардном девијацијом су мало изнад горње нормалне границе код женских испитаника прве групе. У првој експерименталној групи код мушких испитаника су износиле ($9,8 \pm 1,5$), код женских ($10,2 \pm 2,4$), док су у другој контролној групи код мушких испитаника износиле ($8,7 \pm 1,4$), код женских ($9,3 \pm 1,9$). Вредност Студентовог t теста је ($t=0,851$, $p=0,356$), што значи да нису постојале статистички значајне разлике када су се анализирале наведене вредности код испитаника између посматраних група.

У првој експерименталној групи средње вредности лимфоцита са стандардном девијацијом код мушких испитаника су ($32,3 \pm 3,3$), код женских ($31,7 \pm 3,8$), док су у другој контролној групи код мушких испитаника износиле ($31,5 \pm 3,1$), код женских ($33,6 \pm 3,5$). Вредност Студентовог t теста је ($t=2,847$, $p=0,006$), што значи да су постојале статистички значајне разлике код испитаника између прве експерименталне и друге контролне групе. Средња вредност седиментације са стандардном девијацијом је нешто већа у првој у односу на другу групу, и код мушких испитаника је износила ($17,8 \pm 2,2$), а код женских испитаника ($18,2 \pm 2,5$), док је у другој групи мање повишена код мушких испитаника са средњом вредношћу и стандардном девијацијом од ($15,4 \pm 1,8$), а код женских испитаника у оквирима нормалних вредности. Вредност Студентовог t теста је ($t = 3,205$, $p=0,036$), што значи да су постојале статистички значајне разлике код испитаника између посматраних група. Средње вредности CRP са стандардном девијацијом су значајно повећане код обе групе испитаника, у првој су износиле ($18,3 \pm 5,3$) код мушких и ($21,5 \pm 6,7$) код женских испитаника, док су у другој групи средње вредности CRP са стандардном девијацијом нешто ниже, али изнад нормалних вредности, код мушких испитаника су износиле ($16,3 \pm 4,2$), а код женских испитаника ($14,7 \pm 7,9$). Резултат t теста ($t = 14,599$, $p=0,000$), је потврдио постојање статистички значајних разлика када су анализирале наведене вредности код испитаника између посматраних група.

Средње вредности глукозе су биле повишене код обе групе испитаника и по том критеријуму су адолесценти упућивани од стране педијатра да ураде OGTT тест. Средње вредности глукозе са стандардном девијацијом су у првој групи износиле ($7,6 \pm 1,6$) код мушких и ($8,4 \pm 2,6$) код женских испитаника, док су у другој групи средње вредности нешто ниже, али изнад нормалних вредности, код мушких испитаника су износиле ($6,7 \pm 1,3$), а код женских испитаника ($7,3 \pm 1,8$). Постојање статистички значајних разлика између испитаника посматраних група потврдила је вредност Студентовог t теста која је износила ($t=4,829$, $p=0,024$). Средње вредности укупног холестерола са стандардном девијацијом су биле изнад референтних вредности у границама високог ризика и у првој групи су износиле ($6,11 \pm 4,2$) код мушких и ($6,27 \pm 5,4$) код женских испитаника, док су у другој групи средње вредности нешто ниже, али изнад нормалних вредности, код мушких испитаника су износиле ($5,93 \pm 3,6$), а код женских испитаника ($6,08 \pm 4,4$). Вредност t теста ($t = 17,774$, $p=0,000$), је потврдила постојање статистички значајних разлика код испитаника између посматраних група.

У првој групи средња вредност HDL холестерола са стандардном девијацијом је износила ($0,723 \pm 0,5$) код мушких и ($0,845 \pm 0,7$) код женских испитаника, док је у другој

групи код мушких испитаника износила ($0,994 \pm 0,6$), а код женских испитаника ($0,805 \pm 0,6$). Вредност t теста је ($t=13,497$, $p=0,000$), потврдила постојање статистички значајних разлика када се анализирају наведене вредности код испитаника између посматраних група. Средње вредности LDL холестерола са стандардном девијацијом у обе групе су биле близу граница оптималних вредности и у првој групи су износиле ($3,58 \pm 1,2$) код мушких и ($3,92 \pm 1,7$) код женских испитаника, док су у другој групи ове вредности нешто ниже, али испод нормалних вредности, код мушких испитаника су износиле ($3,23 \pm 1,3$), а код женских испитаника ($3,31 \pm 1,5$). Постојање статистички значајних разлика између испитаника у посматраним групама потврђује вредност t теста која је износила ($t = 15,961$, $p=0,000$). Средње вредности триглицерида са стандардном девијацијом су изнад референтних вредности у гранично високом ризику и у првој групи су износиле ($3,71 \pm 2,8$) код мушких и ($4,26 \pm 3,4$) код женских испитаника, док су у другој групи ове вредности нешто ниже, али изнад нормалних вредности, код мушких испитаника су износиле ($2,87 \pm 2,6$), а код женских испитаника ($2,99 \pm 3,3$). Вредност t теста је ($t=13,980$, $p=0,000$), потврдила постојање статистички значајних разлика када се анализирају наведене вредности код испитаника између експерименталне и контролне групе.

Повећане средње вредности Урее са стандардном девијацијом су биле присутне код обе групе испитаника, у првој су износиле ($10,4 \pm 3,2$) код мушких и ($12,5 \pm 4,3$) код женских испитаника, док су у другој групи средње вредности нешто ниже, али изнад нормалних вредности, код мушких испитаника су износиле ($8,3 \pm 2,5$), а код женских испитаника ($9,7 \pm 3,6$). Вредност Студентовог t теста је ($t=3,024$, $p=0,018$), што је потврдило постојање статистички значајних разлика, када су анализирани наведене вредности код испитаника између посматраних група. Средње вредности креатинина са стандардном девијацијом су првој групи биле повишене и износиле су ($112,6 \pm 11,5$) код мушких испитаника, а код женских испитаника су износиле ($115,8 \pm 14,3$), док су у другој групи биле у оквирима нормалних вредности. Вредност t теста износи ($t=3,527$, $p=0,027$), односно, постојале су статистички значајне разлике када су анализирани наведене вредности код испитаника између посматраних група.

У првој групи средње вредности укупних протеина са стандардном девијацијом, су са нешто већим вредностима и износиле су ($94,3 \pm 3,5$) код мушких и ($102,7 \pm 4,4$) код женских испитаника, док су у другој групи ове вредности биле нешто ниже, али изнад нормалних вредности, код мушких испитаника су износиле ($85,7 \pm 3,2$), а код женских испитаника ($89,2 \pm 3,3$). Вредност Студентовог t теста је ($t=3,027$, $p=0,007$), потврдила постојање статистички значајних разлика када су анализирани наведене вредности код испитаника између посматраних група. Средње вредности укупног билирубина са стандардном девијацијом у првој експерименталној групи су износиле ($19,8 \pm 4,3$) код мушких и ($23,7 \pm 5,2$) код женских испитаника, док су у другој контролној групи код мушких испитаника износиле ($18,3 \pm 3,8$), а код женских испитаника ($19,5 \pm 4,1$). Вредност Студентовог t теста је ($t=6,024$, $p=0,016$), што је потврдило постојање статистички значајних разлика када су анализирани наведене вредности код испитаника између посматраних група. Вредности AST(SGOT) су биле у границама нормалних вредности у обе посматране групе код оба пола, у првој средње вредности са стандардном девијацијом су износиле ($35,6 \pm 3,2$) код мушких и ($38,4 \pm 3,9$) код женских испитаника, док су у другој групи код мушких испитаника износиле ($33,8 \pm 2,8$), а код женских испитаника ($35,4 \pm 3,1$). Вредност Студентовог t теста је износила ($t = 3,418$, $p=0,023$), што значи да су постоје статистички значајне разлике када су анализирани наведене вредности код испитаника између групе са и групе без присуства хиперинсулинемије. Вредности ALT(SGPT) су биле у границама нормалних вредности у обе посматране групе код оба пола, у првој су средње вредности са стандардном

девијацијом за ALT(SGPT) износиле $(39,6 \pm 4,5)$ код мушких и $(44,7 \pm 5,7)$ код женских испитаника, док су у другој групи код мушких испитаника износиле $(35,2 \pm 3,6)$, а код женских испитаника $(37,9 \pm 4,2)$. Вредност Студентовог t теста је $(t=6,134, p=0,019)$, што потврђује постојање статистички значајних разлика када су анализирани наведене вредности код испитаника између посматраних група.

Повишене су биле и средње вредности натријума код обе групе испитаника, у првој групи са присуством хиперинсулинемије средње вредности натријума са стандардном девијацијом су износиле $(152 \pm 14,2)$ код мушких и $(165 \pm 16,3)$ код женских испитаника, док су у другој групи без присуства хиперинсулинемије ове вредности биле нешто ниже, али изнад нормални вредности, код мушких испитаника су износиле $(148 \pm 11,5)$, а код женских испитаника $(159 \pm 13,8)$. Резултат Студентовог t теста $(t=4,324, p=0,031)$, је потврдио постојање статистички значајних разлика када су анализирани наведене вредности код испитаника између посматраних група. Повишене су биле и средње вредности калијума, код прве групе испитаника средње вредности калијума са стандардном девијацијом су износиле $(5,3 \pm 1,4)$ код мушких и $(5,9 \pm 1,9)$ код женских испитаника, док су у другој групи ове вредности биле у граничним вредностима и износиле су код мушких испитаника $(5,1 \pm 1,2)$, а код женских испитаника су биле повишене и износиле су $(5,7 \pm 1,3)$. Вредност Студентовог t теста износила је $(t=3,235, p=0,024)$, што је потврдило постојање статистички значајних разлика када су анализирани наведене вредности код испитаника између посматраних група. Средње вредности хлорида са стандардном девијацијом су биле изнад граничних вредности у првој групи и износиле су (111 ± 9) код мушких испитаника, а код женских (114 ± 13) , док су у другој групи биле у оквиру референтних вредности код мушких испитаника, а са граничним вредностима код женских испитаника. Вредност Студентовог t теста је износила $(t=2,956, p=0,012)$, што је потврдило постојање статистички значајних разлика када су анализирани наведене вредности код испитаника између посматраних група. Резултати приказани у Табели 4.

Табела 4. Резултати хематолошких и биохемијских анализа

| Параметри хематолошких и биохемијских анализа | Прва група (n=112, %) | | Друга група (n=224, %) | | Студентов t тест | p |
|---|-----------------------|------------------|------------------------|------------------|--------------------|--------------|
| | мушки | женски | мушки | женски | | |
| Леукоцити WBC $(10^9/l) \pm SD$ | $14,3 \pm 2,7$ | $16,8 \pm 3,5$ | $11,5 \pm 2,4$ | $12,7 \pm 3,3$ | 3,452 | 0,001 |
| Еритроцити RBC $(10^{12}/l) \pm SD$ | $3,5 \pm 1,5$ | $3,7 \pm 2,1$ | $4,2 \pm 2,5$ | $4,5 \pm 2,6$ | 2,956 | 0,004 |
| Хемоглобин Hgb $(g/l) \pm SD$ | 156 ± 5 | 145 ± 7 | 138 ± 5 | 142 ± 4 | 2,835 | 0,007 |
| Хематокрит Htc $(l/l) \pm SD$ | $0,626 \pm 0,6$ | $0,548 \pm 0,9$ | $0,533 \pm 0,5$ | $0,427 \pm 0,7$ | 2,335 | 0,030 |
| MCV $(fl) \pm SD$ | $98,4 \pm 10,3$ | $92,5 \pm 11,7$ | $89,1 \pm 12,2$ | $94,2 \pm 9,4$ | 0,997 | 0,318 |
| MCH $(pg) \pm SD$ | $36,7 \pm 3,3$ | $34,5 \pm 4,5$ | $33,2 \pm 2,1$ | $33,5 \pm 3,6$ | 1,735 | 0,098 |
| MCHC $(g/l) \pm SD$ | $358,9 \pm 17,6$ | $345,2 \pm 18,9$ | $344,1 \pm 12,3$ | $338,7 \pm 15,7$ | 0,525 | 0,769 |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|--------|--------------|
| RDW (%)±SD | 17,2±2,7 | 16,7±3,1 | 16,3±2,8 | 15,9±3,6 | 1,025 | 0,165 |
| Тромбоцити PLT (10*9/l) ±SD | 324,2±67,2 | 345,6±84,4 | 318,9±58,3 | 338,2±62,4 | 2,023 | 0,003 |
| Сегментирани (%)±SD | 54±6,8 | 57±7,9 | 52±6,2 | 55±7,5 | 0,752 | 0,386 |
| MID (%)±SD | 9,8±1,5 | 10,2±2,4 | 8,7±1,4 | 9,3±1,9 | 0,851 | 0,356 |
| Лимфоцити (%)±SD | 32,3±3,3 | 31,7±3,8 | 31,5±3,1 | 33,6±3,5 | 2,847 | 0,006 |
| Седиментација (mm/1.h) ±SD | 17,8±2,2 | 18,2±2,5 | 15,4±1,8 | 14,8±2,4 | 3,205 | 0,036 |
| CRP (mg/l) ±SD | 18,3±5,3 | 21,5±6,7 | 16,3±4,2 | 14,7±77,9 | 14,599 | 0,000 |
| Глукоза (mmol/l) ±SD | 7,6±1,6 | 8,4±2,6 | 6,7±1,3 | 7,3±1,8 | 3,829 | 0,024 |
| Холестерол (mmol/l) ±SD | 7,11±4,2 | 8,27±5,4 | 5,93±3,6 | 6,08±4,4 | 17,774 | 0,000 |
| HDL Холестерол (mmol/l) ±SD | 0,723±0,5 | 0,845±0,7 | 0,994±0,6 | 0,805±0,6 | 13,497 | 0,000 |
| LDL Холестерол (mmol/l) ±SD | 3,58±1,2 | 3,92±1,7 | 3,23±1,3 | 3,31±1,5 | 15,961 | 0,000 |
| Триглицериди (mmol/l) ±SD | 3,71±2,8 | 4,26±3,4 | 2,87±2,6 | 2,99±3,3 | 13,980 | 0,000 |
| Уреа (mmol/l) ±SD | 10,4±3,2 | 12,5±4,3 | 8,3±2,5 | 9,7±3,6 | 3,024 | 0,018 |
| Креатинин (umol/l) ±SD | 112,6±11,5 | 115,8±14,3 | 108,6±9,6 | 114,7±10,0 | 3,527 | 0,027 |
| Протеини укупни (g/l) ±SD | 94,3±3,5 | 102,7±4,4 | 85,7±3,2 | 89,2±3,3 | 3,027 | 0,007 |
| Билирубин укупни (umol/l) ±SD | 19,8±4,3 | 23,7±5,2 | 18,3±3,8 | 19,5±4,1 | 6,024 | 0,000 |
| AST(SGOT) (u/l) ±SD | 35,6±3,2 | 38,4±3,9 | 33,8±2,8 | 35,4±3,1 | 3,418 | 0,023 |
| ALT(SGPT) (u/l) ±SD | 39,6±4,5 | 44,7±5,7 | 35,2±3,6 | 37,9±4,2 | 6,134 | 0,000 |
| Натријум (mmol/l) ±SD | 152±14,2 | 165±16,3 | 148±11,5 | 159±13,8 | 3,024 | 0,031 |
| Калијум (mmol/l) ±SD | 5,3±1,4 | 5,9±1,9 | 5,1±1,2 | 5,7±1,3 | 3,235 | 0,024 |
| Хлориди (mmol/l) ±SD | 111±9 | 114±13 | 105±9 | 109±11 | 2,956 | 0,012 |

* Мерења и граничне вредности

ЕВ- електронски бројач, RN-рачунски, WGR-Western Green, SPFT-спектрофотометријски, ISE-јон селективна електрода

Холестерол: 1-оптималан (<5,20 mmol/l); 2-гранично висок (5,20-6,18 mmol/l); 3-висок ниво ризика (>6,20 mmol/l).

HDL холестерол: 4-оптималан ($>1,60$ mmol/l); 5-ризичан ($<1,00$ mmol/l).
LDL холестерол: 6-оптималан ($<2,60$ mmol/l); 7-близу оптималног ($2,60-3,30$ mmol/l);
8-гранично висок ($3,40-4,11$ mmol/l); 9-висок ($4,12$ mmol/l).
Триглицериди: 10- оптимални ($<1,70$ mmol/l); 11-гранично високи ($1,70-2,20$ mmol/l);
12-високи ($2,20-5,60$ mmol/l); 13-врло високи ($>5,60$ mmol/l).

4.3 Повезаност индекса инсулинске резистенције НОМА-IR и развоја хиперинсулинемије код адолесцената

У Табели 5. дате су средње вредности глукозе са стандардном девијацијом и инсулина са стандардном девијацијом испитаника прве групе са присуством хиперинсулинемије и друге групе без присуства хиперинсулинемије. Праћене су наведене вредности у 0-том, 30-том, 60-том, 90-том и 120-том минути. Потом су рачунате средње вредности са стандардном девијацијом за испитанике сваке групе. На основу резултата добијених наведеним мерењима и према формули (1) израчунате су вредности индекса инсулинске резистенције *НОМА – IR*.

Анализом Студентовим *t* тестом добијене вредности су потврдиле постојање статистички значајних разлика код испитаника између посматраних група, групе са и групе без присуства хиперинсулинемије, током реализације OGTT теста, али и за израчунате вредности *НОМА – IR* индекса за наведене групе.

Средња вредност глукозе са стандардном девијацијом у 0-том минути у првој групи је износила ($7,2 \pm 1,1$), у другој групи ($6,3 \pm 0,9$). Средња вредност инсулина са стандардном девијацијом у 0-том минути у првој групи је износила ($20,3 \pm 3,6$), у другој групи ($17,8 \pm 2,4$). У 0-том минути вредност Студентовог *t* теста за глукозу је ($t=2,026$ $p=0,026$), а вредност Студентовог *t* теста за инсулин је ($t=7,264$ са $p=0,000$). Потврђено је постојање статистички значајних разлика код испитаника између посматраних група и за вредности глукозе и за вредности инсулина у 0-том минути.

Средња вредност глукозе са стандардном девијацијом у 30-том минути у првој групи је износила ($13,5 \pm 1,3$), у другој групи ($11,3 \pm 1,4$). Средња вредност инсулина са стандардном девијацијом у 30-том минути у првој групи је износила ($162,5 \pm 6,1$), у другој групи ($151,2 \pm 7,1$). У 30-том минути вредност Студентовог *t* теста за глукозу је износила ($t=2,844$ $p=0,006$), а вредност Студентовог *t* теста за инсулин је износила ($t=118,371$ са $p=0,000$). Потврђено је постојање статистички значајних разлика код испитаника између посматраних група и за вредности глукозе и за вредности инсулина у 30-том минути.

Средња вредност глукозе са стандардном девијацијом у 60-том минути у првој групи је износила ($10,7 \pm 1,4$), у другој групи ($9,3 \pm 1,2$). Средња вредност инсулина са стандардном девијацијом у 60-том минути у првој групи је износила ($125,7 \pm 4,5$), у другој групи ($117,3 \pm 5,2$). У 60-том минути вредност Студентовог *t* теста за глукозу је износила ($t=5,124$ $p=0,000$), а вредност Студентовог *t* теста за инсулин је износила ($t=84,625$ са $p=0,000$). Средња вредност глукозе са стандардном девијацијом у 90-том минути у првој групи је износила ($9,4 \pm 1,3$), у другој групи ($8,2 \pm 1,3$). Потврђено је постојање статистички значајних разлика код испитаника између посматраних група и за вредности глукозе и за вредности инсулина у 60-том минути.

Средња вредност инсулина са стандардном девијацијом у 90-том минути у првој групи је износила ($98,3 \pm 2,2$), у другој групи ($83,5 \pm 3,7$). У 90-том минути вредност Студентовог *t* теста за глукозу је износила ($t=2,387$ $p=0,017$), а вредност Студентовог *t* теста за инсулин је износила ($t=81,814$ са $p=0,000$). Средња вредност глукозе са стандардном девијацијом у 120-том минути у првој групи је износила ($8,1 \pm 0,7$), у другој групи ($7,3 \pm 0,9$). Средња вредност инсулина са стандардном девијацијом у 120-том

минути у првој групи је износила (83,5,3±3,4), у другој групи (65,3±2,4). Потврђено је постојање статистички значајних разлика код испитаника између посматраних група и за вредности глукозе и за вредности инсулина у 90-том минути.

У 120-том минути вредност Студентовог *t* теста за глукозу је износила ($t=5,124$ $p=0,000$), а вредност Студентовог *t* теста за инсулин је износила ($t=6,078$ са $p=0,000$). Потврђено је постојање статистички значајних разлика код испитаника између посматраних група и за вредности глукозе и за вредности инсулина у 120-том минути.

Статистички значајне разлике су постојале између експерименталне Прве групе са присуством хиперинсулинемије и Друге контролне групе без присуства хиперинсулинемије на почетку, током трајања и на завршетку ОГТТ теста. Након израчунавања вредности *HOMA – IR* индекса, за прву групу средња вредност са стандардним одступањем је износила (6,5±2,4), за другу групу (5,2±1,7). Вредност Студентовог *t* теста је ($t=4,680$, $p=0,000$) је потврдила постојање статички значајних разлика вредности *HOMA – IR* индекса код испитаника између посматраних група. Резултати приказани у Табели 5.

Табела 5. Вредности ОГТТ теста са вредностима *HOMA – IR* индекса

| ОГТТ тест | Прва група (n=112, %) | Друга група (n=224, %) | Студентов <i>t</i> тест | <i>p</i> |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------|
| Глукоза у 0-том минути (mmol/l) ±SD | 7,2±1,1 | 6,3±0,9 | 2,026 | 0,026 |
| Глукоза у 30-том минути (mmol/l) ±SD | 13,5±1,3 | 11,3±1,4 | 2,844 | 0,006 |
| Глукоза у 60-том минути (mmol/l) ±SD | 10,7±1,4 | 9,3±1,2 | 5,124 | 0,000 |
| Глукоза у 90-том минути (mmol/l) ±SD | 9,4±1,3 | 8,2±1,3 | 2,895 | 0,008 |
| Глукоза у 120-том минути (mmol/l) ±SD | 8,1±0,7 | 7,3±0,9 | 2,387 | 0,017 |
| Инсулин у 0-том минути (μIU/ml) ±SD | 20,3±3,6 | 17,8±2,4 | 7,264 | 0,000 |
| Инсулин у 30-том минути (μIU/ml) ±SD | 162,5±6,1 | 151,2±7,1 | 118,371 | 0,000 |
| Инсулин у 60-том минути (μIU/ml) ±SD | 125,7±4,5 | 117,3±5,2 | 84,625 | 0,000 |
| Инсулин у 90-том минути (μIU/ml) ±SD | 98,3±2,2 | 83,5±3,7 | 81,814 | 0,000 |
| Инсулин у 120-том минути (μIU/ml) ±SD | 83,5,3±3,4 | 65,3±2,4 | 6,078 | 0,000 |

| | | | | |
|------------------|---------------|---------------|-------|--------------|
| HOMA-IR \pm SD | 6,5 \pm 2,4 | 5,2 \pm 1,7 | 4,680 | 0,000 |
|------------------|---------------|---------------|-------|--------------|

*Подаци представљају средњу вредност \pm 1 стандардна девијација (\pm SD)

Према резултатима истраживања, код 11 испитаника (3.3%) утврђене су вредности инсулина веће од 15 μ U/ml у 0-том минути, док су код 106 испитаника (31.5%) утврђене вредности инсулина већа од 75 μ U/ml у 120-том минути. Испитаници чија је збирна вредност инсулина већа од 300 μ U/ml, присутна код 112 испитаника (33,3%), и они чине експерименталну прву групу, док другу контролну групу чине испитаници чија је збирна вредност инсулина мања од 300 μ U/ml, и присутна је код 224 испитаника (66,7%).

4.4 Корелација генетских predispozicija и развоја хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом

Резултати FHQ упитника, показују да у обе групе испитаника, у групи са и групи без присуства хиперинсулинемије, постоји значајан проценат чланова уже породице који конзумирају цигарете, највише мајка/отац, у првој групи за оба родитеља 38,4%, у другој групи највећи проценат код чланова шире породице, бака/дека, тај проценат износи 37,9%. Резултат χ^2 теста износи ($\chi^2=1,007, p=0,125$), што значи да не постоје статистички значајне разлике код испитаника између посматраних група, код којих чланови породице конзумирају цигарете.

Проблеми са аларегијама постоје код чланова породице у обе групе испитаника, са највећим процентом одговора су били код чланова уже породице сестра/брат, у првој групи тај проценат је износио 67,8%, у другој групи 52,2%. Вредност χ^2 теста је износио ($\chi^2=13,295, p=0,000$), што је потврдило постојање статистички значајних разлика код испитаника између група, код чланова породице, када су у питању проблеми са алергијама.

Проблеми са дијабетес мелитусом тип 1, код чланова породице у обе групе испитаника су мање присутни, са највећим процентом одговора нико у породици, у првој групи тај проценат износи 22,3%, у другој групи 30,8%. Резултат χ^2 теста је износио ($\chi^2=3,116, p=0,006$), што је потврдило постојање статистички значајних разлика код чланова породица испитаника између посматраних група, када су у питању проблеми са дијабетес мелитусом тип 1. Проблеми са дијабетес мелитусом тип 2, код чланова породице у обе групе испитаника су са највећим процентом одговора бака/дека, у првој групи тај проценат износи 44,6%, у другој групи 38,3%. Вредност χ^2 теста је износила ($\chi^2=2,507, p=0,032$), што потврђује постојање статистички значајних разлика код чланова породице код испитаника између посматраних група, када су у питању проблеми са дијабетес мелитусом тип 2.

Повишени крвни притисак, код чланова породице у обе групе испитаника је са највећим процентом одговора бака/дека, у првој групи тај проценат износи 63,4%, у другој групи 56,3%. Вредност χ^2 теста је износила (2,425, $p=0,029$), што потврђује постојање статистички значајних разлика код испитаника између група, код чланова породица, када су у питању проблеми са повишеним крвним притиском. Повишени холестерол и прекомерна телесна маса, код чланова породице у обе групе испитаника је са највећим процентом одговора бака/дека, у првој групи тај проценат износи 38,4%, у другој групи 40,6%. Резултат χ^2 теста је износио ($\chi^2=2,103, p=0,015$), што потврђује да су постојале статистички значајне разлике код испитаника између посматраних група код чланова породице, када су у питању проблеми са повишеним холестеролом и

прекомерном телесном масом. Проблеми са ендокринолошким болестима, код чланова породице у обе групе испитаника је са највећим процентом одговора бака/дека, у првој групи износи 25,9%, у другој групи 23,6%. Резултат χ^2 теста је износио ($\chi^2=3,040$, $p=0,020$), што значи да су постојале статистички значајне разлике код испитаника између посматраних група, код чланова породице, када су у питању проблеми са ендокринолошким болестима.

Проблеми са канцерогеним болестима, код чланова породице у обе групе испитаника су са највећим процентом одговора бака/дека, у првој групи тај проценат износи 31,3%, у другој групи 22,7%. Резултат χ^2 теста износи ($\chi^2=2,805$, $p=0,017$), што потврђује постојање статистички значајних разлика код чланова породице испитаника између посматраних група, када су у питању проблеми са канцерогеним болестима. Психолошки проблеми код чланова породице у обе групе испитаника су мање присутни, са највећим процентом одговора нико у породици, у првој групи тај проценат износи 23,2%, у другој групи 21,0%. Вредност χ^2 теста је износила ($\chi^2=0,835$, $p=0,523$), што потврђује да нису постојале статистички значајне разлике код чланова породице испитаника између посматраних група, када су у питању психолошки проблеми.

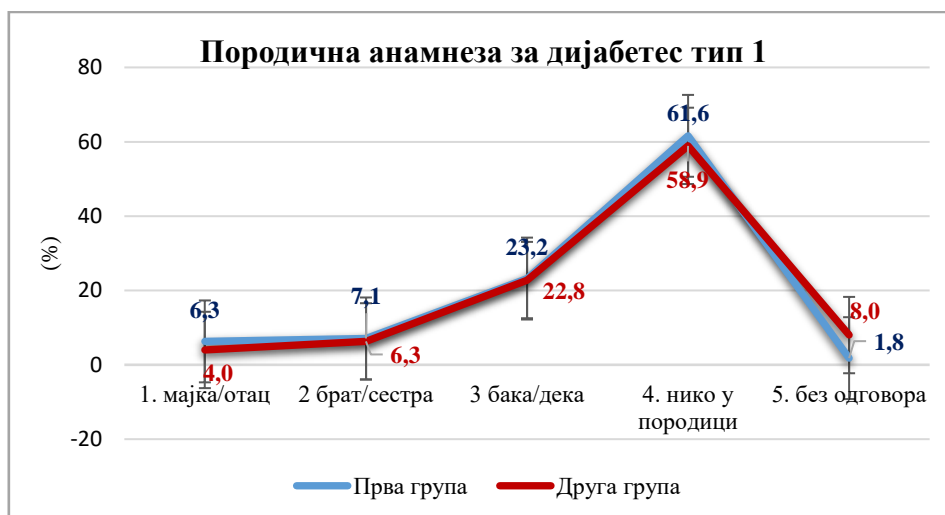
Друге ретке болести код чланова породице у обе групе испитаника су мање присутне, са највећим процентом одговора нико у породици, у првој групи тај проценат је износио 27,7%, у другој групи 41,5%. Резултат χ^2 теста је износио ($\chi^2=18,228$, $p=0,000$), што потврђује постојање статистички значајних разлика код чланова породице испитаника између групе са и групе без присуства хиперинсулинемије, када су у питању друге ретке болести. Резултати приказани у Табели 6.

Табела 6. Наследне болести у ужој и широј породици испитаника

| FNQ упитник за испитивање наследних болести | Прва група n=112, (%) | Друга група n=224,(%) | χ^2 тест | <i>p</i> |
|---|--------------------------|---------------------------|------------------|--------------|
| конзумирање цигарета у породици | 43 (38,4) | 85 (37,9) | 1,005 | 0,127 |
| проблеми са алергијама | 76(67,8) | 117(52,2) | 13,295 | 0,000 |
| проблеми са дијабетес мелитусом тип 1 | 25(22,3) | 69(30,8) | 3,116 | 0,006 |
| проблеми са дијабетес мелитусом тип 2 | 50(44,6) | 86(38,3) | 2,507 | 0,032 |
| проблеми са повишеним крвним притиском | 71(63,4) | 126(56,3) | 2,425 | 0,029 |
| проблеми са повишеним холестеролом или прекомерном телесном масом | 43(38,4) | 91(40,6) | 2,103 | 0,015 |
| проблеми са ендокринолошким болестима | 29 (25,9) | 53 (23,6) | 3,040 | 0,020 |
| проблеми са канцером | 35 (31,3) | 51 (22,7) | 2,805 | 0,017 |
| психолошки проблеми у породици | 26 (23,2) | 47 (21,0) | 0,835 | 0,523 |
| друге ретке болести у породици | 61 (54,5) | 93 (41,5) | 18,228 | 0,000 |

*Скала: 1-мајка/отац, 2-сестра/брат, 3-бака/дека, 4-нико у породици, 5-без одговора

Дијабетес мелитус тип 1, код 60,0% испитаника нема чланове уже или шире породице са дијагностикованим овим здравственим проблемом, док 22,0% испитаника у обе групе има чланове шире породице, баку/деку са овим здравственим проблемом (Слика 14).



Слика 14. Проблеми са дијабетес мелитусом тип 1

Највећи проценат испитаника који су имали чланове шире породице, баке и деке са присуством дијабетес мелитуса тип 2, у првој групи је тај проценат износио око 43,0%, и 39,0% у другој групи. Укупно, дијабетес мелитус тип 2 је присутан код чланова уже породице у око 44,6% случајева у првој групи, док је у другој групи тај проценат нешто нижи и износи око 38,3%. Детаљан приказ испитаника, чији чланови уже и шире породице имају дијагностификован дијабетес мелитус тип 2, дат је на Слици 15.



Слика 15. Породична анамнеза за дијабетес мелитус тип 2.

У истраживању је додатно коришћен BRFSS упутник, Модул 1 за преддијабетес, како би се додатно испитало здравствено стање испитаника. Повишене вредности глукозе у последње 3. године са највећим процентом одговора су били испитаници са одговорима, не знам, нисам сигуран, у првој групи тај проценат је износио 68,8%, у другој групи 50,4%. Резултат χ^2 теста је износио ($\chi^2=11,047$, $p=0,000$), што је потврдило постојање статистички значајних разлика када су у питању повишена глукоза у последње 3. године код испитаника између посматраних група. Дијагностикован преддијабетес или гранични дијабетес мелитус тип 2, у последње 3. године са највећим процентом одговора су били испитаници са одговором, не знам, нисам сигуран, у првој групи тај проценат је износио 54,5%, у другој групи 41,5%. Вредност χ^2 теста је износила ($\chi^2=13,295$, $p=0,000$), што је потврдило постојање статистички значајних разлика када су у питању дијагностикован преддијабетес или гранични дијабетес мелитус у последње 3. године код испитаника између посматраних група. Резултати приказани у Табели 7.

Табела 7. Повишена глукоза, преддијабетес и гранични дијабетес у последње три године

| BRFSS упитник (Модул1 за преддијабетес) | Прва група n=112, (%) | Друга група n=224,(%) | χ^2 тест | p |
|--|-----------------------|------------------------|---------------|--------------|
| Повишена глукоза у последње 3. године | 77 (68,8) | 113 (50,4) | 11,047 | 0,000 |
| Преддијабетес или гранични дијабетес мелитус | 61(54,5) | 93(41,5) | 13,295 | 0,000 |

*Скала: 1-не, 2-не знам, нисам сигуран, 3- да, 4-без одговора

4.5 Улога демографских и социоекономских чинилаца на пољу ризика за настанак хиперинсулинемије

Основни демографски подаци приказани су у Табели 1. Због прегледа утицаја демографских фактора за настанак хиперинсулинемије у Табели 8. поново је приказана структура испитаника према полу и старости и додата је варијабла средина из које испитаници долазе.

У првој експерименталној групи, проценат мушких адолесцената је износио 51,8%, што је било нешто веће у односу на женске адолесценте чији процентуални удео износио 48,2%. С друге стране, у другој контролној групи, проценат мушких адолесцената је износио 49,1%, што је било нешто мање у односу на женске адолесценте чији процентуални удео је износио 50,9%. Резултат χ^2 теста је потврдио да не постоје статистички значајне разлике посматрано по полу испитаника, између посматраних група ($\chi^2= 0,971$, $p=0,325$). Средње вредности и стандардна девијација старости, за прву групу је износила ($15,5\pm 1,4$) година, док је за другу групу износила ($13,4\pm 2,3$) година. Вредност Студентовог t теста је износила ($t=3,523$, $p=0,048$), што потврђује постојање статистички значајних разлика код испитаника између две посматране групе према њиховој старости.

Највећи проценат испитаника 42% је био из приградске средине у првој групи, док је највећи проценат из градске средине 37,1% у другој групи. Са друге стране, најмањи проценат испитаника је из сеоске средине, 24,1% у првој групи и 29,9% у другој групи. Резултат χ^2 теста је ($\chi^2=0.883$, $p=0,407$), што показује да не постоје статистички

значајне разлике између испитаника посматраних група по питању средине из које долазе. Резултати приказани у Табели 8.

Табела 8. Демографске особине испитаника

| Демографске особине испитаника | Прва група (n=112,%) | Друга група (n=224) | χ^2 Студентов <i>t</i> тест | <i>p</i> |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Пол (м/ж) (n,%) | 58 (51,8)/ 54 (48,2) | 110 (49,1)/ 114 (50,9) | 0,971 | <i>p</i> =0,325 ¹ |
| Старост (године±SD) | 15,5±1,4 | 13,4±2,3 | 3,523 | <i>p</i>=0,048² |
| Средина у којој живе (градска, приградска, село) | (33,9) (42,0) (24,1) | (37,1) (33,0) (29,9) | 0,883 | <i>p</i> =0,407 ¹ |

*Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (SD) односно N (%)

1 Pearson-ов χ^2 тест **2** Студентов *t* тест за независне узорке

У обе групе испитаника, у првој са присуством хиперинсулинемије и другој без присуства хиперинсулинемије највећи проценат испитаника је одговорио да има комфорне услове за живот и учење. У првој експерименталној групи, тај проценат је износио 59,8%, а у другој контролној групи је износио 55,8%. Резултат χ^2 теста је потврдио да не постоје статистички значајне разлике посматрано по условима за живот и учење код испитаника, између посматраних група ($\chi^2=1,508$, *p*=0,187).

Статистички значајне разлике једино постоје код променљиве, образовање родитеља, које у обе групе показује највећи проценат родитеља испитаника са средњим сручним образовањем. У првој групи тај проценат износи 47,3%, док је у другој значајно већи и износи 64,7%. Вредност χ^2 теста је потврдила постојање статистички значајних разлика посматрано по условима за живот и учење код испитаника, између посматраних група ($\chi^2=3,945$, *p*=0,023).

У обе анализиране групе преко 70% родитеља испитаника је запослено, у првој групи је њих 72,3%, а у другој њих 74,1%. Резултат χ^2 теста је потврдио да не постоје статистички значајне разлике посматрано по запослености родитеља код испитаника, између посматраних група ($\chi^2=1,492$, *p*=0,221). Највећи проценат испитаника у обе групе живи у четворочланим породицама, у првој групи њих 41,1%, у другој њих 43,7%. Резултат χ^2 теста је потврдио да не постоје статистички значајне разлике посматрано по структури породице испитаника, између посматраних група ($\chi^2=1,003$, *p*=0,392). Резултати су приказани у Табели 9.

Табела 9. Социокономске карактеристике испитаника

| Социокономске карактеристике испитаника | Прва група (n=112, %) | Друга група (n=224, %) | χ^2 тест | <i>p</i> |
|---|-----------------------|------------------------|---------------|--------------|
| Услови за живот и учење | 67 (59,8) | 12 (55,8) | 1,508 | 0,187 |
| Образовање родитеља | 53 (47,3) | 14 (64,7) | 3,945 | 0,023 |
| Запосленост родитеља | 81 (72,3) | 166 (74,1) | 1,492 | 0,221 |
| Структура породице | 46 (41,1) | 98 (43,7) | 1,003 | 0,392 |

4.6 Повезаност коришћења психоактивних супстанци и развоја хиперинсулинемије код адолесцената

У истраживању је коришћен BRFSS упутник, Модул 4 за конзумирање различитих врста психоактивних супстанци.

Анализом количине конзумираних цигарета до сада, највећи проценат одговора испитаника јесте, да је конзумирао више од 100 цигарета до сада, у првој групи тај проценат је износио 57,1%, у другој групи је износио 57,6%. Вредност χ^2 теста је износила ($\chi^2=1,017$, $p=0,525$), што потврђује да нису постојале статистички значајне разлике када су у питању досадашњи број конзумираних цигарета код испитаника између посматраних група. Највећи проценат њих редовно конзумира цигарете, у првој групи тај проценат износи 25,9%, у другој групи 19,6%. Резултат χ^2 теста је ($\chi^2=6,804$, $p=0,006$), што потврђује постојање статистички значајних разлика када је у питању редовно конзумирање цигарета код испитаника између посматраних група. Највећи проценат испитаника је покушао да престане конзумирати цигарете, у првој је њих 30,4%, у другој групи њих 24,1%. Резултат χ^2 теста је ($\chi^2=7,503$, $p=0,001$), што је потврдило постојање статистички значајних разлика када је у питању покушај престанка конзумирања цигарета код испитаника између две посматране групе.

Праћењем протеклог времену од престанка конзумирања цигарета до данас, највећи број испитаника није дао одговор, у првој групи тај проценат износи 40,2%, у другој групи 34,8%. Резултат χ^2 теста је износио ($\chi^2=6,325$, $p=0,003$), што значи да су постојале статистички значајне разлике када је у питању протекло време од престанка конзумирања цигарета до данас, код испитаника између прве групе са присуством и друге групе без присуства хиперинсулинемије.

Највећи проценат испитаника конзумира алкохолна пића 5 дана у протеклих месец дана, у првој групи тај проценат износи 65,2%, у другој групи 52,3%. Резултат χ^2 теста је износио ($\chi^2=33,026$, $p=0,000$), што потврђује постојање статистички значајних разлика када је у питању конзумирање алкохола у протеклих месец дана, код испитаника између посматраних група. Највећи проценат испитаника конзумира око 10 литара различитих алкохолних пића током месец дана, у првој групи тај проценат износи 62,4%, у другој групи 50,5%. Вредност χ^2 теста је ($\chi^2=28,367$, $p=0,000$), што потврђује да постоје статистички значајне разлике када је у питању количина алкохола, коју су испитаници конзумирали у протеклих месец дана, између прве групе са присуством и друге групе без присуства хиперинсулинемије.

Испитаници у мањем проценту конзумирају различите врсте психоактивних супстанци (лакких дрога), највећи проценат испитаника није дао одговор на ово питање. Део испитаника са потврдним одговором, у првој групи износи 1,7%, у другој групи 1,0%. Резултат χ^2 теста је износио ($\chi^2=6,311$, $p=0,002$), што потврђује постојање статистички значајних разлика, када је у питању конзумирање ове врсте психоактивних супстанци у протеклих месец дана код испитаника између посматраних група. Слично, испитаници у веома малом проценту конзумирају различите врсте психоактивних супстанци (тешких дрога), највећи проценат испитаника није дао одговор на ово питање. Део испитаника са потврдним одговором, у првој групи је износио 0,6%, у другој групи 0,8%. Резултат χ^2 теста је ($\chi^2=3,804$, $p=0,021$), што потврђује постојање статистички значајних разлика када је у питању конзумирање ове врсте психоактивних супстанци у протеклих месец дана код испитаника између посматраних група. Резултати приказани у Табели 10.

Табела 10. Конзумирање психоактивних супстанци у последњих месец дана

| BRFSS упитник (Модул 4 за конзумирање психоактивних супстанци) | Прва група (n=112, %) | Друга група (n=224, %) | χ^2 тест | <i>p</i> |
|---|--------------------------|---------------------------|------------------|--------------|
| конзумирање више од 100 цигарета до сада | 64 (57,1) | 129 (57,6) | 1,017 | 0,525 |
| редовно конзумирање цигарета | 29 (25,9) | 44 (19,6) | 7,804 | 0,006 |
| покушај престанка конзумирања цигарета | 34 (30,4) | 54 (24,1) | 8,503 | 0,001 |
| колико времена је прошло од престанка конзумирања цигарета | 45(40,2) | 78(34,8) | 7,325 | 0,003 |
| више од 5 дана конзумирања алкохола у последњих месец дана | 73 (65,2) | 117 (52,3) | 33,026 | 0,000 |
| конзумирање више од 5 литара алкохола у последњих месец дана | 70 (62,4) | 113 (50,5) | 28,367 | 0,000 |
| конзумирање психоактивних супстанци (лакких дрога) у последњих месец дана | 19 (1,7) | 23 (1,0) | 6,311 | 0,000 |
| конзумирање психоактивних супстанци (тешких дрога) у последњих месец дана | 7 (0,6) | 17 (0,8) | 3,804 | 0,021 |

4.7 Самопроцена физичког и психичког здравља адолесцената

CHQ упитник је коришћен код адолесцената за додатну самопроцену њиховог физичког и психичког здравља. Кроз постављање одговарајућих питања, адолесценти су били у могућности да боље разумеју своја осећања, препознати потенцијалне здравствене проблеме, да рано открију симптоме или ризике, да пратити промене у свом здравственом стању током времена и да подигну свест о значају здравих навика.

Истраживање је показало значајне разлике у самопроцени здравственог стања испитаника у обе групе. Највећи проценат испитаника у првој групи је оценио своје здравље као задовољавајуће, њих 51,8%, док је највећи проценат испитаника у другој групи своје здравље оценило као добро. Резултати χ^2 теста је ($\chi^2=28,367$, $p=0,000$), што значи да постоје статистички значајне разлике код испитаника између посматраних група у процени здравственог стања. Када је у питању обављање тежих физичких активности због здравствених проблема, проценат испитаника у обе групе је највећи са одговором да постоје потешкоће у обављању истих, до извесне мере, и у првој групи тај проценат износи 49,1%, а у другој 54,9%. Вредност χ^2 теста је ($\chi^2=3,812$, $p=0,018$), што потврђује постојање статистички значајних разлика код испитаника између посматраних група у процени испуњавања тежих физичких активности. Потешкоће у испуњавању школских обавеза због здравствених проблема, су у обе групе са највећим процентом одговора, да, мало, и у првој групи износе 41,1%, а у другој 48,2%. Вредност χ^2 теста је ($\chi^2=5,117$, $p=0,004$), што потврђује постојање статистички значајних разлика код испитаника између посматраних група у потешкоћама у обављању школских обавеза.

Осећај телесне боли или нелагодности је чест проблем испитаника у обе групе и има највећи потврдан проценат одговора, у првој групи је њих 31,3%, а у другој 26,3%. Вредност χ^2 теста је износила ($\chi^2=2,027, p=0,030$), што значи да су постојале статистички значајне разлике код испитаника између посматраних група када је оцењивано присуство телесне боли или нелагодности услед здравствених проблема. Када су у питању потешкоће у дружењу са породицом и пријатељима због здравствених проблема, проценат испитаника у обе групе је највећи са одговором понекад, и у првој групи износи 33,0%, а у другој 34,4%. Вредност χ^2 теста је износила ($\chi^2=1,007, p=0,241$), што значи да нису постојале статистички значајне разлике код испитаника између посматраних група када су у питању потешкоће у дружењу са породицом и пријатељима због здравствених проблема. Нерасположење, забринутост, нервоза, главобоља и несаница је чест проблем испитаника у обе групе и има највећи проценат одговора, понекад, у првој групи је њих 54,4%, а у другој 46,9%. Резултат χ^2 теста је износио ($\chi^2=5,103, p=0,005$), што значи да су постојале статистички значајне разлике код испитаника између посматраних група када је у питању присуство нерасположења, забринутости, нервозе, главобоље и несанице, услед здравствених проблема.

Када су у питању потешкоће у изласцима, дружењу и слободним активностима због здравствених проблема, проценат испитаника у обе групе је највећи са одговором добро, и у првој групи је износио 37,5%, а у другој 34,3%. Вредност χ^2 теста је износила ($\chi^2=6,311, p=0,000$), што потврђује постојање статистички значајних разлика код испитаника између посматраних група, када су у питању потешкоће у изласцима, дружењу и слободним активностима због здравствених проблема.

Самопроцена здравља у односу на пре годину дана је у обе групе оцењена са највећим процентом одговора, добро, и у првој групи износи 41,9%, а у другој 38,8%. Вредност χ^2 теста је износила ($\chi^2=3,027, p=0,012$), што значи да су постојале статистички значајне разлике код испитаника између групе са и групе без присуства хиперинулинемије, када су у питању одговори испитаника о самопроцени здравља у односу на пре годину дана. Слагање/неслагање у породици је у обе групе оцењено са највећим процентом одговора, добро, и у првој групи је износило 36,6%, а у другој 33,9%. Вредност χ^2 теста је износила ($\chi^2=3,336, p=0,016$), што показује постојање статистички значајних разлика код испитаника између експерименталне и контролне групе, када је у питању слагање/ неслагање у породици.

Обраћање испитаника за здравствену услугу је у обе групе оцењено са највећим процентом одговора, да, и у првој групи износи 69,2%, а у другој 30,8%. Резултат χ^2 теста је износио ($\chi^2=65,126, p=0,000$), што потврђује постојање статистички значајних разлика код испитаника између посматраних група, када је у питању обраћање испитаника за здравствену услугу. Резултати приказани у Табели 11.

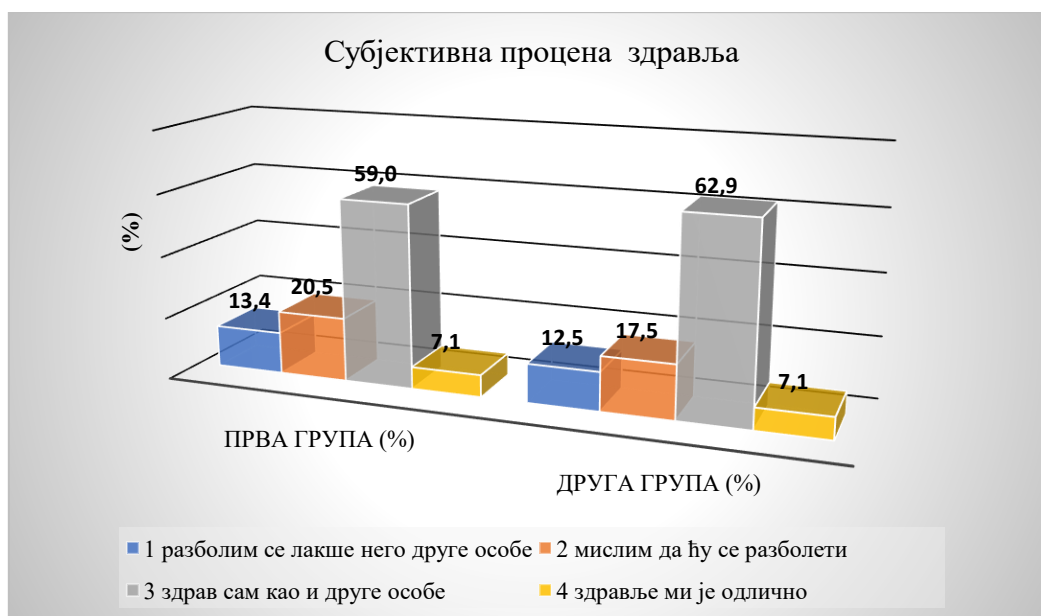
Табела 11. Самопроцена физичког и психичког здравља

| СНQ упитник за самопроцену физичког и психичког здравља | Прва група (n=112, %) | Друга група (n=224, %) | χ^2 | <i>p</i> |
|--|-----------------------|------------------------|----------|--------------|
| самопроцена здравља | 58(51,8) | 145(64,7) | 28,367 | 0,000 |
| тешкоће у обављању тежих физичких активности због здравственог стања | 55(49,1) | 123(54,9) | 3,812 | 0,018 |

| | | | | |
|---|----------|-----------|--------|--------------|
| тешкоће у обављању школских обавеза због здравственог стања | 46(41,1) | 108(48,2) | 5,117 | 0,004 |
| осећај телесне боли или нелагодности | 35(31,3) | 59(26,3) | 2,027 | 0,030 |
| тешкоће у дружењу са породицом и пријатељима | 37(33,0) | 77(34,4) | 1,007 | 0,241 |
| нераспосложење, забринутост, нервоза,... | 61(54,4) | 105(46,9) | 5,103 | 0,005 |
| изласци, дружење, слободне активности | 42(37,5) | 77(34,3) | 6,311 | 0,000 |
| самопроцена здравља у односу на пре годину дана | 47(41,9) | 87(38,8) | 3,027 | 0,012 |
| слагање/неслагање у породици | 41(36,6) | 76(33,9) | 3,336 | 0,016 |
| обраћање за здравствену услугу | 78(69,2) | 69(30,8) | 65,126 | 0,000 |

*Скала: 1-лоше, 2-задовољавајуће, 3-средње, 4-добро, 5-одлично

На Слици 16. приказани су резултати субјективне процене здравља испитаника, прве експерименталне групе са присуством хиперинсулинемије и друге контролне групе без присуства хиперинсулинемије. (Упитник SF-36).



Слика 16. Субјективна процена здравља (према одговорима изупитника SF-36)

4.8 Факторска анализа података

Факторска анализа је статистичка метода којом је било могуће утврдити удео сваког фактора у ризику за настанк хиперинсулинемије. Најпре је коришћена факторска експлоративна анализа за издвајање најутицајнијих фактора ризику, а то су у експерименталној групи са присуством хиперинсулинемије били: степен ухрањености, односно ВМІ са 33,33% и први ниво повишеног холестерола са 15,27% удела у укупном ризику за настанак хиперинсулинемије. Потом су на сличан начин коришћењем факторске комфирматорне анализе издвојена још четири значајна фактора, и то: недовољна физичка активност са: 14,12%, неправилна исхрана са 11,99%, наследне болести са 8,96% и конзумирање психоактивних супстанци са 7,15%. Сви остали фактори имају 9,18% удела у укупном ризику за настанак хиперинсулинемије са повишеном гликемијом. Резултати приказани у Табели 12. и на Слици 17.

Табела 12. Фактори који у највећој мери доприносе развоју хиперинсулинемије са повишеном гликемијом

| Фактори који у највећој мери доприносе развоју хиперинсулинемије са повишеном гликемијом | Удео сваког фактора у ризику (% Variance) |
|--|---|
| ВМІ | 33,33 |
| Холестерол | 15,27 |
| Недовољна физичка активност | 14,12 |
| Неправилна исхрана | 11,99 |
| Наследне болести | 8,96 |
| Психоактивне супстанце | 7,15 |
| Остали фактори | 9,18 |
| Укупно | 100,000 |



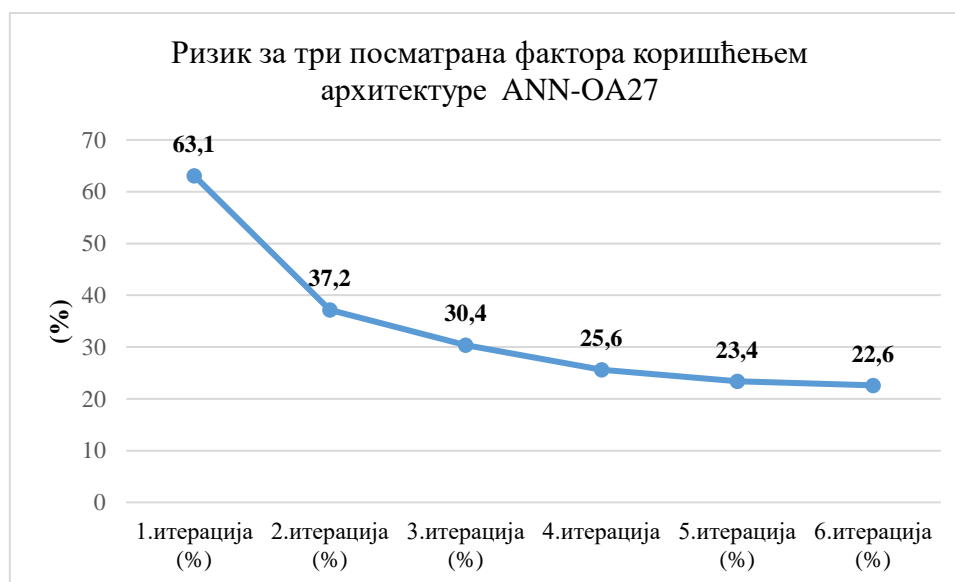
Слика 17. Удео сваког фактора у укупном ризику за настанак хиперинсулинемије

4.9 Анализа података коришћењем ANN

У првом експерименту коришћена је архитектура ANN-OA27, конструисана на основу *Taguchi*-јевог ортогоналног векторског плана L27. Ова архитектура ANN користи три улазне величине, што у нашем истраживању представља три најутицајнија фактора ризика: BMI, холестерол и недовољна физичка активност. Ова три фактора ризика имају 22.6% укупног ризика, а грешка која се јавља је мања од 1%, што је био услов за заустављање броја итерација ($GA < 0,01$). За реализацију овог експеримента је потребно 6 итерација. Табела 13. Слика 18. и Слика 21.

Табела 13. Утицај три ризична фактора (BMI, холестерол, недовољна физичка активност) на укупан ризик коришћењем архитектуре ANN-OA27 кроз 6 итерација.

| ANN-OA27 | 1.итерација (%) | 2.итерација (%) | 3.итерација (%) | 4.итерација (%) | 5.итерација (%) | 6.итерација (%) |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| фактори ризика | 63,1 | 37,2 | 30,4 | 25,6 | 23,4 | 22,6 |

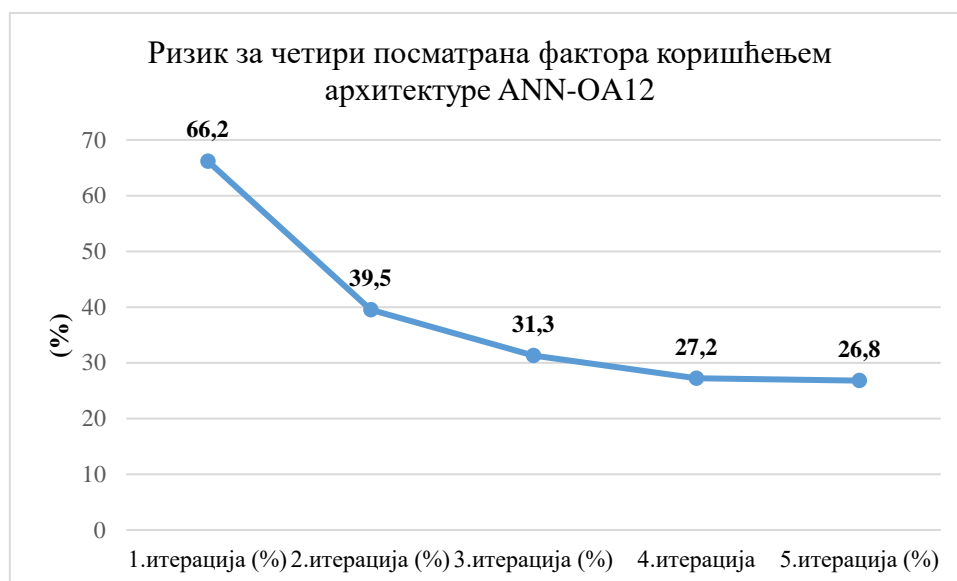


Слика 18. Утицај три фактора ризика за настанак хиперинсулинемије са повишеном гликемијом у укупном узорку

У другом експерименту коришћена је архитектура ANN-OA12, конструисана на основу *Taguchi*-јевог ортогоналног векторског плана L12. Користи четири улазне величине у нашем примеру су то четири најутицајнија фактора ризика: BMI, Холестерол, Недовољна физичка активност и Неправилна исхрана. Ова четири фактора ризика имају 26,8% укупног ризика, а грешка која се јавља је мања од 1%, што је био услов за заустављање броја итерација ($GA < 0,01$). За реализацију овог експеримента је потребно 5 итерација. Табела 14. Слика 19. и Слика 22.

Табела 14. Утицај четири ризична фактора (ВМІ, Холестерол, Недовољна физичка активност, Неправилна исхрана) на укупан ризик коришћењем архитектуре ANN-OA12 кроз 5 итерација.

| ANN-OA12 | 1.итерација (%) | 2.итерација (%) | 3.итерација (%) | 4.итерација (%) | 5.итерација (%) |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| фактори ризика | 66,2 | 39,5 | 31,3 | 27,2 | 26,8 |

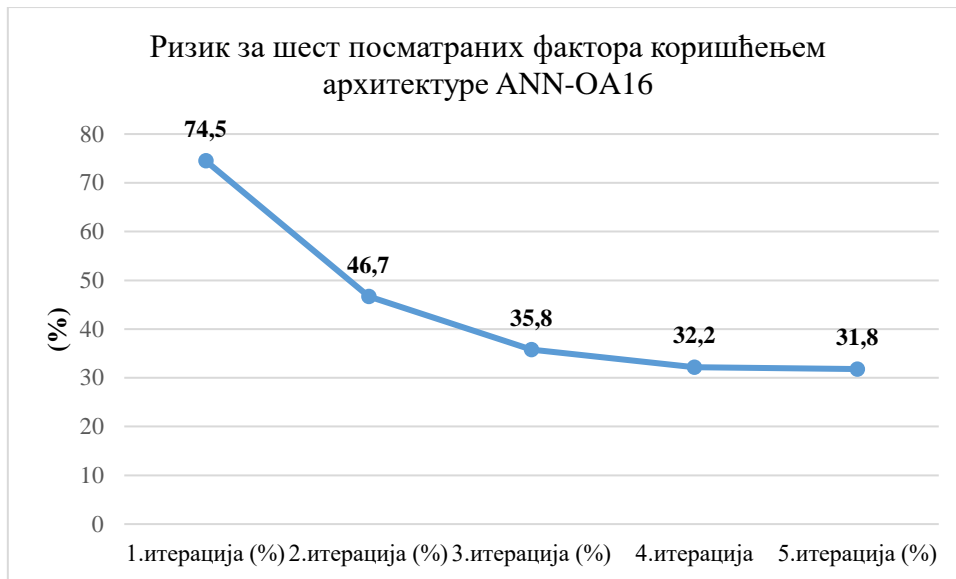


Слика 19. Утицај четири фактора ризика за настанак хиперинсулинемије са повишеном гликемијом у укупном узорку

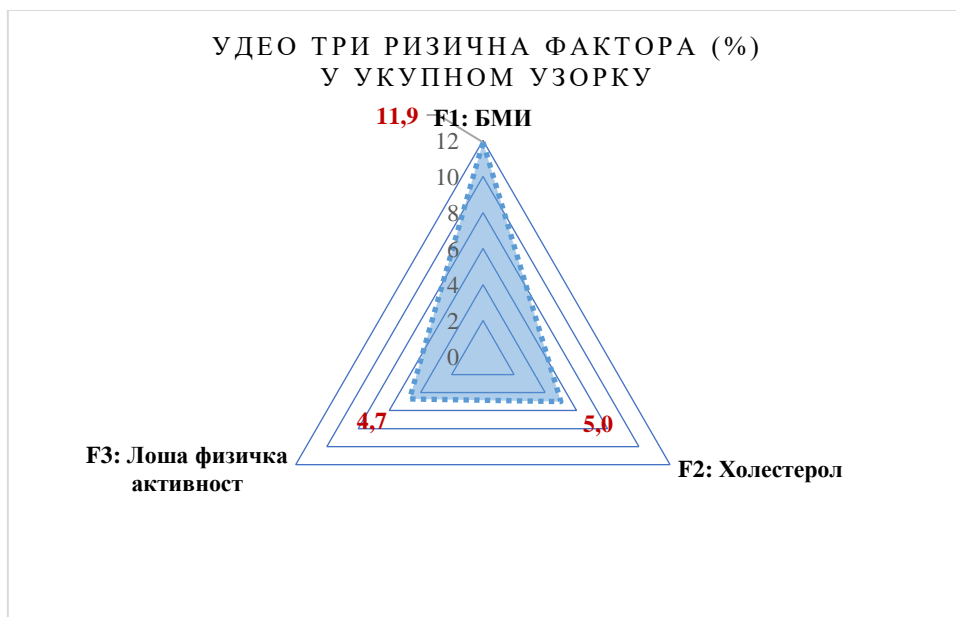
У трећем експерименту коришћена је архитектура ANN-OA16, конструисана на основу *Taguchi*-јевог ортогоналног векторског плана L16. Користи шест улазних величина у нашем примеру су то шест најутицајнијих фактора ризика: ВМІ, Холестерол, Недовољна физичка активност, Неправилна исхрана, Наследне болести и Психоактивне супстанце. Ових шест фактора ризика имају 31,8% укупног ризика, а грешка која се јавља је мања од 1%, што је био услов за заустављање броја итерација ($GA < 0,01$). За реализацију овог експеримента је потребно 5 итерација. Табела 15. Слика 20. и Слика 23.

Табела 15. Утицај шест ризичних фактора (ВМІ, Холестерол, Недовољна физичка активност, Неправилна исхрана, Наследне болести, Психоактивне супстанце) на укупан ризик коришћењем архитектуре ANN-OA16 кроз 5 итерација.

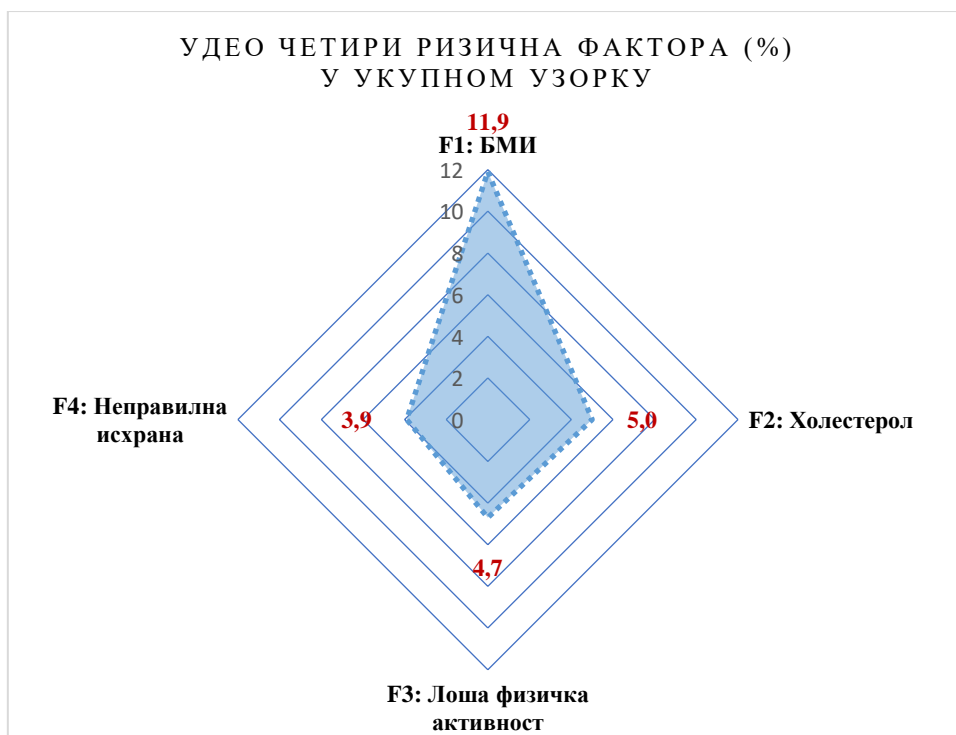
| ANN-OA16 | 1.итерација (%) | 2.итерација (%) | 3.итерација (%) | 4.итерација (%) | 5.итерација (%) |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| фактори ризика | 74,5 | 46,7 | 35,8 | 32,2 | 31,8 |



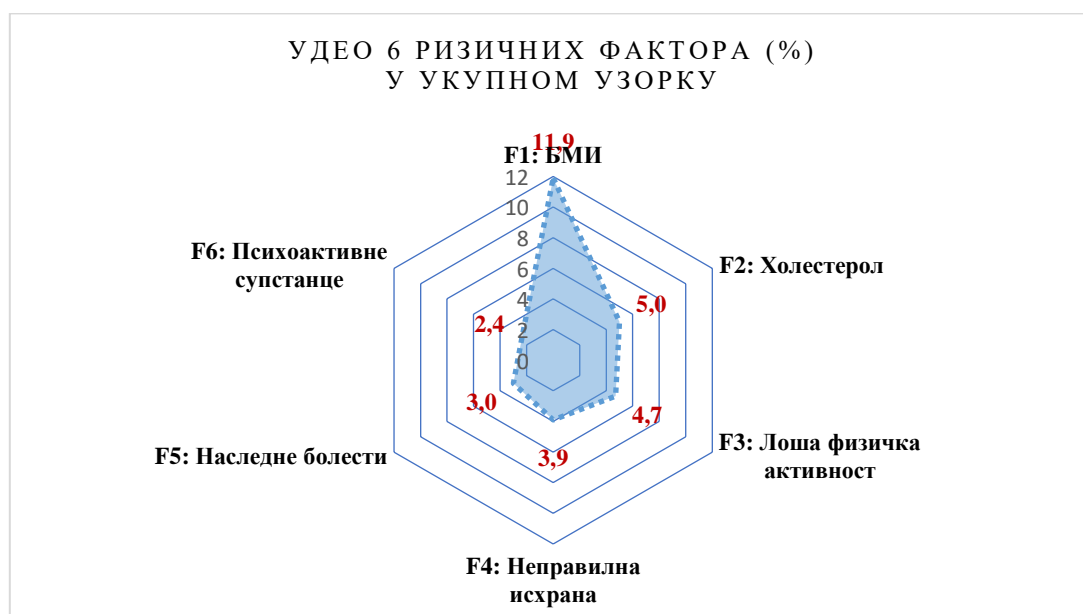
Слика 20. Утицај шест фактора ризика за настанак хиперинсулинемије са повишеном гликемијом у укупном узорку



Слика 21. Удео сваког од три ризична фактора у укупном узорку



Слика 22. Удео сваког од четири ризична фактора у укупном узорку



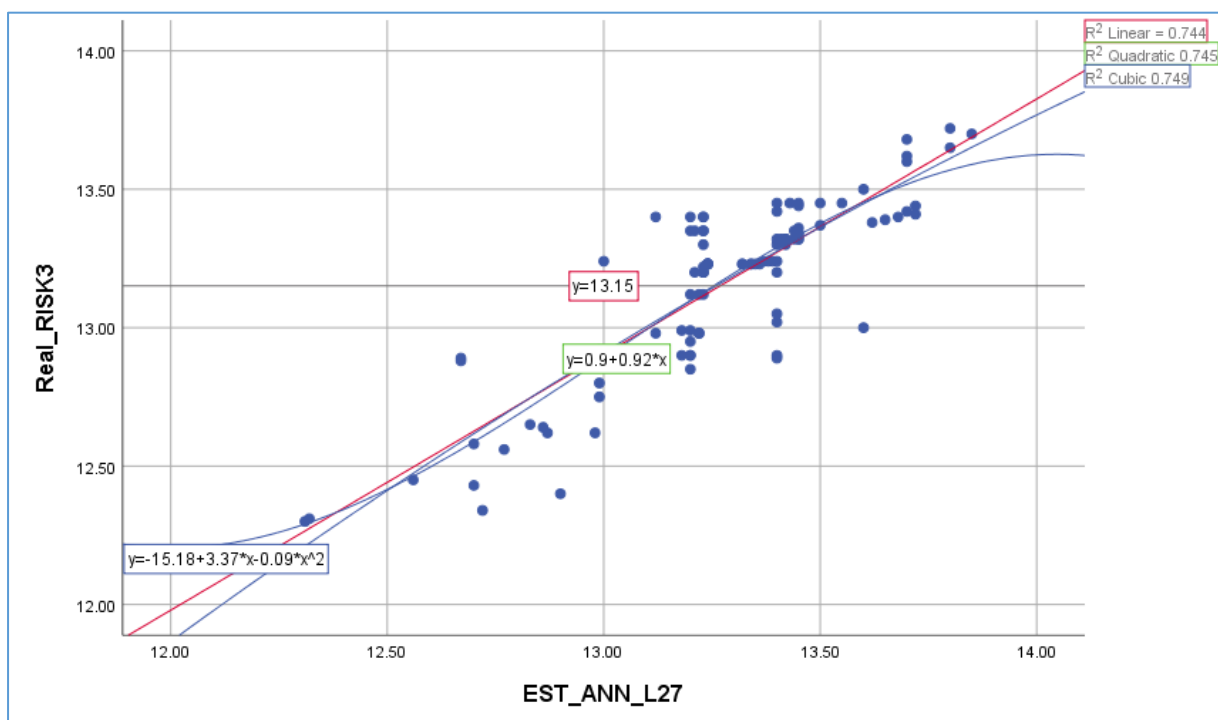
Слика 23. Удео сваког од шест ризичних фактора у укупном узорку

Корелација између процењених и стварних вредности за све три архитектуре: ANN-OA27, ANN-OA12 и ANN-OA16 дата је у Табели 16. Закључујемо да архитектура ANN-OA16 има највеће вредности свих коефицијената корелације и најмањи број итерација за које испуњава GA критеријум (грешка мања од 1%).

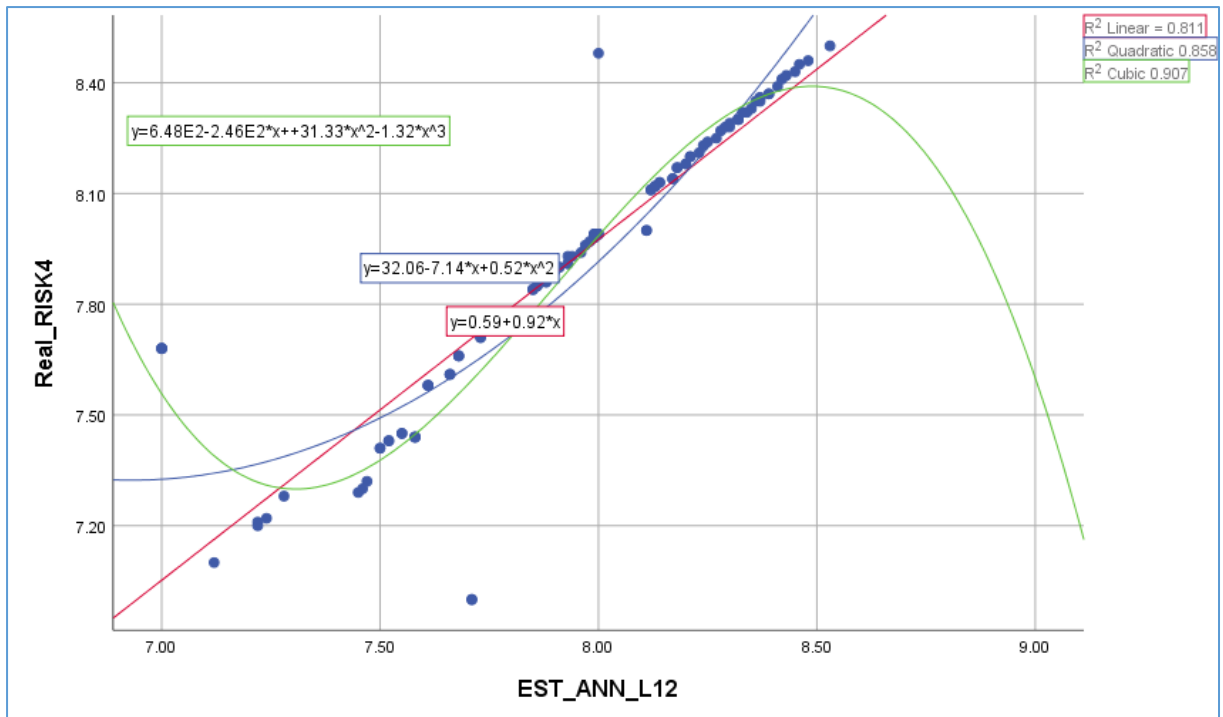
Сви коефицијенти корелације имају већу вредност, што је још један показатељ прецизности и поузданости корићених алата вештачке интелигенције у овом случају вештачких неуронских мрежа. Слика 24, Слика 25, Слика 26.

Table 16. *Pearson*, *Spearman* и R^2 вредности коефицијената корелације

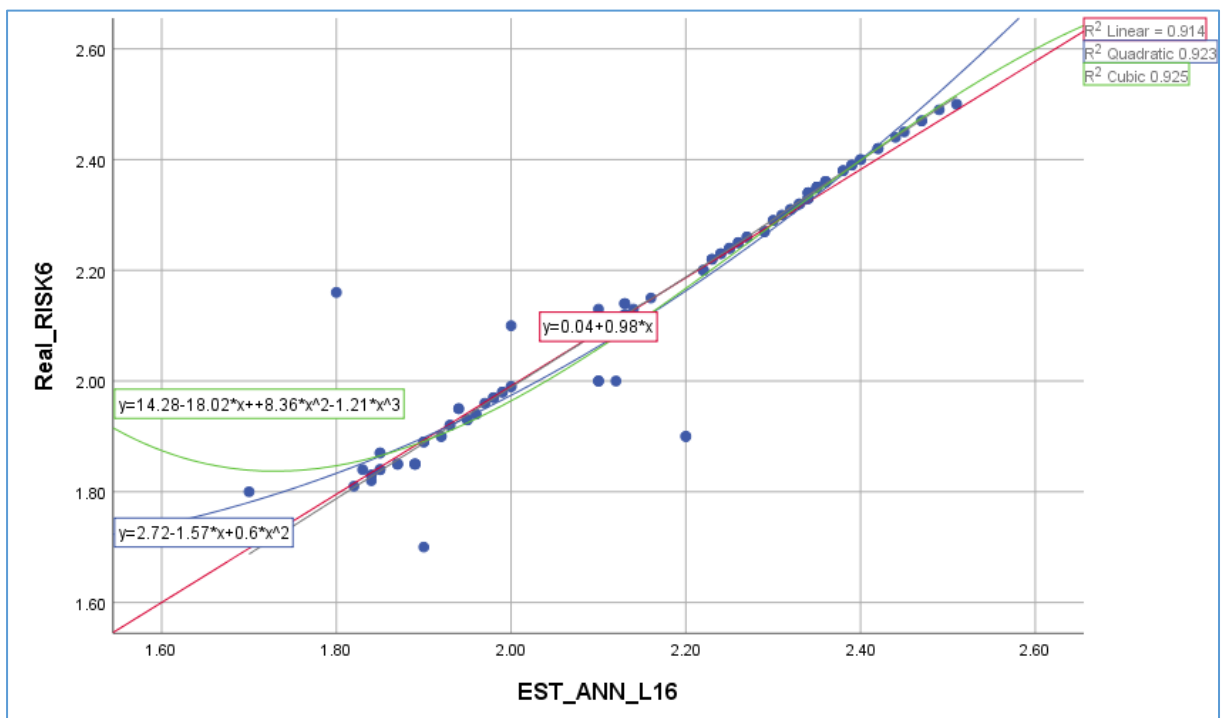
| Корелација | ANN-OA27 | ANN-OA12 | ANN-OA16 |
|-----------------|----------|----------|----------|
| Pearson | 0,743 | 0,853 | 0,872 |
| R^2 Linear | 0,744 | 0,811 | 0,914 |
| R^2 Quadratic | 0,745 | 0,859 | 0,923 |
| R^2 Cubic | 0,749 | 0,907 | 0,925 |



Слика 24. Корелација процењене и стварне грешке коришћењем архитектуре ANN-OA27 са три улазна ризична фактора



Слика 25. Корелација процењене и стварне грешке коришћењем архитектуре ANN-ОА12 са четири улазна ризична фактора



Слика 26. Корелација процењене и стварне грешке коришћењем архитектуре ANN-ОА16 са шест улазних ризичних фактора

4.10 Мултиваријантна анализа

Мултиваријантна анализа је коришћена за утврђивање повезаности или постојања одређених разлика више испитиваних променљивих. Упоредјиване су прва експериментална група са присуством хиперинсулинемије и друга контролна група без присуства хиперинсулинемије, како би се установило да ли постоје статистички значајне разлике између њих. Ова анализа укључује две или више независних променљивих и једну зависну променљиву, истовремено узимајући у обзир међусобни утицај између посматраних група.

Поредећи вредности индекса телесне масе, ВМІ, који је рачунат на основу мерења телесне висине и телесне масе испитаника, добијена је вредност теста Odds Ratio (OR) 95% confidence interval (95% CI), која је износила (OR, 2,034, 95% CI, $p=0,013$), што потврђује постојање статистички значајних разлика код испитаника између две посматране групе. Анализирајући све параметре добијене након хематолошких и биохемијских анализа код испитаника, првенствено вредности холестерола, добијена вредност теста је износила (OR, 10,036, 95% CI, $p=0,000$) и може се закључити да су код испитаника између посматраних група постојале статистички значајне разлике, када су у питању мерене вредности холестерола. Узимајући у обзир више испитиваних променљивих коришћењем упитника IPAQ за процену физичке активности адолесцената, вредност теста је износила (OR, 3,217, 95% CI, $p=0,015$) што потврђује постојање статистички значајних разлика код испитаника између посматраних група са и без присуства хиперинсулинемије, у процени физичке активности. Анализирајући све променљиве у оквиру упитника YAQ за испитивање навика у исхрани испитаника, вредност теста је износила (OR, 8,703, 95% CI, $p=0,005$) што потврђује постојање статистички значајних разлика између посматраних група у навикама и начину исхране. За конзумирање различитих врста психоактивних супстанци користећи више варијабли из BRFSS упитника, добијена је вредност теста (OR, 3,115, 95% CI, $p=0,010$) што показује постојање статистички значајних разлика код испитаника између посматраних група. Анализирајући све променљиве у оквиру упитника FHQ за испитивање различитих наследних болести код уже и шире породице испитаника, добијена је вредност теста (OR, 4,062, 95% CI, $p=0,002$) и може се потврдити постојање статистички значајних разлика између посматраних група, када је у питању присутност различитих наследних болести. Узимајући у обзир више испитиваних променљивих које карактеришу демографске карактеристике адолесцената, добијена вредност теста је износила (OR, 1,108, 95% CI, $p=0,072$) што показује да између посматраних група нема статистички значајних разлика када су у питању демографске карактеристике испитаника.

Слично, узимајући у обзир више испитиваних променљивих које карактеришу социоекономске карактеристике испитаника, добијена вредност теста је износила (OR, 1,246, 95% CI, $p=0,056$) што показује да између посматраних група нема статистички значајних разлика када су у питању социоекономске карактеристике испитаника. Анализирајући све променљиве у оквиру упитника CHQ за самопроцену физичког и психичког здравља испитаника, вредност теста је износила (OR, 2,034, 95% CI, $p=0,013$) што потврђује постојање статистички значајних разлика између посматраних група у самопроцени физичког и психичког здравља испитаника. Резултати приказани у Табели 17.

Табела 17. Мултиваријантна анализа фактора ризика за настанак хиперинсулинемије

| Фактори ризика | OR(95% CI) | <i>p</i> |
|---|------------|--------------|
| ВМИ Основна мерења | 11,139 | 0,000 |
| Холестерол Хематолошке и биохемијске анализе | 10,036 | 0,000 |
| Недовољна физичка активност IPAQ упитник | 3,217 | 0,015 |
| Неправилна исхрана YAQ упитник | 8,703 | 0,005 |
| Наследне болести FHQ упитник BRFSS упитник Модул 1 | 4,062 | 0,002 |
| Конзумирање психоактивних супстанци BRFSS упитник Модул 4 | 3,115 | 0,010 |
| Демографске карактеристике | 1,108 | 0,072 |
| Социокономске карактеристике | 1,246 | 0,056 |
| Остали фактори Самопроцена здравља CHQ упитник | 2,034 | 0,013 |

4.11 Релативна грешка модела за анализу фактора ризика

У истраживању су коришћена два модела за идентификацију и анализу ризичних фактора и њиховог удела у укупном ризику за настанак хиперинсулинемије. Резултати факторске експлоративне анализе показују удео сваког фактора у укупном ризику, а најутицајнији фактори издвојени комприматорном факторском анализом су: ВМИ са 33,33% удела у укупном ризику и релативном грешком од 2,3%, холестерол са 15,27% удела и релативном грешком од 1,6%, недовољна физичка активност са 14,12% удела и грешком од 1,3%, неправилна исхрана са 11,99% удела и грешком од 1,2%, наследне болести са 8,96% удела и грешком од 1,1%, конзумирање психоактивних супстанци са 7,15% удела и грешком од 0,9%, и остали фактори са уделом од 9,18% и грешком од 0,7%. Истраживање је показало да неправилна исхрана има већи удео у укупном ризику од недовољне физичке активности. Коришћењем различитих архитектура вештачких неуронских мрежа рачунат је удео сваког ризичног фактора у посматраном узорку, при чему је најутицајнији фактор опет БМИ са 11,18% удела и релативном грешком од 0,6%, затим холестерол са 5,03% удела и грешком од 0,5%, недовољна физичка активност са 4,71% удела и грешком од 0,5%, неправилна исхрана са 3,99% удела и грешком од 0,4%, наследне болести са 2,98% удела и грешком од 0,3%, конзумирање психоактивних супстанци са 2,38% удела и грешком од 0,3%, и остали фактори са уделом од 3,06%. Резултати приказани у Табели 18.

Табела 18. Фактори ризика и грешке модела у идентификацији присуства хиперинсулинемије

| Фактори ризика и релативна грешка | Факторска анализа (%) | Релативна грешка (%) | ANN (%) | Релативна грешка (%) |
|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|---------|----------------------|
| ВМИ | 33,33 | 2,3 | 11,18 | 0,6 |
| Холестерол | 15,27 | 1,6 | 5,03 | 0,5 |
| Недовољна физичка активност | 14,12 | 1,3 | 4,71 | 0,5 |
| Неправилна исхрана | 11,99 | 1,2 | 3,99 | 0,4 |
| Наследне болести | 8,96 | 1,1 | 2,98 | 0,3 |
| Психоактивне супстанце | 7,15 | 0,9 | 2,38 | 0,3 |
| Остали фактори | 9,18 | 0,7 | 3,06 | 0,5 |

На Слици 27. приказан је процентуални удео сваког ризичног фактора у укупном ризику, анализиран факторском анализом у односу на цео посматрани узорак. Док је процентуални удео сваког ризичног фактора у експерименталној групи анализиран различитим архитектурама ANN.



Слика 27. Удео сваког фактора у укупном ризику код настанка хиперинсулинемије

5. Дискусија

Различитим анализама могуће је било утврдити најугицајније факторе који доводе до развоја и настанка хиперинсулинемије код адолесцената. Прекомерна телесна маса, повишен холестерол, недовољна физичка активност и неправилна исхрана су последице пре свега савременог убрзаног начина живота адолесцената. Представљени резултати су дати за групу посматраних испитаника, што не значи да су у истом процентуалном уделу присутни код сваког адолесцента. Постављањем критеријума за идентификацију и настанак хиперинсулинемије код адолесцената, могу се адекватно утврдити и идентификовати основни здравствени параметри који указују на постојање овог здравственог проблема. Један од начина да се то постигне је редовним праћењем потребних анализа на систематским прегледима адолесцената.

Број оболелих од хроничних незаразних болести убрзано расте у свету и код нас, при чему су водеће кардиоваскуларне болести, дијабетес мелитус тип 2, али и остале које настају у каснијем периоду живота, а њихови почeci настају управо у адолесцентном узрасту. Покушај да се открију најугицајнији фактори ризика за настанак различитих здравствених проблема, између осталог и једног од њих - хиперинсулинемије, је један од изузетно важних задатака здравственог система (131).

Истраживања широм света и у нашој земљи показују забрињавајућу учесталост различитих фактора ризика међу адолесцентима, што значајно утиче на њихову општу добробит и правилан развој (109,132). Поред неправилне исхране и недостатка физичке активности, метаболички синдром може настати из хиперинсулинемије (133). Студије показују да инсулинска резистенција највише расте у трећој фази пубертета према Танеру, (134) достиже максимум, а затим се враћа на предпубертетски ниво на крају пубертета (135). Једна студија је открила да инсулинска осетљивост опада за 30% током пубертета (108,109). Сматра се да су ове промене у инсулину последица анаболичких ефеката хормона раста и инсулина током убрзаног раста и развоја у пубертету. Ранија истраживања су упућивала на то да је смањење инсулинске сензитивности резултат промене дистрибуције масти, док новија истраживања указују на исти степен смањења инсулинске сензитивности и код мршаве и гојазне деце (136). Метаболички синдром, инсулинска резистенција и хиперинсулинемија су чести фактори ризика за дијабетес мелитус тип 2, кардиоваскуларне болести, дислипидемије и друге теже здравствене проблеме. Хиперинсулинемија је један од критеријума за дијагностику дијабетес мелитуса тип 2, према Међународној дијабетичкој федерацији (16).

У раду аутора Hosseinpanah и сарадника (137) детаљно је објашњена хиперинсулинемија, њена улога у метаболичком синдрому и ефикасни начини ублажавања проблема. Истраживачи су проучавали различите методе скрининга и тестова који се примењују за прецизну дијагнозу хиперинсулинемије. Резултати овог рада упућују на честу појаву хиперинсулинемије у популацији адолесцената и њену повезаност са различитим метаболичким проблемима. Студија Jimenez-Pavon D. (138) истражује везу између хиперинсулинемије и утицаја физичког вежбања на децу и адолесценте са прекомерном телесном масом. Резултати овог истраживања показују снажну повезаност између нивоа инсулина у крви и нивоа физичке активности. Истраживачи су представили и практичне примене овог истраживања, укључујући програме вежбања који су допринели смањењу учесталости хиперинсулинемије и побољшању физичке активности.

Научни рад аутора Kasim T. (139) проучава преваленцију хиперинсулинемије код деце са хроничном болешћу бубрега. Истраживач је провео студију на узорку од 54 деце

узраста од 5 до 18 година са хроничном болешћу бубрега. Резултати су показали да је 50% испитаника имало хиперинсулинемију. Истраживање реализовано у Кореји од стране аутора Park JH. (140) проучава утицај хиперинсулинемије на инциденцију метаболичког синдрома код корејских адолесцената. Аутор је спровео студију на 3.603 адолесцената узраста од 12 до 16 година. Резултати су показали да су испитаници са хиперинсулинемијом имали већи ризик од развоја метаболичког синдрома у поређењу са онима без хиперинсулинемије. У научном раду аутора Gómez-Ambrosi J. (141) истраживана је веза између хиперинсулинемије и дуготрајног развоја прекомерне телесне масе код адолесцената. Истраживање је реализовано на узорку од 96 адолесцената (49 мушких и 47 женских) са средњом вредношћу старости од 13,7 година и пратило их током периода од 20 година. Резултати су показали да су деца у периоду адолесценције, која су имала хиперинсулинемију, имала значајно већи ризик да буду гојазна у каснијим годинама. Резултати овог истраживања указују на значај раног откривања и лечења хиперинсулинемије у адолесценцији у циљу спречавања каснијег развоја прекомерне телесне масе и срчаних здравствених проблема. Истраживање аутора Jain и сарадника (142), које је обухватило укупно 170 адолесцената у Индији узраста између 12 и 18 година, бави се проценом преваленције хиперинсулинемије и инсулинске резистенције, као и утврђивањем веза између ових стања и других фактора ризика, као што су прекомерна телесна маса, телесна активност и унос хране. Резултати су показали да је преваленција хиперинсулинемије била 13,5%, а преваленција инсулинске резистенције 8,8%. Такође, утврђено је да је прекомерна телесна маса била значајно повезана са хиперинсулинемијом и инсулинском резистенцијом, док су физичка активност и унос хране били мање повезани. Овај рад указује на то да су хиперинсулинемија и инсулинска резистенција релативно чести метаболички поремећаји код популације адолесцената у Индији.

У свом раду, Eapen V. (143) се бави истраживањем учесталости хиперинсулинемије и инсулинске резистенције код гојазних адолесцената. Циљ истраживања је био да се процени преваленција хиперинсулинемије и инсулинске резистенције код гојазних адолесцената у јужној Индији, као и да се истраже фактори ризика повезани са овим стањима. Истраживање је обухватило 100 гојазних адолесцената у доби од 10 до 18 година који су били на клиници за прекомерну телесну масу у једној болници. Резултати су показали да је 61% гојазних адолесцената имало хиперинсулинемију, док је 67% имало инсулинску резистенцију. Такође, утврђено је да су фактори ризика за ова стања били повећан индекс телесне масе, смањена физичка активност, дислипидемија и хипертензија. Научни рад аутора Kim HM. (144) се бавио истраживањем учесталости инсулинске резистенције и хиперинсулинемије у популацији адолесцената у Јужној Кореји. Истраживање је обухватило 1,204 адолесцента узраста од 10 до 18 година који су учествовали у Корејском националном истраживању здравља и исхране. Циљ студије је био да се процени преваленција инсулинске резистенције и хиперинсулинемије код адолесцената у Јужној Кореји, као и да се истраже фактори ризика повезани са овим стањима. Резултати су показали да је преваленција инсулинске резистенције била 5,6%, а преваленција хиперинсулинемије била је 5,1%. Такође је утврђено да су фактори ризика за ова стања били повећан индекс телесне масе, недовољна физичка активност, и висок унос масти у исхрани. Овај рад указује на то да су инсулинска резистенција и хиперинсулинемија релативно чести метаболички поремећаји код адолесцената у Јужној Кореји. Аутори студије Moreno-Gómez-Toledano и сарадници (145) су се бавили проценом преваленције хиперинсулинемије и инсулинске резистенције код деце и адолесцената у Шпанији. Они су спровели систематски преглед и мета-анализу 17 студија које су обухватиле укупно 10.603 деце и адолесцената узраста од 3 до 18 година. Резултати су показали да је у просеку 23,5% деце и адолесцената у Шпанији

имало хиперинсулинемију, док је 27,5% имало инсулинску резистенцију. Рад аутора Vuković R. (146) се бавио проценом учесталости метаболичког синдрома и његових компоненти код адолесцената у Србији. Аутор је реализовао проспективно истраживање које је обухватило 1.001 адолесцената узраста од 15 до 19 година. Резултати су показали да је 10,6% адолесцената имало метаболички синдром, док је 21,1% имало хиперинсулинемију. Рад аутора Ђорђевић и сарадника (147) се бавио проценом преваленције хиперинсулинемије и инсулинске резистенције код гојазних деце и адолесцената у Србији. Аутори су спровели студију на 233 гојазна детета и адолесцента који су се лечили у једној болници у Београду. Резултати су показали да је 62,5% испитаника имало хиперинсулинемију, док је 57,1% имало инсулинску резистенцију.

Као најчешћи утврђени фактори ризика јављају се повишена телесна маса и повећан ВМІ, а потом недовољна физичка активност и неправилна исхрана. Постоји мало студија које су се бавиле прецизном учесталошћу хиперинсулинемије код адолесцената у Србији. Међутим, постоје студије које су истраживале учесталост прекомерне тежине и код деце и адолесцената у Србији, што је главни фактор ризика за развој хиперинсулинемије. На пример, према једној студији објављеној 2017. године у часопису "Српски архив за целокупно лекарство", преко 20% деце и адолесцената у Србији има прекомерну тежину или је гојазно. Ово је већи проценат него што је забележен у ранијим студијама. Истраживање представљено у овом раду је показало да велики проценат адолесцената, њих око 33,3%, има хиперинсулинемију, што значи да се овај проценат временом значајно убрзано повећава.

Студија Mohammadzadeh и сарадника (148) обухвата испитивање односа између прекомерне телесне масе, инсулинске резистенције, астме и хиперреактивности дисајних путева код деце. У овој студији, испитивање хиперинсулинемије код адолесцената се фокусира на мерење нивоа инсулина у крви адолесцената. Студија је имала за циљ да проучи да ли прекомерна телесна маса и инсулинска резистенција имају везу са астмом и хиперреактивношћу дисајних путева код адолесцената. Истраживање аутора Kafali и сарадника (149) се бивило испитивањем повезаности између прекомерне телесне масе и инсулинске резистенције код адолесцената са биполарним психијатријским поремећајем. Резултати су показали да је инсулинска резистенција била значајно повећана код гојазних пацијената, што је наведено као потенцијални механизам повећаног ризика за кардиоваскуларне здравствене проблеме код ове популације.

Повећана телесна маса и повишене вредности ВМІ су један од најугрожавајућих фактора ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената из више разлога. Прекомерна телесна маса може повећати отпорност на инсулин, што значи да ћелије у телу не реагују на инсулин као што би требале, па панкреас мора да производи више инсулина како би се регулисао ниво глукозе у крви. То може довести до повећања нивоа инсулина у крви и потенцијално до развоја хиперинсулинемије. Такође, прекомерна телесна маса може довести до акумулације масног ткива, посебно у пределу стомака, што може утицати на производњу хормона и метаболичке процесе који регулишу ниво инсулина у крви.

Истраживање приказано у овом раду је потпуно потврдило све наведене чињенице о повезаности прекомерне телесне масе, нездравих навика у исхрани и недовољне физичке активности. Анализом добијених резултата из Табеле 1, израчунате су и вредности ВМІ, које су биле изнад граничних вредности, што указује на присуство прекомерне телесне масе код већине адолесцената. На основу резултата из Табеле 3, добијених коришћењем IPAQ упитника, закључујемо да су адолесценти недовољно физички активни. Такође, на основу резултата из Табеле 4, добијених коришћењем YAQ упитника, могло се закључити да адолесценти имају нездраве навике у исхрани. На основу резултата добијених факторском и мултиваријантном анализом, као и

коришћењем алата вештачке интелигенције, више пута су наведене тврдње проверене, и може се прихватити хипотеза X_1 . Приказани резултати показују испуњеност првог циља, односно, да постоји корелација између прекомерне телесне масе, нездравих навика у исхрани и недовољне физичке активности и настанка хиперинсулинемије код адолесцената.

Рад аутора Goncalves и сарадника (150) се бавио истраживањем утицаја физичке активности и седећег начина живота за настанак хиперинсулинемије код адолесцената у Бразилу. Резултати истраживања су показали да је укупан ниво физичке активности међу испитиваним адолесцентима био низак, при чему су адолесценткиње имале ниже нивое физичке активности у поређењу са адолесцентима. Такође, високо учешће седећег начина живота било је забележено код оба пола. Аутори сматрају да су ови резултати важни за јавно здравље, имајући у виду да физичка неактивност и седећи начин живота могу довести до различитих здравствених проблема, укључујући прекомерну телесну тежину, дијабетес мелитус и кардиоваскуларне болести. Истраживање аутора Kim и сарадника (151) је испитивало повезаност физичке активности и инсулинске резистенције и хиперинсулинемије код адолесцената у Јужној Кореји. Истраживање је укључивало 1114 адолесцената, а резултати су показали да постоји значајна веза између нивоа физичке активности и инсулинске резистенције. Адолесценти који су били физички активнији имали су мању вероватноћу за настанак инсулинске резистенције и хиперинсулинемије. Рад аутора Jimenez-Pavon D. (138) се бавио истраживањем везе између физичке активности, седећег начина живота и кардиоваскуларних фактора ризика код адолесцената. Истраживање је укључивало 637 адолесцената из различитих земаља Европе, а резултати су показали да су физичка активност и седећи начин живота показали значајну улогу у кардиоваскуларном ризику, као што су инсулинска резистенција, хиперинсулинемија, телесна маса, ВМІ, угљени хидрати и метаболизам липида. Оба наведена истраживања пратили су резултати различитих лабораторијских анализа.

Било је очекивано да истраживање које је представљено у овом раду покаже већи проценат неправилне исхране у односу на недовољну физичку активност, али је ова студија показала обрнуто, да удео физичке активности у укупном ризику износи око 14.1%. Такође се могло закључити на основу два упитника да су истраживани адолесценти јако мало физички активни, значајно мање се баве спортом и углавном највећи део времена проводе седећи.

Научно истраживање аутора de Assis Silva и сарадника (140) се бави утицајем исхране и физичке активности на појаву хиперинсулинемије код адолесцената. Аутори истражују различите факторе исхране и навике у вези са физичком активношћу, као што су конзумација шећера, масне хране и сокова, као и време проведено пред екраном и време проведено у физичкој активности. Рад аутора Hartman и сарадника (63) се бавио истраживањем повезаности неправилне исхране и утицаја на развој хиперинсулинемије код адолесцената који су већ имали неки од поремећаја исхране. Истраживање је укључивало 102 адолесцента са поремећајима исхране, укључујући анорексију нервозу, булимију и поремећаје неспецифичне исхране. Резултати су показали да је 45% адолесцената имало хиперинсулинемију. Предиктори хиперинсулинемије у овој популацији укључивали су мушке адолесценте, виши ВМІ, мању потрошњу кисеоника и већу учесталост рецидива поремећаја исхране. Аутори су закључили да је хиперинсулинемија честа појава код адолесцената са поремећајима исхране, а препознавање предиктора може помоћи у идентификацији адолесцената код којих је побољшање у исхрани и потрошњи кисеоника посебно важно за смањење кардиометаболичких ризика. У истраживању аутора Costa и сарадника (153) је испитивана веза између неправилне исхране и хиперинсулинемије код адолесцената.

Конкретно, истраживачи су истраживали да ли постоји веза између неправилне исхране и инсулинске резистенције код адолесцената са нормалном тежином и онима са повећаном гојазношћу. Истраживање је укључило 171 адолесцента у добу од 12 до 19 година. Резултати овог истраживања показали су да постоји јака веза између неправилне исхране и инсулинске резистенције, а касније и хиперинсулинемије код адолесцената са нормалном тежином и онима са гојазношћу. Адолесценти са неправилном исхраном су имали више шанси да имају инсулинску резистенцију и хиперинсулинемију у поређењу са онима који нису имали неправилну исхрану. Претходно наведена истраживања пратили су резултати различитих лабораторијских анализа.

У раду аутора Zhao (154) испитивана је повезаност навика у исхрани и инсулинске резистенције код деце и адолесцената оба пола узраста од 6 до 18 година. Конкретно, истраживачи су анализирали податке о навикама у исхрани и инсулинским нивоима у крви код 365 деце у Кини. Резултати овог истраживања показали су да постоји јака веза између начина исхране и инсулинске резистенције и код мушке и код женске популације са гојазношћу. Конкретно, деца која су јела више нежељене хране, као што су брза храна, слаткиши и слатка пића, имали су више шанси да имају инсулинску резистенцију у поређењу са децом која су јела здравију храну, као што су воће, поврће и целе житарице. Истраживање је такође показало да је ова веза била јача код женске него код мушке популације.

Последње представљено истраживање се у потпуности слаже са истраживањем представљеним у овом раду. На основу упитника који је садржао 22 питања о конзумирању различитих намирница установљено је да адолесценти често конзумирају храну која је богата мастима, шећерима и сољу, а оскудна је у хранљивим материјама као што су витамини, минерали и влакна. Таква храна укључује брзу храну, грицкалице, слатке напитке, слаткише и пржену храну. С друге стране, много мање конзумирају намирнице које су богате хранљивим материјама и влакнима, а сиромашне калоријама, као што су воће, поврће, интегралне житарице, пилеће месо, риба, јаја и махунарке, орашаста плодови и семенке. Оваква исхрана би могла помоћи у смањењу уноса калорија, побољшању метаболизма и регулисању телесне масе код гојазних адолесцената. Сва наведена истраживања потенцирају исте факторе ризика за настанак овог здравственог проблема, али се поред резултата, ослањају на поуздане хематолошке и биохемијске анализе.

У представљеном истраживању показано је да су резултати хематолошких и биохемијских параметара битни показатељи развоја хиперинсулинемије. На основу добијених резултата из Табеле 4, може се закључити да постоји повезаност одређених вредности наведених лабораторијских анализа битних за дијагностиковање хиперинсулинемије, које су изнад граничних вредности, али и да постоје статистички значајне разлике између посматраних група, групе без и групе са присуством хиперинсулинемије. Применом факторске и мултиваријантне анализе, као и коришћењем алата вештачке интелигенције, наведене тврдње су још једном проверене, и може се прихватити хипотеза Х2. Сви наведени резултати показују испуњеност другог циља, односно, да постоји повезаност одређених вредности хематолошких и биохемијских параметара (комплетна крвна слика, гликемија, уреа, креатинин, мокраћна киселина, алкална фосфатаза, директни билирубин, укупни билирубин, јонограм (K⁺, Na⁺, Mg⁺⁺), CRP-реактивни протеин, липидограм (холестерол, HDL, LDL, триглицериди), АЛТ, АСТ, GGT) и развоја хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом.

Постоји више метода, разних тестова и индекса за процену настанка хиперинсулинемије. Matsuda M. и сарадника (98) су у свом истраживању предлагали процену инсулинске сензитивности на основу еугликемијског хиперинсулинемијског

клампа, који пружа адекватну процену инсулинске активности целог тела. Индекс је одређиван из оралног теста оптерећења глукозом и назива се Matsuda индекс, и представља однос вредности инсулина и глукозе добијен из OGTT теста и вредности гликемије и инсулина наште. Истраживачи су у свом раду сматрали да нерезистентне особе на инсулин имају Matsuda индекс већи од 3 (98). Однос глукозе и инсулина наште (FGIR) се такође сматра добрим за процену инсулинске сензитивности.

За процену инсулинске сензитивности почетком 21. века предложен је од стране Nolve и сарадника (99) мање захтеван тест за одређивање инсулинске сензитивности Oral Glucose Insulin Sensitivity (OGIS). Индекс сензитивности се добија компјутерском обрадом у току стандардног OGTT теста. Показано је да ова метода даје добре резултате сличне резултатима добијеним еугликемијским хиперинсулинемијским клампом. OGIS индекс је добар показатељ присуства периферног утицаја глукозе зависне од инсулина када друге методе то нису у могућности. OGIS индекс се користи за процену односа између инсулинске сензитивности и других променљивих као што је BMI, или вредности функције β ћелија уколико је већ дијагностикован дијабетес мелитус тип 2 (100).

Орални тест толеранције на глукозу OGTT је већ деценијама основа за дијагностиковање дијабетес мелитуса тип 2. Америчко удружење за дијабетес (ADA) је недавно предлагало његово избегавање уз коришћење само тест скрининга, искључиво заснованом на основној концентрацији глукозе у крви наташте. Међутим, показало се да OGTT тест ефикасније открива рани дијабетес мелитус тип 2, као и пацијенте са инсулинском резистенцијом, јер је гликемија у другом сату кључна за његово дијагностиковање (16,107). Концентрација глукозе у плазми, мерена или након гладовања преко ноћи или након узимања глукозе наште, била је главна основа за дијагностиковање дијабетес мелитуса скоро један век. Међутим, дуго је постојала расправа о томе које граничне вредности треба сматрати дијагностичким. OGTT тест нуди неколико предности, као што су откривање непознатог дијабетес мелитус тип 2, откривање испитаника са инсулинском резистенцијом, што је изузетно значајно, јер овакве особе су у високом ризику за настанак хиперинсулинемије, дијабетес мелитуса тип 2, али и кардиоваскуларних болести (16,107,109).

У нашем истраживању коришћен је OGTT тест и потом је рачунат НОМА-IR индекс (93,94). Код обе групе, идентификовани су адолесценати са повишеним вредностима глукозе, или инсулина и глукозе пре и након OGTT теста, идентификоване су значајно веће средње вредности и глукозе и инсулина са стандардним одступањем, али и статистички значајне разлике код адолесцената између посматраних група. Резултати добијени истраживањем су потврдили поузданост OGTT теста, као и поузданост НОМА-IR индекса, за дијагнозу хиперинсулинемије у популацији адолесцената, чиме је трећи циљ испуњен. Студија аутора Joosten и сарадника (155) бавила се истраживањем фактора који доприносе развоју хиперинсулинемије и инсулинске резистенције код адолесцената. У истраживању се наводи да су генетски и епигенетски фактори важни у развоју ових стања. Генетски фактори, као што су одређене варијанте гена који су одговорни за производњу инсулина и рецептори за инсулин, могу повећати ризик од хиперинсулинемије. Епигенетски фактори, као што су промене у мутацији ДНК могу утицати на активност гена који су укључени у регулацију инсулина и глукозе у телу. Студија такође указује на улогу фактора околине у развоју хиперинсулинемије и инсулинске резистенције код адолесцената. Нездрава исхрана, недостатак физичке активности, недостатак сна и стрес могу допринети развоју ових стања. Студија указује на сложену природу хиперинсулинемије код адолесцената, која укључује интеракцију генетских, епигенетских и фактора околине. Рад аутора Wang и сарадника (156) се бавио истраживањем повезаности између генетских фактора и ризика од метаболичког синдрома и инсулинске резистенције код деце и адолесцената у Кини.

Истраживање је укључило 511 деце и адолесцената узраста од 6 до 18 година, који су били подељени у две групе - једна група је имала метаболички синдром, док друга група није имала. Аутори су анализирали присуство генетских варијација код сваког испитаника и упоредили их са метаболичким профилем, укључујући ниво инсулина, глукозе и других фактора. Резултати су показали да су одређене генетске варијације биле повезане са повећаним ризиком од метаболичког синдрома и инсулинске резистенције код деце и адолесцената у Кини. Научни рад аутора Vivian (157) се бавио истраживањем везе између генетских варијанти и инсулинске резистенције код хиспанских (шпанских и португалских) адолесцената и младих одраслих особа. Аутори су анализирали генетске варијације код 716 хиспанских адолесцената и младих одраслих особа узраста од 12 до 25 година и упоредили их са нивоом инсулинске резистенције. Резултати су показали да су одређене генетске варијације повезане са повећаним ризиком од инсулинске резистенције код хиспанских адолесцената и младих одраслих особа. На пример, једна варијација у гену SLC30A8 повезана је са повећаним ризиком од инсулинске резистенције, док су варијације у генима IRS1 и GCK повезане са смањеним ризиком од инсулинске резистенције. Аутори су закључили да генетски фактори играју важну улогу у ризику од инсулинске резистенције код хиспанских адолесцената и младих одраслих особа.

У сличним осталим многобројним истраживањима је показано да генетске предиспозиције могу играти важну улогу у развоју хиперинсулинемије код адолесцената. Постоје бројни генетски фактори који могу утицати на инсулинску резистенцију, укључујући: полиморфизме гена који су одговорни за регулацију производње и деловања инсулина. Ако постоје мутације у овим генима, то може довести до смањене осетљивости ћелија на инсулин. Наследна метаболичка стања, попут полицистичних јајника или дијабетес мелитуса тип 2, могу повећати ризик од инсулинске резистенције и хиперинсулинемије. Генетски фактори такође могу утицати на телесну масу и дистрибуцију масног ткива у телу. Ако адолесценци имају наследну предиспозицију за накупљање масти у абдоминалном подручју, то може довести до повећане инсулинске резистенције. На основу упитника у нашем истраживању може се закључити да постоји висок проценат адолесцената који имају чланове уже или шире породице са разним обољењима која се могу наследити.

Истраживачка студија представљена у овом раду је показала да је 9.0% удела у укупном ризику за настанак хиперинсулинемије код адолесцената имала нека од наследних болести. На основу добијених резултата из Табеле 6, коришћењем FHQ упитника могуће је било закључити да адолесценци имају чланове уже и шире породице са високим процентом присуства различитих хроничних незаразних болести, што указује на последице које могу имати и сами испитаници у каснијем периоду живота. Постоје и статистички значајне разлике између испитаника посматраних група по свим параметрима, односно анализираним наследним болестима. На основу резултата добијених факторском и мултиваријантном анализом, као и коришћењем алата вештачке интелигенције, још једном су наведене тврдње проверене, и може се прихватити хипотеза H_4 , а сви резултати показују испуњеност четвртог циља, односно, да постоји корелација генетских предиспозиција и развоја хиперинсулинемије код адолесцената са повишеним вредностима гликемије.

Научни рад аутора Crawford ND. (158) се бавио истраживањем везе између употребе различитих супстанци (алкохола, дувана, марихуане и других дрога) и метаболичког синдрома и развоја хиперинсулинемије код адолесцената у Сједињеним Америчким Државама. Аутори су анализирали податке из Националне анкете о здрављу и исхрани (NHANES) за период од 2011. до 2016. године. Резултати су показали да су млади који су користили различите психоактивне супстанце (осим алкохола) имали већи

ризик од метаболичког синдрома и развоја хиперинсулинемије у поређењу са онима који нису користили супстанце. Посебно, коришћење марихуане и других дрога било је повезано са већим ризиком од метаболичког синдрома. Аутори су закључили да постоји јака веза између коришћења супстанци и ризика од метаболичког синдрома и хиперинсулинемије код адолесцената у Сједињеним Америчким Државама. Рад аутора Joosten и сарадника (159) синтетизује резултате различитих истраживања која су истраживала везу између употребе алкохола и инсулинске резистенције. Резултати показују да употреба алкохола може довести до развоја инсулинске резистенције и хиперинсулинемије.

Европско школско истраживање о употреби психоактивних супстанци међу ученицима је реализовано 2019. године и у Србији у сарадњи са Министарство здравља и Министарством просвете Републике Србије и Институтом за јавно здравље „Др Милан Јовановић Батут“. У истраживању је учествовало укупно 4316 случајно одабраних ученика из 178 одељења првог разреда различитих средњих школа из целе Србије, сви рођени 2003. године. Упитнике је попунило 4316 ученика из 178 одељења првих разреда изабраних школа. У анализи су приказани подаци који се односе само на ученике рођене 2003. године чији укупан број износи 3529. Истраживање је показало да адолесценти мушког пола више конзумирају свакодневно цигарете (више од 20 цигарета) са 12,0% у односу на адолесценте женског пола са 7,6%. У Србији је 13,0% ученика пробало цигарете са 13 и мање година живота, док је њих 1,7% већ свакодневно конзумирало цигарете. Електронске цигарете је користило 17,7% ученика, више мушких него женских адолесцената. Различите друге загреване дуванске производе и наргиле је конзумирало њих 29,0%, од којих 11,1% их и даље користи у протеклих месец дана, опет више мушки адолесценти у односу на женске адолесценте

Исто истраживање је показало да више од половине адолесцената 55,8% користи алкохолна пића, опет више мушки у односу на женске адолесценте, а разлози су најчешће, боље се осећају у друштву, на прославама и журкама, алкохол их опушта и слично. Упознати су са последицама, али и даље доста конзумирају различита алкохолна пића. Велика већина адолесцената 74,2% конзумира енергетска пића, скоро половина њих их је користила у последњих месец дана, док око четвртине њих их комбинује са алкохолним пићем. Неку од дрога током живота је пробало 8,6% адолесцената, а 5,6% њих је конзумирало дрогу три или више пута, мушки адолесценти у већем проценту у поређењу са женским адолесцентима. Тешке дроге је користило њих око 1,5%, адолесцената оба пола. Поред познатих илегалних дрога, адолесценти користе и друге различите врсте психоактивних супстанци које се злоупотребљавају у циљу постизања психоактивног дејства. Њих 5,8% је користило различита средства за смирење без дозволе лекара, женски адолесценти у већем проценту у односу на мушке адолесценте. Овим истраживањима је потврђена још једна нова врста зависности, „интернет зависност“ где око 44,5% адолесцената проводи 6 и више сати, мушки адолесценти најчешће играјући друштвене игре, док женски адолесценти користећи друштвене мреже (108,109).

Бројна друга истраживања су показала да употреба психоактивних супстанци може довести до хиперинсулинемије код адолесцената. Прекомерно конзумирање алкохола може довести до хиперинсулинемије код адолесцената. Алкохол може утицати на повећање нивоа инсулина у крви, нарочито ако се конзумира са обилним оброцима. То се може догодити, јер алкохол може ометати нормалну функцију панкреаса, што доводи до смањене производње инсулина, а затим до повећане производње како би се регулисао ниво шећера у крви. Конзумирање цигарета може утицати на повећање нивоа инсулина у крви и довести до инсулинске резистенције. То се догађа јер никотин може утицати на смањење осетљивости ћелија на инсулин. Конзумирање лаких дрога као што

су марихуана, канабис и друге утиче на активност ендокриног система у организму, што може довести до повећања инсулина у крви. Повећање инсулина у крви може довести до смањења осетљивости ћелија на инсулин, што доводи до инсулинске резистенције и хиперинсулинемије. Конзумирање тешких дрога као што су хероин, кокаин и друге може довести до хиперинсулинемије код адолесцената тако што стимулише лучење адреналина и других хормона који подижу ниво глукозе у крви, што доводи до повећања инсулина као одговор тела на повећан ниво глукозе у крви.

На основу коришћења два упитника у нашем представљеном истраживању може се закључити да највећи проценат испитаника у обе посматране групе конзумира алкохол, цигарете и мањи број њих конзумира лаке дроге. Процентуални део у укупном ризику за настанак хиперинсулинемије услед конзумирања различитих психоактивних супстанци је износио 7,2%. На основу резултата из Табеле 7, Модул 4, добијених коришћењем BRFSS упитника закључујемо да адолесценти конзумирају цигарете, доста алкохола, али и мали проценат њих користи и друге врсте психоактивних супстанци. Постоје и статистички значајне разлике између испитаника посматраних група по свим анализираним параметрима. На основу резултата добијених факторском и мултиваријантном анализом, као и коришћењем алата вештачке интелигенције, још једном су наведене тврдње проверене, и може се прихватити хипотеза H_6 , а сви резултати показују испуњеност шестог циља, односно, да постоји повезаност коришћења психоактивних супстанци и развоја хиперинсулинемије код адолесцената са повишеним вредностима гликемије.

У раду аутора Young и сарадника (160) се наводи да стрес може допринети развоју хиперинсулинемије код адолесцената, јер стресни стимуланси узрокују повећану производњу кортизола, хормона који је повезан са повећањем нивоа инсулина. Уз то, хронични стрес може довести до инсулинске резистенције, што додатно повећава ризик од развоја хиперинсулинемије. Аутор Garcia-Larsen рада (161) је истраживао везу између стреса и метаболичких поремећаја код деце и адолесцената, укључујући и инсулинску резистенцију. Аутори су спровели истраживање на узорку од 394 деце и адолесцената у доби од 8 до 17 година, како би истражили везу између психолошког стреса и метаболичког здравља. Резултати студије су показали да постоји јака веза између психолошког стреса и метаболичких поремећаја код деце и адолесцената. Такође су открили да су деца и адолесценти који су изложени психолошком стресу много више склонији развоју инсулинске резистенције, која је чест фактор ризика за дијабетес мелитус тип 2 и кардиоваскуларне болести. У научном раду, аутор Aydin (162) је истраживао везу између индекса телесне масти и инсулинске резистенције код адолесцената са синдромом полицистичних јајника (PCOS). PCOS је метаболички поремећај код којег један од главних симптома може бити инсулинска резистенција. Резултати показују да су сви индекси телесне масти били у позитивној корелацији са инсулинском резистенцијом. Ови резултати указују на значај индекса телесне масти као фактора ризика за развој инсулинске резистенције у адолесцената са PCOS.

На основу већег броја упитника коришћених у представљеном истраживању, које су адолесценти попуњавали, а која су потом детаљно анализирани, могло се закључити да поред најутицајнијих фактора ризика за настанак хиперинсулинемије, постоје различите навике, понашања и стања која могу довести до овог здравственог проблема. Представљено истраживање се није бавило повезаношћу хиперинсулинемије са неким факторима који су у укупно посматраном узорку мање утицалили на настанак хиперинсулинемије као што су стрес, конзумирање различитих врста лекова и одређених лоших навика и понашања адолесцената. Одређена стања или други здравствени проблеми који се лече користећи различите врсте лекова као што су: кортикостероиди, бета блокатори, антипсихотици, диуретици, хормонски

контрацептиви могу изазвати различите метаболичке промене у организму који ће условити настанак хиперинсулинемије. Велики проценат младих око 37,5% према упитнику о самопроцени здравља је изјавило да се осћа тужно, уморно, нерасположено, нервозно, што у овом периоду може да се више или мање примети код адолесцената. Стрес у одређеним ситуацијама представља нормалну реакцију тела на одређене догађаје. Међутим, дуготрајни или хронични стрес може имати штетне последице на организам и повећати ризик од развоја хиперинсулинемије и других здравствених проблема (97). Резултати студије су пратили утицај социоекономских и демографских фактора, али су резултати показали да нема значајних разлика између посматраних група, изузев код степена образовања родитеља. Истраживањем је утврђено да 6.7% представљају остали фактори у које се могу убројати стрес, коришћење одређених лекова, присуство полицистичних јајника код женских адолесцената и други.

Научни рад аутора Gupta АК. (163) представља систематски преглед и метаанализу која је имала за циљ да утврди преваленцију хиперинсулинемије и инсулинске резистенције међу адолесцентима. Аутори су извршили свеобухватну претрагу различитих база података и укључили студије које су пријавиле преваленцију хиперинсулинемије или инсулинске резистенције међу адолесцентима узраста од 10 до 19 година. У анализу је укључено укупно 45 студија са преко 38.000 учесника. Резултати мета-анализе су показали да је обједињена преваленција хиперинсулинемије међу адолесцентима износила 14,4%, док је преваленција инсулинске резистенције била 10,7%. Преваленција хиперинсулинемије и инсулинске резистенције била је већа код адолесцената са прекомерном телесном масом у поређењу са адолесцентима нормалне телесне масе. Поред тога, преваленција хиперинсулинемије и инсулинске резистенције била је већа међу мушким адолесцентима у односу на женске адолесценте. Истраживање аутора Öztürk А. (164) се бави истраживањем распрострањености хиперинсулинемије и инсулинске резистенције код деце и адолесцената са прекомерном телесном масом у Турској. Студија је реализована на узорку од 510 деце и адолесцената који су били уврштени у програм за мршављење у периоду од јануара 2009. до децембра 2010. године. Резултати овог истраживања показали су да је преко 60% деце и адолесцената у узорку боловало од инсулинске резистенције, док је преко 40% имало хиперинсулинемију. Ови резултати упућују на то да је инсулинска резистенција и хиперинсулинемија честа појава код гојазне деце и адолесцената у Турској, што може довести до раних развоја метаболичких болести као што су дијабетес мелитус тип 2 и кардиоваскуларне болести. Научни рад аутора Jimenez-Cruz А. (165) описује истраживање које је имало за циљ да испита инсулинску резистенцију и њене детерминанте код латино адолесцената.

Истраживање је реализовано у Мексико Ситију и укључило је 101 адолесцента старости од 12 до 19 година. Аутори су прикупили податке о демографским, животним стилевима и клиничким факторима, укључујући индекс телесне масе ВМI, обим струка, нивое глукозе и инсулина у крви након ноћног поста. Резултати студије показали су да 31% учесника има инсулинску резистенцију, а преваленција је била већа код женских адолесцената у односу на мушке адолесценте. Студија је открила да је ВМI јако повезан са инсулинском резистенцијом, и да је сваки додатни ВМI је повезан са 7% повећања шанси да се развије инсулинска резистенција. Други фактори који су били повезани са инсулинском резистенцијом укључују високе нивое триглицерида и ниске нивое HDL холестерола. Рад аутора Moreno-Gómez-Toledano и сарадника (145) је систематски преглед и мета-анализа објављена у часопису *European Journal of Pediatrics* 2020. Овај рад има за циљ да проучи распрострањеност хиперинсулинемије и инсулинске резистенције шпанске деце и адолесцената. У систематском прегледу и мета-анализирању су учествовали научници који су претражили литературу објављену између 2000. и 2018. године у шпанским и међународним базама података. У укључене

студије је било укључено укупно 7663 деце и адолесцената шпанског порекла. Резултати овог систематског прегледа и мета-анализе показали су да је распрострањеност инсулинске резистенције и хиперинсулинемије била изузетно висока код деце и адолесцената. Преко 30% деце и адолесцената у узорку имали су повишену инсулинску резистенцију, док је преко 20% имало хиперинсулинемију. Ови резултати упућују на потребу за раном дијагнозом и превенцијом метаболичких болести у овој популацији деце и адолесцената.

На основу резултата из Табеле 1, добијене попуњавањем приступног упитника о основним демографским особинама испитаника и резултата из Табеле 2, добијене попуњавањем упитника о основним социоекономским параметрима испитаника закључујемо да не постоје статистички значајне разлике између испитаника посматраних група. На основу резултата добијених факторском и мултиваријантном анализом, као и коришћењем алата вештачке интелигенције, наведене тврдње су проверене, па се хипотеза H_5 не може прихватити, а сви резултати показују испуњеност четвртог циља, односно, да не постоји корелација демографских и социоекономских чинилаца на пољу ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом.

Процент хиперинсулинемије може варирати у зависности од различитих фактора, укључујући узраст, пол, телесну масу, стил живота и генетску склоност. Студије показују да је преваленција хиперинсулинемије у адолесцената различита у различитим земљама и регионима. На пример, преваленција хиперинсулинемије код мексичких адолесцената износи 25,2%, код кинеских адолесцената 18,7%, а код америчких адолесцената износи око 10,9%. У систематском прегледу и мета-анализи студија реализована у Шпанији, показује преваленција хиперинсулинемије код деце и адолесцената у износу од 12,6%. Важно је нагласити да је проценат хиперинсулинемије знатно већи код деце и адолесцената са прекомерном телесном масом и/или са метаболичким синдромом, што указује на значај унапређења стилова живота, укључујући здравију исхрану и више физичке активности, као и мере превенције.

Истраживање аутора Deda и сарадника (166) је испитивало ефекте хиперинсулинемије и инсулинске резистенције на функцију крвних судова код адолесцената са прекомерном телесном масом. Студија је реализована на групи од 49 адолесцената са прекомерном телесном масом, у којој су истраживачи проучавали утицај витамина D на хиперинсулинемију и инсулинску резистенцију, као и његов ефекат на функцију крвних судова. Резултати су показали да је група која је добијала додаток витамина D имала значајно смањену инсулинску резистенцију и хиперинсулинемију у поређењу са групом која је добијала плацебо. Аутори су открили да је хиперинсулинемија код адолесцената са прекомерном телесном масом повезана са оштећењем крвних судова. Овај утицај може бити један од механизма преко којих хиперинсулинемија доприноси развоју кардиоваскуларних болести код адолесцената. Рад аутора Halbach (167) истражује везу између хиперинсулинемије и повишеног крвног притиска код гојазних адолесцената. Рад је фокусиран на проучавање утицаја инсулина у регулисању крвног притиска као и на могућностима лечења повећаног крвног притиска код ове групе пацијената. Истраживање је реализовано на узорку од 61 гојазног адолесцента и показало је значајну повезаност између хиперинсулинемије и повишеног крвног притиска. Резултати истраживања укажу на потребу се контролише ниво инсулина у лечењу повећаног крвног притиска код адолесцената са прекомерном телесном масом. Научна студија аутора Malikova и сарадника (168) је истраживала улогу хиперинсулинемије и инсулинске резистенције код адолесцената који болују од дијабетес мелитуса тип 1. Циљ истраживања је био да се процени учесталост хиперинсулинемије и инсулинске резистенције у овој групи пацијената, као и да се

утврди да ли постоји веза између хиперинсулинемије и инсулинске резистенције са гликемијском, контролом код адолесцената са дијабетес мелитусом тип 1. Истраживање је обухватило 85 адолесцената са дијабетес мелитусом тип 1, а резултати су показали да је учесталост хиперинсулинемије и инсулинске резистенције знатно повећана у овој групи пацијената. Осим тога, истраживање је утврдило да постоји веза између инсулинске резистенције и лоше контроле гликемије, што има значајне последице за лечење и контролу дијабетес мелитуса код ове групе пацијената. Резултати истраживања показују да је неопходно да се инсулинска резистенција редовно прати и да се на њу одговарајуће реагује у лечењу и контроли дијабетес мелитуса код адолесцената са дијабетес мелитусом тип 1.

Велики број истраживања је показао да присуство хиперинсулинемије код адолесцената може да изазове низ последица и повећа ризик од појаве одређених здравствених проблема. Неке последице хиперинсулинемије су: инсулинска резистенција, што значи да тело не одговара на инсулин на правилан начин и да ће стварати више инсулина да би надокнадило, што доведи до развоја дијабетес мелитуса тип 2; кардиоваскуларних обољења као што су хипертензија, атеросклероза и срчани напад; поремећаја исхране, као што су прекомеран унос хране и неконтролисано конзумирање хране и многе друге болести.

За анализу, обраду и тестирање свих резултата у овом истраживању коришћени су алати за статистичку обраду података и алати вештачке интелигенције за идентификацију фактора ризика за настанак хиперинсулинемије. Сва израчунавања у статистичкој анализи су рачуната са поузданошћу од 95%, што значи да се грешка у одступању може јавити у проценту мањем од 5%, док се у другом приступу користе три врсте различитих неуронских мрежа, конструисаних на основу оптимизационог модела *Taguchi*-јевих ортогоналних планова, где се као критеријум заустављања поставља услов да релативна грешка буде мања од 1%. Добијени резултати нашег истраживања су у првом моделу статистичке факторске анализе идентификовали факторе ризика за настанак хиперинсулинемије са грешком од 0,7% до 2,3%, док је код различитих архитектура вештачких неуронских мрежа, релативна грешка од 0,3% до 0,6% за одговарајуће факторе ризика. Може се закључити да је други метод, ефикаснији и прецизнији, не само по питању грешке, већ и по другим предностима као што су могућности брзог израчунавања свих статистичких параметара услед промене броја испитаника у бази података, и многе друге (169).

6. Закључци

- Експериментално је утврђено присуство хиперинсулинемије код 33,3% адолесцената, при чему је присуство овог здравственог проблема за око 2% веће код женских у односу на мушке адолесценате.
- У истраживању су различитим анализама идентификовани најутицајнији фактори ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената. Најзначајнији фактор ризика је индекс масе тела (ВМТ) са уделом од 33,3%. Овај резултат указује на јаку повезаност између прекомерне телесне масе и хиперинсулинемије у овој адолесцентској групи.
- Други значајан фактор ризика је холестерол првог степена са уделом од 15,3%. Овај налаз наглашава значај контроле нивоа холестерола у раном узрасту адолесцената како би се раније открио ризик од развоја хиперинсулинемије.
- Трећи фактор ризика је недовољна физичка активност са уделом од 14,1%. Недостатак редовне физичке активности може довести до дисбаланса у метаболизму и повећати вероватноћу захваљујући којем се развија хиперинсулинемија.
- Четврти фактор ризика је неправилна исхрана са уделом од 11,9%. Нездраве навике у исхрани могу негативно утицати на инсулинску резистенцију и повећати ризик од хиперинсулинемије..
- Остали фактори ризика су такође били идентификовани, са уделом мањим од 9,2%. Иако су у мањем проценту заступљени, ови фактори значајно доприносе развоју хиперинсулинемије код адолесцената који су предмет истраживања.
- Анализа резултата хематолошких и биохемијских параметара се показала као један од најпоузданијих показатеља настанка и развоја посматраног здравственог проблема код адолесцената.
- Након анализе резултата добијених ОГТТ тестом, рачунат је индекс инсулинске резистенције, НОМА-IR, који је представљао важан показатељ дијагнозе хиперинсулинемије у популацији адолесцената.
- Утврђена је корелација између коришћења одређених психоактивних супстанци и развоја хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом.
- Остали фактори, као што су демографске и социоекономске карактеристике, у представљеном истраживању нису имали значајан утицај на настанак овог здравственог проблема код посматране популације.
- Приметан је значајан пораст процента идентификованих адолесцената са хипергликемијом, а самим тим и хиперинсулинемијом у односу на проценат идентификованих адолесцената у досадашњим истраживањима.
- Идентификовани су исти фактори ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената употребом поузданих статистичких техника, укључујући факторску и мултиваријантну анализу, као и применом технике вештачке интелигенције – ANN.

Значај истраживачке студије

Како преваленција хиперинсулинемије у адолесцентном добу, у свету тако и код нас убрзано расте, резултати ове студије могу бити од изузетног научног, тако и практичног значаја за педијатре, на пољу креирања стратегије примене превентивних и правовремених корективних мера за спречавање настанка поменутог патофизиолошког ентитета, односно развоја потенцијалних компликација, првенствено дијабетес мелитуса тип 2 и кардиоваскуларних болести и у каснијем, одраслом животном добу.

Резултати овог истраживања могу значајно допринети бољем познавању и разумевању фактора ризика који у значајнијој мери могу утицати на појаву хиперинсулинемије са повишеном гликемијом код адолесцената, нарочито оних из домена прекомерне телесне масе, лоших навика у исхрани, недовољне физичке активности, постојања позитивне породичне анамнезе и конзумирања психоактивних супстанци. Правовремена идентификација адолесцената са ризиком за настанак хиперинсулинемије је од великог значаја за њихову даљу будућност и здравље друштва у целини.

7. Литература

1. Thomas DD, Corkey BE, Istfan NW, Apovian CM. Hyperinsulinemia: an early indicator of metabolic dysfunction. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(9):1727-47.
2. Giannini C, Weiss R, Cali A, Bonadonna R, Santoro N, Pierpont B, et al. Evidence for early defects in insulin sensitivity and secretion before the onset of glucose dysregulation in obese youths: a longitudinal study. *Diabetes*. 2012;61(3):606-14.
3. Blazquez E, Quijada C.L. The effect of a high-fat diet on glucose, insulin sensitivity and plasma insulin in rats. *J. Endocrinol*. 1968; 42: 489-494.
4. Jarrett RJ. Insulin and glucose levels in relation to the diagnosis of diabetes mellitus. *Practitioner*. 1972; 208(245): 699-704.
5. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, Richardson K. Childhood obesity and insulin resistance: relation to skeletal maturation and puberty. *Diabetes*. 1982; 31(10): 895-9.
6. Garcia-Fuentes E, Garcia-Serrano S, Fraile M, Gonzalez-Vildosola G, Vigil P, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective and future directions. *Endocrinol Nutr*. 2012; 59(4): 253-9.
7. Patel P, Shah N, Hussain N, Isganaitis E, de Ferranti S, Neville K, et al. Prevalence of Insulin Resistance and Beta-Cell Dysfunction in Adolescents with Obesity-Associated Hypertension. *Journal of the Endocrine Society*. 2020.
8. Fasanmade O.A, Fasanmade O.A, Akinlade F.E, Aken'Ova Y.M, Oluwaseun Oduwole O, et al. Association of Insulin Resistance with Cardiovascular Risk in Nigerian Adolescents. *Frontiers in Endocrinology*. 2019.
9. Pinhas-Hamiel, D., Strauss, L.J., Moshkovitz, J, Levi, J. Insulin Resistance in Adolescents: Risks and Benefits of a Diagnosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019.
10. Tam WH, Tam WH, Ma RC, Ozaki R, Li AM, Chan MH, et al. The association between in utero hyperinsulinemia and adolescent arterial stiffness. *Diabetes research and clinical practice*. 2012; 95.1: 169-175.
11. Folic N, Folic M, Markovic S, Andjelkovic M and Jankovic S. Risk factors for the development of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2015; Volume 143, Issue 3-4, Pages: 146-152.
12. Flieh SM, Bel S, Roccaldo R, Cuenca-García M, Gottrand F, Molnar D, et al. Associations between food portion sizes, insulin resistance, VO2 max and metabolic syndrome in European adolescents: The HELENA study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2022; 32.9: 2061-2073.
13. Rawan AY, Shaimaa M, Marwa H, Ayman M, and Alaa M. Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Pediatric Patients with Chronic Kidney Disease. *The Medical Journal of Cairo University*. 2022; 90.6: 707-710.

14. Sbaraini M, Silva DAS, Schmoelz CP, Freitas ACdS, Sehn AP, and Fagundes RR, et al. Prevalence of overweight and obesity among Brazilian adolescents over time: a systematic review and meta-analysis. *Public health nutrition*, 2021; 24.18: 6415-6426.
15. World Health Organization. Adolescent health. [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 22]; Available from: https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1.
16. IDF Diabetes Atlas 2021. Online version of IDF Diabetes Atlas: 10th edition. Available from: www.diabetesatlas.org, ISBN: 978-2-930229-98-0
17. Hulman A, Simmons RK. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Children and Adolescents: The Importance of Defining Hyperinsulinemia. *Diabetes Care*. 2019 Feb;42(2):e18-e19.
18. Инциденција и морталитет од дијабетеса у Србији. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“. [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 23]; Available from: [//www.batut.org.rs/download/publikacije/2017Izvestaj%20dijabetes.pdf](http://www.batut.org.rs/download/publikacije/2017Izvestaj%20dijabetes.pdf)
19. Министарство здравља Републике Србије. Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење дијабетес мелитуса, Друго измењено и допуњено издање. новембар 2012.
20. Др Милан Јовановић Батут. Истраживање здравља становништва Србије. 2019.
21. Isidor MS, Basse AL, Winther S, Wewer Albrechtsen NJ, Pedersen SB, Nielsen S, et al. Insulin resistance rewires the metabolic gene program and glucose utilization in human white adipocytes. *International Journal of Obesity*. 2022 Mar;46(3):535-43.
22. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9
24. Lévy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct 1;95(10):5189-98.
25. Fosam A, Dalla Man C, Basu R, Cobelli C, Basu A. Minimal Model–Derived Insulin Sensitivity Index Underestimates Insulin Sensitivity in Black Americans. *Diabetes Care*. 2021; 44.11: 2586-2588.
26. Tae Jung O, Soo Kyoung K, Young Min C, Keun-Gyu P, Se Eun P, Hak Chulal J, et al. Oral glucose tolerance testing allows better prediction of diabetes in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2019; 43.3: 342-349.
27. Ishikawa-Takata K, Ohta T, Moritaki K, Gotou T, Inoue S. Relationship between body composition and insulin resistance in Japanese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(10):1055-1063.
28. Miyake R, Tanaka S, Yokoyama M, Ohya Y, Sone H, Yokoo T, et al. Hyperinsulinemia

- and its relationship with dyslipidemia in the general Japanese population: The JMS cohort study. *Atheroscler Thromb.* 2017;24(4):373-381.
29. Noh J, Chun S, Han K, Kim M.J, Shin H.J, Kim C, et al. Prevalence of Insulin Resistance and Its Association with Metabolic Risk Factors among Korean Adolescents: A Cross-Sectional Study. *Journal of Korean Medical Science.* Nacionalni institut za zdravstvo u Seoulu, National University u Seoulu, University Yonsei u Seoulu, 2019.
 30. Sun H, Yu C, Li Y, Yang X, Ji L, Chan J.C.N, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice.* 2022; 183: 109119.
 31. Pirgon O, Kırımı M.A.O.K. Prevalence of insulin resistance and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2016.
 32. Lee M, Park S, Wang Y. Prevalence and correlates of insulin resistance among U.S. adolescents: NHANES 1999-2002 and 2005-2010. *Pediatric Obesity.* 2016.
 33. Kim SM, Chin SO, Lee JY, Lee YJ, Chae HW, Sung KC, et al. Prevalence and Predictors of Metabolically Healthy Obesity in Children and Adolescents: A Nationwide Population-Based Study. *Diabetes Care.* 2019.
 34. Ventura E, Menzie E, Laura Pyle L, Arslanian S, Bacha F. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Adolescents with Obesity and Normal Glucose Tolerance. *Pediatric Diabetes.* 2021.
 35. Atay Z, Bereket A. Current status on obesity in childhood and adolescence: Prevalence, etiology, co-morbidities and management. *Obesity Medicine.* 2016; 3, 1-9.
 36. Zdravković V, Tepšić A, Kocić A, Milenković J, Majkić-Singh N, Stanković A, et al. The diagnosis of prediabetes in adolescents. *Journal of Medical Biochemistry.* 2015; 34.1: 38.
 37. Chahibakhsh N, Safavi SM, Oshaghi EA, Reza Parizadeh SM. Bitter almond gum reduces body mass index, serum triglyceride, hyperinsulinemia and insulin resistance in overweight subjects with hyperlipidemia. *Journal of Functional Foods.* 2019; 55: 343-351.
 38. Li C, Ford E.S, Zhao G, Mokdad A.H. Prevalence of pre-diabetes and its association with clustering of cardiometabolic risk factors and hyperinsulinemia among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *Diabetes care.* 2009; 32(2), 342-347
 39. Nieto-Martinez R, Carrera-Boada C, Corpas E. Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Aging. In: *Endocrinology of Aging.* Elsevier. 2021; p. 577-606.
 40. Calcaterra V, Verduci E, Cena H, Magenes V. C, Todisco C. F, Tenuta, E, et al. Polycystic ovary syndrome in insulin-resistant adolescents with obesity: the role of nutrition therapy and food supplements as a strategy to protect fertility. *Nutrients* 2021; 13(6), 1848.
 41. Lee JW, Hong YM, Kim HS. Identification of Cardiovascular Risk Factors in Obese Adolescents With Metabolic Syndrome. *Frontiers in Pediatrics.* 2021; 9.

42. Faienza M. F, Francavilla R, Goffredo R, Ventura A, Marzano F, Panzarino, et al. Oxidative stress in obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *Hormone research in paediatrics* 2012; 78(3), 158-164.
43. Takei Y, Tomiyama H, Tanaka N, Yamashina A, Chikamori T. Association between insulin resistance, oxidative stress, sympathetic activity and coronary microvascular function in patients with early stage impaired glucose metabolism. *Circulation Journal*. 2022 Apr 25;86(5):866-73.
44. Dong G, Qu L, Gong X, Pang B, Yan W, Wei J. Effect of social factors and the natural environment on the etiology and pathogenesis of diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2019.
45. Palhares HM, Ramos MDC, Marques RG, Belizário EIO, Goes MF. Association between acanthosis nigricans and other cardiometabolic risk factors in children and adolescents with overweight and obesity. *Revista Paulista de Pediatria*. 2018; 36: 301-308.
46. Petersen MC, Shulman GI. Mekanizmi dejstva insulina i insulinske rezistencije. *Fiziološke recenzije* 98: 2133-2223, 2018; doi: 10.1152 / physrev. 00063.2017.
47. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J, Huang P, Linnenkamp N, Cho K, Venkat Narayan K. R. K., Cavan D. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022; 183: 109118.
48. Agbaje A.O, Salami B. A, Okeoghene O, Ogunmoroti O, Akinyemi R. O, Benjamin I. S, et al. Cumulative hyperinsulinemia, hyperglycaemia, and insulin resistance from mid-adolescence through young adulthood with carotid intima-media thickness progression: a 9-year longitudinal study. *European Heart Journal*. 2022; 43.Supplement_2: ehac544. 2414.
49. Chissini RC, Barros-Filho AA, Duncan BB, Schmidt MI, Kuschnir MC. Cutoff values for HOMA-IR associated with metabolic syndrome in the Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA Study). *Nutrition*. 2020; 71: 110608.
50. Page MM, Johnson JD. Mild suppression of hyperinsulinemia to treat obesity and insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018; 29.6: 389-399.
51. Chung YJ, Rhie YJ. Severe obesity in children and adolescents: metabolic effects, assessment, and treatment. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2021; 30-4. 326-335.
52. Flanagan S, Houghton J. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management. 2020 Dec; 21(4):577-597.
53. Anderson Y, Chew E. Consequences of Childhood and Adolescent Obesity: The Need for a Broad Approach. *Clinical Obesity in Adults and Children*. 2022; 339-352.
54. Martos-Moreno GÁ. Sex, puberty, and ethnicity have a strong influence on growth and

- metabolic comorbidities in children and adolescents with obesity: report on 1300 patients (the Madrid Cohort). *Pediatric Obesity*. 2019; 14.12: e12565.
55. Halloun R, Shlomo I, Ilana HB, Moshe P. Lack of evidence for a causal role of hyperinsulinemia in the progression of obesity in children and adolescents: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2022; 45.6: 1400-1407.
 56. Franssen W, Duijnhouwer A.L, van de Laar R,J, Vrints C.J, Verheyen F.K, Hansen D. et al. An impaired cardiac diastolic function and adverse cardiac remodelling independently relates to hyperinsulinemia and insulin resistance in obese adolescents, but not to cardiopulmonary exercise capacity. Volume 8, Issue 4, 2012; Pages 609-617.
 57. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. *Nutrients*. 2020; 12-5, 1305.
 58. Deusdara R, De Moura Souza A, Szklo M. Association between Obesity, Overweight, Elevated Waist Circumference, and Insulin Resistance Marker among Brazilian Adolescent Students. *Nutrients*. 2022; 14.17: 3487.
 59. Vuković R. Epidemiološke i kliničke karakteristike gojazne dece sa metaboličkim komplikacijama gojaznosti i bez njih. Универзитет у Београду. 2015.
 60. Halloun R, Galderisi A, Caprio S, Weiss R. Lack of evidence for a causal role of hyperinsulinemia in the progression of obesity in children and adolescents: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2020; 45-6, 1400-1407.
 61. Gyemes G. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2020, 21.4: 577-597.
 62. Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS. Childhood and adolescent obesity: Arslanina review. *Frontiers in Pediatrics*, 2021; 8: 581461.
 63. Higgins V, Asgari S, Hamilton J. K, Wolska A, Remaley A. T, Hartmann B, et al. Postprandial dyslipidemia, hyperinsulinemia, and impaired gut peptides/bile acids in adolescents with obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020; 105-4, 1228-1241.
 64. Dikaiakou E, Vlachopapadopoulou E. A, Paschou S. A, Athanasouli F, Panagiotopoulos I, Kafetzi M, et al. Triglycerides-glucose (TyG) index is a sensitive marker of insulin resistance in Greek children and adolescents. *Endocrine*. 2020; 70, 58-64.65.
 65. Gebara N. Y, Kim J. Y, Bacha F, Lee, S, Arslanian S. Metabolic inflexibility in youth with obesity: Is it a feature of obesity or distinctive of youth who are metabolically unhealthy?. *Clinical obesity*. 2022; 12(2), e12501.
 66. de F. Rocha A. R, de S. Morais N, Priore S. E, do CC Franceschini S. Inflammatory biomarkers and components of metabolic syndrome in adolescents: a systematic review. *Inflammation*. 2020; 45(1), 14-30.

67. Bacha F, Pyle L, Nadeau K, Arslanian S, Ehrmann D.A, White N.H, et al. Metabolic contrasts between youth and adults with impaired glucose tolerance or recently type 2 diabetes: II. Observations using the oral glucose tolerance test. *Diabetes care*. 2018; 41.8: 1707-1716.
68. Halloun R, Galderisi A, Caprio S, Weiss R. Lack of evidence for a causal role of hyperinsulinemia in the progression of obesity in children and adolescents: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2022; 45(6), 1400-1407.
69. Stevens P, Hunter J, Molodysky E. The role of hyperinsulinaemia in screening for prediabetes in the adolescent population A systematic literature review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2022; 102445.
70. Bacha F, Pyle L, Nadeau K, Arslanian S, Ehrmann D.A, White N.H, et al. Metabolic contrasts between youth and adults with impaired glucose tolerance or recently type 2 diabetes: II. Observations using the oral glucose tolerance test. *Diabetes care*. 2018; 41.8: 1707-1716.
71. Lima L. R, Okamura A. B, Carvalho K. M. B. D, Dutra E. S, Gonçalves V. S. S. Hypertension and Associated Lipid, Glucose, and Adiposity Parameters in School-Aged Adolescents in the Federal District, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2022; 118, 719-726.
72. Genovesi S, Ardissino G, de Simone M, Andrea Edefonti A, Parati G, Vitaliano E, et al.. Prevention of cardiovascular diseases in children and adolescents. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2019; 26.3: 191-197.
73. Ubaidillah Z, Almahbubah Z. S, Ruhyanudin F, Al Husna, C. H. Risk Factors of Hypertension in Adolescents: A Literature Review. *KnE Medicine*. 2022; 448-458
74. Galderisi A, Di Sessa M, Paparo V, Petrosino F, Cacciatore D, Mirra N. et al. Adinolfi Fructose Consumption Contributes to Hyperinsulinemia in Adolescents With Obesity Through a GLP-1–Mediated Mechanism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019; 104.8: 3481-3490.
75. Deeba M.S, Rahman M, Hassan K.S, Al Mamun M.A, Ali M, Sultana S. Descriptive epidemiology of metabolic syndrome among obese adolescent population. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018; 12.3: 369-374.
76. Mažibrada I.R, Šupić-Zeka V, Stanojlović M, Živanović S, Božić Antić I, Radunović S. The association of hs-CRP and fibrinogen with anthropometric and lipid parameters in non-obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018; 31.11: 1213-1220.
77. Trico D, Gastaldelli A, Natali A. Identification, pathophysiology, and clinical implications of primary insulin hypersecretion in nondiabetic adults and adolescents. *JCI insight*. 2018; 3.24.
78. Yang X, Boroomandpour A, Wen S, Toghraie D, Soltani F. Applying Artificial Neural Networks (ANNs) for prediction of the thermal characteristics of water/ethylene glycol-

- based mono, binary and ternary nanofluids containing MWCNTs, titania, and zinc oxide. *Powder Technology*. 2021 Aug 1;388:418-24.
79. Vimal SS, Ramachandran A, Selvam A, Subramanian K. Python inspired artificial neural networks modeling in drilling of glass-hemp-flax fiber composites. *FME Transactions*. 2021;49(2):422-9.
 80. Global Report on Diabetes, (WHO). WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. ISBN 9789241565257. 2020; ISSN 2217-3714.
 81. Živković T. *Terapeutski priručnik za dijabetes tip 2*. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. 2018.
 82. Perge K, Nicolino M. Variable phenotypes of individual and family monogenic cases with hyperinsulinism and diabetes: a systematic review. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022; 23(5), 1063-1078.
 83. Megha P, Ashwini R. C. Transient Neonatal Hyperinsulinemia: Timely Diagnosis and Treatment. *Postgraduate Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2022; 1(1), 59-61.
 84. Jiajue R. Z, Xiao C, Liu Y. W, Li R, Zhang H. B, Yu M. Diagnosis, treatment and genetic analysis of two cases of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia caused by GCK gene mutation. *Yi Chuan Hereditas*. 2022: 44-11, 1056-1062.
 85. Bauer C, Tacey A, Garnham A, Smith C, Woessner M. N, Lin X, et al. The Effects of Acute High - Intensity Interval Exercise and Hyperinsulinemic - Euglycemic Clamp on Osteoglycin Levels in Young and Middle - Aged Men. *JBMR plus*. 2022; 6-11. e10667.
 86. Bettahi I, Krishnankutty R, Jaganjac M, Suleiman N. N. M, Ramanjaneya M, Jerobin J, et al. Differences in protein expression, at the basal state and at 2 h of insulin infusion, in muscle biopsies from healthy Arab men with high or low insulin sensitivity measured by hyperinsulinemic euglycemic clamp. *Frontiers in Endocrinology*. 2022; 13.
 87. Fosam A, Bansal R, Ramanathan A, Sarcone C, Iyer I, Murthy M, et al. Lipoprotein Insulin Resistance Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Resistance in South Asians. *Journal of the Endocrine Society*. 2023; 7(3), bvac189.
 88. Magkos F, Lee M. H, Lim M, Cook A. R, Chhay V, Loh T. P, et al. Dynamic assessment of insulin secretion and insulin resistance in Asians with prediabetes. *Metabolism*. 2022;128, 154957.
 89. Polat R. The diagnostic value of alterations in potassium and phosphate levels during an oral glucose tolerance test for hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Trials and Experimental Investigations*. 2023; 2(1), 30-37.
 90. Lukić I, Ranković N, Savić N, Ranković D, Popov Ž, Vujić, et al. A Novel Approach of Determining the Risks for the Development of Hyperinsulinemia in the Children and Adolescent Population Using Radial Basis Function and Support Vector Machine Learning Algorithm. In *Healthcare*. 2022; Vol. 10, No. 5, p. 921.

91. SS P. Hyperinsulinemia, obesity, and diabetes mellitus. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2022; 1-2.
92. Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, Matos HJ, Borges MA, Bordallo MA. Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52:1466–1473.
93. Janchevska A, Janevska M, Milenkovski Z, Zdravkovska V, Kostovska E, Kuzmanovska S. et al. Homeostasis model assessment-insulin resistance and sensitivity (HOMA-IR and IS) index in overweight children born small for gestational age (SGA). 2018; 39.1: 83-89.
94. Li Y, Jiang Y, Zhang S, Liu H, Zhang Y. Association of HOMA-IR with ovarian sensitivity index in women undergoing IVF/ICSI: a retrospective cohort study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2023; 309-320.
95. Lansdell T. A, & Dorrance A. M. Chronic cerebral hypoperfusion in male rats results in sustained HPA activation and hyperinsulinemia. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.; 2022 322(1), E24-E33.
96. Januszewski A. S, Jenkins A. J. Assessing Insulin Sensitivity in People with Type 1. Diabetes Without Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamps. In *Biomarkers in Diabetes*. Cham: Springer International Publishing 2023; pp. 1-25.
97. Khan S. H, Afzal A. H, Shahid R. S, Manzoor R. Relationship between Apolipoproteins, Lipoprotein (a) and conventional cholesterol and lipids with insulin resistance. *The Professional Medical Journal*. 2022; 29-06. 745-751.
98. Püschel G. P, Klauder J, Henkel J. Macrophages, low-grade inflammation, insulin resistance and hyperinsulinemia: A mutual ambiguous relationship in the development of metabolic diseases. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11-15. 4358.
99. Sarwar H, Rafiqi S. I, Ahmad S, Jinna S, Khan S. A, Karim T, et al. Hyperinsulinemia associated depression. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2022;15. 11795514221090244.
100. Cummings P. J, Noakes T. D, Nichols D. M, Berchou K. D, Kreher M. D, et al. Lifestyle Therapy Targeting Hyperinsulinemia Normalizes Hyperglycemia and Surrogate Markers of Insulin Resistance in a Large, Free-Living Population. *AJPM Focus*. 2022; 1-2. 100034.
101. Halloun R, Galderisi A, Caprio S, Weiss R. Lack of evidence for a causal role of hyperinsulinemia in the progression of obesity in children and adolescents: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2022; 45(6), 1400-1407.
102. Cota B.C, Gouveia Peluzio M,C, Nicoletti C.F, Cardoso V.C, Ribeiro G.C, da Rocha Sant'Ana L.F. Cardiometabolic risk in adolescents with normal weight obesity. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2022; 76.6: 863-870.

103. Leister K. R, Cilhoroz B. T, Rosenberg J, Brown, E. C, Kim J. Y. Metabolic syndrome: operational definitions and aerobic and resistance training benefits on physical and metabolic health in children and adolescents. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2022; 102530.
104. Močić Pavić A, Sila S, Niseteo T, Hojsak I, Kolaček S. Development and Validation of a Food Frequency Questionnaire for Population of Adolescents in Croatia. *Food Technology and Biotechnology*. 2021 Apr 18;59(1):74-81.
105. Hewat T. I, Laver T. W, Houghton J. A, Männistö J. M, Alvi S, Brearey S. P, et al. Increased referrals for congenital hyperinsulinism genetic testing in children with trisomy 21 reflects the high burden of non - genetic risk factors in this group. *Pediatric Diabetes*. 2022; 23(4), 457-461.
106. Ajibewa T. A, Toledo-Corral C, Miller A. L, Sonnevile K. R, Robinson L. E, Lee J, et al. Racial differences in psychological stress and insulin sensitivity in non-Hispanic Black and White adolescents with overweight/obesity. *Physiology & Behavior*. 2022: 245, 113672.
107. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostifikovanje i lečenje diabetes melitusa. Министарство здравља Републике Србије, Друго измењено и допуњено издање. новембар 2012.
108. Evropsko školsko istraživanje o upotrebi psihoaktivnih supstanci među učenicima u Srbiji 2019. Institut za javno zdravlje “Dr Milan Jovanović Batut”, Министарство здравља i prosvete. 2020.
109. Institut za javno zdravlje “Dr Milan Jovanović Batut”. Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije. 2020.
110. Taguci Ortogonal Araay. Available from: https://www.me.psu.edu/cimbala/me345/Lectures/Taguchi_orthogonal_arrays.pdf
111. Rankovic D, Rankovic N, Ivanovic M, Lazic L. Convergence rate of Artificial Neural Networks for estimation in software development projects. *Information and Software Technology*. 2021 Oct 1;138:106627.
112. Rankovic N, Rankovic D, Ivanovic M, Lazic L. Influence of input values on the prediction model error using artificial neural network based on Taguchi's orthogonal array. *Concurrency and Computation: Practice and Experience*. 2022 Jan 27;e6831.
113. Calcaterra V, Verduci E, Vandoni M, Rossi V, Fiore G, Massini G, et al. The Effect of Healthy Lifestyle Strategies on the Management of Insulin Resistance in Children and Adolescents with Obesity: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022; 14. 4692.
114. Gulley L. D, Shomaker L. B, Kelly N. R, Chen K. Y, Olsen C. H, Tanofsky-Kraff M, et al. Examining cognitive-behavioral therapy change mechanisms for decreasing depression, weight, and insulin resistance in adolescent girls at risk for type 2 diabetes. *Journal of psychosomatic research*. 2022; 157. 110781.

115. Dwivedi A. K, Cistola D. P. High Prevalence of Compensatory Hyperinsulinemia in US Teenagers: The 2015-2018. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2022; 128.
116. Matsuda M, DeFronzo R.A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 22(9):1462–70.
117. Genovesi S, Giussani M, Orlando A, Battaglini M. G, Nava E, Parati G. Prevention of cardiovascular diseases in children and adolescents. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2019; 26. 191-197.
118. Dias KA, Coombes JS, Green DJ, Gomersall SR, Keating SE, Tjonna AE, et al. Effect of high-intensity interval training on fitness, fat mass and cardiometabolic biomarkers in children with obesity: a randomised controlled trial. *Sports Medicine*. 2018; 48.3: 733-746.
119. Tjonna, AE. Aerobic interval training reduces cardiovascular risk factors more than a multitreatment approach in overweight adolescents. *Clinical science*. 2009; 116.4: 317-326.
120. Higgins M.V, Videla L.A, Heilbronn L.K, Kingwell B.A, Lewandowski P.A, Sutherland K, et al. Postprandial dyslipidemia, hyperinsulinemia, and impaired gut peptides/bile acids in adolescents with obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020; 105.4: 1228-1241.
121. Liu Y, Cui L, Zhang W, Xu W. Dyslipidemia involvement in the development of polycystic ovary syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019; 58.4: 447-453.
122. Halloun R, Aris IM, Abu Ahmad W, Tamimi W, Al Hajeri R, Al Sabbah H. Lack of evidence for a causal role of hyperinsulinemia in the progression of obesity in children and adolescents: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2022; 45.6: 1400-1407.
123. Murni IK. Sex differences in the association of vitamin D and metabolic risk factors with carotid intima-media thickness in obese adolescents. *PloS one*. 2021, 16.10: e0258617.
124. Nagao K, Inoue N, Suzuki K, Shimizu T, Yanagita T. The Cholesterol Metabolite Cholest-5-en-3-One Alleviates Hyperglycemia and Hyperinsulinemia in Obese (db/db) Mice. *Metabolites*. 2021 Dec; 29;12(1):26.
125. Ács P, Veress R, Rocha P, Dóczy T, Raposa B. L, Baumann P, A. Criterion validity and reliability of the International Physical Activity Questionnaire–Hungarian short form against the RM42 accelerometer. *BMC Public Health*. 2021; 21(1), 1-10.
126. Gupta S. First-time exploration of adverse childhood experiences among adults in Delaware using BRFSS data: a cross-sectional study. *Public Health in Practice*. 2022; 3. 100233.
127. Bajorek K, Martin M, Palumbo JS, Tarango C, Mullins ES, Luchtman-Jones L. Do

- Family History Questions Improve the Predictive Value of a Standardized Pediatric Bleeding Assessment Tool?. *Blood*. 2021 Nov 23;138:2111.
128. Putri BD, Handayani NS, Ekayafita SZ, and Lestari AD. The Indonesian Version of SF-36 Questionnaire: Validity and Reliability Testing in Indonesian Healthcare Workers Who
 129. G-power 3.1.2. Available from: <https://gpower.software.informer.com/3.1/>
 130. SPSS Statistical 25. Available from: https://www.ibm.com/mysupport/s/question/0D50z00006PsEgKCAV/spss-version-25-download?language=en_US.
 131. Caferoglu Z, Genc H, Genc E, and Karaca B. The effects of diet quality and dietary acid load on insulin resistance in overweight children and adolescents. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*. 2022; 69.6: 426-432.
 132. Salamt N, Muhajir M, Aminuddin A, Ugusman A. The effects of exercise on vascular markers and C-reactive protein among obese children and adolescents: An evidence-based review. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 2020;20-2, 149.
 133. Gurova M, Gurina O, Varlamova O, Blinov A, Burnysheva. IGP217 Markers of endothelial dysfunction sVCAM-1, VEGF and metabolic status in obese adolescents.. GP217 Markers of endothelial dysfunction sVCAM-1, VEGF and metabolic status in obese adolescents. *BMJ Journal*. 2019.
 134. Turner A, Veysey M, Keely S, Scarlett CJ, Lucock M, Beckett EL. Intense sweeteners, taste receptors and the gut microbiome: a metabolic health perspective. *International journal of environmental research and public health*. 2020 Jan;17(11):4094.116.
 135. Garcia-Estevez DA, Araujo-Vilar D, Saavedra-Gonzalez A, Novoa-Frances L, Rodriguez-Segade S. Analysis of the relationship between body mass index, insulin resistance, and beta-cell function: a cross-sectional study using the minimal model. *Metabolism*. 2004; 53.11: 1462-1466.
 136. Garcia-Hermoso A, Saavedra JM, Escalante Y, Sanchez-Lopez M. Endocrinology and adolescence: aerobic exercise reduces insulin resistance markers in obese youth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of endocrinology*. 2014; 171.4: R163-R171.
 137. Hosseinpanah F, Barzin M, Montazeri F, Feizi A, Azizi F. Hyperinsulinemia: Definition, Role in Metabolic Syndrome, and Screening. *Journal of Diabetes Research*. 2021.
 138. Jimenez-Pavon D. Pediatric Obesity. Association between hiperinsulinemia and cardiorespiratory fitness in overweight and obese children and adolescents. 2019.
 139. Kasim T. Hyperinsulinemia in children with chronic kidney disease: a crosssectional study. *Pediatric Nephrology*. 2018.
 140. Park JH. *Scientific Reports: The impact of hiperinsulinemia on the incidence of metabolic*

- syndrome among Korean adolescents: a nationwide population based cohort study. 2018.
141. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Moreno-Navarrete I, Ortega JF, Ricart W and Frühbeck G. Hyperinsulinemia and obesity from childhood to adulthood: a 20-year follow-up. *Obesity*. 2017.
 142. Jain Y, Kumar S, Kumar G.S, Kumar R, Kumar S, Kumar J.A. Prevalence of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in a Rural Adolescent Population in India. *Journal of the Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2021.
 143. Eapen V. Prevalence of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance Among Obese Adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2019.
 144. Kim HM. Prevalence of insulin resistance and hyperinsulinemia in Korean adolescents: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2001. *Journal of Korean Medical Science*. 2011.
 145. Moreno-Gómez-Toledano R, Ferrández-Longás A, Barrena-González E, Peña-Segura L.J. Prevalence of hyperinsulinemia and insulin resistance in Spanish children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*. 2020.
 146. Vuković R. Metabolic syndrome and its components in Serbian adolescents: a prospective study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014.
 147. Đorđević V, Đorđević V, Kocić A, Ćirković Veličković I, Marković M, Milenković D, Prevalence of hyperinsulinemia and insulin resistance in overweight and obese children and adolescents in a university hospital in Belgrade, Serbia. *Hormone Research in Paediatrics*. 2014.
 148. Mohammadzadeh I, Qorbani M, Esmail Motlagh M, Heshmat R, Ardalan G, Safiri S, et al. Association of obesity and insulin resistance with asthma and airway hyperresponsiveness in children. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2018.
 149. Kafali H, Güleç H, Taymur I, Özbaran B, Önder S, Pelin Çelik A. Obesity and insulin resistance in adolescents with bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2020.
 150. Goncalves TC, Reis S.R, Mohnsam da Silva I.C, Ferreira R.C, Hallal P.C, da Silva K.S. Physical Activity and Sedentary Behavior Among Children and Adolescents: A Latent Class Analysis of a Population-Based Sample from a Middle-Income Country. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021.
 151. Kim E, Park JH, Lee J. The Association Between Physical Activity and Insulin Resistance Among Korean Adolescents. 2021.
 152. de Assis Silva A.A, Velásquez-Meléndez G, de Novaes J.F, Gondim Peixoto M.R. Diet and Physical Activity in Relation to Hyperinsulinemia in Adolescents. *Nutrients*. 2020.
 153. Costa RF. Association between disordered eating and insulin resistance in adolescents

- with normal weight and obesity. *Nutrition*. 2020.
154. Zhao MH. Relationship between dietary patterns and insulin resistance in obese children and adolescents. *Nutrition*. 2019.
 155. Joosten M.M, Forouhi N.G, van Dam R, Beulens J.W.J. The Role of Genetic and Epigenetic Factors in the Development of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Adolescents. *Current Diabetes Reports*. 2021.
 156. Wang Y, Xie X, Wen J, Mao J, Xia H, Yiqin Wang Y, et al. Association of Insulin Resistance-Related Gene Polymorphisms with Metabolic Syndrome Risk and Insulin Resistance in Children and Adolescents in China. *Journal of Diabetes Research*. 2018.
 157. Vivian EM. Genetic Associations with Insulin Resistance in Hispanic Adolescents and Young Adults. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2020.
 158. Crawford ND. Association between substance use and metabolic syndrome among young adults in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Drug and Alcohol Dependence*. 2019.
 159. Joosten M.M, Beulens J.W.J, van Duijnhoven P.L.J, Beulens J.W.J, van der Schouw Y.T, et al. Alcohol Consumption and Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2019.
 160. Young KR, Hampson S.E, Boyle K.M, Jarczok M.N, Julian Koenig J, and Thayer J.F. Stress, Cortisol, and Hyperinsulinemia in Adolescents. *Journal of Adolescent Health*. 2019.
 161. Garcia-Larsen V. Stress and Metabolic Disorders in Childhood and Adolescence. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2017.
 162. Aydin T. Association of adiposity indices with insulin resistance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2021.
 163. Gupta AK. Prevalence of hyperinsulinemia and insulin resistance among adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019.
 164. Öztürk A. The prevalence of hyperinsulinemia and insulin resistance in obese Turkish children and adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2012.
 165. Jimenez-Cruz A. Insulin resistance and its determinants in Latino adolescents. *Journal of Adolescent Health*. 2017.
 166. Deda L, Cucinotta D, Leto G, Grasso R.A, Pintaudi G, Frittitta A.M. et al. Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Obese Adolescents: Effects on Endothelial Function and Potential Prevention by Vitamin D Supplementation. *Hormone Research in Paediatrics*. 2017.
 167. Halbach SM. Hyperinsulinemia and Hypertension in Obese Adolescents. *International Journal of Obesity*. 2015.

168. Malikova J, Stechova K, Sumnik Z, Kolouskova S, Pechova M. Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019.
169. Jimenez-Pavon D, Ruiz J.R, Ortega F.B, Castillo M.J, Gonzalez-Gross M, Moreno L.A, et al. Physical activity, sedentary behaviour and cardiometabolic risk factors in adolescents: the HELENA study. *European Journal of Pediatrics*. 2022.

СКРАЋЕНИЦЕ

OGTT - Oral Glucose Tolerance Test
HOMA-IR - Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
СЗО - Светска здравствена организација
РОС - Polycystic Ovarian Syndrome
IR - Insulin Resistance
INSR - Insulin Receptor
PTP - Protein Tyrosine Phosphatase
PTP1B - Protein Tyrosine Phosphatase 1B
IRS1 - Insulin Receptor Substrate 1
IRS2 - Insulin Receptor Substrate 2
GYS2 - Glycogen Synthase 2
SREBP-1c - Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c
FFA - Free Fatty Acids
BMI - Body Mass Index
HDL - High-Density Lipoprotein
LDL - Low-Density Lipoprotein
CRP - C-reactive protein
HIEG klamp - Euglycemic hyper insulinemic clamp
FSIVGTT - The Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test
HOMA1-%B - Homeostatic Model Assessment of beta-cell function
QUICKI - Quantitative insulin sensitivity check index
MI - Matsuda index
DPI - Disproportionation Index
ANN - Artificial neural networks
КВБ - Кардиоваскуларне болести
ALT - Alanine Aminotransferase
AST - Aspartate Aminotransferase
GGT - Gamma-Glutamyl Transferase
CHQ - Child Health Questionnaire
IPAQ - International Physical Activity Questionnaires
YAQ - Youth/Adolescent food questionnaire
BRFSS - Behavioral Risk Factor Surveillance System survey
FHQ - Family history questionnaire
SF-36 - Short form health survey-36
PF - Physical functioning
RP - Role limitation due to physical problems
BP - Body Pain
GH - General Health Perception
VE - Vitality Energy
SF - Social Functioning
RE - Role Limitation due to emotional problems
MH - Mental Health
PCS - Physical Component Summary Measure
MCS - Mental Component Summary Measure
IDF - International Diabetes Federation
SPSS-25 - Statistical Product and Service Solutions-25
ANN-OA12 - Artificial neural network based on Taguchi orthogonal vector plan L12

ANN-OA27 - Artificial neural network based on Taguchi orthogonal vector plan L27
ANN-OA16 - Artificial neural network based on Taguchi orthogonal vector plan L16
MRE - Magnitude of Relative Error
MMRE - Mean Magnitude of Relative Error
GA - Gradient Descent
SD - Standard Deviation
WBC - White Blood Cells
RBC - Red Blood Cells
Hgb - Hemoglobin
Htc - Hematocrit
MCV - Mean Corpuscular Volume
MCH - Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC - Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
RDW - Red Cell Distribution Width
MID - Mid-range
OR - Odds Ratio
NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey
PCOS - Polycystic Ovary Syndrome

Прилог 1.

Упитник 1: Основни параметри првог прегледа

1. Пол: _____
2. Број година: _____
3. Телесна висина: _____
4. Телесна маса: _____
5. Обим струка: _____
6. Индекс телесне масе (ВМІ): _____
7. Вредност крвног притиска: ____ / ____ пулс: _____
8. Средина из које долази: 1-градска 2- сеоска 3- приградска)
9. Услови живота: 1-комфорни 2-неконфорни
10. Образовање родитеља:
 - 10.1 отац: 1- основна школа 2-средња школа 3-виша школа 4-високо образовање
 - 10.2 мајка: 1- основна школа 2-средња школа 3-виша школа 4-високо образовање
11. Запосленост родитеља:
 - 11.1 отац 1- незапослен 2-запослен
 - 11.2 мајка 1- незапослена 2-запослена
12. Укупан број чланова породице са којима живите:
1- 1 члан 2-2 члана 3-3 члана 4-4 члана 5-5 и више чланова породице
13. Услови за учење: 1-лоши 2-средњи 3-добри

Прилог 2.

Упитник 2: Основни параметри хематолошких и биохемијских анализа

1. Пол: _____
2. Леукоцити: _____
3. Еритроцити: _____
4. Хемоглобин: _____
5. Хематокрит: _____
6. MCV: _____
7. MCH: _____
8. MCHC: _____
9. RDW: _____
10. Тромбоцити: _____
11. Сегментирани: _____
12. MID: _____
13. Лимфоцити: _____
14. Седиментација: _____
15. CRP: _____
16. Глукоза: _____
17. Холестерол: _____
18. HDL Холестерол: _____
19. LDL Холестерол: _____
20. Триглицериди: _____
21. Индекс артеросклерозе: _____
22. Фактор ризика: _____
23. Уреја: _____
24. Креатинин: _____
25. Протеини укупни: _____
26. Билирубин укупни: _____
27. AST(SGOT): _____
28. ALT(SGPT): _____
29. Натријум: _____
30. Калијум: _____
31. Хлориди: _____

Прилог 3.

Упитник 3: OGTT тест

| ТУ | Анализа | Резултат | Јединице | Референтне вредности |
|--------------------------------------|--------------------|----------|----------|----------------------|
| OGTT тест са 75 грама глукозе | | | | |
| С | Глукоза у 0 мин. | | mmol/L | 3.9 – 5.8 |
| С | Глукоза у 60 мин. | | mmol/L | |
| С | Глукоза у 120 мин. | | mmol/L | |
| | | | | |
| С | Инсулин у 0 мин. | | μU/ml | < 15.0 |
| С | Инсулин у 60 мин. | | μU/ml | |
| С | Инсулин у 120 мин. | | μU/ml | |
| | | | | |

1. Прву групу пацијената чинили су адолесценти који у оквиру реализације OGTT-а имају вредност инсулинемије $>15 \mu\text{U/ml}$ наште и/или у 120. минути OGTT-а $>75 \mu\text{U/ml}$.

2. Другу групу чинили су адолесценти који су током спровођења OGTT-а имали вредности инсулинемије $\leq 15 \mu\text{U/ml}$ наште односно $\leq 75 \mu\text{U/ml}$ у 120. минути.

Прилог 4.

Упитник СНQ: за процену физичког и психичког благостања

1. Како бисте проценили своје здравље? Заокружите један од понуђених бројева од 1 до 5.
1-лоше 2-осредње 3-добро 4-врло добро 5-одлично
2. Током последњих месец дана да ли имате тешкоћа због здравствених проблема у обављању следећих активности: трчање, вожња бицикла, пешачење, пењање, устајање, облачење и сл.?
Заокружите један од понуђених бројева од 1 до 4.
1-да, много 2-да, до извесне мере 3-да, мало 4-не, ни мало
3. Током последњих месец дана да ли имате тешкоћа у испуњавању школских обавеза?
Заокружите један од понуђених бројева од 1 до 4.
1-да, много 2-да, до извесне мере 3-да, мало 4-не, ни мало
4. Да ле сте током последњих месец дана осетили неку телесну бол или нелагодност?
Заокружите један од понуђених бројева од 1 до 6.
1-ниједном 2-једном или два пута 3-неколико пута 4-често 5-врло често 6-сваки дан
5. Да ле сте током последњих месец дана имали потешкоћа у дружењу са пријатељима, породицом, или проблеме са извршавањем редовних школских и других обавеза ?
Заокружите један од понуђених бројева од 1 до 5.
1-врло често 2-често 3-понекад 4-скоро никад 5-никад
6. Да ле сте током последњих месец дана осећали нерасположеност, забринутост, усамљеност, нервозу, главобољу, несаницу и слично ? Заокружите један од понуђених бројева од 1 до 5.
1-све време 2-већину времена 3-понекад 4-ретко 5-никад
7. Како би сте оценили дружење, понашање, однос према спорту, изласцима, школи, пријатељству, другова и другарица у Вашем окружењу? Заокружите један од понуђених бројева од 1 до 5.
1-врло лоше 2-лоше 3-ни добро, ни лоше 4-добро 5-врло добро
8. Како би сте оценили своје здравље у односу на пре годину дана? Заокружите један од понуђених бројева од 1 до 5.
1-много горе 2-горе 3-исто 4-боље 5-много боље
9. Како би сте оценили међусобна слагања/неслагања у својој породици? Заокружите један од понуђених бројева од 1 до 5.
1-лоше 2-осредње 3-добро 4-врло добро 5-одлично
10. Да ли сте се до сада обраћали родитељима, школи или здравственој установи због телесног бола, главобоље, несаница, губитка апетита и слично? Заокружите један од понуђених бројева од 1 до 2.
1-не 2-да

Пол: 1-мушки 2-женски

Средина из које долазите: 1-градска 2-приградска 3-сеоска

Прилог 5.

Упитник УАQ: навике у исхрани

Молимо Вас да заокружите број поред одговора, који најбоље описује Ваше навике у исхрани током претходних 6 месеци.

1. Зелено лиснато поврће
(спанаћ, зелену салату, блитву, руколу,...)

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

5. Пасуљ, боранија, сочиво

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

2. Броколи, карфиол, купус

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

6. Цитруси(поморанце, лимун, грејфрут,...)

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

3. Шаргарепу

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

7. Друго свеже воће(јабукe, крушке, грожђе,...)

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

4. Друго поврће (парадајз, грашак, кукуруз,...)

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

8. Пуномасне млечне производе
(млеко, сир, путер,...)

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

9. Ниско-масне млечне производе
(обрано млеко, јогурт, млади сир,...)

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

14. Рибу и морске плодове

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

10. Јаја

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

15. Маргарин за мазање

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

11. Јагњеће, говеђе, свињско месо

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

16. Производе од белог брашна
(бели хлеб, бели пиринач,...)

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

12. Месне прерађевине
(кобасице, саламе, паштете,...)

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

17. Интегрални хлеб и житарице
(овас, јечам, црни пиринач,...)

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

13. Пилетину, ћуретину

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

18. Колаче
(мафине, крофне, торте, пецива,...)

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

19. Газиране напитке
(кола,сода напитке, заслађени чај,...)

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

20. Пржену храну

- 1-мање од једном недељно
- 2-једном недељно
- 3-два до четири пута недељно
- 4-скоро сваког дана
- 5-два или више пута дневно

**Колико желите да промените начин
Ваше исхране?** (1-уопште не желим, 5-
желим више од било чега)

1 2 3 4 5

**Колико верујете да сте у стању да то
учините?** (1-уопште не желим, 5-желим
више од било чега)

1 2 3 4 5

Прилог 6.

Упитник IPAQ: за физичку активност

1. Током последњих 7 дана, колико сте дана обављали изразито напорне физичке активности као што су на пример дизање тешких предмета, аеробик или брза вожња бицикла?
1-нисам обављао изразито напорне физичке активности 2-_____ дана у недељи
2. У данима када сте обављали изразито напорне физичке активности, колико сте их времена уобичајено спроводили?
1-не знам/нисам сигуран 2-_____ минута у дану 3-_____ сати у дану
3. Током последњих 7 дана, колико дана сте дана обављали умерене физичке активности попут на пример ношења лаког терета, редовне вожње бицикла или играње тениса?
Молимо немојте укључити ходање.
1- нисам обављао умерену физичку активност 2-_____ дана у недељи
4. У данима када сте обављали умереним физичким активностима, колико сте их времена уобичајено спроводили?
1-не знам/нисам сигуран 2-_____ минута у дану 3-_____ сати у дану
5. Током последњих 7 дана, колико сте дана ходали у трајању од најмање 10 минута без прекида?
1- нисам толико дуго ходао 2-_____ дана у недељи
6. У данима када сте дуго ходали, колико сте времена уобичајено провели ходајући?
1-не знам/нисам сигуран 2-_____ минута у дану 3-_____ сати у дану
7. Уназад 7 дана, колико сте времена уобичајено провели седећи једног радног дана?
1-не знам/нисам сигуран 2-_____ минута у дану 3-_____ сати у дану.

Прилог 7.

Упитник BRFSS Модул 1 Преддијабетес

1. Да ли сте имали тест на висок шећер у крви или дијабетес у последње три године?
1-не 2-не знам/нисам сигуран 3-да 4-без одговора
2. Да ли вам је икада лекар или други здравствени радник рекао да имате преддијабетес или гранични дијабетес?
1-не 2-не знам/нисам сигуран 3-да 4-без одговора

Упитник BRFSS Модул 4 Конзумирање цигарета, алкохола и психоактивних супстанци

1. Да ли сте конзумирали најмање 100 цигарета током целог живота?
1-не 2-не знам/нисам сигуран 3-да 4-без одговора
2. Да ли сада пушите цигарете сваки дан, неколико дана или уопште не пушите?
1-не 2-ретко 3-често 4-редовно 5-без одговора
3. Током протеклих 12 месеци, да ли сте престали да пушите један дан или дуже јер сте покушавали да престанете да пушите?
1-не 2-ретко 3-често 4-да 5-без одговора
4. Колико је прошло од када сте последњи пут попушили цигарету, чак и један или два пута?
1-више од 1 месец 2-више од 6 месеци 3-више од 1 године 5-без одговора
5. Током протеклих 30 дана, колико дана у недељи или месечно сте пили бар једно алкохолно пиће као што је пиво, вино или друго алкохолно пиће?
1-30 дана 2-15 дана 3-5 дана 4. ниједан дан 5-без одговора
6. У протеклих 30 дана, у дане када сте пили, колико сте пића у просеку попили?
1-0 литара 2-10 литара 3-50 литара 4. више од 50 литара 5-без одговора
7. Узимајући у обзир све врсте алкохолних пића, колико пута сте у последњих 30 дана попили једно или више врста пића у једној прилици?
1-0 врста 2-2 врсте 3-3 врсте 4. више од 3 врсте 5-без одговора
8. У протеклих 30 дана, који је највећи број пића који сте пили у било којој прилици?
1-0 2-10 3-50 4. више од 50 5-без одговора

9. У протеклих 30 дана, колико дана сте конзумирали неке од лаких дрога?

1-30 дана 2-15 дана 3-5 дана 4. ниједан дан 5-без одговора

10. У протеклих 30 дана, колико дана сте конзумирали неке од тешких дрога?

1-30 дана 2-15 дана 3-5 дана 4. ниједан дан 5-без одговора

Прилог 8.

Упитник ФНЦ: наследне болести од ужих и ширих чланова породице

1. Да ли у Вашој породици постоје особе које имају проблема са злоупотребом алкохола или дрога?
1-мајка/отац 2-брат/сестра 3-бака/дека 4-нико у породици 5-без одговора
2. Да ли у Вашој породици постоје особе које имају проблема са алергијама?
1-мајка/отац 2-брат/сестра 3-бака/дека 4-нико у породици 5-без одговора
3. Да ли у Вашој породици постоје особе које имају проблема са дијабетесом тип 1?
1-мајка/отац 2-брат/сестра 3-бака/дека 4-нико у породици 5-без одговора
4. Да ли у Вашој породици постоје особе које имају проблема са дијабетесом тип 2?
1-мајка/отац 2-брат/сестра 3-бака/дека 4-нико у породици 5-без одговора
5. Да ли у Вашој породици постоје особе које имају проблема са повишеним крвним притиском и другим срчаним обољењима?
1-мајка/отац 2-брат/сестра 3-бака/дека 4-нико у породици 5-без одговора
6. Да ли у Вашој породици постоје особе које имају проблема са повишеним холестеролом или проблема са гојазношћу?
1-мајка/отац 2-брат/сестра 3-бака/дека 4-нико у породици 5-без одговора
7. Да ли у Вашој породици постоје особе које имају проблема са ендокринолошким болестима, болести бубрега и слично?
1-мајка/отац 2-брат/сестра 3-бака/дека 4-нико у породици 5-без одговора
8. Да ли у Вашој породици постоје особе које имају проблема са цанцером?
1-мајка/отац 2-брат/сестра 3-бака/дека 4-нико у породици 5-без одговора
9. Да ли у Вашој породици постоје особе које имају менталних проблема?
1-мајка/отац 2-брат/сестра 3-бака/дека 4-нико у породици 5-без одговора
10. Да ли у Вашој породици постоје особе које конзумирају цигарете?
1-мајка/отац 2-брат/сестра 3-бака/дека 4-нико у породици 5-без одговора

Прилог 9.

Упитник SF-36 процена сопственог здравља и квалитета живота

1. Уопштено, како би сте проценили Ваше здравље?
1-лоше 2-задовољавајуће 3-добро 4-врло добро 5-одлично
2. У односу на претходну годину, како би сте оценили своје здравље?
1-пуно лошије него пре 2-мало лошије него пре 3-исто 4-мало боље него пре 5-пуно боље него пре
3. Да ли Вас тренутно здравље ограничава у обављању следећих активности ка што су:
бављење спортом трчање, пењање, ходање, шетање, купање и слично?
1-да, пуно 2-мало 3-не, нимало
4. Да ли сте у протеклих месец дана у свом раду или другим редовним активностима имали неки од следећих проблема због свог здравља: скратили сте време обављања активности, нисте могли обавити све предвиђене послове и задатке или сте имали потешкоћа при обављању истих?
1-да 2-делимично 3-не
5. Да ли сте у протеклих месец дана у свом раду или другим редовним активностима имали неки од следећих проблема због свог емоционалног здравља: скратили сте време обављања активности, нисте могли обавити све предвиђене послове и задатке или сте имали потешкоћа при обављању истих?
1-да 2-делимично 3-не
6. У којој мери су у протеклих месец дана Ваши физички и емоционални проблеми утицали на Ваше уобичајене друштвене активности са породицом, пријатељима и другим особама?
1-не, уопште 2-у мањој мери 3-умерено 4-прилично 5-изразито
7. Какве сте телесне болове имали у протеклих месец дана?
1-никакве 2-врло благе 3-умерене 4-тешке 5-врло тешке
8. У којој мери су Вас ти болови у протеклих месец дана ометали у Вашем уобичајеном раду?
1-уопште не 2-мало 3-умерено 4-прилично 5-изразито
9. Како сте се осећали у протеклих месец дана?

| | | | | | |
|----------------------|----------|---------|-------------|--------------|----------|
| 9.1 пуни живота: | 1-никада | 2-ретко | 3-повремено | 4-скоро увек | 5-стално |
| 9.2 нервозно: | 1-никада | 2-ретко | 3-повремено | 4-скоро увек | 5-стално |
| 9.3 пуни живота: | 1-никада | 2-ретко | 3-повремено | 4-скоро увек | 5-стално |
| 9.4 мирно, спокојно: | 1-никада | 2-ретко | 3-повремено | 4-скоро увек | 5-стално |
| 9.5 пуни енергије: | 1-никада | 2-ретко | 3-повремено | 4-скоро увек | 5-стално |
| 9.6 тужни: | 1-никада | 2-ретко | 3-повремено | 4-скоро увек | 5-стално |
| 9.7 исцрпљени: | 1-никада | 2-ретко | 3-повремено | 4-скоро увек | 5-стално |
| 9.8 врло срећни: | 1-никада | 2-ретко | 3-повремено | 4-скоро увек | 5-стално |
| 9.9 уморни: | 1-никада | 2-ретко | 3-повремено | 4-скоро увек | 5-стално |

10. Шта сматрате тачним или нетачним у Вашем случају?

10.1 Чини ми се да се разболим лакше него друге особе?

1-нетачно 2-ретко 3-повремено 4-скоро увек 5-тачно

10.2 Здрав сам као и било која друга особа?

1-нетачно 2-ретко 3-повремено 4-скоро увек 5-тачно

10.3 Мислим да ће ми се здравље погоршати?

1-нетачно 2-ретко 3-повремено 4-скоро увек 5-тачно

10.4 Здравље ми је одлично?

1-нетачно 2-ретко 3-повремено 4-скоро увек 5-тачно

Биографија и библиографија аутора

Игор Лукић, рођен 31.07.1987. године у Ваљеву. “Прву основну” школу је завршио 2002. године. Средњу медицинску школу “Др Миша Пантић” у Ваљеву је завршио 2006. године, смер: медицинска сестра-техничар.

Студије Здравствене неге уписао на Медицинском факултету у Новом Саду 2006.године и исте завршио одбраном дипломског рада у октобру 2010.године.

Мастер студије Здравствене неге је уписао 2012.године и завршио их у року, по прописаном плану и програму, са средњом оценом: 7,64.

Докторске студије Медицинског факултета уписао 2017. године, смер: Превентивна медицина.

Објављени радови:

1. **Lukic I**, Savic N, Simic M, Rankovic N, Rankovic D, Lazic L. Risk Assessment and Determination of Factors That Cause the Development of Hyperinsulinemia in School-Age Adolescents. *Medicina (Kaunas)*. 2021;58(1):9. (**M22**)
2. **Lukić I**, Ranković N, Savić N, Ranković D, Popov Ž, Vujić A, Folić N. A Novel Approach of Determining the Risks for the Development of Hyperinsulinemia in the Children and Adolescent Population Using Radial Basis Function and Support Vector Machine Learning Algorithm. *Healthcare (Basel)*. 2022 May 17;10(5):921. (**M22**)
3. Rankovic N, Rankovic D, **Lukic I**. Innovation in Hyperinsulinemia Diagnostics with ANN-L(atin square) Models. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):798. (**M21a**)

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

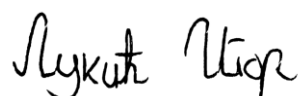
„Анализа фактора ризика за настанк хиперинсулинемије код адолесцената“

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Београду, 25.10.2023. године,



потпис аутора

Образац 2

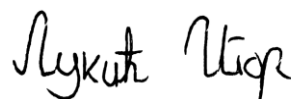
**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

„Анализа фактора ризика за настанк хиперинсулинемије код адолесцената“

истоветне.

У Београду, 25.10.2023. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Игор Лукић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Анализа фактора ризика за настанк хиперинсулинемије код адолесцената“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

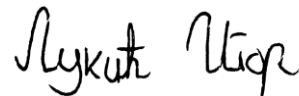
не дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- ⑥ Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Београду, 25.10.2023. године,



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: [http://creativecommons.org/rs/](http://creativecommons.org.rs/)