

# Efekt liječenja metforminom na odrednice metaboličkog sindroma u djece

---

**Gregov, Manuela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:268688>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-10**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Manuela Gregov**

**EFEKT LIJEČENJA METFORMINOM NA ODREDNICE METABOLIČKOG  
SINDROMA U DJECE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2014/2015**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Ivana Unić Šabašov**

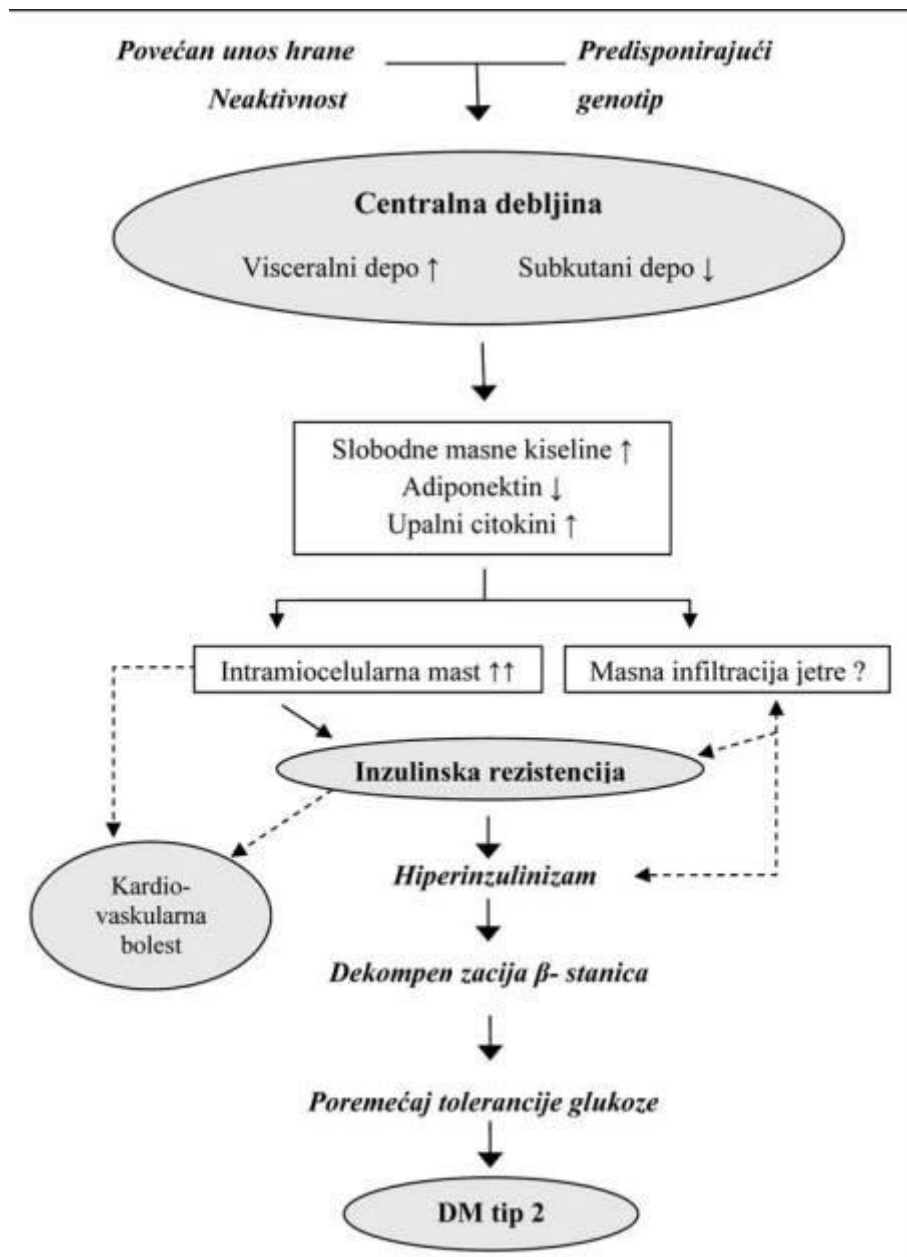
**U Splitu, srpanj 2015**

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
1.1. Kriteriji za postavljanje dijagnoze .....	3
1.1.1. Definicija prema SZO .....	3
1.1.2. Definicija prema ATPIII .....	3
1.1.3. Definicija prema AACE.....	4
1.2. Kriteriji dijagnoze MS u pedijatriji .....	5
1.3. Epidemiologija.....	6
1.4. Odrednice MS.....	7
1.4.1. Pretilost .....	7
1.4.2. Poremećena tolerancija glukoze.....	8
1.4.3. Arterijska hipertenzija.....	9
1.4.4. Dislipidemija.....	10
1.5. Metformin.....	11
1.5.1. Metformin i metabolički sindrom .....	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	13
3. MATERIJALI I METODE .....	15
4. REZULTATI.....	17
5. RASPRAVA.....	26
6. ZAKLJUČCI .....	31
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	33
8. SAŽETAK.....	38
9. SUMMARY .....	40
10. ŽIVOTOPIS .....	42

## **1. UVOD**

Metabolički sindrom (MS) predstavlja skup metaboličkih poremećaja koji povećavaju kardiovaskularni rizik oboljelih. Definicija MS nije jednoznačno usuglašena. Većina autora se slaže da su osnovne odrednice MS centralni tip pretilosti, inzulinska rezistencija (IR), poremećena tolerancija glukoze, arterijska hipertenzija i dislipidemija. Navedene odrednice MS ne moraju biti sve nužno prisutne da bi se postavila dijagnoza MS. Centralni tip pretilosti čini se ishodište poremećaja i na to se nadovezuju sve ostale odrednice, prvenstveno IR koja čini podlogu za razvoj arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 (ŠBT2) (6,7).



Slika 1. Mehanizam poremećaja vezanih uz inzulinsku rezistenciju (7)

## **1.1. Kriteriji za postavljanje dijagnoze**

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), Program nacionalne edukacije o kolesterolu (National Cholesterol Education Programs - NCEP) sa svojim Panelom liječenja odraslih III (Adult Treatment Panel III - ATP III) i Američko udruženje kliničkih endokrinologa (American Association of Clinical Endocrinologists - AACE) predstavljaju autoritete u određivanju kriterija za dijagnozu MS te daju definicije koje se međusobno razlikuju u određenim parametrima.

### **1.1.1. Definicija prema SZO**

SZO daje prvu definiciju MS 1998. godine (4). Temeljni poremećaji, prema ovoj definiciji, su poremećena tolerancija glukoze, inzulinska rezistencija i nastanak šećerne bolesti. Uz ovo, prema SZO, nužno je prisustvo još barem dvije od slijedećih odrednica:

Arterijska hipertenzija (tlak iznad 140/90 mmHg za odrasle)

Dislipidemija – trigliceridi  $\geq 1.7$  mmol/l, HDL kolesterol (lipoprotein visoke gustoće)  $\leq 0.9$  mmol/l

Centralni tip pretilosti – omjer struka i bokova: za muškarce  $> 0.9$ , za žene  $> 0.85$  i/ili Indeks tjelesne mase (ITM)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>

Mikroalbuminurija ( $> 20$   $\mu$ g/min)

Uz to se opisuju i dodatne komponente sindroma kao što su hiperuricemija, poremećaji koagulacije ili povišen inhibitor plazminogen aktivatora 1 (PAI-1).

### **1.1.2. Definicija prema ATP III**

Dijagnoza MS može se postaviti ako su zadovoljena tri od pet kriterija (3):

Abdominalna pretilost – opseg struka za muškarce  $> 102$  cm i za žene  $> 88$  cm

Trigliceridi:  $\geq 1.7$  mmol/l

HDL (za muškarce)  $< 1.04$  mmol/l, HDL (za žene)  $< 1.30$  mmol/l

Krvni tlak:  $\geq 130/85$  mmHg

Glukoza u plazmi (GUP) natašte:  $\geq 6.1$  mmol/l

Navedenim kriterijima se u novije vrijeme pridodaju parametri kojima se mjeri proinflammatorno stanje, klinički prepoznatljivo po povišenom C reaktivnom proteinu (CRP), a uzrokovano proinflammatornim citokinima (IL-6, IL-12, IL-17, IL-18) čije je podrijetlo u masnom tkivu, te protrombotsko stanje karakterizirano povišenim vrijednostima fibrinogena i PAI-1.

### **1.1.3. Definicija prema AACE**

AACE je postavilo kriterije za dijagnozu tzv. Sindroma inzulinske rezistencije (3). Osnova tog poremećaja je poremećena tolerancije glukoze, međutim uz pojavu šećerne bolesti tipa 2 više se ne može govoriti o navedenom sindromu. Broj kriterija potrebnih za postavljanje dijagnoze nije strogo definiran, već je ostavljen kliničkoj procjeni.

Pretilost           ITM  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$

Trigliceridi        $\geq 1.7 \text{ mmol/l}$

HDL               za muškarce  $< 1.04 \text{ mmol/l}$ , za žene  $< 1.30 \text{ mmol/l}$

Arterijski tlak    $\geq 130/85 \text{ mmHg}$

GUP  $> 7.8 \text{ mmol/l}$  u 120. minuti testa oralne tolerancije glukoze (OGTT)

GUP natašte 6.1-6.9 mmol/l

Ostali rizični faktori (obiteljska anamneza ŠBT2, hipertenzije ili kardiovaskularnih oboljenja, sindrom policističnih ovarija, sjedilački način života, starija životna dob, rizici vezani uz etničku pripadnost).

## 1.2. Kriteriji dijagnoze MS u pedijatriji

Pored, ne dokraja objedinjenih kriterija za dijagnozu MS kod odraslih, javila se potreba za definiranjem MS u pedijatrijskoj populaciji. Internacionalna Diabetes Federacija (International Diabetes Federation - IDF) je 2007. god. usuglasila elemente metaboličkih poremećaja i vrijednosti mjerenih parametara koje ukazuju na postojanje MS u djece (6). Pedijatrijska populacija podijeljena je tako u tri skupine pri čemu prvu skupinu čine djeca između šest i 10 godina, kod kojih se ne može postaviti dijagnoza MS zbog nepostojanja dogovorenih kriterija, ali i u ovoj skupini svakako treba ukazati na potencijalne rizike te na vrlo veliku vjerojatnost zadržavanja prekomjerne tjelesne mase i u kasnijoj dobi (19). Drugu skupinu čine djeca između 10 i 16 godina kod kojih je osnovni kriterij za dijagnozu MS postojanje centralne pretilosti, te prisustvo još barem dvije odrednice sindroma. Za skupinu iznad 16 godina primjenjuju se kriteriji koji vrijede i za odraslu populaciju.

Tablica 1. IDF kriteriji dijagnoze MS u djece (6)

<i>IDF definicija rizične grupe i MS u djece i adolescenata</i>					
Dob (godine)	Tjelesna masa (ili opseg struka)	Trigliceridi	HDL- kolesterol	Krvni tlak	GUP (mmol/l) ili poznata ŠBT2
6 do - 10	≥90%	Ne može se postaviti dijagnoza metaboličkog sindroma, potrebno je daljnje praćenje ako postoji pozitivna obiteljska anamneza na metabolički sindrom, ŠBT2, dislipidemiju, kardiovaskularne bolesti (KVB), hipertenziju ili pretilost			
10 do- 16	≥90% ili donja granica za odrasle ako je niža	≥1.7 mmol/l	<1.03 mmol/l	Sistolički tlak ≥130 mmHg ili dijastolički tlak ≥85 mmHg	≥5.6 mmol/l ili ŠBT2, (ako je GUP ≥5,6 preporuča se OGTT)
>16	Koriste se IDF kriteriji za odrasle				

Kako se i dalje se različito definiraju granične vrijednosti, to stvara poteškoće u praćenju epidemioloških podataka pa brojni autori upozoravaju na potrebu uniformiranja kriterija (2).



### 1.3. Epidemiologija

Prema podacima SZO koji su zadnji put izmijenjeni u siječnju 2015. uočljivo je drastično povećanje broja osoba s prekomjernom tjelesnom masom. Više od 1.9 milijardi ljudi iznad 18 godina je prekomjerno uhranjeno, što znači ITM iznad  $25 \text{ kg/m}^2$ , a od toga je 600 milijuna pretilih, s ITM iznad  $30 \text{ kg/m}^2$ . Prevedeno u postotke, 39% svjetske populacije je prekomjerno uhranjeno, a 13% pretilo. Ovi podaci ukazuju na to da se broj pretilih uvećao za dva puta od 1980. Što se tiče djece, postoji podatak da je u 2013. god. 42 milijuna djece mlađe od 5 godina bilo prekomjerno uhranjeno ili pretilo (33). Međutim, prevalencija MS kod djece teže se može procijeniti. Istraživanje koje je provedeno na 1200 pripadnika bjelačke populacije u dobi između 6 i 14 godina pokazuje velike varijacije u prevalenciji obzirom na različite kriterije za postavljanje dijagnoze sindroma. Rezultati se kreću u rasponu od 6 do 39%, s tim da samo 2% ispitanika zadovoljava kriterije dijagnoze prema svim definicijama (30). Istraživanje na populaciji adolescenata u SAD-u, u dobi između 12 i 19 godina, pokazuje da je prevalencija MS otprilike 4% u cjelokupnom uzorku, dok u skupini pretilih prevalencija raste na 30% (31). Osim toga, dijagnoza MS postavljena prema kriterijima i graničnim vrijednostima prisutnim u različitim definicijama sindroma, pokazuje vremensku nestabilnost. To znači da tijekom praćenja pacijenata čak do 45% ispitanika prestaje zadovoljavati kriterije dijagnoze MS (32).

## 1.4. Odrednice MS

U prethodnom tekstu nabrojane su odrednice koje, ukoliko su istovremeno prisutne tri ili više, čine MS. Različitim međusobnim kombinacijama odrednica nastaju fenotipski različite kliničke slike MS. Ako se detektira neka od odrednica, poželjno je ispitati potencijalno postajanje ostalih i na taj način doći do ispravne dijagnoze. U sljedećem tekstu bit će pobliže prikazana i objašnjena svaka od odrednica.

### 1.4.1. Pretilost

Pretilost se može definirati kao kronična bolest, čije je obilježje povećano nakupljanje masti u stanicama masnog tkiva i posljedično povećanje tjelesne mase. U uvjetima pozitivne energetske bilance, dakle kada je unos hrane veći od njene potrošnje, nepotrošena se energija skladišti u masnom tkivu kao rezerva za vrijeme gladovanja. Pretilost postaje epidemija današnjeg društva, posebice zapadnog svijeta. Njezina se učestalost u populaciji drastično povećava unatrag nekoliko posljednjih desetljeća. U definiranju pretilosti koristi se omjer tjelesne mase i tjelesne visine izražene u metrima kvadratnim. Osobe s ITM između 25 i 29.9 kg/m<sup>2</sup> smatraju se prekomjerno uhranjenima, a oni s > 30 kg/m<sup>2</sup> pretilima. Još preciznijom varijantom pokazao se ITM–SDS (score standardne devijacije) ili tzv. Z-score, a granična vrijednost iznosi +2 SD. Za djecu se koristi i sustav percentilnih krivulja pa vrijedi da djeca s TM između 85. i 95. percentile (pc) za dob i spol imaju rizik za razvoj pretilosti, a djeca iznad 95. pc su pretila (11,18). Osim navedenih kriterija, korisnim se pokazalo mjerenje opsega struka te izračunavanje omjera struka i bokova. Važnost ovih mjera je u tome što pokazuju odnos visceralne i subkutane pretilosti. Visceralni ili centralni tip pretilosti, koji je karakterističniji za muškarce, pokazao se pogubnijim od subkutanog, zbog veće metaboličke aktivnosti abdominalno smještenog masnog tkiva. Subkutano masno tkivo poglavito se nakuplja u predjelu bokova i stražnjice te se takav, tzv. ženski, tip pretilosti smatra povezanim s manjim rizikom od kardiovaskularnih bolesti. Masno tkivo, kao metabolički aktivan organ, u cirkulaciju izlučuje adipokine, s tom razlikom što visceralno masno tkivo svoje produkte otpušta u sustav portalne cirkulacije, a subkutano u sistemski krvotok. Adipokini iz portalne cirkulacije imaju izravan učinak na jetru i zbog toga naglašenije metaboličko djelovanje. Centralni tip pretilosti je iz tog razloga povezan s većim rizikom za razvoj metaboličkog sindroma, koji se može razviti i uz ITM ispod 30 kg/m<sup>2</sup>, ali uz povećan opseg struka.

### 1.4.2. Poremećena tolerancija glukoze

Pojam poremećene tolerancije glukoze obuhvaća nekoliko stadija poremećaja ravnoteže u metabolizmu glukoze od kojih manifestna šećerna bolest predstavlja krajnji oblik.

Inzulinska rezistencija javlja se najranije, a označava smanjenu sposobnost tkiva da pri normalnoj koncentraciji inzulina omogući primjereno iskorištavanje glukoze, suprimira glukoneogenezu u jetri i inhibira izlučivanje lipoproteina vrlo male gustoće (7,10). Smatra se da je mehanizam kojim pretilost djeluje na razvoj IR povećanje količine slobodnih masnih kiselina i ektopično odlaganje triglicerida u ključna tkiva poput jetre i skeletnih mišića (9). Znakovi i stanja koja prate i ukazuju na IR su acanthosis nigricans, hipertenzija, dislipidemija i sindrom policističnih ovarija (11). IR rezultira kompenzatornom hiperinzulinemijom, koja vremenom dovodi do trošenja i slabije produktivnosti beta stanica gušterače (10,11). Hiperinzulinemija se detektira kao povišena vrijednost inzulina natašte, zatim u vidu skokova inzulina ili povišenom vrijednošću prosječnog inzulina u OGTT. Raspon između 5.6 i 7.1 natašte te 7.8 i 11.1 smatramo stanjem predijabetesa. Daljnjim napredovanjem poremećaja dolazi do još težeg zatajenja funkcije beta stanica i pojave vrijednosti glukoze natašte  $\geq 7.1$  te  $\geq 11.1$  nakon 120 minuta u OGTT čime se definira šećerna bolest. S obzirom da se inzulinska rezistencija može relativno lako uočiti na koži preporučuje se provođenje probira među djecom čija je tjelesna masa  $> 85$  pc (11). Stupanj IR se u kliničkoj praksi najčešće određuje pomoću HOMA metode, osmišljene 1985. godine (12). Današnji, unaprijeđeni, HOMA (Homeostasis model assessment) je računalni model koji za izračun uzima vrijednosti glukoze i inzulina natašte te u odnosu na dogovorene normalne vrijednosti procjenjuje IR i deficit funkcije beta stanica(15).

Način izračunavanja HOMA indeksa (13):

- $HOMA - IR = (FPI \times FPG) / 22.5$

FPI – razina inzulina natašte

FPG – razina GUP natašte

- $HOMA-IR - \%B = (20 \times FPI) / (FPG - 3.5)$
- $\%B = HOMA-IR - (20 \times FPI) / (FPG - 3.5)$

$\%B = \%$  funkcionalnih beta-stanica gušterače

HOMA-IR predstavlja originalni matematički HOMA model, HOMA-%B je mjera aktivnosti beta stanica, a postoji još i HOMA-S% koji predstavlja stupanj osjetljivosti na inzulin. Gore navedena konstanta od 22.5 uzeta je kako bi se dobila referentna vrijednost od 1.0 za zdrave mlade osobe (9,14). Rastom IR nalazimo odgovarajući porast vrijednosti HOMA indeksa. Granična vrijednost HOMA indeksa za djecu i adolescente prema nekim autorima iznosi 4 (34), dok drugi koriste granicu od 2.5 pri kojoj postižu detekciju MS s osjetljivosti od 60% i specifičnosti od 70% (35).

Osim ove najkorištenije metode, koriste se i neke druge metode. Clamp tehnika smatra se referentnom tehnikom za određivanje osjetljivosti na inzulin. Ona izravno mjeri metabolički učinak inzulina u točno određenim uvjetima euglikemije ili hiperglikemije. Nedostaci ove tehnike su njezina kompliciranost i dugotrajnost izvođenja testa. Postoje još i FSIVGT (engl. Frequently sampled intravenous glucose tolerance test) i CIGMA metoda (engl. Continuous infusion of glucose with model assessment) (13).

### **1.4.3. Arterijska hipertenzija**

U dječjoj populaciji se dijagnoza arterijske hipertenzije postavlja prema vrijednostima percentilnih krivulja za odgovarajuću dob, a mjerenja se moraju provesti u više navrata. Vrijednosti ispod 90. pc smatraju se urednima, između 90. i 95. predstadijem hipertenzije, a sve iznad 95. pc arterijskom hipertenzijom.

Hipertenzija se u sklopu MS razvija kroz više mehanizama. Visceralno masno tkivo pojačava aktivnost renin-angiotenzinskog sustava putem povećane produkcije angiotenzinogena.

Hiperinzulinemija, kao posljedica inzulinske rezistencije, dovodi do povećane apsorpcije natrija u bubrežima te do povišenja aktivnosti simpatičkog živčanog sustava. Aterosklerotske promjene, čijem nastanku pogoduje i često prisutna dislipidemija, nalaze se i u mlađoj životnoj dobi te također utječu na razvoj hipertenzije povećanjem rigidnosti krvnih žila.

Važnost utjecaja hipertenzije na kardiovaskularni rizik pokazana je brojnim studijama, a kao primjer možemo navesti onu u kojoj su McCarron i suradnici i utvrdili da se sa svakim povišenjem sistoličkog tlaka za 20 mmHg i dijastoličkog za 10 mmHg kardiovaskularni rizik udvostručuje (29).

#### **1.4.4. Dislipidemija**

Promjene u sastavu lipida koje se javljaju u sklopu metaboličkog sindroma imaju svoje osobitosti. Naglasak je na povišenju razine triglicerida, koji čini jednu, te na sniženju razine HDL kolesterola, koji čini drugu odrednicu sindroma. Što se tiče LDL kolesterola u sklopu ovog sindroma, uglavnom ne nalazimo njegove kvantitativne promjene, već češće kvalitativne. To znači da LDL kolesterol može vršiti svoj pogubni utjecaj povećanom koncentracijom ili češće povećanjem aterogene sposobnosti. Dislipidemija nastaje kao rezultat genetske sklonosti, nezdravog životnog stila ili kombinacijom navedenih čimbenika (29).

## **1.5. Metformin**

Metformin je najšire propisivan oralni antidijabetik današnjice, a u upotrebi je gotovo cijelo stoljeće (20). Pripada skupini bigvanida, a njegov cjelokupni mehanizam djelovanja još nije u potpunosti razjašnjen. Glavni način djelovanja je smanjivanje stvaranja glukoze u jetri koji je neovisan o funkciji beta stanica gušterače. Ostali metabolički učinci metformina su usporavanje apsorpcije glukoze iz probavnog trakta uz povećanu pretvorbu glukoze u laktate u enterocitima, izravna stimulacija glikolize u tkivima, povećano odstranjivanje glukoze iz krvi i smanjenje razine glukagona u plazmi. Metformin se ne metabolizira, već se eliminira isključivo putem bubrega i to u aktivnom obliku. Važne koristi primjene metformina su to što štedi inzulin, ne povećava tjelesnu masu niti potiče nastanak hipoglikemije te se stoga može smatrati euglikemičnim, a ne hipoglikemičnim lijekom. Upravo zbog ovih prednosti, kao i zbog smanjenja učestalosti akutnih (hipoglikemija) i kroničnih posljedica dijabetesa na organizam, metformin se posebno preporučuje skupini pretilih pacijenata kod kojih, u odnosu na terapiju inzulinom i sulfonilurejom, dodatno smanjuje kardiovaskularne rizike (21,23). Klinička primjena provodi se u rasponu doza od 250 mg do maksimalnih 2.0 g na dan. Farmakoterapija započinje s jednom večernjom dozom tijekom dva tjedna, na što se nadograđuju dodatne dnevne doze ukoliko postoji potreba. Što se tiče nuspojava, najčešće neželjene posljedice primjene metformina su mučnina, povraćanje, abdominalna nelagoda i proljev, s područja gastrointestinalnog trakta, a od ostalih tu su smanjena apsorpcija vitamina B12 i laktacidoza kao najteža nuspojava. Kontraindikacije za primjenu su bubrežne bolesti, alkoholizam i bolesti jetre (22).

### **1.5.1. Metformin i metabolički sindrom**

Zahvaljujući prethodno navedenim dobrobitima terapije metforminom na metabolizam te zbog rastuće incidencije pretilosti i metaboličkog sindroma među djecom, brojne studije pokušavaju kvantificirati učinke ove terapije u navedenim indikacijama. Pokazano je da kratkotrajna primjena metformina od 6 do 12 mjeseci ima umjereno djelovanje na smanjenje ITM (1.1-2.7) u odnosu na placebo ili samu promjenu životnih navika kod ekstremno pretila djece. Uz to je dokazano i prateće poboljšanje inzulinske osjetljivosti natašte (24). Sljedeća studija također potvrđuje statistički značajno, ali ipak skromno, djelovanje metformina na ITM pri kratkoročnoj upotrebi. Pored toga pokazano je da su na terapiji metforminom u odnosu na placebo dvostruko češće gastrointestinalne nuspojave, međutim nisu bile takvog intenziteta koji bi zahtijevao prekid terapije (25). Osim utjecaja na smanjenje tjelesne mase i abdominalne debljine, nije pokazan doprinos metformina režimu dijete i tjelesne aktivnosti na

smanjenje markera upale, tromboze niti serumskih masnoća kod pretilih djece s normalnom tolerancijom glukoze (26). Bez obzira na ne tako impresivne rezultate do sada provedenih studija, priključivanjem metformina svakako nužnoj promjeni životnih navika, kod odabranih pacijenata, moguće je zaustaviti napredovanje inzulinske rezistencije i daljnje dobivanje na težini te tako prevenirati nastanak *circulus viciosus*-a u odrasloj životnoj dobi koji neminovno vodi nastanku šećerne bolesti tipa 2 (27).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**



1. Utvrditi postoji li povezanost između uzimanja metformina i smanjenja ITM.
2. Utvrditi utjecaj metformina na metabolizam glukoze prikazan vrijednostima glukoze natašte i nakon 120 minuta u OGTT.
3. Utvrditi učinak metformina na razine inzulina mjerene natašte i nakon 120 minuta u OGTT.
4. Utvrditi učinak metformina na razine HOMA-IR indeksa.
5. Utvrditi postoji li povezanost između primjene terapije metforminom i promjene razina triglicerida.
6. Utvrditi postoji li povezanost između primjene terapije metforminom i promjene razina HDL kolesterola.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Istraživanje je provedeno na uzorku od 41 ispitanika koji su liječeni na Klinici za dječje bolesti KBC-a u Splitu u razdoblju od 2011. godine do veljače 2015. godine.

Kriteriji uključenja u istraživanje bili su korištenje metformina kao terapije i prisutnost dvije ili više odrednica MS kod pacijenata.

Istraživanje se provodi retrospektivnom analizom iz medicinske dokumentacije pismohrane Klinike za dječje bolesti KBC-a Split.

Podaci o pacijentima prikupljeni su od datuma uključenja terapije pa do trenutka ukidanja iste ili do posljednjeg pregleda napravljenog do veljače 2015. godine.

Prikupljeni podaci za svakog pacijenta uključivali su: datum i godinu rođenja, spol, tjelesnu visinu, tjelesnu masu, ITM, ITM-SDS, vrijednost triglicerida, vrijednost HDL kolesterola, bazalnu vrijednost glukoze, bazalnu vrijednost inzulina, vrijednosti inzulina i glukoze za vrijeme OGTT u vremenu 0, 30, 60, 90 i 120 minuta, HOMA-IR, vrijednost sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka.

Definirane su slijedeće granične vrijednosti: ITM-SDS  $> 2$ , trigliceridi  $\geq 1.7$  mmol/l, HDL  $\leq 1.03$  mmol/l, GUP natašte  $\geq 5.6$  mmol/l, GUP u 120-toj minuti u OGTT  $\geq 7.8$  mmol/l, inzulini natašte  $\geq 20$  mIU/l, prosječni inzulini tijekom OGTT  $\geq 80$  mIU/l, HOMA-IR  $\geq 4$ , prema Mallerio et al.

Na početku kriterije uključenja u istraživanje je zadovoljilo 83 pacijenta, međutim njih 34 se pokazalo neodgovarajućima. Od toga je jedan pacijent odustao od korištenja metformina nakon 3 mjeseca i to zbog probavnih smetnji, a preostala 33 pacijenta isključena su zbog nedovoljne količine podataka za obradu. Dodatnih 8 isključeno je pri statističkoj obradi prikupljenih podataka. Uzorak ispitanika za svaki od obrađenih parametara nije jednak, stoga je posebno pribilježeno o kolikom se broju pacijenata radi.

Dobiveni podaci prikazani su u tabličnom i grafičkom obliku. Za statističku analizu korišten je računalni program MedCalc za Windows verzija 11.5.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija). Kvantitativne varijable prikazane su kao srednja vrijednost i standardna devijacija, a kvalitativne varijable kao broj i udio u skupini. Za statističku analizu kvantitativnih varijabli korišten je t-test za zavisne uzorke, a za analizu kvalitativnih varijabli korišten je hi-kvadrat test. Za granicu statističke značajnosti postavljen je  $p < 0.05$ .

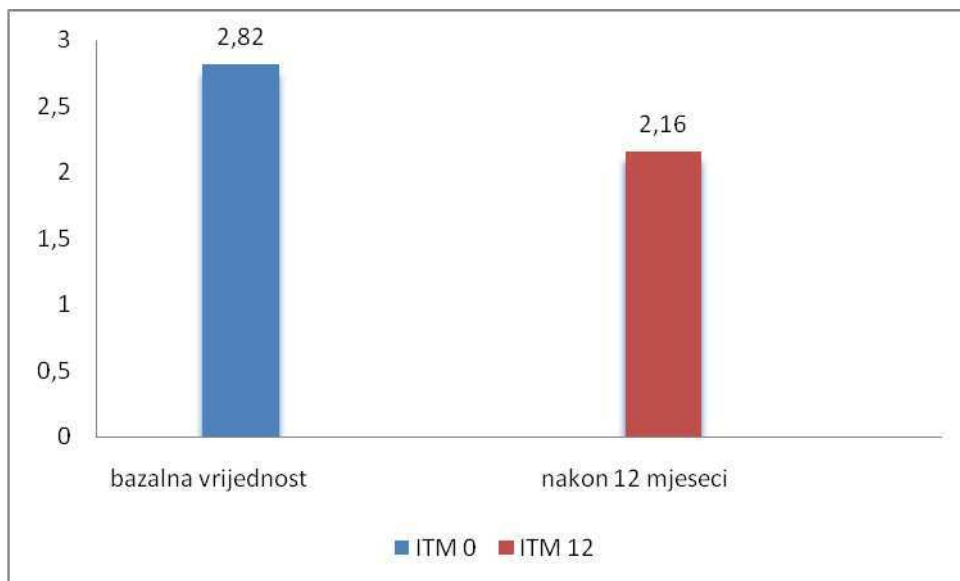
#### **4. RESULTATI**

U istraživanje je uključen 41 pacijent. Dječaka je bilo 22 (54%), a djevojčica 19 (46%). Prosječna dob pacijenata iznosila je 13 godina, s tim da je najmlađi imao 7.11, a najstariji 16.8 godina. Prosječna tjelesna visina iznosila je 166.34 cm, od toga je najniži pacijent bio visok 133 cm, a najviši 189.6 cm. Prosječna tjelesna masa bila je 82.52 kg, s rasponom od 48 kg do 132 kg. Prosječni ITM bio je 29.53 kg/m<sup>2</sup>, s rasponom od 22.41 kg/m<sup>2</sup> do 37.7 kg/m<sup>2</sup> te ITM-SDS koji je iznosio prosječno 2.8, s rasponom od 1.32 do 3.99.

Tablica 2. Opće karakteristike ispitanika

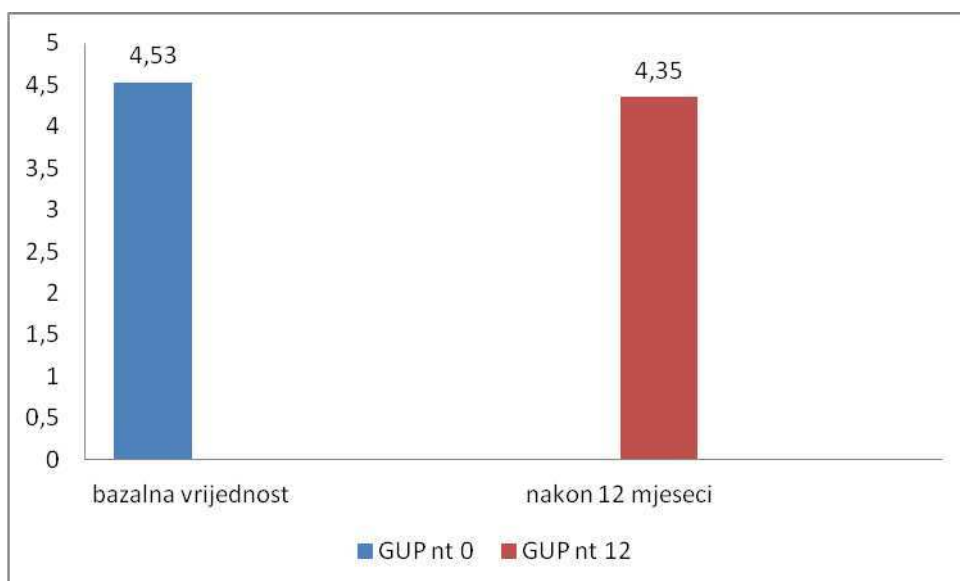
Parametar	Srednja vrijednost ± SD
Dob (godine)	13 ± 2.63
Spol – N (%)	
Muški	22 (54)
Ženski	19 (46)
Tjelesna visina (cm)	166.34 ± 12.94
Tjelesna masa (kg)	82.52 ± 17.43
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	29.53 ± 3.65
ITM-SDS	2.8 ± 0.58

Primjenom metformina postignute su statistički značajne promjene vrijednosti ITM-SDS, razina glukoze natašte i nakon 120 minuta u OGTT, razina inzulina natašte i nakon 120 minuta u OGTT, razina HOMA-IR indeksa i razina triglicerida. Promjena razine HDL kolesterola nakon primjene metformina nije bila statistički značajna.



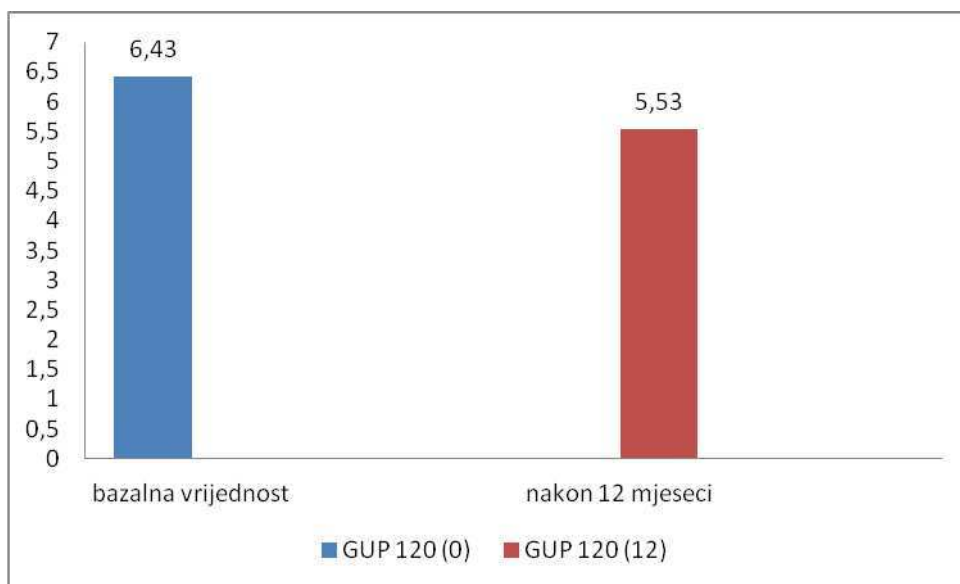
Slika 2. Grafički prikaz prosječnih Z- score ITM vrijednosti prije početka terapije metforminom i nakon 12 mjeseci liječenja

Na slici 2 grafički je prikazana promjena vrijednosti ITM-SDS kod ispitanika, a koja je zabilježena prije početka korištenja metformina i nakon 12 mjeseci primjene terapije. Uzorak koji je obrađen obuhvaća 37 ispitanika čije su vrijednosti ITM-SDS bile iznad 2, što odgovara postavljenoj granici pretilosti u ovom istraživanju. Prosječna bazalna vrijednost ITM-SDS iznosila je  $2.82 \pm 0.58$ . Vrijednost ITM-SDS nakon 12 mjeseci korištenja metformina u prosjeku je iznosila  $2.16 \pm 0.91$ . Pad vrijednosti ITM-SDS je statistički značajan,  $p < 0.001$ .



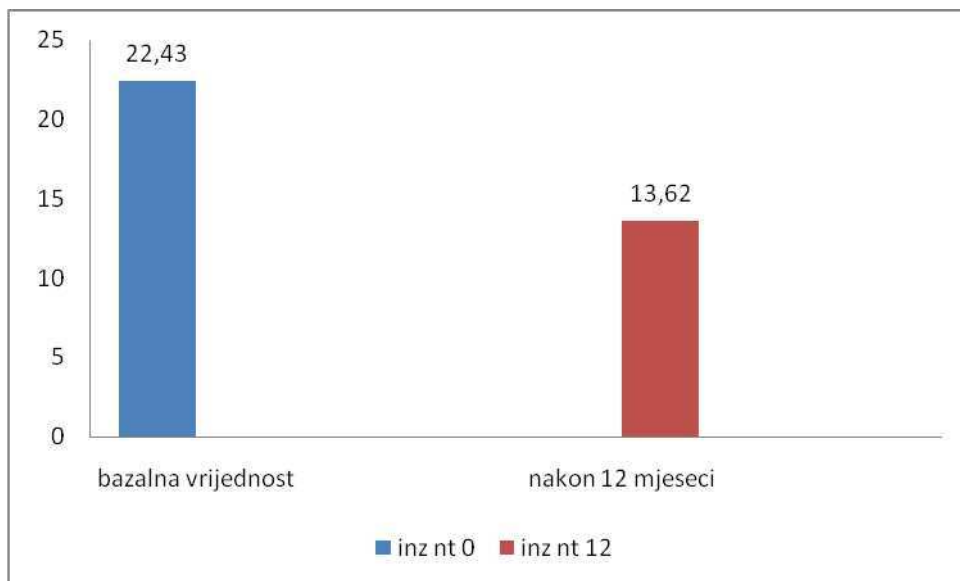
Slika 3. Grafički prikaz prosječnih razina glukoze natašte prije početka terapije i nakon 12 mjeseci liječenja metforminom

Slika 3 grafički prikazuje prosječne vrijednosti glukoze natašte kod ispitanika prije i nakon 12 mjeseci korištenja metformina. U ovom uzorku od 27 ispitanika, bazalna vrijednost glukoze natašte prosječno je iznosila  $4.53 \pm 0.51$  mmol/l, a nakon 12 mjeseci primjene terapije  $4.35 \pm 0.47$  mmol/l. Smanjenje razine glukoze natašte nakon 12 mjeseci uzimanja metformina je statistički značajno  $p=0.04$ .



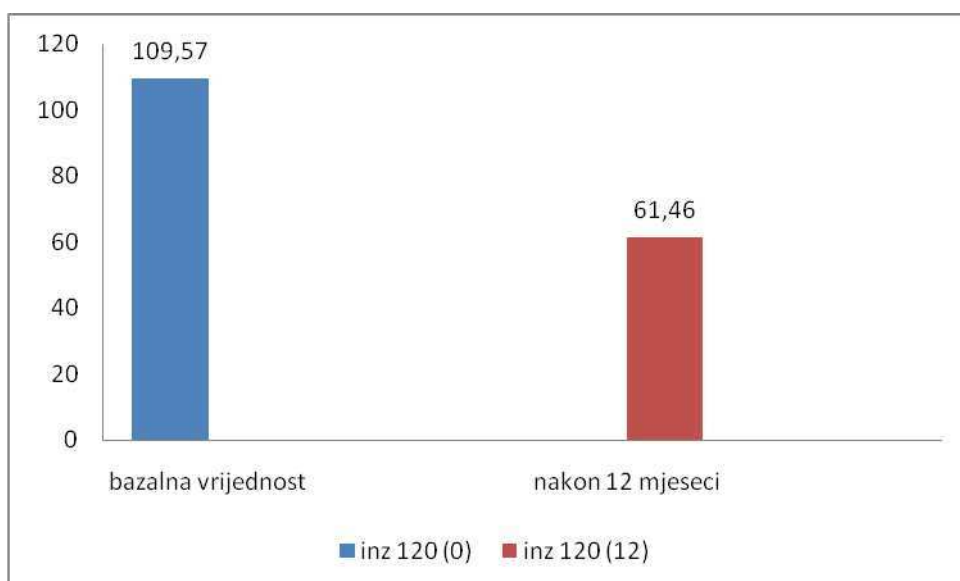
Slika 4. Grafički prikaz prosječnih razine glukoze u 120. minuti u OGTT prije početka terapije i nakon 12 mjeseci liječenja metforminom

Na slici 4 prikazana je promjena prosječne razine glukoze ispitanika u 120. minuti u OGTT prije početka primjene metformina i nakon 12 mjeseci korištenja terapije. U uzorku od 22 ispitanika, prosječna razina glukoze nakon 120 minuta u OGTT prije početka uzimanja metformina iznosila je  $6.43 \pm 1.16$  mmol/l, dok je nakon 12 mjeseci korištenja terapije iznosila  $5.53 \pm 0.93$  mmol/l. Smanjenje vrijednosti je statistički značajno,  $p=0.001$ .



Slika 5. Grafički prikaz prosječnih razina inzulina natašte prije početka terapije i nakon 12 mjeseci korištenja metformina

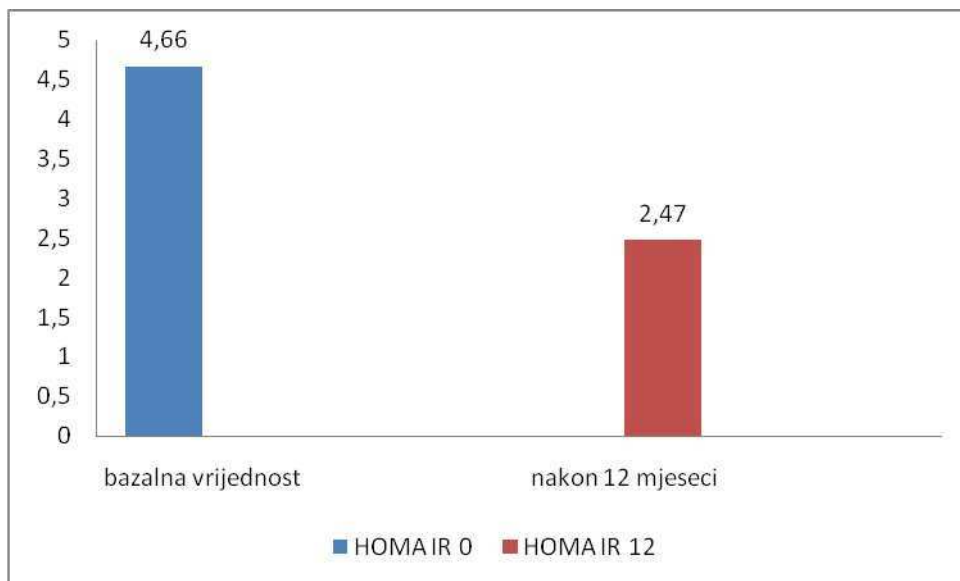
Grafički prikazana promjena prosječne razine inzulina natašte kod ispitanika prije i nakon 12 mjeseci korištenja metformina vidljiva je na slici 5. U uzorku od 26 ispitanika, početna vrijednost prosječne razine inzulina natašte iznosila je  $22.43 \pm 7.35$  mIU/l, a nakon 12 mjeseci korištenja metformina  $13.62 \pm 6.99$  mIU/l. Smanjenje vrijednosti je statistički značajno,  $p < 0.001$ .



Slika 6. Grafički prikaz prosječnih razina inzulina u 120. minuti u OGTT prije početka terapije i nakon 12 mjeseci korištenja metformina

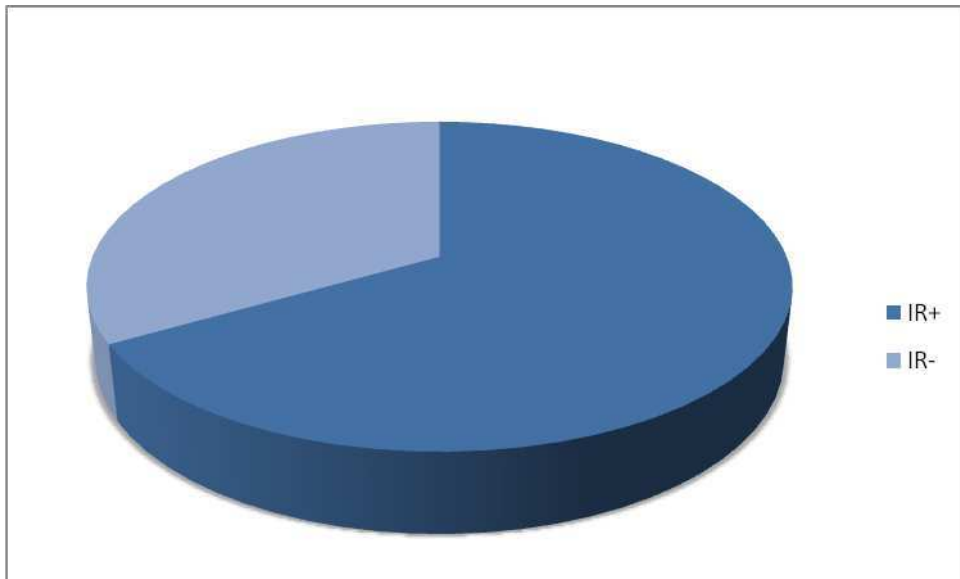


Slika 6 prikazuje prosječne razine inzulina nakon 120 minuta u OGTT promatrane prije početka liječenja metforminom i nakon 12 mjeseci liječenja. U uzorku od 24 ispitanika, prije početka korištenja terapije vrijednosti inzulina nakon 120 minuta u OGTT iznosile su prosječnih  $109.57 \pm 40.21$  mIU/l. Nove vrijednosti koje su dobivene mjerenjem nakon 12 mjeseci primjene terapije metforminom pokazuju statistički značajnu razliku u odnosu na početne ( $p= 0.001$ ). Tako prosječna razina inzulina nakon 120 minuta u OGTT poslije 12 mjeseci primjene metformina iznosi  $60.46 \pm 58.56$  mIU/l.



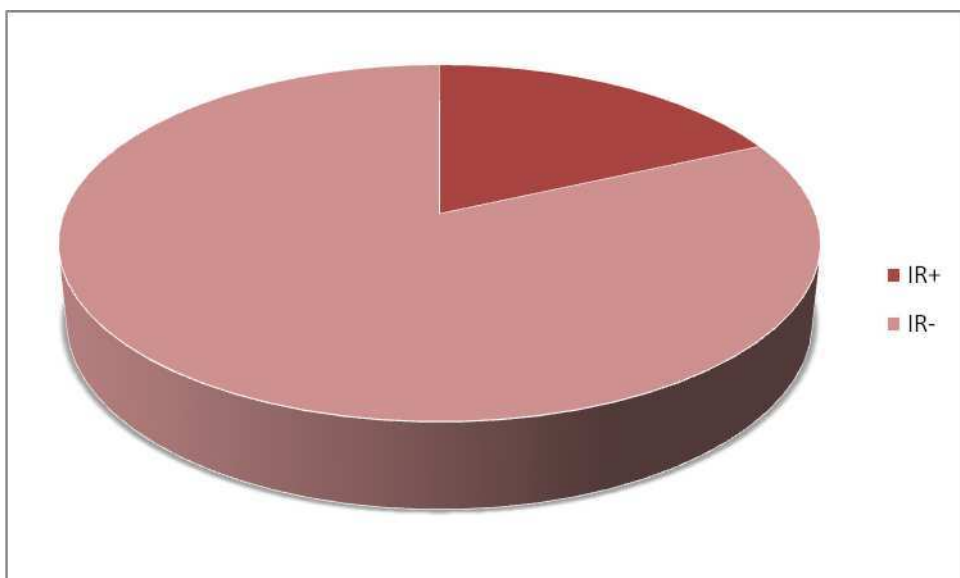
Slika 7. Grafički prikaz prosječnih razina HOMA-IR indeksa prije početka terapije i nakon 12 mjeseci korištenja metformina

Kretanje vrijednosti HOMA-IR indeksa prikazano je slikom 7, slikom 8 i slikom 9. Slika 7 predstavlja grafički prikaz prosječne razine HOMA-IR indeksa kod ispitanika na početku praćenja i nakon 12 mjeseci korištenja terapije. Analizom su obuhvaćena 24 ispitanika čija je vrijednost HOMA-IR indeksa na početku bila  $\geq 4$ . Prosječna vrijednost HOMA-IR izmjerena kod ispitanika prije početka korištenja metformina iznosila je  $4.66 \pm 1.64$ . Nakon 12 mjeseci primjene metformina vrijednost HOMA-IR indeksa u prosjeku je iznosila  $2.47 \pm 1.23$ . Navedeno smanjenje vrijednosti razine HOMA-IR-a pokazuje statistički značajnu razliku koja iznosi  $p < 0.001$ .



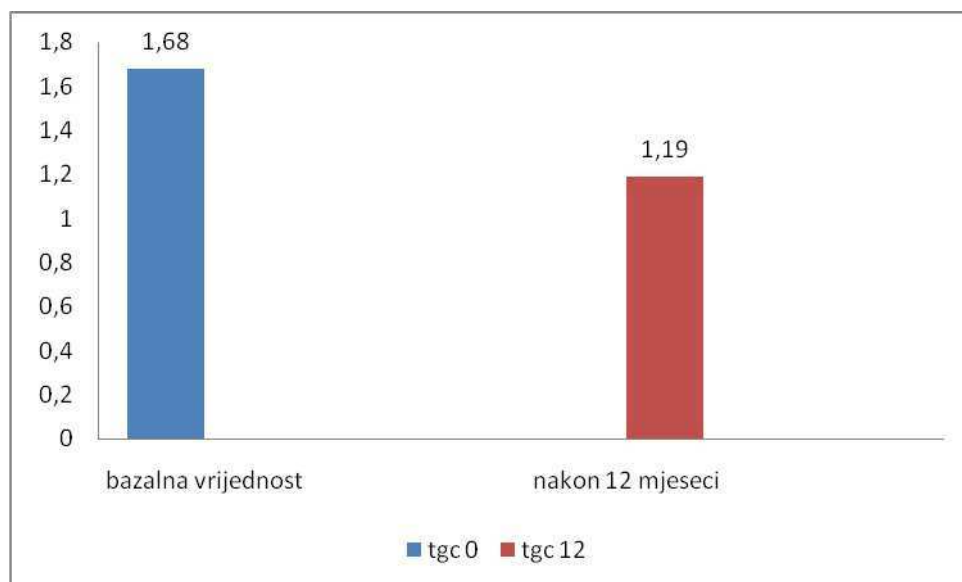
Slika 8. Grafički prikaz udjela ispitanika sa i bez inzulinske rezistencije prije početka primjene metformina

Na slici 8 prikazan je omjer udjela ispitanika na početku istraživanja koji su imali inzulinsku rezistenciju i onih koji je nisu imali. Taj omjer je iznosio (N=22) 66.67% s inzulinskom rezistencijom, naspram (N=11) 33.33% bez, odnosno 2/3 ispitanika je imalo vrijednost HOMA-IR  $\geq 4$ .



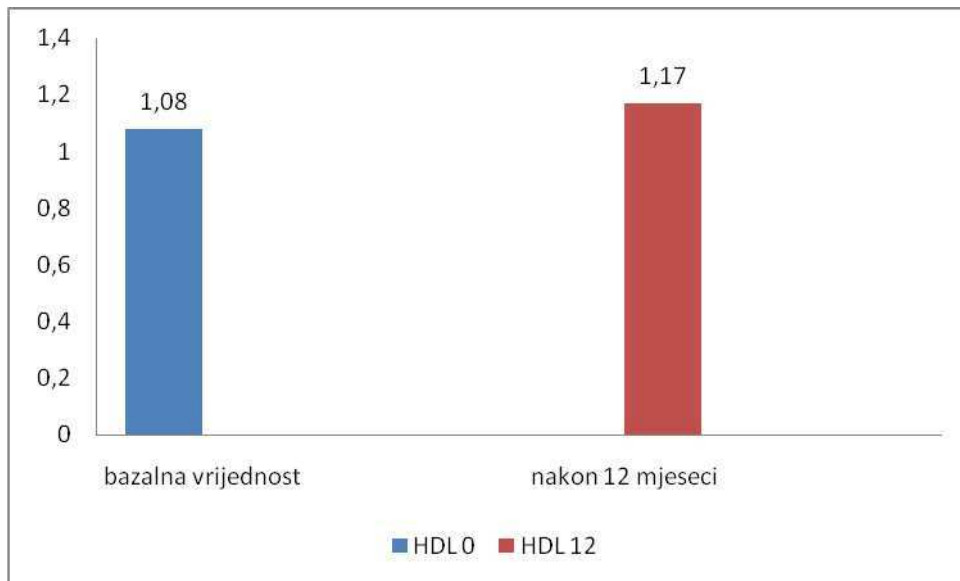
Slika 9. Grafički prikaz udjela ispitanika sa i bez inzulinske rezistencije nakon 12 mjeseci primjene metformina

Grafički prikaz na slici 9 pokazuje raspodjelu odnosa između ispitanika sa i bez inzulinske rezistencije nakon 12 mjeseci korištenja metformina: sada je udio ispitanika s inzulinskom rezistencijom (N=6) 18.2%, a onih bez inzulinske rezistencije (N=27) 82.8%. Navedena promjena pokazuje statistički značajnu razliku s iznosom od  $p=0.001$ .



Slika 10. Grafički prikaz razine triglicerida prije početka terapije i nakon 12 mjeseci korištenja metformina

Prosječne razine triglicerida u istraživanju pokazane su slikom 10. U analiziranom uzorku bio je 21 ispitanik. Prije početka korištenja terapije prosječna vrijednost iznosila je  $1.68 \pm 0.85$  mmol/l. Nakon 12 mjeseci terapije metforminom prosječna vrijednost triglicerida bila je  $1.18 \pm 0.59$  mmol/l. Takva promjena pokazuje statističku značajnost, uz  $p=0.002$ .



Slika 11. Grafički prikaz razina HDL kolesterola prije početka terapije i nakon 12 mjeseci korištenja metformina

Slika 11 grafički prikazuje razine HDL kolesterola na početku i na kraju istraživanja. U analiziranom uzorku bio je 21 ispitanik. Startna vrijednost bila je  $1.08 \pm 0.22$  mmol/l u prosjeku, dok je nakon 12 mjeseci primjene metformina prosječna vrijednost iznosila  $1.17 \pm 0.27$  mmol/l. Promjena razine HDL kolesterola, za razliku od ostalih parametara koji su promatrani, ne pokazuje statistički značaj,  $p=0.14$ .

## **5. RASPRAVA**

Pretilost postaje jedan od vodećih zdravstvenih problema današnjeg društva. Kao što epidemiološki podaci iz 2013. god. pokazuju, 42 milijuna djece mlađe od 5 godina bilo je pretilo. Pretilost u dječjoj populaciji dodatni je razlog za brigu jer pretilo dijete najčešće odraste u pretilog odraslog, a osim toga snižava se i dobna granica za pojavu KVB. Uz pretilost, raste i broj pratećih oboljenja, prvenstveno hipertenzije, ŠBT2 i poremećaja lipida. Navedene kronične bolesti, kao i njihovi dugoročni učinci, za sobom nose povećanje korištenja farmakološke terapije i medicinskih usluga, a time i dodatno ekonomsko opterećenje. Osim toga, ne može se poreći ni smanjena kvaliteta života oboljelih osoba. Kako bi se spriječilo povećanje morbiditeta i mortaliteta u kasnijoj životnoj dobi, svakako je najbolje probirati rizične pojedince među djecom i što ranije intervenirati terapijski, ali i preventivno. Ponukani spomenutim razlozima, odlučili smo se provesti studiju koja se bavi pretilošću i MS-om u djece i istražili utjecaj farmakološke terapije u svrhu pomoći pri liječenju takve skupine pacijenata.

Udio bolesnika s MS u skupini pretilih pacijenata varira u različitim studijama, od 6 do 39% (30). Tako je 2013. godine na pedijatrijskoj populaciji KBC-a Split rađeno istraživanje koje je pronašlo prevalenciju MS od 31.85% (40). Spomenute varijacije rezultat su neujednačenih kriterija za dijagnozu MS u pedijatriji. Upravo iz tog razloga, u ovom se istraživanju nismo ograničavali postavljenom dijagnozom MS, već smo uključili sve bolesnike koji su imali bilo koja dva kriterija za dijagnozu MS.

Pacijenti uključeni u ovo istraživanje bili su podvrgnuti terapijskoj intervenciji na više nivoa. Sudjelovali su u grupnoj edukaciji o prehrani, koju je provodila viša medicinska sestra edukator. U takvoj edukaciji savjetovana im je i promjena životnog stila, u smislu povećanja fizičke aktivnosti, uz preporuke o sportovima koji bi za njih bili pogodni. Provedeno je i psihološko savjetovanje profesora psihologije koji se na Klinici za dječje bolesti bavi problematikom s područja dječje debljine i šećerne bolesti. Kroz sva navedena savjetovanja prošla su djeca zajedno sa svojim roditeljima.

Ograničenje ovog istraživanja bio je njegov retrospektivni karakter. Nije bilo moguće upotpuniti podatke za svakog ispitanika, stoga smo, kako bi izbjegli dodatno smanjenje broja pacijenata uključenih u istraživanje, iskoristili onoliko koliko je bilo dostupno. Propisane doze metformina razlikovale su se među ispitanicima, a kretale su se između 500 mg i 1700 mg, ali uvijek u skladu s preporukama Internacionalnog društva za pedijatrijski i adolescentni dijabetes (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes - ISPAD). Troje od 41

ispitanika uključenog u istraživanje nije uzimalo metformin u propisanoj dozi, već su dozu samoinicijativno smanjili zbog probavnih smetnji. Nitko od ostalih uključenih ispitanika nije prijavio značajnije tegobe ni nuspojave.

Naše istraživanje pokazalo je statistički značajno smanjenje ITM-SDS u 12 mjeseci korištenja metformina i to za  $0.66 \pm 0.58$ . Autori koji se bave istom tematikom uglavnom se slažu s tim da metformin ima utjecaj na smanjenje tjelesne mase. Yanovski i sur. proveli su randomiziranu kliničku studiju u kojoj su pokazali da se kod djece na terapiji metforminom tijekom 6 mjeseci statistički značajno smanjio ITM (za  $1.09 \text{ kg/m}^2$ ), ITM-SDS (za 0.11), TM (za 3.88 kg) i masa masnog tkiva (za 1.4 kg) u odnosu na kontrolnu skupinu. Nadalje, u drugom dijelu njihovog istraživanja, sva su djeca kroz idućih 6 mjeseci uzimala metformin, a rezultati su pokazali napredak u skupini koja ranije nije uzimala metformin, dok se kod onih koji su produžili šestomjesečnu na jednogodišnju terapiju nije primjetio daljnji napredak u gubitku težine. Pregledna studija koja je obuhvaćala 11 istraživanja pretile djece bez popratne ŠBT2, uz primjenu metformina tijekom šest do 12 mjeseci, prikazala je rezultate u kojima je vidljivo smanjenje ITM od umjerenog statističkog značaja. Zabilježen je pad vrijednosti ITM u rasponu od 1.1 do  $2.7 \text{ kg/m}^2$ , što se pokazalo većim uspjehom u odnosu na skupine koje su primale placebo ili pokušale s mijenjanjem životnog stila (24). Sljedeća pregledna studija, koja je uključila 14 istraživanja na dječjoj populaciji, također pokazuje smanjenje ITM umjerenog značaja pri kombinaciji metformina i promjena životnog stila u odnosu na samu promjenu životnog stila. Međutim, ta promjena ITM ipak nije bila veća od 5%. Ova studija je, između ostalog, pokazala i da postoje skupine kod kojih terapija metforminom ima nešto bolji učinak, a to bi bilo kod djece ispod 12 godina i onih čiji je ITM veći od  $35 \text{ kg/m}^2$  (25). Studija Mauras i sur. na uzorku od 42 djece pokazuje, u skladu s ostalim studijama, skroman pad tjelesne mase u ispitanika podijeljenih u dvije skupine. U skupini koja je bila podvrgnuta promjeni životnog stila TM se smanjila za prosječno 1.7 kg, dok se kod onih s promjenama životnog stila, ali uz metformin, TM smanjila za 4.9 kg u prosjeku (27).

S obzirom na dosad izneseno, očito je da primjena metformina doprinosi smanjenju tjelesne mase, no to smanjenje ipak nije veliko. Njegova dobrobit može biti sagledana u smislu početnog poticaja odnosno prvog koraka na putu gubitka kilograma pri čemu početni uspjeh pacijentu pruža zadovoljstvo i želju za budućim dobrim rezultatima.

Osim utjecaja na smanjenje tjelesne mase, rezultati našeg istraživanja pokazali su pozitivan utjecaj metformina na metabolizam glukoze i razine inzulina. Promjena prosječne

vrijednosti glukoze natašte iznosila je  $0.17 \pm 0.42$  mmol/l, što se pokazalo kao statistički značajno. Za napomenuti je da se prosječna razina glukoze natašte od 4.53 mmol/l smatra normalnom vrijednošću, a samo je dvoje naših ispitanika imalo vrijednosti glukoze natašte koje odgovaraju kategoriji predijabetesa. Za usporedbu prikazujemo rezultate šestomjesečnog istraživanja Azcona-Sanjulian i sur. o utjecaju metformina provedeno na 21 pedijatrijskom pacijentu, u kojem nije pronađena statistički značajna razlika u razinama glukoze natašte ( $p=0.183$ ). Isto istraživanje pronašlo je pozitivan utjecaj na razinu glukoze u 120. minuti OGTT, sa statističkim značajem od  $p=0.008$  (38). Takvi rezultati za usporedbu su s našim zapažanjima, a pri tom je razlika u razinama glukoze naših ispitanika iznosila  $0.9 \pm 1.19$  mmol/l nakon 120 minuta u OGTT. Pad prosječne vrijednosti bazalnog inzulina nakon godinu dana korištenja metformina u našim rezultatima iznosio je  $8.8 \pm 8.49$  mIU/l i ima statistički značaj. Spomenuto istraživanje koje su proveli Azcona-Sanjulian i sur. nije dobilo statistički značajnu promjenu u razini bazalnog inzulina ( $p=1.42$ ). Nešto veće istraživanje koje su proveli Atabek i Pirgon na uzorku od 120 ispitanika, također u trajanju od 6 mjeseci, pokazalo je značajan pad inzulina natašte pod utjecajem metformina, u kojem su prosječne vrijednosti pale sa 19.2 na 11.1 mIU/l (39). U istom istraživanju vrijednosti inzulina nakon 120 minuta u OGTT snižene su za prosječnih 53.9 mIU/l. Ti rezultati su slični rezultatima iz našeg istraživanja, s tim da je razlika kod naših ispitanika bila prosječno  $48.11 \pm 64.2$  mIU/l.

Prema očekivanjima, rezultati našeg istraživanja pokazali su dobar učinak metformina na smanjenje inzulinske rezistencije. Promjena HOMA-IR indeksa iznosila je prosječnih  $2.18 \pm 1.03$  nakon godine dana primjene terapije. Ovakav ishod pokazan je brojnim studijama, između ostalog spomenutom australskom studijom na 120 ispitanika u kojoj je promjena vrijednosti iznosila  $2.6 \pm 1.6$ . Osim smanjenja prosječne vrijednosti HOMA-IR indeksa, pokazan je i jako pozitivan učinak na smanjenje ukupne prevalencije inzulinske rezistencije među našim ispitanicima. S početnim udjelom pozitivne inzulinske rezistencije kod 66.67% djece, taj je postotak pao na 18.2. Dakle, nakon 12 mjeseci korištenja metformina 82.8% ispitanika više nije zadovoljavalo naše kriterije inzulinske rezistencije.

U našem istraživanju pratili smo promjene sastava lipida. Statistički značajna promjena pokazana je u razinama triglicerida, dok se za vrijednosti HDL kolesterola ona nije pronašla. Nakon 12 mjeseci korištenja metformina uz izmjene životnog stila, pronađena je promjena prosječne vrijednosti triglicerida koja je iznosila  $0.49 \pm 0.65$  mmol/l. Što se tiče kretanja vrijednosti HDL kolesterola, prosječna razina se povisila za  $0.08 \pm 0.27$  mmol/l. Za usporedbu, istraživanje Garnetta i sur. provedeno na 85 ispitanika, tijekom 12 mjeseci terapije



metforminom iznijelo je obratne rezultate. Kod njih je statistički značajnu promjenu pokazala razina HDL kolesterola i to porastom s 1.05 na 1.12 mmol/l. Statistički značajno sniženje razine triglicerida nije dokazano (37).

Sveukupno gledano, našim istraživanjem smo pokazali da primjena metformina uz promjenu životnih navika (promjena prehrane i pojačanje tjelesne aktivnosti) djeluje na poboljšanje metaboličkog profila pacijenata. Usporedbom naših rezultata s rezultatima drugih studija može se zaključiti da metformin podupire početni gubitak kilograma kod pacijenata, dok bi dugoročni učinak još trebalo utvrditi (28). Pozitivan utjecaj na metabolizam glukoze i inzulinsku rezistenciju također smo potvrdili, što se i predmnijevalo od terapije metforminom. Nadalje, naši rezultati su ukazali i na to da primjena metformina posredno utječe i na poboljšanje lipidnog sastava. Na kraju smatramo da je terapija metforminom korisna, poželjna i bez značajnih nuspojava kod pedijatrijskih pacijenata s MS.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Utvrđen je pozitivan efekt jednogodišnje terapije metforminom na smanjenje tjelesne mase pokazan kroz smanjenje vrijednosti ITM-SDS koje je iznosilo 0.66.
2. Jednogodišnja terapija metformin ima pozitivan efekt na smanjenje prosječnih razina glukoze natašte (za 0.17 mmol/l) i nakon 120 minuta u OGTT (za 0.9 mmol/l).
3. Potvrđen je pozitivan učinak jednogodišnje terapije metforminom na smanjenje razina inzulina natašte (za 8.8 mIU/l) i inzulina nakon 120 minuta u OGTT (za 48.1 mIU/l).
4. Utvrđen je pozitivan učinak jednogodišnje terapije metforminom na razinu HOMA-IR indeksa koja je smanjena za 2.18, kao i na prevalenciju inzulinske rezistencije koja je smanjena sa početnih 66.67% na 18.2%.
5. Pronađen je statistički značajan utjecaj na smanjenje razina triglicerida (za 0.49 mmol/l) nakon godine dana terapije metforminom.
6. Nije utvrđen statistički značajan utjecaj na smanjenje razine HDL kolesterola nakon jednogodišnje terapije metforminom.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362–74
2. Burguete-García AI, Valdés-Villalpando YN, Cruz M, Definitions for the diagnosis of metabolic syndrome in children. *Gac Med Mex.* 2014; 150 Suppl 1: 79-87
3. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JI, Smith Jr SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome, Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/ American Heart Association Conference on Scientific Issue Related to Definition, *Circulation* 2004;109:433-438
4. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Org. 1999
5. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III, International Diabetes federation, and World Health Organization Definitions of Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes, *Diabetes Care* 2007, 30 (1): 8-13
6. Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F et al; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007; 8(5): 299-306
7. Ille J. Metabolički sindrom u djece i adolescenata, *Pediatrica Croatica* 2008; 52 (Supl 1): 52-56
8. Maffeis C, Banzato C, Talamini G. Waist-toHeight Ratio, a Useful Index to Identify High Metabolic Risk in Overweight Children. *J Pediatr.* 2008; 152: 207-13
9. Williams G, Fruhbeck G. *Obesity Science to Practice*, Wiley-Blackwell 2009
10. Bremer AA, Snyder MM, Lustig RH. Toward a Unifying Hypothesis of Metabolic Syndrome, *Pediatrics* 2012; 129: 557-70
11. Hannon TS, Rao G, Arsalanian SA. Childhood Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus, *Pediatrics* 2005; 116(2): 473-80
12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assesment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in men. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412-9
13. Maučević-Katanec D. Dijagnoza metaboličke inzulinske rezistencije, *Medicus* 2004; 13(2): 91-4

14. Nollan JJ, Fearch K. Estimating insulin sensitivity and beta-cell function: perspectives from the modern pandemics of obesity and type 2 diabetes, *Diabetologia* 2012; 55(11): 2863-7
15. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1487-95
16. DeBoer MD, Wiener RC, Bames BH, Gurka MJ. Ethnic Differences in the Link Between Insulin Resistance and Elevated ALT, *Pediatrics* 2013; 132(3): 718-26
17. Mallerio H, Alberti C, Druet C et al. Novel modeling of reference values of cardiovascular risk factors in children aged 7 to 20 years, *Pediatrics* 2012; 129(4): 1020-9
18. Zdravković D. Gojaznost i metabolički sindrom u djece i adolescenata, *Pedijatrija danas* 2009, 5(2):132-41
19. Nader PR, O'Brien M, Houts R et al. Identifying risk for obesity in early childhood, *Pediatrics* 2006; 118: 594-601
20. He L, Wondisford FE. Metformin action: concentrations matter, *Cell Metab.* 2015; 21(2): 159-62
21. UK Prospective Study Group. Effect on intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPD34), *The Lancet* 1998; 352: 854-65
22. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*, Medicinska naklada 2011, 11. Izdanje
23. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study, *Diabetes Care* 2002; 25 1528-32
24. Brufani C, Crino A, Fintini D, Ippolita Patera P, Cappa M, Manco M. Systematic review of metformin use in obese nondiabetic children and adolescents, *Hormone Reserch in Paediatrics* 2013; 80: 78-85
25. McDonagh MS, Selph S, Ozpinar A, Foley C. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger, *JAMA Pediatrics* 2014; 168(2) 178-84
26. Mauras N, DelGiorno C, Hossain J, Bird K, Killen K, Merinbaun D, Weltman A, Damaso L, Balagopal P. Metformin use in children with obesity and normal glucose tolerance- effects on cardiovascular markers and intrahepatic fat, *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25(0): 33-40

27. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and family history of type 2 diabetes, *Pediatrics* 2001; 107; e55
28. Van der Aa MP, Elst MAJ, Van Mil EG, Knibbe CAJ, Van der Vorst M. Metformin: an efficacy, safety and pharmacokinetics study on the short-term and long-term use in obese children and adolescent – study protocol of randomized controlled study, *Trials Journal* 2014; 15: 207-17
29. Halpern A, Mancini MC, Magelhaes MEC et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010; 2: 55-75
30. Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Arch Dis Child*. 2007; 92(12): 1067-72
31. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157(8): 821-27
32. Gustafson JK, Yanoff LB, Easter BD et al. The stability of metabolic syndrome in children and adolescents. *Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(12): 4828-34
33. WHO Media Centre [Internet]. Overweight and obesity. Fact sheet No311 [Updated January 2015]. [Cited May 2015]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
34. Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss, *Arch Dis Child*. 2004; 89: 419-22
35. Yashpal Singh, Garg MK, Nikhil Tandon, Raman Kumar Marwaha. A Study of Insulin Resistance by HOMA-IR and its Cut-off Value to Identify Metabolic Syndrome in Urban Indian Adolescents, *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013; 5(4): 245–51
36. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG et al. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children, *Diabetes* 2011, 60: 477-85
37. Garnett SP, Gow M, Ho M et al. Improved insulin sensitivity and body composition, irrespective of macronutrient intake, after a 12 month intervention in adolescents with pre-diabetes; RESIST a randomised control trial, *BMC Pediatr*. 2014; 14: 289-99

38. Azcona- Sanjulian MC, Catalan Lamban A, Ruiz BL, Six month therapy with metformin in association with nutritional and life style changes obesity in children and adolescent with obesity, *Int J Pediatr Re.* 2015; 1: 1-6
39. Atabek ME, Pirgon O. Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: A 6-month, randomized, double-blind, placebo –controlled clinical trial, *Jurnal of Pediatrics endocrinology & Metabolism* 2008; 21: 339-48
40. Šimunović M. Odrednice metaboličkog sindroma u pretilo djece i adolescenata liječenih na klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 2008. do 2013. godine (Diplomski rad). Split: Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet; 2013; 30



## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Utvrditi efekte jednogodišnje terapije metforminom u djece sa sumnjom ili potvrđenom dijagnozom MS, na tjelesnu masu, razine glukoze i inzulina natašte i tijekom opterećenja glukozom u OGTT te na razine triglicerida i HDL kolesterola.

**Materijali i metode:** Istraživanje je provedeno na uzorku od 41 ispitanika prosječne dobi  $13 \pm 2.63$  godine. Glavni kriterij uključenja u istraživanje bilo je korištenje metformina kao terapije te sumnja na MS ili potvrđena dijagnoza MS. Istraživanje je provedeno retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije pismohrane Klinike za dječje bolesti KBC-a Split.

**Rezultati:** Prosječne vrijednosti ITM-SDS snizile su se za 0.66. Prosječna razina glukoze natašte snizila se za 0.17 mmol/l, a prosječna razina glukoze nakon 120 minuta u OGTT za 0.9 mmol/l. Prosječna razina inzulina natašte snizila se za 8.8 mIU/l, a prosječna razina inzulina nakon 120 minuta u OGTT za 48.11 mIU/l. Prosječna razina HOMA-IR indeksa snizila se za 2.18, a prevalencija inzulinske rezistencije smanjena je s početnih 66.67% na 18.2%. Prosječna razina triglicerida snizila se za 0.49 mmol/l. Prosječna razina HDL kolesterola povisila se za 0.08 mmol/l.

**Zaključci:** Terapija metforminom, uz savjetovanje o promjeni načina prehrane i pojačanju tjelesne aktivnosti, pokazala je pozitivne efekte na odrednica MS. Rezultati naše studije sugeriraju korisnost primjene metformina u djece sa MS.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** The effects of metformin therapy on metabolic syndrome in children

**Objectives:** To determine the effects of one-year metformin therapy in children with MS, on body weight, fasting and postprandial glucose levels, fasting and postprandial insulin levels, HOMA-IR levels and levels of triglycerides and HDL cholesterol.

**Materials and Methods:** This study was conducted on a 41 patient, average age  $13 \pm 2.63$ . Main criteria of inclusion was use of metformin along with the suspected or dignosed MS. The study was done as a retrospective analysis of medical records of Department of Pediatrics at University Hospital Split.

**Results:** Average BMI-SDS decreased by 0.66. Average fasting glucose levels decreased by 0.17 mmol/l and postprandial glucose levels by 0.9 mmol/l. Average fasting insulin levels decreased by 8.8 mIU/l and postprandial insuline levels decreased by 48.11 mIU/l. Average HOMA-IR level decreased by 2.18. Prevalence of insuline resistance decreased from 66.67% to 18.2%. Average triglycerid levels decreased by 0.49 mmol/l. Average HDL cholesterol levels increased by 0.08 mmol/l.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSNOVNI PODACI:**

**Ime i prezime:** Manuela Gregov

**Datum rođenja:** 22.10.1990.

**Adresa stanovanja:** Doverska 37, Split

**Telefon:** 021/464 774

**Mobtel:** 095 399 55 41

**E-mail:** manuela\_gregov@hotmail.com

**IZOBRAZBA:**

1997. - 2005. Osnovna škola „Mertojak“ u Splitu

2005. – 2009. IV. gimnazija „Marko Marulić“ u Splitu

2009. – 2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

**OSTALO:**

Engleski jezik: napredna razina

Talijanski jezik: srednja razina

Francuski jezik: osnovna razina