

OPĆI PODACI I KONTAKT PRISTUPNIKA/PRISTUPNICE:			
IME I PREZIME PRISTUPNIKA ILI PRISTUPNICE:	Lavinia La Grasta Sabolić		
SASTAVNICA:	Kineziološki fakultet		
Naziv studija:	Doktorski studij - Kineziologija		
Matični broj studenta:	0034084688		
Odobrovanje teme za stjecanje doktorata znanosti: (molimo zacrniti polje)	<input checked="" type="checkbox"/> u okviru doktorskog studija	<input type="checkbox"/> izvan doktorskog studija	<input type="checkbox"/> na temelju znanstvenih dostignuća
Ime i prezime majke i/ili oca:	Andreja, Milivoj		
Datum i mjesto rođenja:	05.05.1968., Zagreb		
Adresa:	Savska cesta 8, Zagreb		
Telefon/mobitel:	091/5242698		
e-pošta:	lavinia.la.grasta@zg.t-com.hr		
ŽIVOTOPIS PRISTUPNIKA/PRISTUPNICE:			
Obrazovanje (kronološki od novijeg k starijem datumu):	<p>2008.-2010. uža specijalizacija iz pedijatrijske endokrinologije, dijabetesa i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju KB «Sestre milosrdnice»</p> <p>2006.-2007. doktorski studij Biomedicina i zdravstvo (razlikovna godina)</p> <p>1998.-1999. poslijediplomski studij iz Kliničke pedijatrije (I godina)</p> <p>1996.-2000. specijalizacija iz pedijatrije, Klinika za pedijatriju KB «Sestre milosrdnice»</p> <p>1994.-1995. poslijediplomski studij iz Kliničke farmakologije (I .godina)</p> <p>1986.-1992. studij medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu</p>		
Radno iskustvo (kronološki od novijeg k starijem datumu):	<p>2010.- Klinika za pedijatriju KBC «Sestre milosrdnice», subspecijalist pedijatrijske endokrinologije, dijabetesa i bolesti metabolizma</p> <p>2000.-2010. Klinika za pedijatriju KB «Sestre milosrdnice», specijalist pedijatar</p> <p>1996-2000 Klinika za pedijatriju KB «Sestre milosrdnice», specijalizant pedijatrije</p> <p>1995.-1996. Klinika za infektivne bolesti „Dr Fran Mihaljević“, sekundarijat</p> <p>1994.-1995. Pliva, Marketing farmaceutike, stručni suradnik</p> <p>1993.-1994. Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, liječnik volonter</p> <p>1992.-1993. Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, pripravnički staž</p>		
Popis radova i aktivnih sudjelovanja na kongresima:	<p>Radovi:</p> <p>G.Stipančić, M. Požgaj Šepec, L. La Grasta Sabolić. Prolazni neonatalni dijabetes uzrokovan novom aktivirajućom mutacijom KCNJ11-gena i uspješno prevođenje na terapiju sulfonilurejom. Liječ Vjesn 2017;139:224-229</p> <p>Gordana Stipančić, Marija Požgaj Šepec, Lavinia La Grasta Sabolić. Sindrom Prader Willi – pregled kliničkih i endokrinoloških osobitosti i mogućnosti liječenja. Paediatrica Croatica, 2016; 60:153-160.</p> <p>Kotrulja L, Ožanić Bulić S, Zakanj Z, La Grasta Sabolić, L. Iatrogenic Cushing syndrome and adrenocortical insufficiency from topical steroids in a girl with Netherton syndrome – case report. Paediatrics Today 2015, 11(2):38</p> <p>Poglavlja u knjigama:</p> <p>Stipančić G, Požgaj Šepec M, La Grasta Sabolić L, Cushingov sindrom u djece i adolescenata – epidemiologija, klinička prezentacija i dijagnostički pristup, U: Gnjiđić Ž, Kaštelan D ur. Cushingov sindrom, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu, Medicinska naklada, Zagreb, 2013. str. 107 – 119.</p> <p>Priručnici:</p> <p>L. La Grasta Sabolić, Metaboličke posljedice debljine. U: G Stipančić, O. Žaja Franulović, V Jureša ur. Debljina i poremećaji u jedenju – lice i naličje istog problema. Medicinska naklada, 2014.</p> <p>Kongresi:</p> <p>Sedmi E-kongres u organizaciji Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma "Mladen Sekso", KBC Sestre milosrdnice, Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti i Hrvatskog društva za endokrinološku onkologiju, Pretilost u pedijatrijskoj populaciji (predavanje), 09.03.2018.</p>		

Kongres osoba sa šećernom bolesti Hrvatske, 20.-23.04.2017. Vodice – Tjelesna aktivnost u djece i adolescenata sa šećernom bolesti tip 1, Zbornik sažetaka str. 28			
NASLOV PREDLOŽENE TEME			
Hrvatski:	Povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom pretilih adolescenata		
Engleski:	Association of cardiorespiratory fitness with insulin sensitivity and beta-cell function in obese adolescents		
Jezik na kojem će se pisati rad:	Hrvatski jezik		
Područje ili polje:	Društvene znanosti/kineziologija/Kineziološka antropologija		
PREDLOŽENI ILI POTENCIJALNI MENTOR(I)^a			
	TITULA, IME I PREZIME:	USTANOVA:	E-POŠTA:
Mentor 1:	Doc.dr.sc. Maja Cigrovski Berković	KBC Sestre milosrdnice	maja.cigrovski.berkovic@kif.hr
Mentor 2:			
KOMPETENCIJE MENTORA - popis do 5 objavljenih relevantnih radova u zadnjih 5 godina^b			
Mentor 1: Ime i prezime	<p>1. Gradiser M, Bilic-Curcic I, Djindjic B, Cigrovski Berkovic M. The Effects of Transition from Bedtime to Morning Glargine Administration in Patients with Poorly Regulated Type 1 Diabetes Mellitus: Croatian Pilot Study. <i>Diabetes Ther</i> 2015 ;6(4):643-648.</p> <p>2. Cigrovski Berković M, Petrovski G, Grulovic N. Effectiveness of Insulin glargine in type 2 diabetes mellitus patients failing glycaemic control with premixed insulins, Adriatic countries data meta-analysis. <i>Acta Diabetologica</i> 2016; DOI :10.1007/s00592-016-0861-1.</p> <p>3. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén T, Galstyan G, Geelhoed-Duijvestijn P, Goldfracht M, Gydesen H, Kapur R, Lalic N, Ludvik B, Moberg E, Pedersen-Bjergaard U, Ramachandran A, on behalf of the HAT Investigator Group. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27,585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. <i>J Diab Obes Metab</i> 2016;18:907-915.</p> <p>4. Cigrovski Berkovic M, Bilic-Curcic I, Gradiser M, Herman Mahecic D, Cigrovski V, Ivandic M. Are We Compensating for the Lack of Physical Activity in Our Diabetic Patients with Treatment Intensification? <i>Sports</i> 2017;5:58.</p> <p>5. Khunti K, Cigrovski Berkovic M, Ludvik B, Moberg E, Barner Lekdorf JB, Gydesen H, Pedersen-Bjergaad U. Regional variations in definitions and rates of hypoglycaemia: findings from the global HAT observational study of 27 585 people with Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetic Medicine</i> 2018; DOI:10.1111/dme.13662</p>		
Mentor 2: Ime i prezime			
OBRAZLOŽENJE TEME:			
Sažetak na hrvatskom jeziku (maksimalno 1000 znakova s praznim mjestima):	<p>Pretilost je povezana s inzulinskom rezistencijom i rizikom za razvoj disglukemije. Adolescenti s težim oblicima pretilosti te oni s visokim udjelom visceralne masti češće razvijaju metaboličke poremećaje. Povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s metaboličkim rizikom u osoba s različitim stupnjevima pretilosti nije sustavno proučena. Ciljevi ovog istraživanja su ispitati povezanost kardiorespiratorne sposobnosti s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom pretilih adolescenata, osobito onih s teškom i vrlo teškom pretilosti te istražiti je li ta povezanost uvjetovana isključivo količinom visceralnog masnog tkiva. Ova prospektivna presječna studija uključit će 200 pretilih adolescenata u dobi od 10-18 godina, u kojih će se uz antropometrijska mjerenja odrediti sastav tijela bioelektričnom impedancijom, učiniti test oralnog opterećenja glukozom, procijeniti kardiorespiratorna sposobnost submaksimalnim testom te izmjeriti visceralno masno tkivo magnetskom rezonancom.</p>		
Sažetak na engleskom jeziku (maksimalno 1000 znakova s praznim mjestima):	<p>Obesity is associated with insulin resistance and risk of dysglycemia. Adolescents with severe forms of obesity and those with high proportion of visceral fat more often develop metabolic disturbances. The association of cardiorespiratory fitness with metabolic risk in individuals with varying degrees of obesity remains to be elucidated. The objectives of this study are to investigate the association of cardiorespiratory fitness with insulin sensitivity and beta-cell function in obese adolescents, especially in those with severe and morbid obesity and to explore whether that association relies exclusively on visceral fat quantity. This prospective cross-sectional investigation</p>		

will include 200 obese adolescents 10-18 years of age, in whom anthropometric measurements, bioelectrical impedance for body composition, oral glucose tolerance test, submaximal testing for cardiorespiratory fitness evaluation and magnetic resonance imaging for visceral fat quantification will be performed.

Uvod i pregled dosadašnjih istraživanja (maksimalno 7000 znakova s praznim mjestima)

Adolescencija je prijelazno razdoblje fizičkog i psihosocijalnog razvoja, koje u biološkom smislu obuhvaća vrijeme puberteta, a završava prestankom tjelesnog rasta (1). Adolescenti su većinom zdrava populacija, no rastući je udio onih koji se zbog nedostatka tjelesne aktivnosti i loših prehrambenih navika prekomjerno debljaju. Porast ili postojanost visoke prevalencije pretilosti u tom životnom razdoblju, posljednjih je desetljeća postao značajan javno zdravstveni problem mnogih zemalja u svijetu (2). Među njima je i Hrvatska, u kojoj je sistematskim pregledima u školskoj godini 2015/2016. pretilost utvrđena u 17,7% ispitanika osnovnoškolskog i 12,9% srednjoškolskog uzrasta (3).

Pretilost u ranoj životnoj dobi utire put razvoju kroničnih bolesti, koje su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u kasnijem životu (4). Ključnu ulogu u razvoju tih bolesti, uključujući i šećernu bolest tipa 2 (ŠB2), ima inzulinska rezistencija (IR), koja je obilježena smanjenim odgovorom perifernih tkiva na inzulini, odnosno smanjenim staničnim prihvatom glukoze uz fiziološke razine inzulina (5). Povezanost pretilosti i IR je neupitna i eksperimentalno dokazana (6), a odgovorni patofiziološki mehanizmi su složeni i još uvijek nepotpuno razjašnjeni (7). Najnovija istraživanja pokazuju da je za razvoj IR od većeg značenja raspodjela, nego ukupna količina masnog tkiva (8). Stoga su osim pretilosti iskazane indeksom tjelesne mase (ITM), trbušna pretilost obilježena povećanim opsegom struka (OS) te prekomjerno nakupljanje trbušnog visceralnog masnog tkiva utvrđeno radiološkim metodama, prepoznati kao potencijalni prediktori IR (9,10). OS bolje korelira s količinom visceralnog masnog tkiva nego ITM, ali uz isti OS zastupljenost visceralne masti može značajno varirati ovisno o dobi, spolu, rasi i kardiorespiratornoj sposobnosti (KRS). Podaci o nakupljanju visceralne masti tijekom djetinjstva i adolescencije, kao i podaci o razlikama među spolovima i rasama još se prikupljaju (11,12,13), a osobitu važnost s obzirom na dugoročne zdravstvene rizike imaju upravo istraživanja koja se odnose na visceralno masno tkivo u pretiloj djece i adolescenata. Neosporno je naime da su pretili adolescenti s lošom raspodjelom masnog tkiva, koja je obilježena prevagom visceralne u odnosu na subkutanu trbušnu mast, najugroženiji metaboličkim poremećajima (14). Recentnim istraživanjem koje je provedeno u pretilih ispitanika odrasle dobi, utvrđeno je da magnetskom rezonancom (MR) procijenjena površina visceralnog masnog tkiva na razini intervertebralnog diska između 2. i 3. lumbalnog kralješka (L2-L3) odlično korelira s ukupnim volumenom visceralnog masnog tkiva (15), što otvara mogućnost šireg korištenja ove inače skupe i vremenski zahtjevne dijagnostičke pretrage. IR uvjetovana pretilošću, dodatno se pogoršava u pubertetu (16). Prolazna, fiziološka IR javlja se na početku puberteta, dostiže vrhunac sredinom puberteta, uz ponovni povrat na predpubertetske razine krajem puberteta (17).

Pretili adolescenti koji su u pubertetu stoga predstavljaju skupinu s povećanim rizikom za razvoj predijabetesa (PD) i ŠB2, a poremećaj u metabolizmu glukoze razvit će ukoliko njihove beta stanice gušterače više ne mogu pojačanim lučenjem inzulina prevladati postojeću IR (18). Dodatni čimbenici rizika za razvoj beta stanične disfunkcije su genetska predispozicija, ŠB majke u trudnoći i mala porođajna masa za gestacijsku dob, uz brzi prirast tjelesne mase u ranoj dječjoj dobi. Pretili adolescenti s poremećenim metabolizmom glukoze obično nemaju nikakve simptome, pa se za njihovo otkrivanje najčešće koristi test oralnog opterećenja glukozom (OGTT), koji s aspekta utvrđivanja disglikemije i ekonomske isplativosti predstavlja optimalan izbor (19). Na temelju višekratnog određivanja glikemije i inzulina tijekom OGTT-a može se, osim podnošenja glukoze, procijeniti inzulinska osjetljivost (IO), lučenje inzulina i beta stanična funkcija, odnosno sposobnost da se pojačanim lučenjem inzulina prevlada IR. Pokazatelj beta stanične funkcije je oralni dispozicijski indeks (oDI) koji je koristan u procjeni rizika za razvoj ŠB2, osobito u pojedinaca s još održanim normalnim podnošenjem glukoze (20).

Tjelesna aktivnost (TA) važna je u prevenciji i liječenju pretilosti, PD i ŠB2 u adolescenata (21). Prema dostupnim istraživanjima redovita TA može i samostalno, bez restrikcije kalorijskog unosa i gubitka tjelesne mase, rezultirati poboljšanjem IO (22). Povoljan učinak TA temelji se na unaprijeđenju KRS i smanjenju trbušne pretilosti. Nejasno je da li je povezanost KRS s IO izravna ili isključivo ovisi o količini visceralnog masnog tkiva. Rezultati nekih istraživanja pokazuju da je dobra KRS povezana s manjom količinom visceralne masti, što indirektno pridonosi manjoj IR (23,24), dok druga istraživanja sugeriraju da je KRS neovisni prediktor IR (25).

Pretili su adolescenti u većini dosadašnjih istraživanja promatrani kao homogena skupina. Naime za razliku od već uobičajenog stupnjevanja pretilosti u odrasloj dobi, donedavno nisu postojali kriteriji koji bi omogućili stupnjevanje u pedijatrijskoj populaciji. Prema recentno predloženim kriterijima, u adolescentnoj su dobi definirana tri stupnja pretilosti: stupanj I – blaga pretilost, stupanj II – teška pretilost, stupanj III – vrlo teška pretilost (26,27). Uočeno je da se posljednjih godina povećava udio adolescenata koji zadovoljavaju kriterije za tešku pretilost te da oni imaju značajno veći kardiometabolički rizik od preuhranjenih i blago pretilih adolescenata (26). Definiranjem kategorije vrlo teške pretilosti potvrđeno je da kardiometabolički rizik u adolescenata raste s povećanjem stupnja pretilosti (27). Još uvijek nije dovoljno istraženo u kojoj mjeri dobra KRS umanjuje kardiometabolički rizik u osoba s teškim i vrlo teškim stupnjem pretilosti. Ukoliko je naime povoljan učinak dobre KRS posljedica isključivo manje količine visceralne masti uz isti ITM, tada bi taj učinak mogao biti zanemarivo malen u osoba s visokim stupnjem pretilosti i vrlo velikom količinom visceralnog masnog tkiva. Prema istraživanju Nyström i suradnika, dobra KRS umanjuje kardiometabolički rizik u pretiloj djece, pri čemu je trend to izraženiji što je viši ITM, ali dostiže razinu značajnosti samo u djece s blagom pretilosti (9).

Istraživanja o povezanosti KRS s IO i beta staničnom funkcijom pretilih adolescenata bijele rase su malobrojna (23,25). Nema saznanja o tome u kojoj mjeri KRS utječe na metabolizam glukoze i inzulina u adolescenata s teškom i vrlo teškom pretilosti. Također je nejasno je li povezanost KRS s IO u pretilih adolescenata izravna ili je posredovana količinom visceralnog masnog tkiva. Temeljem navedenog, identificiran je problem istraživanja koji leži u potrebi da se ispita povezanost KRS s inzulinskom osjetljivošću i beta staničnom funkcijom u adolescenata s različitim stupnjevima pretilosti te da se istraži je li ta povezanost uvjetovana isključivo količinom visceralnog masnog tkiva.

Cilj i hipoteze istraživanja (maksimalno 700 znakova s praznim mjestima)

Primarni cilj: istražiti povezanost KRS s IO i beta staničnom funkcijom u pretilih adolescenata.
Sekundarni ciljevi: istražiti 1) povezanost KRS s IO i beta staničnom funkcijom u adolescenata s različitim stupnjevima pretilosti; 2) postoji li izravna povezanost KRS s IO .

Hipoteze:

H1 - Dobra KRS pozitivno utječe na IO i beta staničnu funkciju pretilih adolescenata

H2 -Postoje statistički značajne razlike u IO i beta staničnoj funkciji između adolescenata s dobrom i lošom KRS, kako u skupini s blagom, tako i u skupini s teškom/vrlo teškom pretilosti

H3 - povezanost KRS s IO je izravna i ne ovisi isključivo o količini visceralne masti

Materijal, metodologija i plan istraživanja (maksimalno 6500 znakova s praznim mjestima)

U istraživanje će biti uključeno 200 adolescenata, koje su liječnici primarnog kontakta zbog pretilosti uputili na pregled u Kliniku za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice. Kriteriji za uključivanje su dob od 10-18 godina, prisutnost puberteta te ITM ≥ 95 . percentile (c) za dob i spol prema CDC krivuljama (28). Adolescenti s kroničnim bolestima koje onemogućuju procjenu KRS, s već dijagnostificiranim poremećajem u metabolizmu glukoze te oni koji uzimaju lijekove s učinkom na metabolizam glukoze ili sastav tijela neće biti uključeni u istraživanje.

Prije uključivanja, roditelj ili zakonski skrbnik potpisat će informirani pristanak, a adolescent pismenu suglasnost za sudjelovanje u istraživanju.

Istraživanje će se provoditi u skladu s Helsinškom deklaracijom i bit će prethodno odobreno od Etičkih povjerenstava KBC-a Sestre milosrdnice i Kineziološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

U anamnezi, prikupit će se podaci o ŠB2 u užoj obitelji, ŠB majke u trudnoći, gestacijskoj dobi, porođajnoj masi i prirastu mase u prve 2 godine života.

Tijekom fizikalnog pregleda izmjerit će se tjelesna visina (TV), tjelesna masa (TM) i OS, pri čemu će ispitanik biti bos, u donjem rublju. Za mjerenje TV koristit će se stadiometar, uz preciznost od 0.1 cm. TM te količina (kg) i udio (%) masnog tkiva mjerit će se dijagnostičkom vagom (Tanita MC-980), metodom bioelektrične impedancije uz preciznost od 0.1 kg. Površine visceralnog i subkutanog trbušnog masnog tkiva (cm²) procijenit će se MR-om (Siemens 1.5 T), na razini L2-L3 intervertebralnog diska, uz analizu slike ImageJ softverom (rsbweb.nih.gov/ij).

OS mjerit će se na sredini između rebrenog luka i bočne kosti, centimetarskom trakom, uz preciznost od 0.1 cm. ITM izračunat će se tako da se TM podjeli s kvadratom TV (kg/m²). Pretilost će se stupnjevat prema ITM; stupanj I ili blaga pretilost: ITM ≥ 95 . c, a <120% 95. c za dob i spol, stupanj II ili teška pretilost: ITM $\geq 120\%$, a <140% 95. c za dob i spol i/ili ≥ 35 kg/m², stupanj III ili vrlo teška pretilost: ITM $\geq 140\%$ 95. c za dob i spol i/ili ≥ 40 kg/m². Stupanj pubertetskog razvoja odredit će se po Tanneru, prema izgledu dojki kod djevojčica te spolovila kod dječaka.

OGTT će se učiniti natašte, 10-12 h nakon posljednjeg obroka. Uspostavit će se venski put i uzeti uzorak krvi za određivanje glukoze i inzulina (0 min). Potom će ispitanik popiti u vodi otoplenu glukozu (1.75 g/kg TM, do maksimalno 75 g), nakon čega će se kroz već uspostavljen venski put uzimati uzorci krvi za određivanje glukoze i inzulina (30, 60, 90, 120 min). Glukoza će se određivati u plazmi na automatskom biokemijskom analizatoru Abbott Architect c8000 (Abbott Laboratories) metodom uz heksokinazu, a inzulin u serumu ECLIA metodom (Cobas e601, Roche Diagnostics). Prema vrijednostima glikemije natašte i 2 h nakon opterećenja glukozom, odredit će se ima li ispitanik normalno podnošenje glukoze, PD ili ŠB2 (29). Prema vrijednostima glikemije i inzulina izračunat će se indeks inzulinske osjetljivosti (ISI=10000/(glukoza_{0min}xinzulin_{0min}xglukoza_{srednja} vrijednost 0-120minxinzulin_{srednja} vrijednost 0-120min)^{0.5}, inzulinogeni indeks (IGI= Δ inzulina_{30-0min}/ Δ glukoza_{30-0min}) te oDI kao pokazatelj beta-stanične funkcije (oDI=ISIxIGI). Za potrebe izračuna, glukoza će se iskazati u mg/dl, a inzulin u μ U/ml.

KRS ispitanika će se procijeniti testom submaksimalnog opterećenja na pokretnoj traci, prema validiranom protokolu za pretilu adolescente (30). Tijekom 4 min zagrijavanja, ispitanik će žustro hodati po traci uz nagib od 0%, a zatim će istom brzinom hodati naredne 4 min uz nagib od 5%. Srčana frekvencija ispitanika zabilježiti će se u mirovanju (FS_{0min}) te nakon 4 min hoda uz nagib od 5% (FS_{4min}). Prema FS (min), brzini hoda (milja/h), spolu (ženski=0, muški=1), TM (kg) i TV (cm), izračunat će se maksimalni primitak kisika (VO_{2max}).

$VO_{2max} (ml \cdot min^{-1}) = -1772.81 + 318.64 \times spol + 18.34 \times TM + 24.45 \times TV - 8.74 \times FS_{4min} - 0.15 \times TM \times (FS_{4min} - 0min) + 4.1 \times brzina \times (FS_{4min} - 0min)$

VO_{2max} će se također iskazati u ml·min⁻¹·kg⁻¹ i ml·min⁻¹·kg⁻¹ nemasne TM.

KRS će se prema tercilama dobivenih vrijednosti VO_{2max} definirati kao loša, srednja ili dobra.

Plan istraživanja: Radi se o prospektivnoj studiji presjeka, očekivanog trajanja dvije godine. Sva mjerenja i dijagnostički postupci učinit će se prije bilo kakve terapijske intervencije, nakon što roditelj potpiše informirani pristanak, a adolescent suglasnost za sudjelovanje. Od svakog ispitanika prikupit će se anamnestički podaci, a potom će se učiniti fizikalni pregled uz mjerenje antropometrijskih parametara i određivanje mase masnog tkiva. Zasebnog dana učinit će se OGTT, a zatim procjena KRS submaksimalnim testom opterećenja te određivanje površine visceralnog masnog tkiva MR-om. Cjelokupna obrada dovršit će se najkasnije 10 dana nakon mjerenja antropometrijskih parametara ispitanika.

Podaci će biti statistički obrađeni SPSS programskim paketom (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Deskriptivnim pokazateljima bit će opisane karakteristike uzorka te ispitivane varijable. Normalnost distribucija biti će provjerena Shapiro Wilk testom. Za kontinuirane varijable koje su normalno distribuirane prikazat će se aritmetička sredina i standardna devijacija, a za varijable koje statistički značajno odstupaju od normalne raspodjele medijan i interkvartilno raspršenje. Za kategorijske varijable bit će prikazane frekvencije i postotak ispitanika. Razlike između dviju skupina ispitanika (blaga i teška/vrlo teška pretilost), provjerit će se t-testom za nezavisne uzorke za sve ispitivane parametre. U slučaju da nisu ispunjeni uvjeti za računanje t-testa, koristit će se neparametrijska zamjena (Mann-Whitney test). Za nominalne varijable bit će korišteni χ^2 -testovi. Utjecaj KRS na IO i beta staničnu funkciju ispitat će se serijom jednosmjernih ANOVA, dok će razlike između skupina adolescenata s blagom i teškom/vrlo teškom pretilosti biti ispitane binarnim logističkim i linearnim regresijskim analizama te višesmjernim ANOVA analizama s Bonferroni korekcijom za višestruke usporedbe, kako bi se utvrdila povezanost KRS s IO i beta staničnom funkcijom te

samostalnost učinka KRS na inzulinsku osjetljivost. Prihvaćena razina značajnosti za sve statističke analize bit će $p < 0.05$. Uz pretpostavku o umjerenom veličini efekta, GPower 3.1 program za računanje a priori očekivane snage testa pokazuje kako je za računanje višesmjernih ANOVA s interakcijskim i glavnim efektima potrebno 200 ispitanika za očekivanu snagu > 0.80 .

Očekivani znanstveni doprinos predloženog istraživanja (maksimalno 500 znakova s praznim mjestima)

Bolje razumijevanje povezanosti KRS s IO i beta staničnom funkcijom, osobito u adolescenata s težim stupnjem pretilosti, budući da je većina dosadašnjih istraživanja bila usmjerena na kardiometabolički rizik, a pretili su adolescenti bili promatrani kao homogena skupina. Također, pojašnjenje mehanizma povezanosti, s obzirom na dvojbu u pogledu izravnog učinka KRS na IO. Rezultati istraživanja osnažili bi važnost postizanja dobre KRS u pretilih adolescenata s povećanim rizikom za razvoj PD i ŠB2.

Popis citirane literature (maksimalno 30 referenci)

- Arnett JJ. Emerging adulthood: what is it, and what is it good for? *Child Dev Perspect* [Internet]. 2007 Dec [cited 2018 Apr 17];1(2):68–73. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1750-8606.2007.00016.x>
- Bibiloni MM, Pons A, Tur JA. Prevalence of overweight and obesity in adolescents: a systematic review. *ISRN Obes* [Internet]. 2013 Jun [cited 2018 Apr 29];2013:ID 392747 [14 p]. Available from: <https://dx.doi.org/10.1155/2013/392747>
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2016. godinu [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017 [cited 2018 Apr 29]. Available from: <https://www.hzjz.hr/cat/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis>
- Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2010 Mar [cited 2018 May 14];91(5):1499S–505S. Available from: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28701B>
- Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012;61(4):778–9.
- Sims EA, Danforth E Jr. Expenditure and storage of energy in man. *J Clin Invest*. 1987;79:1019–25.
- Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2012 Apr [cited 2018 Jun 12];19(2):81–7. Available from: [doi:10.1097/MED.0b013e3283514e13](https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283514e13).
- Caprio S, Perry R, Kursawe R. Adolescent obesity and insulin resistance: roles of ectopic fat accumulation and adipose inflammation. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 May [cited 2018 Jun 12];152(7):1638–46. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.051>
- Nyström CD, Henriksson P, Martínez-Vizcaino V, Medrano M, Cadenas-Sanchez C, Arias-Palencia NM, et al. Does cardiorespiratory fitness attenuate the adverse effects of severe/morbid obesity on cardiometabolic risk and insulin resistance in children? A pooled analysis. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 Nov [cited 2018 Jun 14];40(11):1580–7. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc17-1334>
- Lee S, Gungor N, Bacha F, Arslanian S. Insulin resistance link to the components of the metabolic syndrome and biomarkers of endothelial dysfunction in youth. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Aug [cited 2018 Jun 17];30(8):2091–7. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc07-0203>
- Verduin WM, Van Den Helder R, Doodeman HJ, Struijf E, Houdijk APJ. Dexa body composition assessment in 10–11 year healthy children. *PLoS ONE* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jun 1];11(10):e0165275. Available from <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0165275>
- Lee S, Kuk JL, Hannon TS, Arslanian SA. Race and gender differences in the relationships between anthropometrics and abdominal fat in youth. *Obesity* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Jun 18];16(5):1066–71. Available from: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.13>
- Benfield LL, Fox KR, Peters DM, Blake H, Rogers I, Grant C, et al. Magnetic resonance imaging of abdominal adiposity in a large cohort of British children. *Int J Obes*. 2008;32(1):91–9.
- Taksali SE, Caprio S, Dziura J, Dufour S, Cali AMG, Goodman TR, et al. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent. A determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes* [Internet]. 2008 Feb [cited 2018 Jun 22];57(2):367–71. Available from: <https://doi.org/10.2337/db07-0932>
- Maislin G, Ahmed M, Gooneratne N, Thorne-Fitzgerald M, Kim C, Teff K, et al. Single slice vs. volumetric MR assessment of visceral adipose tissue: reliability and validity among the overweight and obese. *Obesity* [Internet]. 2012 Oct [cited 2018 Jul 10];20(10):2124–32. Available from: <https://doi.org/10.1038/oby.2012.53>
- Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* [Internet]. 2001 Nov [cited 2018 Jul 05];50(11):2444–50. Available from: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.11.2444>
- Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, et al. Insulin resistance during puberty. Results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* [Internet]. 1999 Oct [cited 2018 Jul 06];48(10):2039–44. Available from: <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.10.2039>
- D'Adamo E, Caprio S. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 May [cited 2018 Jul 06];34(Suppl 2):S161–5. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc11-s212>
- Wu EL, Kazzi NG, Lee JM. Cost-effectiveness of screening strategies for identifying pediatric diabetes mellitus and dysglycemia. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2012 Nov [cited 2018 Jul 08];167(11):32–9. Available from: [doi:10.1001/jamapediatrics.2013.419](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.419)
- Utzschneider KM, Prigeon RL, Faulenbach MV, Tong J, Carr DB, Boyko EJ, et al. Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Feb [cited 2018 Jul 10];32(2):335–41. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc08-1478>
- Rush E, Simmons D. Physical activity in children: prevention of obesity and type 2 diabetes. *Med Sport Sci* [Internet]. 2014 Sep [cited 2018 Jul 11];60:113–21. Available from: [doi: 10.1159/000357341](https://doi.org/10.1159/000357341).
- Kim YM, Park HN. Does regular exercise without weight loss reduce insulin resistance in children and adolescents? *Int J Endocrinol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Jul 14];ID 402592 [10 p]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/402592>
- Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Cardiorespiratory fitness in youth: relationship to insulin sensitivity and β -cell function.

- Obesity [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Jul 16];14(9):1579-85. Available from: <https://doi.org/10.1038/oby.2006.182>
24. Messier V, Malita F, Rabasa-Lhoret R, Brochu M, Karelis A. Association of cardiorespiratory fitness with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women: a Montreal Ottawa new emerging team study. *Metabolism* [Internet]. 2008 Sep [cited 2018 Jul 16];57(9):1293-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.04.026>
25. Maggio AB, Bou Puigdefabregas JW, Schwitzgebel VM, Chamay-Weber C, Beghetti M, Farpour-Lambert NJ. Insulin secretion response during oral glucose tolerance test is related to low cardiorespiratory fitness in obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(5-6):539-44.
26. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2013 Oct [cited 2018 Jul 16];128(15):1689-712. Available at: doi:10.1161/CIR.0b013e3182a5cfb3.
27. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med.* 2015;373:1307-17.
28. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat.* 2002;11:147-8.
29. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jan [cited 2018 May 16];36(Suppl 1):S11-66. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc13-S011>
30. Nemeth BA, Carrel AL, Eickhoff J, Clark RR, Peterson SE, Allen DB. Submaximal treadmill test predicts VO2max in overweight children. *J Pediatr.* 2009;154:677-81.

Procjena ukupnih troškova predloženog istraživanja (u kunama)

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da nisam prijavila/o doktorsku disertaciju s istovjetnom temom ni na jednom drugom Sveučilištu.

U Zagrebu, 21.09.2018.

Potpis

Lavinia La Grasta Sabolić

Ime i prezime

Napomena (po potrebi):

^a Navesti mentora 2 ako se radi o interdisciplinarnom istraživanju ili ako postoji neki drugi razlog za višestruko mentorstvo

^b Navesti minimalno jedan rad iz područja teme doktorskog rada (disertacije)

Molimo datoteku nazvati: DR.SC.-01 – Prezime Ime pristupnika.doc

Molimo Vas da ispunjeni Obrazac DR.SC.-01 pošaljete u elektroničkom obliku i u tiskanom obliku – potpisano - u referadu Sastavnice. Sastavnica prosjeđuje ispunjeni Obrazac DR.SC.-01 zajedno s obrascima DR.SC.-02 i DR.SC.-03 u elektroničkom obliku (e-pošta: jandric@unizg.hr) i u tiskanom obliku – potpisano i s pratećom dokumentacijom - u pisarnicu Sveučilišta u Zagrebu (Trg maršala Tita 14).