

# Personalizirana metabolomika u funkciji procjene predispozicije, prepoznavanju rizika i prevenciji debljine u djece

---

Mrđen, Lucia

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:340765>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-04**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucia Mrđen**

**Personalizirana metabolomika u funkciji  
procjene predispozicije, prepoznavanju rizika i  
prevenciji debljine u djece**

**DIPLOMSKI RAD**



ZAGREB, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Marija Ćuka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## **Popis kratica s objašnjenjem**

**BCAA** – (eng. branched- chain amino acids) Aminokiseline razgranatog lanca

**BMI** – (eng. body mass indeks) Indeks tjelesne mase

**DNA** – (eng. deoxyribonucleic acid) Deoksiribonukleinska kiselina

**IGF 1**– (eng. Insulin-like growth factor-1) Inzulinu sličan faktor rasta 1

**IOFT**– (eng. International Obesity Taskforce) Međunarodna radna skupina za pretilost

**ITM** – Indeks tjelesne mase

**mITM** - Metabolički indeks tjelesne mase

**RM** - Relativna masa

**RNA** – (eng. ribonucleic acid ) Ribonukleinska kiselina

**SZO** - Svjetska zdravstvena organizacija

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. Debljina .....	3
2.1. Definicija debljine i ITM .....	3
2.2. Zastupljenost u svijetu i u Hrvatskoj .....	4
2.3. Utjecaj prekomjerne tjelesne težine na zdravlje .....	6
2.4. Prevencija debljine .....	6
3. Metabolomika debljine.....	7
3.1. Metabolomika.....	7
3.2. Metabolomika i prekomjerna tjelesna težina .....	8
4. Metabolomika debljine u djece .....	10
4.1. Metaboličko programiranje.....	10
4.1.1. . Hipernutritivna <i>in utero</i> hipoteza .....	11
4.1.2. Hipoteza o ubrzanom postanatalnom dobitku na tjelesnoj težini .....	13
4.1.3. Hipoteza neusklađenosti.....	14
4.2. Metabolomski profil .....	14
4.3 Perspektiva metabolomike .....	17
5. Zaključak .....	19

## SAŽETAK

### Personalizirana metabolomika u funkciji procjene predispozicije, prepoznavanju rizika i prevenciji debljine u djece

Lucia Mrđen

Prekomjerna tjelesna težina i pretilost ogroman su problem zdravstvenog sustava. Više od milijardu ljudi na svijetu ima prekomjernu tjelesnu težinu, a tristo milijuna ljudi je pretilo. Povezanost debljine s brojnim kroničnim bolestima i narušenom kvalitetom života sve više ističe važnost prevencije i rane dijagnostike prekomjerne tjelesne težine, a samim time i povezanih komplikacija. Metabolomika je jedna od grana „*multi-omics*“ pristupa, koja omogućava personalizirani pristup pacijentima, a bavi se analizom cjelokupnog metaboloma organizma. Zajedno sa saznanjima ostalih grana „*multi omics*“ pristupa otvara novu dimenziju u razumijevanju fiziologije i patologije humanog organizma te time vodi usmjerenijem i učinkovitijem liječenju. Na temelju individualizirane analize metaboloma te izračunatog metaboličkog indeksa tjelesne mase mITM, metabolomskim se pristupom puno preciznije ocjenjuje metaboličko zdravlje te procjenjuje zdravstveni rizik u odnosu na uobičajeno korištene mjere u kliničkoj praksi. Prepoznavanjem povezanosti brojnih spojeva (poput BCAA-a, spojeva iz grupe fosfolipida i androgenih hormona) s debljinom i njezinim komplikacijama, mnoge od njih čini važnim u ranom prepoznavanju patoloških metaboličkih stanja. Također, metabolomika objašnjava pojam metaboličkog programiranja putem triju hipoteza: hipernutritivne *in utero* hipoteze, hipoteze o ubrzanom postnatalnom dobitku na tjelesnoj težini i hipoteze neusklađenosti. Metaboličko programiranje posljedica je interakcije gena, metabolizma i nutrijenata iz okoliša te se smatra odgovornim za predispoziciju i rizike od obolijevanja od raznih bolesti, tako i sklonosti razvoju prekomjerne tjelesne težine. Metabolomika u tom kontekstu omogućuje rano prepoznavanje predispozicije i procjenu rizika za razvoj metaboličkih poremećaja, a time otvara mogućnost prevencije i rane intervencije sa očekivanim boljim ishodima liječenja.

**ključne riječi:** pretilost u djece, metabolomika, personalizirana medicina

## SUMMARY

### **Precision metabolomics in the function of predisposition assessment, risk recognition, and prevention of childhood obesity**

**Lucia Mrđen**

Overweight and obesity are major problems in the health system. More than a billion people in the world are overweight and 300 million people are obese. The association of obesity with chronic diseases and impaired quality of life emphasizes the importance of prevention and early recognition of overweight and related complications. Metabolomics is one of the branches of a *multi-omics* approach that enables precision medicine according to the results of the analysis of the entire metabolome of the organism, and together with the other branches of a *multi-omics* approach offers a new dimension of understanding the physiology and pathology of the human body, which leads to a more effective treatment. Based on the individualized analysis of metabolome and calculated metabolic body mass index mBMI, the metabolomic approach is much more accurate in assessing metabolic health and recognizing health risks compared to commonly used measures in clinical practice. Recognizing the association of metabolites, such as BCAAs, metabolites from phospholipid group, and androgenic hormones, with obesity and its complications, makes many of them important in the early detection of pathological metabolic conditions. Moreover, metabolomics explains metabolic programming through three hypotheses: fuel-mediated in utero hypothesis, accelerated postnatal growth hypothesis and mismatch hypothesis. Metabolic programming is a consequence of the interaction of genes, metabolism and environmental nutrients, and is considered responsible for the predisposition and risks of various diseases including the tendency to develop obesity. In this context, metabolomics enables early identification of predisposition assessment and risk recognition for the development of metabolic disorders, thus opening the possibility of prevention and early intervention with expected better treatment outcomes.

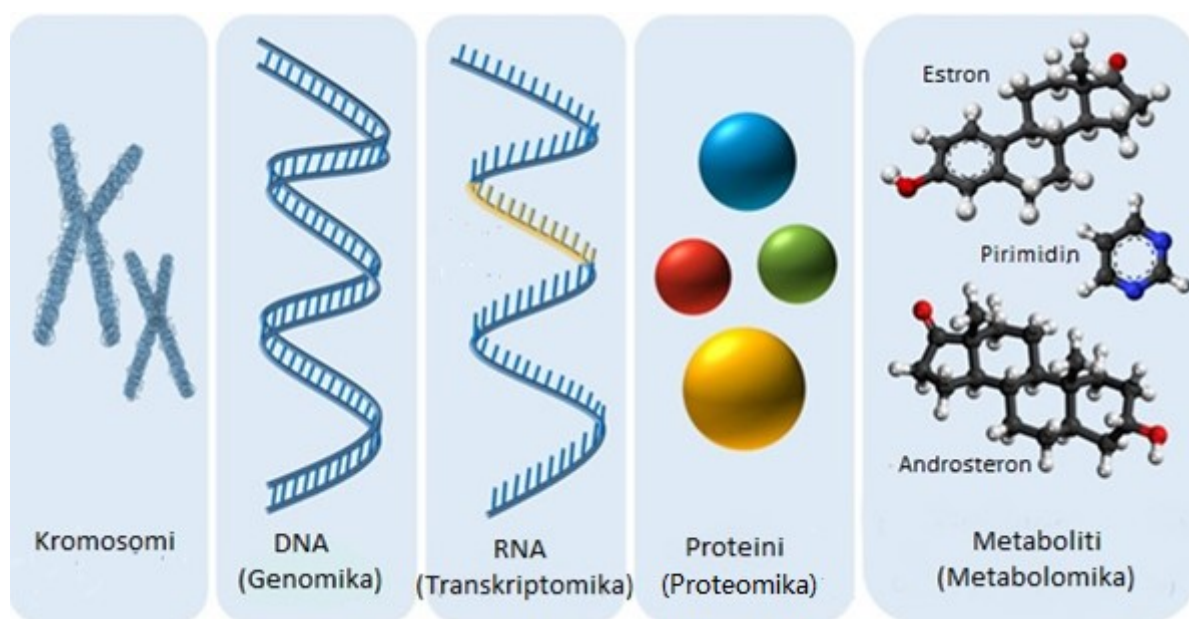
**Key words:** childhood obesity, human metabolomics, precision medicine

## 1. UVOD

Projekt humanog genoma započeo je 1991. godine u Sjedinjenim Američkim Državama, a ubrzo su se projektu priklonile i mnoge druge zemlje diljem svijeta pod koordinacijom udruge *Human Genom Organization*. Osnovni cilj projekta bio je sekvenciranje  $3 \times 10^9$  parova baza ljudskog genoma, kao i razvoj brojnih novih tehnologija za istraživanje humanog genoma. Projekt je završio u travnju 2003. godine, točno na pedesetu obljetnicu otkrića dvostruke uzvojnice DNA (1). Na početku 21. stoljeća puno se očekivalo od Projekta humanog genoma, no kada je projekt završen kliničari i znanstvenici nisu dobili odgovore na sva pitanja kojima su se nadali. Nadali su se potpunom razumijevanju kompleksnih bolesti i otkrivanju genetske i individualizirane terapije za iste. Individualizirana terapija bazira se na bolesnikovoj genetici i podrazumijeva, isključivo za njega, pravi lijek u određenoj dozi. Obzirom da razvoj bolesti i djelovanje lijekova očito ne ovise samo o genomu pacijenta već i o okolišnim faktorima, postupno su se razvijale nove metode pomoću kojih se povećala mogućnost individualiziranog pristupa pacijentu (2). Razvile su se metode „*multi-omicsa*“ u koje spadaju genomika, transkriptomika, proteomika, metabolomika i mnoge druge. Pojednostavljeno, genomika analizira genetički materijal pojedinog organizma, transkriptomika se bavi analizom RNA, proteomika analizira sintetizirane proteine organizma i njihovu funkciju, a metabolomika kemijske molekule, one sintetizirane i one egzogenog porijekla (Slika 1). Ovakav je „*multi-omics*“ pristup vrlo složen i rezultira iznimno opsežnom količinom podataka za koje postoje posebni, vrlo kompleksni, analitički programi putem kojih se takvi podatci mogu međusobno uspoređivati. „*Multi-omics*“ pristup, u kojemu se integriraju podatci sa svih navedenih razina, od gena do metabolita, stvorio je mnoge prilike i izazove za biologe, biostatističare i ostale znanstvenike. Ovaj je pristup doveo do brojnih novih saznanja ne samo u biologiji bolesti, već i u nutricionizmu, mikrobiologiji, ali i općenito u interakcijama genotipa i fenotipa (3,4). Metabolomika je jedna karika u lancu vrlo kompleksnog „*multi omics*“ pristupa koja je iznimno doprinijela razumijevanju metabolizma, a koja analizira endogene i egzogene metabolite u organizmu te omogućuje potpuno individualiziran pristup pacijentu. Njezina primjena dobila je veliku ulogu u istraživanju prekomjerne tjelesne težine i pretilosti. Naime, danas se u dijagnostici prekomjerne tjelesne težine većinom koristi samo indeks tjelesne mase (ITM), ili engl. *body mass indeks (BMI)*, putem kojeg se



na temelju količnika mase u kilogramima i kvadrata visine u metrima izračunava vrijednost putem koje se pacijenti svrstavaju u pripadajuće skupine uhranjenosti (5). Premda vrijednost ITM-a u većini slučajeva vrlo dobro korelira sa zdravstvenim stanjem i metaboličkim zdravljem, to nije uvijek tako, zbog čega se pribjegava drugim načinima procjene stvarnog metaboličkog zdravlja. Dok se rutinskim laboratorijskim pretragama analizira svega nekoliko metabolita, metabolomskim se analizama istražuje i do nekoliko tisuća metabolita pojedinog organizma, a koji su važni u procjeni cjelokupnog metaboličkog zdravlja upravo kod tog jednog pacijenta te svi zajedno čine metabolom, odnosno, metabolomski fenotip pojedinca (6). Na temelju metaboloma puno se preciznije može odrediti metaboličko zdravlje pacijenta, a onda i individualni zdravstveni rizik za bolesti povezane s debljinom.



Slika 1. Slijed „omics“ tehnika korištenih u „multi omics“ studijama

(Modificirano prema: <https://www.vanderbilt.edu/cit/introduction-metabolomics-research/>)

(Pristupljeno 1.lipnja 2020.)

Prekomjerna tjelesna težina i pretilost veliki su javnozdravstveni problem, jedan od najraširenijih problema s kojima se suočava naše društvo. Prevalencija pretilosti udvostručila se na području Europe u razdoblju 1980. do 2008. godine, a prema posljednjim procjenama 30-70% odraslih ima prekomjernu tjelesnu težinu.

Ono što zabrinjava još i više jest stanje među djecom. U Europskoj regiji Svjetske zdravstvene organizacije jedno je od troje djece pretilo, a preko 60% djece koja su pretila prije puberteta bit će pretila i u ranoj mladosti (7). Prekomjerna tjelesna težina i pretilost među općom su populacijom shvaćeni uglavnom kao estetski problem, ali oni su puno više od toga. Brojne su kliničke i metaboličke komplikacije direktno povezane s prekomjernom tjelesnom težinom, a velik učinak imaju i na mentalno zdravlje osoba. Zbog svega navedenog, prekomjerna tjelesna težina i pretilost imaju velik učinak na kvalitetu života pojedinca (2). Na njihovo liječenje i liječenje svih oboljenja koja su povezana s debljinom izdvaja se velika svota novaca pa stoga čine i veliko opterećenje za zdravstveni sustav. Kako bi se unaprijedila dijagnostika i liječenje debljine potrebno je pacijentima pristupiti individualizirano i detaljno procijeniti njihov zdravstveni status.

## **2. Debljina**

### **2.1. Definicija debljine i ITM**

Debljinu definiramo kao stanje prekomjernog nakupljanja masnog tkiva u organizmu, a do toga dolazi ako se u organizam hranom unosi više energije nego što je moguće potrošiti. Bolest debljine i prekomjerne tjelesne težine svrstane su u medicinske dijagnoze E65 i E66 prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, X. revizija (MKB-10). Indeks tjelesne mase (ITM ili engl. *BMI*) označava izračun vrijednosti putem koje se dijagnosticira debljina i samo je jedna od metoda za procjenu stupnja preuhranjenosti. Izračunava se količnikom mase u kilogramima i kvadrata visine u metrima, a dobivena se vrijednost svrstava u određenu kategoriju. Preporuke za odraslu osobu jesu da ITM iznosi 18,5 – 25 kg/m<sup>2</sup>, a vrijednost ITM-a veće od 25kg/m<sup>2</sup> znak su prekomjerne tjelesne mase, dok su vrijednosti ITM-a veće od 30kg/m<sup>2</sup> znak pretilosti. Kod djece se te kategorije, odnosno stupnjevi preuhranjenosti, definiraju prema centilnim krivuljama koje se razlikuju za pedijatrijsku populaciju ovisno o dobi i rasnoj te etničkoj pripadnosti. Kategorije su prikazane u tablici 1.1, gdje su osim ITM-a prikazani i drugi kriteriji za procjenu

stupnja pretilosti. Umjerenom debljini pripadaju ITM vrijednosti između 85.-95. centile, a jakom debljini, one vrijednosti veće od 95. centile. [5, 8, 9]

Tablica 1.1. Procjena stupnja pretilosti. Prema: Pedijatrija (2005), str 290.

Kriterij	Stupanj prehranjenosti	
<b>Centil izmjerene mase za dob</b>	Umjerena debljina	90.-97. centila
	Jaka debljina	>97. centila
<b>Relativna masa (RM*) u odnosu prema očekivanoj za dob i za visinu</b>	Umjerena debljina	RM 110-119%
	Jaka debljina	RM > 120%
<b>Centil indeksa tjelesne mase za dob (ITM)</b>	Umjerena debljina	85.-95. centila
	Jaka debljina	>95. centile

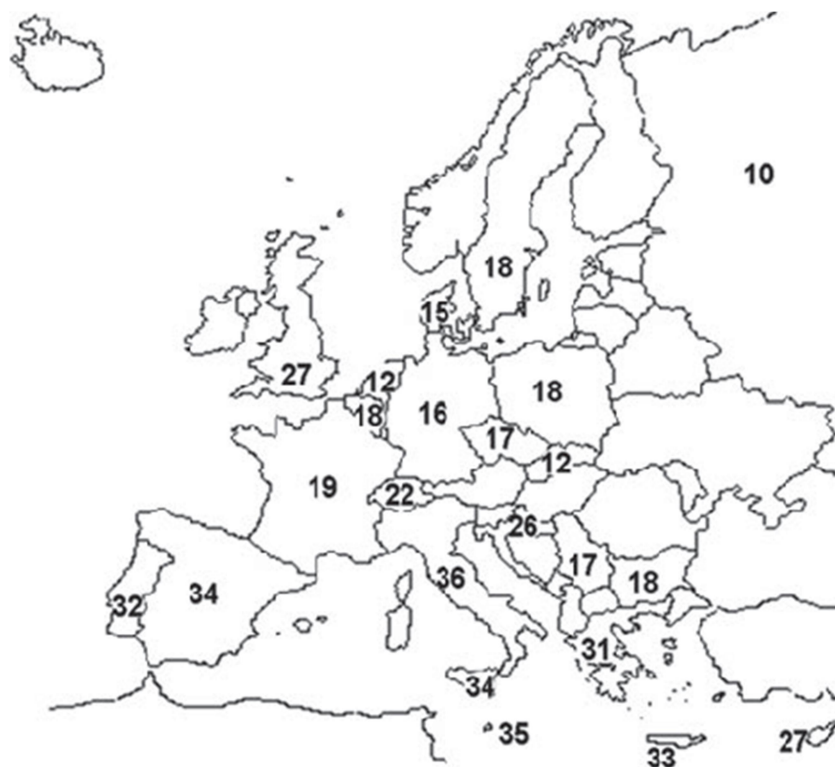
\* Formula za izračun relativne mase

Relativna masa (%) = izmjerena masa/očekivana masa (medijan populacije za dijete iste dobi i spola) x 100

## 2.2. Zastupljenost u svijetu i u Hrvatskoj

Da su prekomjerna tjelesna težina i pretilost značajan zdravstveni problem govori i sama činjenica da svako treće dijete u dobi od 11 godina u Europi ima prekomjernu tjelesnu težinu (7). Slika 2. Također, više od milijardu ljudi u svijetu ima prekomjernu tjelesnu masu, a tristo milijuna ljudi je pretilo. Često se debljina povezuje sa razvijenim zemljama, gdje je razina tjelesne aktivnosti niska, a dostupnost energetski bogate hrane velika, međutim, broj osoba s prekomjernom tjelesnom težinom raste i u zemljama u razvoju, kao i među populacijom lošijeg imovinskog statusa (10, 11). U Hrvatskoj se broj osoba s prekomjernom tjelesnom težinom također konstantno povećava, a više od polovice ljudi starijih od 18 godina, kao i u Europi, ima prekomjernu tjelesnu masu. Zanimljivo je da Hrvatska ima veću prevalenciju debljine nego ostale tranzicijske zemlje Europe. U Hrvatskoj je prevalencija debljine i kod muškaraca i kod žena veća nego u Češkoj, Slovačkoj i Estoniji, dok je samo u Litvi

približno jednak postotak debljine u muškaraca. Kao i kod odraslih, problem se pojavljuje i među djecom. Podatci iz 2015. prikazuju zabrinjavajuće brojeve za Hrvatsku. U posljednjih 12 godina udio djece s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilosti povećao se za 15%. Čak 34,9% djece ima prekomjernu tjelesnu težinu, a od toga ih je 14% pretilo. Pritom je značajnije veći udio dječaka (9). Razlozi ovakvim promjenama su brojni. Većini se načina života promijenio u sjedilački, nedovoljno je tjelesne aktivnosti, a dostupnost hrane bogate energijom i zaslađenih pića sve je veća, dok edukacija o zdravoj prehrani zaostaje (9,10). Zbog svega ovoga i ne čudi da je, prema mišljenju SZO-a, epidemija debljine postala najveći problem javnog zdravlja.



Slika 2. Prevalencija (%) prekomjerne tjelesne težine među djecom dobnog uzrasta 7-11 godina u Europi (preuzeto sa: International Obesity Taskforce (IOTF))

### **2.3. Utjecaj prekomjerne tjelesne težine na zdravlje**

Debljina ima velik utjecaj na ljudsko zdravlje. Djeca s debljinom imaju znatno veći rizik da i kasnije u životu imaju problema s tjelesnom težinom, a taj je problem povezan s brojnim drugim bolestima i stanjima. Osim što djeca s prekomjernom tjelesnom težinom uglavnom imaju promijenjenu sliku o sebi, često im manjka i samopouzdanja, a nerijetko su i ismijavana od strane okoline. Takva djeca osjećaju psihološke i socijalne posljedice zbog svojeg tijela, a to ima velik utjecaj na mentalno zdravlje i fiziološki razvoj djeteta. Sklonija su depresiji i drugim mentalnim oboljenjima. S druge strane, prekomjerna tjelesna težina dovodi i do brojnih kliničkih komplikacija koje izravno utječu na kvalitetu života. Brojne su bolesti (kao npr. dijabetes tip 2, hipertenzija, dislipidemija i koronarna bolest srca) povezane s prekomjernom tjelesnom težinom. Osim toga, nisu rijetke niti bolesti koštano-zglobnog sustava. Liječenje je pritom vrlo kompleksno i podrazumijeva kompletnu promjenu životnih navika što je, naročito u djece, vrlo teško postići. Općenito, 20% stanovništva pokušava smanjiti tjelesnu težinu različitim dijetama, ali ta su rješenja uglavnom neučinkovita ili poprilično kratkotrajna. Debljina se, dakle, teško liječi, a troškovi liječenja same debljine i komplikacija velik su teret zdravstvenih sustava. Upravo zbog toga najvažnija je, prije svega, prevencija (5, 8, 12).

### **2.4. Prevencija debljine**

Smatra se da 2-7% troškova zdravstva odlazi na, najčešće neuspješno, liječenje debljine (8). S druge strane, ako se uzme u obzir računica po kojoj debljina skraćuje životni vijek za prosječno 9 godina (13), nedvojbeno je da je prevencija u interesu cijele zajednice, ali i svakog pojedinca. Dakle, suočavanje s pretilosti već u dječjoj populaciji ima povoljan učinak na zdravlje, ali i na socijalno-ekonomske komponente zajednice. Prevencija mora biti temeljena na multidisciplinarnom pristupu, a to uključuje edukaciju djece o zdravlju već od najranije dobi, adekvatnu prehranu, poticanje tjelesne aktivnosti i naglašavanje njezine važnosti uz ograničavanje boravka ispred televizijskih ekrana. Bitno je spriječiti i stvaranje loših navika poput

pušenja i konzumiranja alkohola koje se, same po sebi, smatraju rizičnim čimbenicima za debljinu. S obzirom na to da u Hrvatskoj trenutno ne postoje konkretni preventivni, dijagnostički i terapijski algoritmi, prevencija je zadržana na općim preporukama stručnjaka i nespecifičnim programima. Međutim, zanimljivo je da se unatoč dugogodišnjim trudu općenito u svijetu, trend povećanja prevalencije debljine ne zaustavlja. Također, uobičajena zdravstvena edukacija izaziva različit učinak u različitim socio-ekonomskim slojevima. Dok se u obrazovanijim socijalnim slojevima pokazalo učinkovito educirati ljude o zdravoj prehrani, taj je odgovor u niže educiranim slojevima izostao. Iz svega toga proizlazi kako je bitno ponajprije uspostaviti pravedno i uravnoteženo društvo, s primjerenim okruženjem, u kojem će uopće biti moguće provoditi naučene mjere prevencije (5, 8, 13).

### **3. Metabolomika debljine**

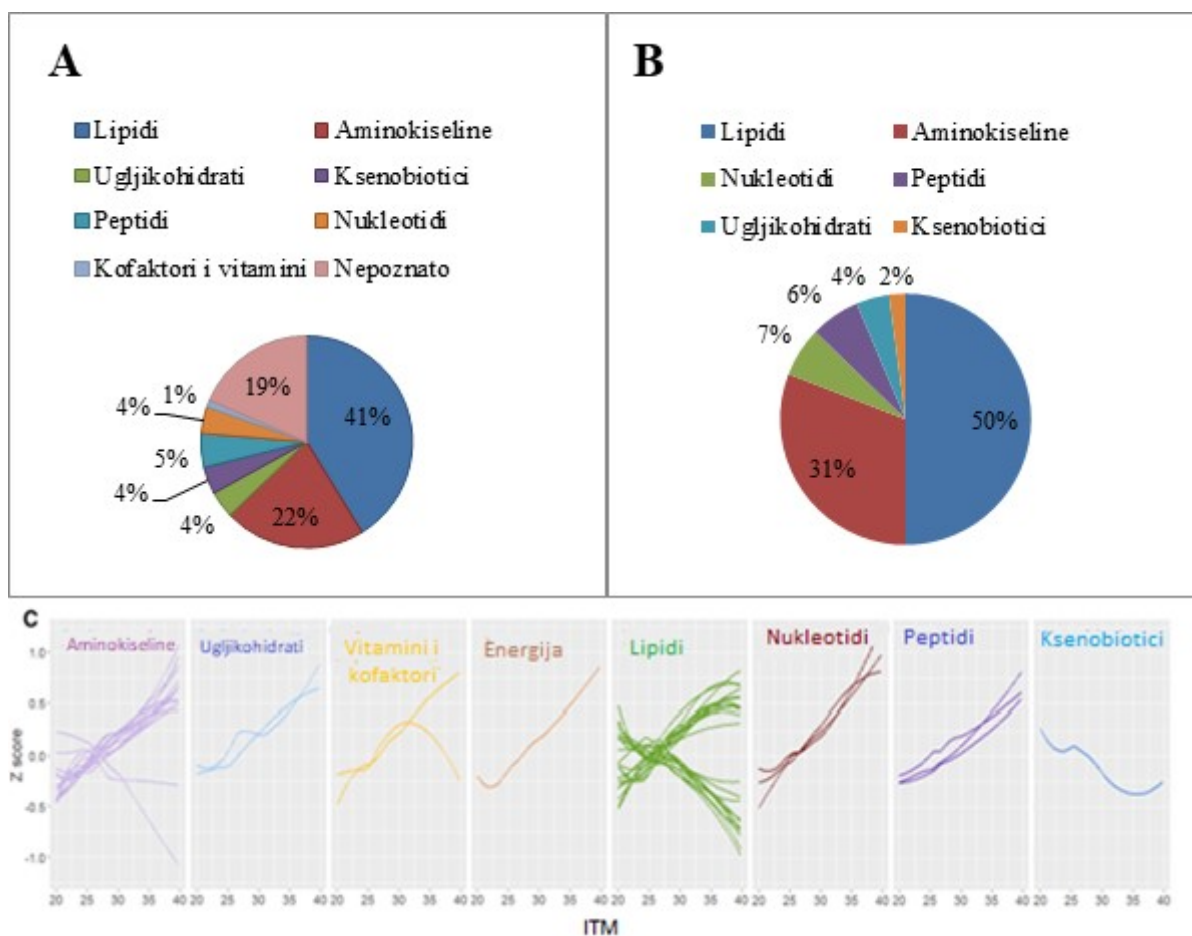
#### **3.1. Metabolomika**

Metabolomika kao zasebna znanost bavi se izoliranjem vrlo malih endogenih metabolita (<1,500 Da) iz stanica, tjelesnih tekućina i tkiva organizma. Iako je metabolomika vrlo mlada znanost i ostavlja još mnogo prostora za daljnja otkrića, dosadašnja istraživanja govore u prilog tome kako normalni broj metabolita u ljudskom tijelu prelazi brojku od 19 000, što samo po sebi govori o kompleksnosti razumijevanja tog područja medicine. Ti su metaboliti često krajnji produkti brojnih i vrlo kompleksnih kemijskih reakcija u organizmu, a metabolom predstavlja skup svih tih molekula i njihovih interakcija. Takva paleta metabolita obuhvaća endogene molekule, ali i one unesene hranom, lijekovima kao i mikrobiotu koja normalno naseljava čovjeka i njegov okoliš. Metabolom je, prema tome, određen genetikom i okolišnim faktorima, a metabolomika zapravo otkriva metabolički fenotip organizma i omogućuje individualizirani pristup pacijentima na mnogim razinama. Omogućava preciznu karakterizaciju metaboličkih karakteristika bolesti te definiranje markera za dijagnostiku i praćenje istih. S druge strane, omogućava otkrivanje ciljanih mjesta za djelovanje „pametnih“ lijekova, koji se na temelju dobivenih podataka mogu sintetizirati, što bi rezultiralo boljim ishodom liječenja. Upravo zato individualizirana

analiza metaboloma omogućuje povezivanje metabolita s genomom i transkriptomom te predstavlja važnu kariku u povezivanju gena i pojedinih metaboličkih varijacija sa zdravstvenim statusom pacijenata (4, 6, 14).

### **3.2. Metabolomika i prekomjerna tjelesna težina**

Ako govorimo o primijenjenoj metabolomici, relevantan je primjer upotreba metabolomike u procjenjivanju metaboličkog zdravlja pacijenata s prekomjernom tjelesnom težinom. Metabolomski profil važan je indikator metaboličkog zdravlja, čak je precizniji od uobičajeno provedenih antropoloških mjerenja i procjena poligenetskog rizika. Takve su zaključke Criulli ET i suradnici (15) donijeli na temelju svoje dugogodišnje studije. Za razliku od prethodnih istraživanja, oni su istraživali 1,007 metabolita i ustanovili su kako je gotovo trećina njih povezana sa vrijednostima ITM-a. Ustanovili su i kako se samo na temelju metaboloma može predvidjeti status pretilosti i to s ~90% specifičnošću i senzitivnošću. U tu je svrhu stvoren i pojam *mBMI* ili metaboličkog indeksa tjelesne mase *mITM*. *mITM* zapravo je procijenjeni ITM dobiven prema njihovom modelu, u kojemu su se fokusirali na 49 metabolita koji su statistički značajno povezani te konzistentni u različitim ispitivanim kohortama. Od spomenutih 49 metabolita najviše je bilo lipida ( $n=23$ ) i aminokiselina ( $n=14$ ), a metabolit koji je bio najznačajnije povezan jest urat. Kao i u drugim studijama, ustanovljeno je da su upravo promjene cirkulirajućih aminokiselina i lipida značajni prediktori pretilosti, ali i bolesti povezanih s prekomjernom tjelesnom težinom (15, 16). Također, ustanovili su kako je razina većine metabolita linearno rasla s porastom ITM-a i obratno, te su na temelju tih podataka kreirali svoj model. Većina je metabolita imala višu razinu kod višeg ITM-a, a neki, čije su koncentracije bile niže, jesu fosfolipidi, lisolipidi i asparagin. Slika 3. U drugim studijama, gdje se fokus postavio na metabolički sindrom, ustanovljeno je kako je niža koncentracija serina u serumu puno češća u osoba s rizičnim faktorima za razvoj metaboličkog sindroma te kod debljih osoba (17). Također, brojna istraživanja ističu važnost aminokiselina razgranatih lanaca (leucin, izoleucin i valin) kao najistraživanijih metabolita u metaboličkom profilu pretilosti, a čije koncentracije mogu predvidjeti razvoj šećerne bolesti i to mnogo godina unaprijed (18).



Slika 3. Kategorije metabolita povezanih sa ITM

(A i B) Kategorije (A) 307 metabolita značajno povezanih sa ITM i (B) 49 najznačajnijih metabolita

(C) Loess krivulja svih 49 metabolita u odnosu na ITM

(Modificirano prema: Criulli ET, Guo L, Swisher CL, Shah N, Huang L, Napier LA i sur. Profound Perturbation of the metabolome in obesity is associated with health risk. Cell Metab. 2019; 29(2): 488-500. Slika 1, Pathway Categories of Metabolites Associated with BMI; str.489.)

U gotovo 80% sudionika studije Criulli i suradnika mITM odgovarao je ITM-u izračunatom prema antropološkim mjerama. Sudionici čiji je mITM bio niži od ITM-a imali su razinu inzulinske rezistencije, ukupne trigliceride, HDL-a, krvnog tlaka, postotka masnog tkiva, postotka visceralne masti i subkutane masti sličnu kao pojedinci normalne tjelesne težine i zdravog metaboloma. S druge strane, sudionici čiji je mITM bio viši od njihovog ITM-a imali su razine navedenih parametara slične



pojedincima s pretilim metabolomom. Takvo zapažanje ide u prilog klinički značajne primjene metabolomike gdje se pretilost sagledava i iz perspektive individualnog metaboličkog zdravlja. Također, osim što otkriva metabolički zdrave pretilo osobe, otkriva i pojedince čiji je ITM možda normalan, ali se na temelju metaboloma otkriva loše metaboličko zdravlje, a time i viši kardiovaskularni rizik i općenito rizik za bolesti povezane s debljinom. Utvrdili su kako osobe čiji je  $mITM < ITM$  nemaju u svojoj povijesti bolesti kardiovaskularne incidente, za razliku od sudionika čiji je  $mITM > ITM$ . Također, slične su rezultate dobili i kod analiziranja upotrebe antihipertenzivne terapije. Ono što je značajno jest da su i nakon praćenja sudionika ustanovili kako oni sudionici čiji je metabolom zdrav imaju manje kardiovaskularnih neželjenih događaja kasnije u životu. Ispitanici čiji je metabolom bio zdrav, bez obzira jesu li oni bili normalnog ITM-a, prekomjerne tjelesne težine ili pretili, imali su 2.6 neželjenih događaja na 100 sudionika. Ispitanici sa normalnim ITM ili sa prekomjernom tjelesnom težinom, ali vrijednostima  $mITM$ -a kao u pretilih ispitanika, imali su 3.4 neželjenih događaja, dok su pretili ispitanici imali 4.4 neželjenih događaja na 100 sudionika. Iz ovog se može zaključiti da iako ITM dobro korelira sa zdravstvenim ishodima kod većine pacijenata, izostavlja dvadesetak posto onih na koje se to ne može primijeniti. S druge strane,  $mITM$  detektira upravo te pojedince i omogućuje procjenu individualnog zdravstvenog rizika i individualizirani pristup pacijentu općenito (15).

## **4. Metabolomika debljine u djece**

### **4.1. Metaboličko programiranje**

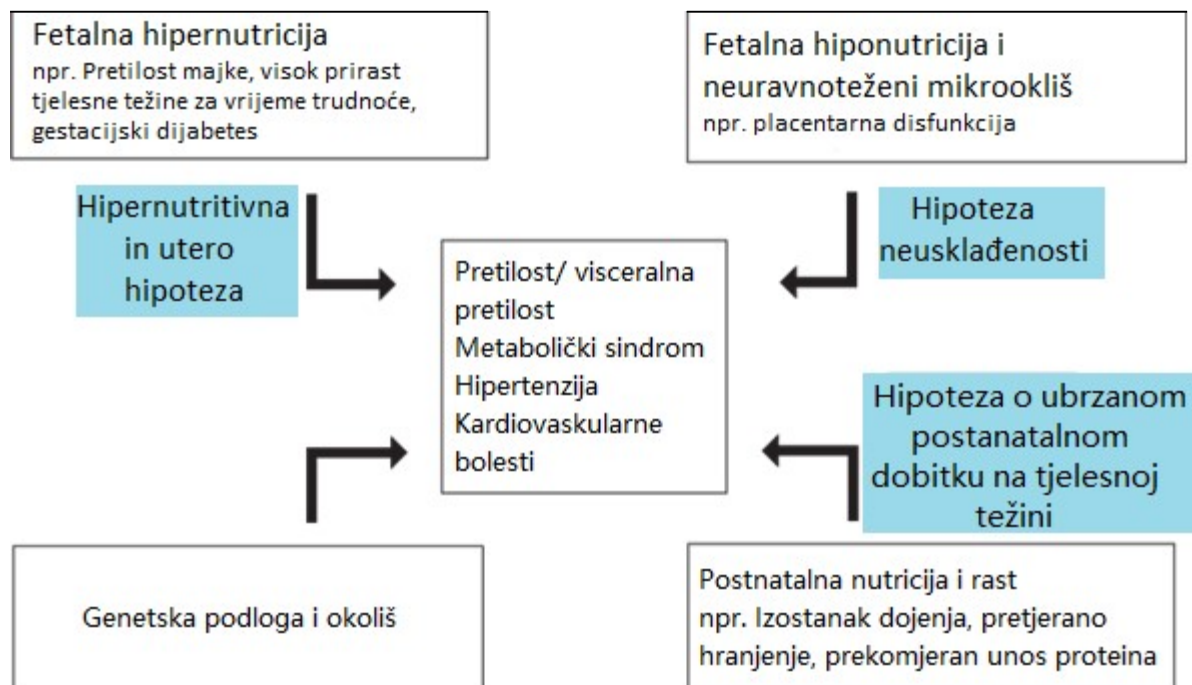
Već je ranije naglašena važnost prevencije i liječenja debljine već u dječjoj populaciji. Za razliku od studija na odraslima, do nedavno se nije provodilo mnogo metabolomskih studija vezanih za dječju pretilost pa su stoga saznanja na tom području još uvijek dosta ograničena i mnogo je prostora za nova otkrića. S obzirom da su se s vremenom tehnike analiziranja unaprijedile, omogućilo se da se i na vrlo malim količinama uzoraka provode metabolomske analize, što je uvelike olakšalo

istraživanja u dječjoj populaciji. Analize se provode na vrlo malim uzorcima krvnog seruma, plazme, čak iz kapi krvi na Gutrijevom papiru ili pomoću kapilara. Također, analize se mogu raditi iz uzoraka sline, stolice, ali i iz hrane koju dijete jede pri čemu se detektiraju metaboliti koji ukazuju na bioaktivnost same hrane. Ovim se istraživanjima potvrdila važnost tijekom trudnoće, laktacije i dojenja u kratkoročnom i dugoročnom utjecaju na zdravlje djeteta. Metabolomika, nadalje, sve više služi i u svrhu pojašnjavanja mehanizama intrauterinog zastoja u rastu, asfiksije i oštećenja mozga te ostalih neonatalnih zbivanja i njihovih posljedica na razvoj djeteta. Smatra se kako interakcije gena, metabolizma i nutrijenata dovode do „metaboličkog programiranja“ i na taj način određuju fiziološki status pojedinca sa svim svojim učincima na rast, razvoj i rizike za obolijevanja od raznih bolesti pa tako i sklonosti razvoju prekomjerne tjelesne težine (19). U smislu „metaboličkog programiranja“ važno je identificirati metabolite koji u tome sudjeluju jer bi se na taj način potencijalno moglo utjecati na nepovoljna zbivanja i na usmjeravanje takvog programiranja k metaboličkom zdravlju. Za sada postoje tri predložene hipoteze koje predlažu objašnjenja utjecaja prehrane na programiranje pretilosti i komorbiditeta koji se uz nju javljaju: 1. hipernutritivna *in utero* hipoteza, 2. hipoteza o ubrzanom postanatalnom dobitku na tjelesnoj težini te 3. hipoteza neusklađenosti. Međusobni utjecaj prikazan je na slici 4, a objašnjenje slijedi u daljnjem tekstu (20).

#### **4.1.1. . Hipernutritivna *in utero* hipoteza**

Hipernutritivna *in utero* hipoteza pretpostavlja kako intrauterina izloženost određenim spojevima, ponajviše glukozi i pojedinim lipidima, uzrokuje trajne promjene čije posljedice mogu značiti pretilost u budućnosti (20). Takva hipoteza potkrijepljena je brojnim studijama koje potvrđuju kako prekomjerna tjelesna težina majke u trudnoći povećava rizik za prekomjernu tjelesnu težinu djeteta. Gotovo 40% svih žena ima prekomjernu tjelesnu težinu ili je pretilo, a smatra se da je kod takve djece, naročito ako je pretilost majke prisutna već od početka trudnoće, dvostruko ili trostruko veći rizik od razvoja debljine (21). Iako bi genetska sklonost i sličan način života mogli objasniti prekomjernu tjelesnu težinu, postoje dokazi koji idu u prilog teoriji o

intrauterinom okolišu. Na primjer, djeca pretilih majki imaju mnogo veći rizik razviti debljinu nego djeca pretilih očeva (22). Također, djeca rođena od pretilih majki koje



Slika 4. Integracija hipoteza o programiranju pretilosti i povezanih stanja

(Modificirano prema: Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmair. Early nutrition programming of long-term health. Proc Nutr Soc. [Internet] 2012; 71(3): 371-378. Slika 2, Integration of hypotheses for programming of obesity and related disorders; str. 373.)

su ranije podlegnute barijatrijskoj operaciji imala su upola manji rizik postati pretili u odnosu na njihovu stariju braću i sestre rođene prije takve operacije (23). Osim toga, djeca pretilih majki imaju veći rizik za fetalnu makrosomiju, intrauterini zastoj u rastu, ali i biti veći za svoju gestacijsku dob, a upravo takva stanja povećavaju rizik za pretilost samog djeteta kasnije u životu. Metabolomska studija koja je proučavala metabolomski profil trudnica u prvom trimestru trudnoće ustanovila je bitnu razliku metabolomskog profila urina kod onih trudnica koje su rodile makrosomno dijete (24). U studijama koje su se bavile analiziranjem metaboloma u pupkovini identificirani su metaboliti koji su u korelaciji s razvojem debljine od treće do pete

godine života djeteta. Ono što je povoljno jest da se pupkovine prikupljaju po porodu, prije nego nastupi klinička manifestacija bolesti. U takvim studijama identificirano je 46 metabolita čije su razine značajno povišene u krvi pupčane vrpce djece koja su kasnije razvila prekomjernu tjelesnu težinu. Od tih 46 metabolita, 25 lipida bila su vrlo slična onima identificiranim u pojedinaца koji boluju od pretilosti i metaboličkih bolesti poput dijabetesa i nealkoholne masne bolesti jetra, stoga je moguće kako su upravo ti metaboliti prethodnici fenotipa koji će razviti prekomjernu tjelesnu težinu, a koji su prisutni već po rođenju (25). Ako bi se takva hipoteza potvrdila, ovi bi lipidi mogli postati biomarkeri ranog otkrivanja osoba pod povećanim rizikom za razvoj debljine.

#### **4.1.2. Hipoteza o ubrzanom postanatalnom dobitku na tjelesnoj težini**

Ova hipoteza objašnjava kako ubrzano dobivanje na težini u postanatalnom razdoblju povećava rizik za razvoj prekomjerne tjelesne težine i pretilosti. Nekoliko studija povezuje ubrzano dobivanje na tjelesnoj težini u ranoj fazi života s većom količinom masnog tkiva u odrasloj dobi. Također, smatra se da je povećana količina proteina u prehrani povezana s ubrzanom dobivanjem na tjelesnoj težini dojenčeta jer povećan unos proteina povisuje razinu inzulina-otpuštajućih aminokiselina, a time i otpuštanje inzulina i IGF1 koji pospješuju dobivanje na tjelesnoj težini (20). Majčino mlijeko sadrži manje proteina nego nadomjesci prehrane koji se koriste kada je dojenje zbog nekog razloga onemogućeno, a meta analiza 9 studija pokazala je kako su dojenčad hranjena majčinim mlijekom imala oko 20% manji rizik za pretilost u odrasloj dobi, za razliku od one dojenčadi hranjene nadomjesnim oblicima prehrane i formulama (16). Također, poznato je i da pretile žene imaju poteškoće u započinjanju i održavanju dojenja (16). I sam se metabolom mlijeka mijenja kod dojilja s prekomjernom tjelesnom težinom u odnosu na one s normalnom tjelesnom težinom. Nekolicina metabolita razlikuje se u tim dvjema skupinama. Na primjer, jedan od takvih je adenin u majčinom mlijeku, koji pozitivno korelira i s prekomjernim ITM-om majki, kao i sa dojenačkom pretilošću. Osim toga, opisan je i spoj 1,5-anhidroglucitol, spoj koji se dovodi u vezu s regulacijom glikemije, a koji ranije nije opisivao u mlijeku te pozitivno korelira s majčinim ITM-om. Iako se ne radi o velikom

broju metabolita koji koreliraju i s majčinih ITM-om i sa pretilošću dojenčeta, ovakva saznanja ukazuju na moguću transmisiju pretilosti s majke na dijete i kao takvo otvara prostor za dodatna istraživanja (27).

#### **4.1.3. Hipoteza neusklađenosti**

„*Mismatch*“ ili hipoteza neusklađenosti pretpostavlja kako su pojedinci skloniji pretilosti i povezanim komorbiditetima ako su u toku svojeg razvoja doživjeli određenu neusklađenost, bez obzira radi li se o prenatalnom ili postnatalnom životu. U toku razvoja, ljudski je organizam karakteriziran plastičnošću i prilagodljiv je okolišu, čime se postiže fenotip koji će takvom okolišu biti najbolje prilagođen. S vremenom se takva plastičnost gubi, a promjene u metabolizmu i endokrinom sustavu postaju manje podložne promjenama okolišnih faktora pa se može reći da će i fenotip biti zdrav ako se uklapa u svoj „zadani“ okoliš. S druge strane, ako je fenotip neusklađen sa svojim okolišem to povećava rizik za određene bolesti. Intrauterini zastoj rasta, a zatim ubrzano dobivanje na tjelesnoj težini primjer su takve neusklađenosti, čija je posljedica povećan rizik za razvoj kroničnih bolesti, prekomjerne tjelesne težine i viši kardiovaskularni rizik. Mnogi su čimbenici koji mogu dovesti do neusklađenosti razvoja, a primjeri su disfunkcija posteljice, neuravnotežena prehrana majke za vrijeme trudnoće ili sam način života i ishrane djeteta postnatalno (20).

#### **4.2. Metabolomski profil**

Kao i kod odraslih, i kod djece su istraživanjima detektirani spojevi koji obilježavaju pretilost i povezuju se s individualnim zdravstvenim stanjem te individualnim zdravstvenim rizikom za druga oboljenja. Promjene u metaboličkim putevima povezane su s pretilošću, subkliničkim markerima za kardiovaskularna oboljenja i samim budućim rizikom za metaboličke bolesti. S obzirom na to da se promjene metaboličkih puteva očituju prije kliničkog nastupa bolesti, analizom istih moguće je već u ranom stadiju identificirati takve spojeve i pritom djelovati prije nego što se

razvije klinički vidljiva bolest. Tablica 2. Istraživanjem aminokiselina razgranatih lanaca (engl. *branched-chain amino acids ili BCAA*) ustanovljena je pozitivna korelacija između BCAA-a i pretilosti. Pretila djeca u dobi od 6-10 godina imala su više razine BCAA-a u serumu u mnogim istraživanjima. Također, smatra se kako pretilost majke za vrijeme trudnoće može imati utjecaj na regulaciju metabolizma aminokiselina razgranatih lanaca u djeteta (16). Postoji nekoliko objašnjenja za povišene razine BCAA-a u serumu osoba s prekomjernom tjelesnom težinom. Nakupljanje BCAA-a može biti posljedica promjena metaboličkih puteva koje dovode do nepotpune oksidacije BCAA-a (28), zatim promijenjeni mikrobiom crijeva koji se razlikuje u osoba s prekomjernom tjelesnom težinom u odnosu na osobe s normalnom tjelesnom težinom, a u kojem bakterije stvaraju povećanu količinu *de novo* stvorenih BCAA-a (29) te zbog činjenice da pretile osobe češće imaju degeneraciju mišića zbog inzulinske rezistencije, a time i povećano otpuštanje BCAA-a u cirkulaciju (30). S druge strane, u drugoj studiji se analizom BCAA-a utvrdila nešto niža razina BCAA-a u metabolički nezdrave pretile djece u odnosu na metabolički zdravu pretilu djecu što bi moglo upućivati na povećanu glukoneogenezu, tipičnu za dijabetes, ali i na različite metaboličke mehanizme u djece i odraslih (31). Također, razine androgenih hormona u serumu pozitivno su povezane s prekomjernom tjelesnom težinom, a i BCAA i androgeni hormoni su direktno povezani s mjerenjima drugih kardiometaboličkih biomarkera, inzulinske rezistencije, upalnih parametara i adipocitokina (16). Sljedeća studija koja je identificirala metabolomski fenotip krvne plazme ustanovila je kako se na temelju takvog profila razlikuje fenotip djece s normalnom tjelesnom težinom u odnosu na one s prekomjernom tjelesnom težinom. Metabolom pretelih ispitanika imao je više koncentracije triglicerida i fosfolipida, N-acetil glikoproteina te laktata, a niže koncentracije određenih aminokiselina (prolin, glutamin, histidin i cistein), alfa-ketoglutarata, glukoze i citrata u odnosu na metabolom osoba normalne tjelesne težine. Ne postoje objašnjenja za svaki od navedenih spojeva, ali smatra se da se koncentracija glutamina snižava zbog aktiviranja puta heksozamina u pretelih osoba, što bi objasnilo i sniženu razinu glukoze, zbog povećane potrošnje i povišene razine N-acetil glikoproteina. Takva saznanja govore u prilog glutamina kao ranog markera aktivacije puta heksozamina u pretelih osoba. Osim toga, povišena koncentracija N-

acetil glikoproteina povezana je i s povećanom sintezom alfa-1 glikoproteina, upalnog faktora, a upalni mehanizmi povezuju se s kardiovaskularnim komplikacijama kasnije u životu (31). U istraživanju metaboličkog profila sline također su identificirani spojevi koji sugeriraju metaboličke markere pretilosti, ali i metaboličkog sindroma te povezane nealkoholne masne bolesti jetra. Kada se govori o metaboličkom sindromu u djece, ne postoje striktni klinički kriteriji, međutim većina se slaže da metabolički sindrom u djece uključuje hipertenziju, hiperglikemiju, dislipidemiju uz visceralnu pretilost te da se nealkoholna masna bolest jetra smatra hepatskom komponentom metaboličkog sindroma. Metabolomskom analizom sline ustanovljeno je da se i djeca koja imaju manje komponenti metaboličkog sindroma mogu na temelju metaboloma svrstati u određenu subpopulaciju djece s metaboličkim sindromom, a time se omogućila i rana dijagnostika sindroma, ali i praćenje pacijenata. Iz ovog istraživanja, ali i drugih koji se u njemu spominju, proizlazi ideja kako bi analiza sline kao neinvazivna metoda uskoro mogla postati vrlo korisna metoda u dijagnosticiranju i praćenju pacijenata sa pretilosti, ali i u produbljanju dosadašnjih saznanja o patofiziološkim mehanizmima metaboličkih komplikacija pretilosti (32).

Tablica 2. Tablični prikaz metabolita povezanih s prekomjernom tjelesnom težinom

<b>Prekomjerna tjelesna težina</b>	
<b>Povišene vrijednosti</b>	<b>Snížene vrijednosti</b>
Androgeni hormoni	Alfa-ketoglutarat
Asparagin	Cistein
BCAA	Citrat
Laktat	Histidin
N-acetil glikoprotein	Glukoza
Trigliceridi i fosfolipidi	Glutamin
	Prolin

### 4.3 Perspektiva metabolomike

S obzirom na sve navedene studije i dosadašnja saznanja, jasno je kako metabolomika krije brojne informacije o funkcioniranju ljudskog metabolizma. Standardizacijom metoda i njihovom primjenom u svakodnevnoj dijagnostici rezultati bi bili puno precizniji i individualiziraniji, što bi u konačnici rezultiralo učinkovitijom prevencijom i boljim ishodima liječenja. Naravno, kako bi se to dogodilo potrebna su još brojna istraživanja koja će potvrditi uloge spominjanih spojeva u bitnim metaboličkim putevima. Također, metabolomika pruža kvalitetnu podlogu za kreiranje lijekova koji će individualno utjecati na metabolomski profil i na taj način povoljnije djelovati na ishode bolesti. Kada se govori o prekomjernoj tjelesnoj težini, velika perspektiva leži u personaliziranoj metabolomici. Jasno je kako se na temelju palete metabolita pojedinog pacijenta vrlo pouzdano može procijeniti njihovo zdravstveno stanje i metaboličko zdravlje. Kardiovaskularni rizik puno bolje korelira s metaboličkim ITM-om nego sa ITM-om koji se računa samo prema tjelesnoj težini i visini. Razine se metabolita u osoba s prekomjernom tjelesnom težinom mijenjaju i govore u prilog metaboličkog zdravlja ili bolesti, a važno je da se i na temelju promjena razina određenih metabolita mogu predvidjeti metaboličke komplikacije prekomjerne tjelesne težine (kao što su metabolički sindrom, inzulinska rezistencije i šećerna bolest, nealkoholna masna bolest jetra i ostale bolesti). Ako se definiraju metaboliti koji će kao rani markeri bolesti biti detektirani i prije no što se pojave klinički znakovi bolesti, otvara se mogućnost metaboličkog liječenja i prije pojave same bolesti. Brojni su spojevi koji su na dobrom tragu kako bi postali takvi markeri, ali potrebna su dodatna istraživanja koja će definirati standarde za metabolomsku dijagnostiku, iako već i sami po sebi mnogo toga obećavaju. S druge strane, sve je više saznanja o metaboličkom potpisu kao posljedici intrauterinog razvoja i ranog postnatalnog razvoja koji izravno utječe na predispoziciju za razvoj prekomjerne tjelesne težine kasnije u životu. Ova saznanja također imaju perspektivu za prevenciju prekomjerne tjelesne težine već i prije rođenja djeteta, čime bi se potencijalno utjecalo na dugoročnu kvalitetu života. Metaboličko zdravlje majke izrazito je važno u ovakvom razmatranju prekomjerne tjelesne težine djeteta. Bolja



kontrola metaboličkog zdravlja za vrijeme trudnoće modificirala bi fetalni rast i na taj način potencijalno smanjila rizik razvoja prekomjerne tjelesne težine u djeteta.

## 5. Zaključak

Iako je metabolomika jedan od alata sveobuhvatnog „*multi-omics*“ pristupa, ona nudi brojna saznanja za razumijevanje metaboličkog zdravlja i važno je da bude prepoznata kao perspektivna metoda u individualiziranom pristupu pacijentima. Metabolomskom analizom tjelesnih uzoraka određuje se metabolomski profil koji je ogledalo metaboličkog zdravlja, a prisutni spojevi poput aminokiselina, androgenih hormona, lipida i fosfolipida, citrata i ostalih doprinose boljem razumijevanju patofiziologije debljine, ali su i potencijalna meta za sintezu novih lijekova. U odnosu na do sada korišteni ITM, na temelju metabolomskog profila moguće je izračunati metabolički indeks tjelesne mase te puno preciznije odrediti stvarno metaboličko zdravlje i rizik od neželjenih događaja u budućnosti. Metaboličko programiranje u ranom razvoju djeteta ima važnu ulogu u stvaranju predispozicije za metabolička oboljenja, a promjene u metaboličkom programiranju omogućavaju učinkovitu prevenciju metaboličkih poremećaja. Metabolomika stoga omogućava višu razinu personalizacije s usmjerenijom prevencijom te preciznijom dijagnostikom i liječenjem, a time i unapređenje kvalitete zdravstvene zaštite.

## 6. Literatura

1. Terzić J. Kartiranje i pronalaženje gena za monogenetske bolesti. U: Turnpenny P, Ellard S, ur. Emeryeve osnove medicinske genetike. 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 73-81.
2. Jakobović J. Od genomike do metabolomike analgetika u djece. *Medicus* 2014; 23(2): 117-126.
3. Beale DJ, Karpe AV, Ahmed W. Beyond Metabolomics: A review of multi-omics-based approaches. U: Beale DJ, Kouremenos KA, Palombo EA, ur. *Microbial Metabolomics: Springer International Publishing Switzerland* 2016. Str: 289-312. doi: 10.1007/978-3-319-46326-1\_10
4. Misra BB, Langefeld C, Oliver M, Cox LA. Integrated omics: tools, advances and future approaches. *J Mol Endocrinol.* 2018; 62(1): R21-R45. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-18-0055>
5. Tješić-Drinković D. Poremećaji uhranjenosti. U: Mardešić D, Barić I, ur. *Pedijatrija.* 8 izd. Zagreb: Školska knjiga; 2005. str. 289-292.
6. Clish CB. Metabolomics: an emerging but powerful tool for precision medicine. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2015; 1(1): a00588. doi: 10.1101/mcs.a000588
7. World Health Organization. Health topics. Nutrition [Internet]. Pristupljeno [27.04.2020.]. Dostupno na: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/data-and-statistics>
8. Musić-Milanović S. Demografske, bihevioralne i socioekonomske odrednice debljine u Hrvatskoj [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2010.
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski dan osviještenosti o debljini [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018 [pristupljeno 27.04.2020]. Dostupno na : <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/hrvatski-dan-osvijestenosti-o-debljini-16-03-2018/>
10. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. [Internet] Geneva: World Health Organization; 2004 [pristupljeno 28.02.2020]. Dostupno na

[https://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy\\_english\\_web.pdf](https://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_english_web.pdf)

11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Nature: Porast osoba s debljinom brži je u ruralnim područjima nego u gradovima [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2019 [pristupljeno 27.04.2020]. Dostupna na <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/nature-porast-osoba-s-debljinom-brzi-je-u-ruralnim-podrucjima-nego-u-gradovima/>
12. Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, Yngve A, Spiroski I, Obreja G i sur. Prevalence of Severe Obesity among School Children in 21 European Countries. *Obes Facts*. 2019; 12: 244-258.
13. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003; 289(2): 187-93.
14. Zhao X, Gang X, Liu Y, Sun C, Han Q, Wang G. Using metabolomic profiles as biomarkers for insulin resistance in childhood obesity: a systematic review. *J Diabetes Res*. 2016; 2016: 8160545. doi: 10.1155/2016/8160545
15. Criulli ET, Guo L, Swisher CL, Shah N, Huang L, Napier LA i sur. Profound Perturbation of the metabolome in obesity is associated with health risk. *Cell Metab*. 2019; 29(2): 488-500. doi:10.1016/j.cmet.2018.09.022
16. Perng W, Gillman MW, Fleisch AF, Michalek RD, Watkins SW, Isganaitis E i sur. Metabolomic profiles and childhood obesity. *Obesity (Silver spring)*. 2014; 22(12): 2570-2578. doi: 10.1002/oby.20901
17. Palmnas MSA, Kopciuk KA, Shaykhutdinov RA, Robson PJ, Mignault D, Rabasa-Lhoret R i sur. Serum metabolomics of activity energy expenditure and its relation to metabolic syndrome and obesity. *Scientific reports*. 2018; 8(1): 3308. doi: 10.1038/s41598-018-21585-6
18. Newgard CB. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab*. 2012; 15(5): 606-614. doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.024
19. Moco S, Collino S, Rezzi S, Martin FPJ. Metabolomics perspectives in pediatric research. *Pediatr Res*. 2013; 73(4 Pt 2): 570-6. doi: 10.1038/pr.2013.1

20. Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmair. Early nutrition programming of long-term health. *Proc Nutr Soc.* 2012; 71(3): 371-378. doi: 10.1017/S0029665112000596
21. Li C, Kaur H, Choi WS, Huang TT, Lee RE, Ahluwalia JS. Additive interactions of maternal prepregnancy BMI and breast-feeding on childhood overweight. *Obes Res* 2005; 13(2): 362–71.
22. Salsberry PJ, Reagan PB. Dynamics of early childhood overweight. *Pediatrics.* 2005. 116(6): 1329–1338. doi: 10.1542/peds.2004-2583
23. Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S i sur. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocr Metab.* 2009; 94(11): 4275–4283. doi: 10.1210/jc.2009-0709
24. Walsh JM, Brennan L, Mahony RM, Foley ME, McAuliffe FM. First trimester maternal urinary metabolomic profile to predict macrosomia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: Fa127.
25. Hellmuth C, Uhl O, Standl M, Demmelmair H, Heinrich J, Kooletzko B i sur. Cord blood metabolome is highly associated with birth weight, but less predictive for later weight development. *Obes Facts.* 2017; 10(2):85-100. doi: 10.1159/000453001
26. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity – a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2014; 28(10): 1247–1256.
27. Isganaitis E, Venditti S, Matthews TJ, Lerin C, Demerath EW, Fields DA. Maternal obesity and human milk metabolome: associations with infant body composition and postnatal weight gain. *Am J Clin Nutr.* 2019; 110(1): 111-120. doi: 10.1093/ajcn/nqy334
28. Lackey DE, Lynch CJ, Olson KC, Mostaedi R, Ali M, Smith WH, i sur. Regulation of adipose branched-chain amino acid catabolism enzyme expression and cross-adipose amino acid flux in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013; 304(11): E1175–1187. doi: 10.1152/ajpendo.00630.2012
29. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL i sur. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013; 341(6150): 1241214. doi: 10.1126/science.1241214

30. Sishi B, Loos B, Ellis B, Smith W, du Toit EF, Engelbrecht AM. Diet-induced obesity alters signalling pathways and induces atrophy and apoptosis in skeletal muscle in a prediabetic rat model. *Exp Physiol*. 2011; 96(2): 179–193. doi: 10.1113/expphysiol.2010.054189.7
31. Bervoets L, Massa G, Guedens W, Reekmans G, Noben JP, Adriaenssens. Identification of metabolic phenotypes in childhood obesity by HNMR metabolomics of blood plasma. *Future Sci OA*. 2018; 4(6): FSO310. doi: 10.4155/fsoa-2017-0145
32. Troisi J, Belmonte F, Bisogno A, Pierri L, Colucci A, Scala G i sur. Metabolic salivary signature of pediatric obesity liver disease and metabolic syndrome. *Nutrients*. 2019; 11(2): 274. doi: 10.3390/nu11020274

## **Zahvale**

Ovim putem htjela bih se zahvaliti svima koji su me podržavali u cijelom mojem studiranju!

Zahvaljujem se cijeloj svojoj obitelji i prijateljima na svom strpljenju, aktivnom slušanju, savjetima, uslugama i vremenu uloženom u mene.

Hvala Tei na lektoriranju ovog rada.

Hvala mentoru doc.dr.sc. Mariju Čuku na pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

## Životopis

Lucia Mrđen rođena je 25.5.1995. u Puli. Osnovnu i srednju školu završila je u Puli, a nakon državne mature upisala je studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Trenutno je studentica šeste godine.

Nakon prve godine studija, akademske godine 2014./2015. nagrađena je Dekanovom nagradom za izvrsnost. Za vrijeme studija bila je članica studentske udruge CroMSIC u sklopu koje je volontirala na brojnim projektima. U 8. mjesecu 2015. godine pohađala je preko udruge CroMSIC IFMSA International Peer Education Training sa temom ljudskih prava, a u 8. mjesecu 2017. godine obavila je znanstvenu studentsku razmjenu u Meksiku, u mjestu Monterrey na odjelu za genetiku. Također, aktivna je članica udruge pri medicinskom fakultetu Studentske Ekipe Prve Pomoći „StEPP“ putem koje se konstantno dodatno obrazuje i educira druge kolege i laike na području prve pomoći i hitne medicine. Trenutno je i demonstrator na studentskim vježbama iz pedijatrije.

Od 2018. godine povremeno radi za Cromedic firmu koja osigurava medicinsku pomoć na skijaškim, muzičkim i ostalim festivalima te događanjima gdje je stekla izvrsno iskustvo u timskom radu, ali i u praktičnom medicinskom radu. U 9. mjesecu 2019. godine odradila je i terensku ekspidiciju u Peruu pod vodstvom Team 5 foundation neprofitne udruge, gdje je zajedno sa timom iz SAD-a i peruanskom ratnom mornaricom obilazila zabačena mjesta i pružala potrebnu medicinsku pomoć.

Govori engleski jezik (C1), talijanski jezik (B2) i njemački jezik (B1).

Slobodno vrijeme koristi za boravak u prirodi i rekreaciju raznim sportovima, uglavnom trčanjem, planinarenjem i dugim šetnjama kroz prirodu.