

LATVIJAS UNIVERSITĀTE

MEDICĪNAS FAKULTĀTE



# **APTAUKOŠANĀS BĒRNIEM LATVIJĀ UN AR TO SAISTĪTIE RISKA FAKTORI**

Sarmīte Kupča

Promocijas darbs

Doktora zinātniskā grāda iegūšanai medicīnā

Pediatrijas apakšnozarē

Rīga 2014

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē Pediatrijas katedrā un Latvijas Universitātes aģentūras Latvijas Universitātes Bioloģijas institūta Genomikas un bioinformātikas grupas laboratorijā laika posmā no 2010. gada līdz 2014. gadam



LATVIJAS  
UNIVERSITĀTE

IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu projektā «Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē». Nr.2009/01381 IDP/1.1.2.1.2./ 09APIN VIAN004

Darba vadītāja: profesore, LZA korespondētājlocekle, Dr.habil.med.

**Ingrīda Rumba-Rozenfelde**

Darba recenzenti: prof. *Dr. habil. med.* **Renāte Ligere**, Latvijas Universitāte

*Dr. biol.* **Jānis Kloviņš**, Latvijas Biomedicīnas pētījumu studiju centrs,  
Latvijas Universitāte

prof. *Dr. med.* **Vallo Tillmann**, Tartu Universitāte, Igaunija

Darba aizstāvēšana notiks Latvijas Universitātes Medicīnas, Farmācijas un bioloģijas promocijas padomes atklātajā sēdē 2014. gada 17. jūnijā plkst.14:00

Latvijas Universitātes Zobārstniecības klīnikas telpās, Rīgā, Aspazijas bulvārī 5, 8. telpā.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes Bibliotēkā Rīgā, Raiņa bulvārī 19.

LU Medicīnas un farmācijas promocijas

padomes priekšsēdētājs: \_\_\_\_\_ (prof. *Dr. med.* Valdis Pīrāgs)

padomes sekretāre: \_\_\_\_\_ ( *Dr. pharm.* Kristīne Saleniece)

© Sarmīte Kupča, 2014

© Latvijas Universitāte, 2014

## SATURS

<b>APZĪMĒJUMI</b> .....	<b>5</b>
<b>ANOTĀCIJA</b> .....	<b>7</b>
<b>ANNOTATION</b> .....	<b>8</b>
<b>IEVADS</b> .....	<b>9</b>
<b>HIPOTĒZE</b> .....	<b>11</b>
<b>MĒRĶIS</b> .....	<b>11</b>
<b>UZDEVUMI</b> .....	<b>11</b>
<b>DARBA NOVITĀTE</b> .....	<b>11</b>
<b>LITERATŪRAS APSKATS</b> .....	<b>12</b>
BĒRNU APTAUKOŠANĀS IZPLATĪBA .....	12
APTAUKOŠANĀS RISKĀ FAKTORI BĒRNIEM .....	14
<i>Pārmantotie aptaukošanās faktori</i> .....	15
<i>Iekaisums aptaukošanās attīstībā</i> .....	18
<i>Leptīns</i> .....	23
<i>Iegūtie aptaukošanās faktori</i> .....	24
BAROJUMA PAKĀPES IZVĒRTĒŠANA.....	28
BĒRNU ĶERMEŅA MASAS INDEKSA IZVĒRTĒŠANAS SKALAS.....	31
BĒRNU APTAUKOŠANĀS KOMPLIKĀCIJAS.....	36
<i>Sirds un asinsvadu slimības</i> .....	36
<i>Endokrīnās komplikācijas</i> .....	37
<i>Gastrointestinālās komplikācijas</i> .....	38
<i>Pulmonālās komplikācijas</i> .....	38
<i>Ortopēdiskas komplikācijas</i> .....	39
<i>Neiroloģiskās komplikācijas</i> .....	39
<i>Psiholoģiskās komplikācijas</i> .....	40
<b>MATERIĀLI UN METODES</b> .....	<b>41</b>
PĒTĪJUMA UZBŪVE.....	41
POPULĀCIJAS PĒTĪJUMA GRUPA .....	42
CITOKĪNU KONCENTRĀCIJU NOTEIKŠANA SERUMĀ .....	45
ĢENĒTISKO DATU NOTEIKŠANA .....	47

DATU APSTRĀDE UN STATISTISKĀ ANALĪZE .....	51
<b>REZULTĀTI.....</b>	<b>52</b>
POPULĀCIJAS PĒTĪJUMA GRUPAS REZULTĀTI .....	52
ĶERMEŅA MASAS INDEKSA IZVĒRTĒŠANAS SKALU SALĪDZINĀŠANA .....	63
CITOKĪNU PĒTĪJUMA GRUPAS REZULTĀTI.....	72
ĢENĒTISKĀS PĒTĪJUMA GRUPAS REZULTĀTI .....	74
<b>DISKUSIJA.....</b>	<b>84</b>
POPULĀCIJAS PĒTĪJUMA GRUPAS ANALĪZE .....	84
ĶERMEŅA MASAS INDEKSA IZVĒRTĒŠANAS SKALU SALĪDZINĀŠANAS ANALĪZE .....	85
CITOKĪNU PĒTĪJUMA GRUPAS REZULTĀTU ANALĪZE .....	89
ĢENĒTISKĀS PĒTĪJUMA GRUPAS REZULTĀTU ANALĪZE.....	91
<b>SECINĀJUMI.....</b>	<b>95</b>
<b>PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS.....</b>	<b>96</b>
<b>REZULTĀTU NOVITĀTE.....</b>	<b>97</b>
<b>PATEICĪBAS.....</b>	<b>98</b>
<b>PUBLIKĀCIJAS UN PREZENTĀCIJAS .....</b>	<b>116</b>
<b>PIELIKUMI.....</b>	<b>119</b>

## Apzīmējumi

14q – 14 hromasomas garais plecs

ABL – augsta blīvuma lipoproteīni

ASA – *allele specific amplification*

Bp – *base pairs*

CAPS – *cleaved amplified polymorphic site*;

CDC – kontroles un novēršanas dienests (*Centers for Disease Control and Prevention*)

cm – centimetrs

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

EPO - eritropoetīns

FTO (*Fat mass- and obesity-associated*) – tauku masas un aptaukošanās saistīts gēns

IOTF – Starptautiskā aptaukošanās darba grupa (*International Obesity Taskforce*)

PVO – Pasaules Veselības organizācija (*World Health Organization*)

kg - kilograms

ĶMI – Ķermeņa masas indekss ( $\text{kg/m}^2$ )

ID – polimorfisma pievienošanas numurs gēnu bankā

IL-1 $\beta$  – interleikīns 1 beta

IL-6 – interleikīns seši

IL-8 – interleikīns astoņi

IL-10 – interleikīns desmit

INF- $\gamma$  - interferons gamma

L - litrs

LCT – laktāze

m – metrs

mL - mililitrs

n – skaits

piem. – piemēram

p – statistiskā ticamība

OR – varbūtības attiecība

PSMA – proteasomu alfa subvienība

SN – standarta novirze (*Standard deviation*)

SNP – viena nukleotīda polimorfisms (*single nucleotide polymorphism*)

T2DM – Otrā tipa cukura diabēts (*Type 2 diabetes mellitus*)

TGF – transformējošais augšanas faktors

TNF- $\alpha$  – tumora nekrozes faktors alfa

ZBL – zema blīvuma lipoproteīni

$\mu$ L - mikrolitrs

## Anotācija

Kopš 1980. gada aptaukošanās izplatība pasaulē ir dubultojusies, pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem. Aptaukošanās rada ilgstošas, nopietnas veselības problēmas, ietekmējot dzīvildzi un būtiski pazeminot dzīves kvalitāti, atklājot rašanās cēloņus, iespējams novērst veselības problēmas.

Darba mērķis ir pētīt aptaukošanās etioloģiju bērniem Latvijā, novērtējot biežuma statistiku, imunoloģiskās izmaiņas un molekulāri ģenētiskos faktorus slimības patoģenēzē.

Šķērsriezuma populācijas pētījumā tika iekļauti no 6 līdz 9 gadus veci skolēni, no 455 pētījumā iekļautajiem bērniem 8,8% ir novērojama aptaukošanās, savukārt kā galvenais riska faktors tika noteikts vienīgais bērns ģimenē ( $p < 0,03$ ), izvērtējot bērnus pēc Latvijas izvērtēšanas skalas.

Salīdzinot Latvijas izvērtēšanas skalu un starptautiskās ķermeņa masas izvērtēšanas skalas, tika atklātas statistiski ticamas atšķirības ( $p = 0,01$ ), kuras skaidrojamas ar izvērtēšanas skalu ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas pamatatšķirībām.

Novērtējot iekaisuma mediatora bērniem ar aptaukošanos ir novērojama palielināta iekaisuma mediatoru IL-6, IL-10, TNF $\gamma$  un leptīna koncentrācija asinīs ( $p = 0,001$ ), kā arī tika atklāta IL-6 un bērnu adipozitātes korelācija ( $p < 0,03$ ).

Pētot 14. hromosomas 14q23 reģiona *PSMA3* gēna polimorfisma c.543+138 G>A saistību ar aptaukošanos bērniem, ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē Latvijas populācijā, tika atklāta statistiski ticama saistība ( $p < 0,001$ ). Palielināts bērnu skaits ar aptaukošanos Latvijā ir saistīts ar ģenētiskām izmaiņām proteasomās.

Atslēgas vārdi: aptaukošanās, bērniem,  $\text{KMI}$  izvērtēšanas skalas, proteasomāli gēni, citokīni

## Annotation

Obesity prevalence has doubled since 1980, according to World health organisation. Obesity causes long-lasting, serious health issues, leading to low quality of life and even early death, discovering the possible causes of obesity, it is possible to prevent future health problems.

The aim of this dissertation is to investigate the aetiology of childhood obesity in Latvia, specifically evaluating its frequency statistics, immunological changes, and molecular-genetic factors in the pathogenesis of this disease.

A cross-sectional population study, 455 children 6-9 years of age were included, and 8,8 % of them were evaluated as obese. The only child in family was determined as the only risk factor ( $p < 0,03$ ) evaluating children using Latvian body mass index evaluation chart.

Comparing Latvian body mass index evaluation chart to internationally accepted body mass index evaluation charts statistically significant differences were found, that could be explained by differences in chart evaluation.

Significant association ( $p < 0,001$ ) of obesity in childhood with elevated serum  $IFN\gamma$ , IL-6 and IL-10 concentrations is consistent with a role for low-intensity inflammatory processes early in the etiology of obesity. IL-6 further appears to be a candidate cytokine for assessing the degree of sub-acute inflammation associated with excess weight in the young

We found an association between 14<sup>th</sup> chromosome 14q23 region *PSMA3* c.543+138 G>A single nucleotide polymorphism with childhood obesity, children with obesity in family history in Latvian population ( $p < 0,001$ ).

Increased number of obese children could be associated with genetic changes in proteasome.



## Ievads

Aptaukošanās biežums bērniem pēdējās dekādēs ir strauji palielinājies visā pasaulē, radot nopietnas veselības un sociālās problēmas, kas pazemina dzīves kvalitāti un dzīvildzi. Aptaukošanās bērniem rada ne tikai nopietnas veselības problēmas, bet tās radītās sekas palielina finansiālo slogu veselības aprūpē.

Bērnu aptaukošanās un tās cēloņi Latvijā ir maz pētīti. Būtiski ir izziņāt iespējamus riska faktoros un cēloņus aptaukošanās attīstībā, lai iespējami novērstu aptaukošanās seku rašanos un no tā izrietošo dzīvildzi ierobežojošo slimību attīstību. Šajā darbā tiek noteikta aptaukošanās izplatība Latvijā, kā arī pētīti iespējamie riska faktori aptaukošanās attīstībā. Lai izvērtētu bērnu aptaukošanos, sākotnēji bērnam jāveic antropometriskie mērījumi, tam sekojoši jāizvērtē iegūtie dati pēc izvērtēšanas skalas, kura veidota apkopojot datus populācijas pētījumā. Pasaulē ir vairākas starptautiski pieņemtas izvērtēšanas skalas, kuras tiek izmantotas antropometrisko datu izvērtēšanai. Latvijā, apkopojot Latvijas bērnu datus, ir izveidota izvērtēšanas skala. Pasaulē ir veikti pētījumi, kuros tiek savstarpēji salīdzinātas starptautiskās ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalas, atklājot būtiskas atšķirības. Svarīgi lietot piemērotāko, lai agrīni konstatētu bērna attīstības novirzes no normas un laikus diagnosticētu patoloģiju, savlaicīgi uzsākot ārstēšanu, tādējādi samazinot komplikāciju attīstīšanos. Šajā darbā savstarpēji salīdzinātas Latvijas bērnu izvērtēšanas skala un starptautiskās bērnu ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalas, lai noteiktu vai pastāv atšķirības starp šīm izvērtēšanas skalām, izvērtējot Latvijas bērnus.

Ir svarīgi izprast aptaukošanās rašanās iemeslus, lai varētu savlaicīgi novērst komplikāciju attīstīšanos. Tomēr nav viens konkrēts aptaukošanās attīstīšanās iemesls, tas ir vairāku apstākļu kopums, kuru rezultātā attīstās aptaukošanās. Darbā tiek analizēti iespējamie ārējie faktori, kā arī iekšējie faktori, kuri varētu būt par iemeslu bērnu aptaukošanās attīstībai.

Aptaukošanās tiek saistīta ar zemas intensitātes iekaisumu, to apstiprina pētījumi, kuros ne tikai insulīna rezistence ir saistīta ar zemas intensitātes iekaisumu, bet arī izmaiņas citokīnos. Šajā darbā tiek pētītas citokīnu seruma koncentrāciju izmaiņas bērniem ar aptaukošanos.

Aptaukošanās iemesli ir ne tikai ārējie faktori, bet arī ģenētiskie faktori, tie var veicināt aptaukošanās attīstīšanos. Ģenētisko faktoru ietekme slimību patoģenēzē ir būtiska. Pasaulē ir veikti plaši pētījumi, kuros pēta dažādu gēnu izmaiņas, un to saistību ar aptaukošanās

attīstīšanos. Šajā darbā plašāk tiek apskatīts proteasomālo gēnu polimorfismu iespējamā saistība ar aptaukošanos bērniem.

## **Hipotēze**

Aptaukošanās bērniem Latvijā ir saistīta ar ģenētiskiem un neģenētiskiem faktoriem.

## **Mērķis**

Pētīt aptaukošanās etioloģiju bērniem Latvijā, novērtējot biežuma statistiku, imunoloģiskās izmaiņas un molekulāri ģenētiskos faktorus slimības patoģenēzē.

## **Uzdevumi**

1. Noteikt aptaukošanās izplatību un biežākos riska faktorus 6-9 gadus veciem bērniem;
2. Salīdzināt un novērtēt Latvijas un starptautiskās ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalas Latvijas bērnu populācijā;
3. Novērtēt bērniem ar aptaukošanos iekaisuma mediatoru un leptīna koncentrāciju asinīs;
4. Pētīt ģenētiskās izmaiņas 14. hromosomā bērniem ar aptaukošanos.

## **Darba novitāte**

1. Latvijā vēl nav veikts pētījums par biežākajiem aptaukošanās riska faktoriem 6-9 gadus veciem bērniem;
2. Atšķirības aptaukošanās procentuālas izmaiņas saistībā ar Latvijas ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalu un starptautiskām ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas pamatatšķirībām;
3. Bērniem ar aptaukošanos ir novērojama palielināta iekaisuma mediatoru, kā arī leptīna koncentrācija serumā.
4. Pirmo reizi Latvijā noteikta 14. hromosomas loma bērnu aptaukošanās patoģenēzē.

## Literatūras apskats

### Bērnu aptaukošanās izplatība

Palielināta ķermeņa svara, tai skaitā aptaukošanās, biežums bērniem strauji palielinājies pēdējās desmitgadēs. Aptaukošanās ir aktuāla gan attīstītās valstīs, gan jaunatīstības valstīs. Pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) datiem, 2010. gadā, 43 miljoniem bērnu, vecumā līdz pieciem gadiem tika diagnosticēts virssvars vai aptaukošanās, un 92 miljoni bērnu pasaulē ir pakļauti palielināta svara riskam [1]. Pētījums, kurā tika analizēti bērni Amerikas Savienotajās Valstīs, ar atšķirīgu etnisko piederību ņemot vērā mātes izcelsmi, atklāja, ka 26% četrus gadus veciem Āzijas izcelsmes amerikāņiem ir palielināts svars, bet pusei (13%) no tiem atklāja aptaukošanos. Atsevišķi tika analizēti Indijas izcelsmes bērni tādā pašā vecumā, no kuriem 15,6% bija palielināts svars, savukārt Vjetnamas izcelsmes amerikāņiem bija divas reizes biežāk sastopams palielināts svars, respektīvi 34,7% četrus gadus veciem bērniem [2]. Savukārt Ķīnā 6 līdz 16 gadus veciem bērniem aptaukošanās biežums ir 6,5% [3]. Turpretī Irānā no 2 līdz 5 gadus veciem bērniem virssvara biežums bija 10,6% un aptaukošanās biežums 7,6% [4].

Pasaules Veselības organizācijas Eiropas reģionā, no 53 pētījumā iekļautajām valstīm, palielināta svara biežums pieaugušajiem variēja diapazonā no 30% līdz 80%, bet palielināts svars tieši bērniem un jauniešiem 20%. Turklāt, 7% no bērniem un jauniešiem Eiropā konstatēja aptaukošanos [5]. Turcijā 12 gadus veciem bērniem aptaukošanās biežums tika konstatēts 10,3%, un plašāk analizējot pētījumā iesaistītos bērnus tika secināts, ka 10,0% no iesaistītajiem bērniem apmeklēja valsts skolas, savukārt no bērniem, kuri apmeklēja privātās skolas aptaukošanās biežums bija 16,8% [6]. Izvērtējot 8 līdz 13 gadus vecus bērnus Spānijā tika atklāts 9,6% bērnu ir ar aptaukošanos un 25,3% bērnu ir ar virssvaru, izvērtējot tos pēc Starptautiskā aptaukošanās darba grupas izveidotajiem barojuma sliekšņiem [7]. Analizējot pētījumu, kurā Francijas bērni tika izvērtēti pēc Starptautiskās aptaukošanās darba grupas izveidotajiem kritērijiem, 5 līdz 7 gadus vecu bērnu grupā 2,2 % bērnu bija ar aptaukošanos un 7,3% bērnu bija ar virssvaru. Tika izvērtēti arī bērni 7 līdz 11 gadu vecuma grupā, kurā 2,9% bērnu bija ar aptaukošanos un 12,7% bērnu bija ar palielinātu ķermeņa svaru.[8] Turpretī Norvēģijā plašā pētījumā, kurā tika iekļauti vairāk kā seši tūkstoši bērnu, tika atklāts, ka 6 līdz 11 gadus vecu bērnu vecuma grupā virssvara un aptaukošanās biežums ir 17% [9].

Polijā tika veikts pētījums, kurā analizēja virssvara un aptaukošanās biežumu 6 līdz 13 gadus veciem zēniem uz meitenēm, ņemot vērā dzīvesvietu - pilsētu vai lauku teritorijas. Pētījumā tika atklāts, pilsētās 27,3% zēnu bija ar virssvaru un 7,8% ar aptaukošanos, savukārt lauku teritorijās 28,1% dzīvojošie zēni bija ar virssvaru un 3,5% ar aptaukošanos. Pretstatā pilsētās dzīvojošām meitenēm ar virssvaru bija 16,1% un ar aptaukošanos 3,4% meiteņu, un lauku reģionos 16,5% dzīvojošās meitenes bija ar virssvaru un 4,12% ar aptaukošanos [10].

Apskatot palielināta ķermeņa svara izplatību tuvākās kaimiņvalstīs tika atklāts, ka Lietuvā septiņu gadus vecu bērnu vecuma grupā 5,1% zēnu un 5,1% meiteņu ir aptaukošanās, un 11% zēnu un 11,1% meiteņu ir virssvars [11]. Savukārt Igaunijā palielināta svara izplatība ir mazāka 13,6% zēnu un 14,9% meiteņu ir ar palielinātu ķermeņa svaru vai aptaukojušies vecuma grupā no 2 līdz 9 gadiem [12].

Latvijā, Rīgā vienai trešdaļai (31,4%) pirmklasnieku 2010. gadā tika konstatēts virssvars vai aptaukošanās. Lauku reģionos virssvara vai aptaukošanās biežums ir zemāks (25,3% bērnu), tomēr ar pieaugošu tendenci [13].

Jāņem vērā, ka visi iepriekš minētie dati un rezultāti tiek atspoguļoti, pielietojot dažādas ķermeņa masas izvērtēšanas skalas. Starptautiskās ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalas: CDC – Amerikas Savienoto Valstu slimības kontroles un novēršanas dienests (*Centers for Disease Control and Prevention*), IOTF – Starptautiskā aptaukošanās darba grupa (*International Obesity Taskforce*) un PVO – Pasaules Veselības organizācija (*World Health Organization*). Katras skalas izveidošanā tika apkopota informācija no plašiem populācijas pētījumiem, kā arī ir atšķirīgas definīcijas. Palielināta svara izplatība dažādās valstīs, izvērtējot bērnus, pēc dažādām izvērtēšanas skalām, apkopota 1.1 tabulā.

1.1 tabula

**Palielināta svara izplatība bērniem dažādās pasaules valstīs**

Valsts	Mērījumu veikšanas gads	Vecuma grupa (gadi)	Normāls skaits, %	Palielināts svars, %		Izvērtēšanas skala
				Virssvars	Aptaukošanās	
Amerikāņi [2]:	2005	4	-	25		CDC
Āzijas izcelsmes						
Ķīnas izcelsmes						
Indijas izcelsmes	4	23,5	CDC			
	4	15,6	CDC			

Vjetnamas izcelsmes		4		34,7		CDC
Kanāda [14]	2005	4-5		19,1 18,2 26,7	16,6 8,3 11,3	CDC IOTF PVO
Ķīna [3]	2010-11	6-16	-		6,5	Nav minēts
Irāna [4]	2008	2-5	-	10,6	7,6	CDC
Turcija [6]	2009	11-14	64,7	22,3	10,3	CDC
Spānija [7]	2012	8-13 8-13	-	25,3 30,7	9,6 14,7	IOTF PVO
Francija [8]	2012	7-11		12,7	2,9	IOTF
Norvēģija [15]	2003-6	6-11	-	17,0		IOTF
Polija Pilsētās zēni meitenes Lauku teritorijās zēni meitenes [10]	2008-9	6-13	-	27,3 22,2 28,1 16,5	7,78 3,8 3,52 4,12	IOTF
Lietuva zēni meitenes [11]	2008	7		11,0 11,1	5,1 5,1	PVO
Igaunija zēni meitenes [12]	2007-8	2-9		13,6 14,9		IOTF
Rīga zēni meitenes [13]	2010	7-8	66,1 64,5 67,6	12,9 12,8	12,0 8,4	PVO

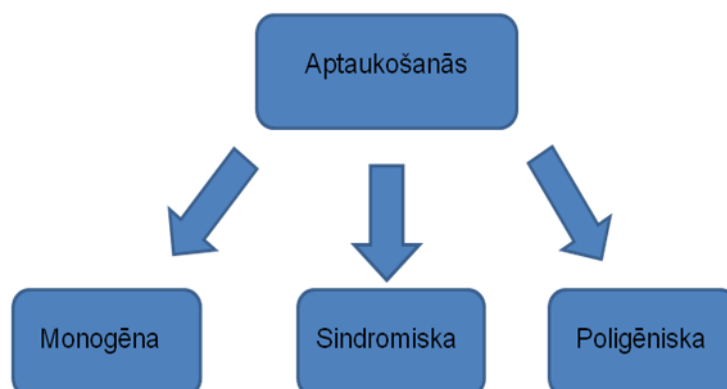
## Aptaukošanās riska faktori bērniem

Ietekmējošus faktorus veselības zinātnēs sākotnēji sadala divās galvenās grupās pēc hronoloģijas: pārmantotie (jeb ģenētiskie vai iedzimtie) faktori, un iegūtie (jeb ārējās vides vai

eksogēnie) faktori, kas ietekmē cilvēka veselības stāvokli kopš ieņemšanas, ieskaitot gestāciju un citus iespaidus visa mūža garumā.

## Pārmantotie aptaukošanās faktori

Ģenētiskos faktorus aptaukošanās etioloģijā var iedalīt trīs apakšgrupās: monogēna, sindromiska un poligēniska aptaukošanās [16].



1.1. attēls Aptaukošanās iedalījums pēc ģenētiskās etioloģijas [16].

Monogēna aptaukošanās ir saistīta ar viena gēna mutāciju, inserciju vai delēciju (piem., mutācija leptīna/melanokortīna darbības ceļā, kas rezultējas ar patoloģisku aptaukošanos). Pārmantots leptīna trūkums ir sastopams retāk kā 1 uz 1 000 000 dzimušiem. Pacienti ar pārmantotu leptīna trūkumu dzimst ar normālu ķermeņa svaru, bet agrīnā pēcdzemdību periodā strauji pieņemas svarā, to raksturo hiperfāģija un no tā izrietoša pārmērīga tauku izgulsnēšanās rumpī un ekstremitātēs. Sarvukārt pilnīga leptīna trūkuma gadījumā tā raksturojas ar hipogonadotropu hipogonādismu kā arī ar aizkavētu, vai nenoritošu pubertāti. Leptīna trūkumu sekmīgi ārstē ar regulārām cilvēka rekombinantā leptīna injekcijām. Saņemot injekcijas, aptaukošanās strauji mazinās [17].

Sindromiska aptaukošanās simptomi sevī ietver klīnisku aptaukošanos ar garīgu atpalcību, dismorfiskām izmaiņām un/vai orgānu specifiskām attīstības anomālijām. Sindromiska aptaukošanās var būt gan autosomāli dominantā pārmantota vai nejaušas delēcijas rezultātā radusies. Visplašāk zināmā sindromiskā aptaukošanās ir Prader Willi

(*Prader-Willi*) sindroms, kas sastopams 1 uz 10 000 līdz 1 uz 15 000 dzīvi dzimušiem bērniem. Prader Wili sindroms raksturojas ar hipotoniju un ēšanas traucējumiem jaundzimušo periodā, kā arī ar īsām rokām un īsām kājām un kavētu motoro un kognitīvo attīstību [18]. Maza bērna vecumā, bērniem ar Prader Wili sindromu attīstās negausīga, nekontrolēta ēšana, bērniem ir hroniska pārēšanās, tā rezultātā bērniem rodas aptaukošanās. Agrīni diagnosticējot Prader Wili sindromu, mērķtiecīgi strādājot ar bērnu var ierobežot aptaukošanās progresēšanu, tādejādi samazinot pāragras nāves risku [19]

Savukārt poligēniska aptaukošanās ir sociālo, vides un/vai uzvedības faktoru mijiedarbība ar vairākiem ģenētiskiem faktoriem [20]. Poligēna aptaukošanās ir biežāk sastopama, tās attīstīšanos ietekmē vairāki molekulāri mehānismi, kā arī apkārtējā vide un šo faktoru mijiedarbība neapšaubāmi ietekmē aptaukošanās attīstīšanos. Ģenētiskie polimorfismi ietekmē indivīda jutību un tendenci uz palielinātu ķermeņa svaru [21]. Poligēna aptaukošanās sevī ietver ģenētiskos polimorfismus, kas ir DNS sekvenču variācija, un tā atkārtojas vismaz vienu reizi katrās 100 kopijās [22]. Tiek veikti daudzi plaši genoma asociēti pētījumi (*genome-wide association studies – GWAS*), lai noteiktu ģenētiskas izmaiņas, kuras veicina palielināta ķermeņa svara attīstīšanos. Identificējot šos gēnus un mērķtiecīgi apmācot pareizu uzturu un fizisko aktivitāšu ievērošanu, šiem indivīdiem var novērst aptaukošanās attīstīšanos vai progresēšanu.

Viena nukleotīda polimorfismi (*single-nucleotide polymorphism – SNP*) ir saistīti ar palielinātu aptaukošanās risku, kā viens no šādiem gēniem ir FTO (*Fat mass- and obesity-associated*) gēns, lokalizēts 16. hromosomā. FTO gēna viena gēna polimorfismi ir saistīti ar palielinātu ķermeņa masas indeksu, un FTO rs9939609 alēle ir saistīta ar palielinātu ķermeņa masas indeksu [23]. Pētot šo allēli bērnu populācijā Vācijā veiktajā pētījumā iegūtie rezultāti liecināja, ka FTO gēna rs9939609 allēlei ir saistība ar palielinātu aptaukošanās risku [24]. Līdzīgs pētījums tika veikts arī Ķīnas bērnu populācijā, kur arī tika konstatēta cieša saistība starp FTO gēna rs9939609 allēli un palielinātu aptaukošanās risku bērniem [25], apliecinot FTO gēna nozīmi aptaukošanās attīstībā.

Bērnu aptaukošanās predisponējošs faktors minēts SNP-13910C>T (rs4988235) laktāzes gēnā, 2. hromosomā. Tā polimorfisms ir predisponējošs faktors viscerālās aptaukošanās attīstībā bērniem Portugālē [26]. Savukārt pieaugušo populācijā LCT -13910 C>T, rs4988234, SNP ir cieši saistīts ar palielinātu ķermeņa masas indeksu [27, 28].

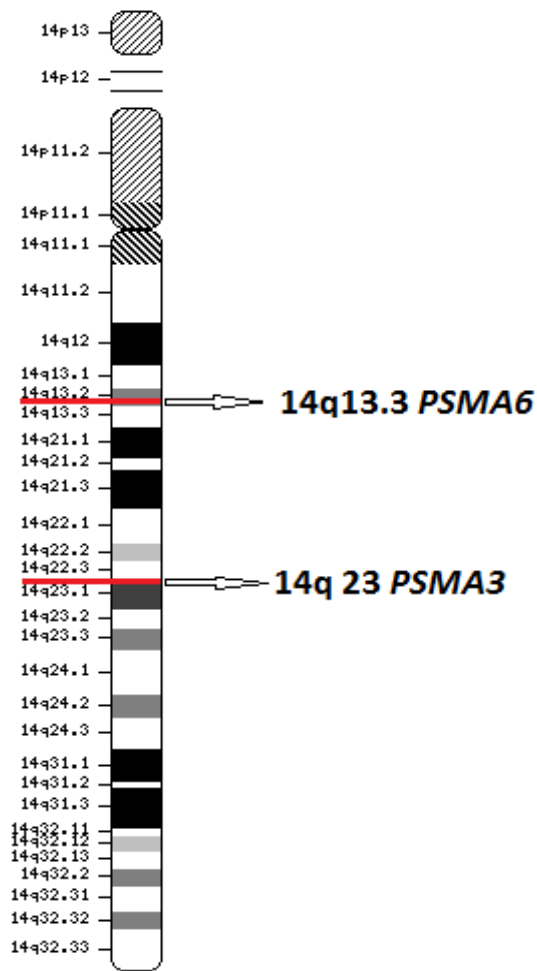
Pētījumos tiek minēta asociācija *PCSK1* gēnam ar aptaukošanos kā bērnu tā pieaugušo populācijā. *PCSK1* (proteīna konvertāzes subtilisīna/keksīna 1 tips) gēns, lokalizēts 5 hromosomā, kodē neuroendokrīno šūnu ekspressēto enzīmu, kas pārveido neaktīvus



prehormonus funkcionējošos mērķhormonos, regulējot centrālo un/vai perifēro enerģijas metabolismu. Plašā pētījumā Eiropā tika atklāts, ka *PCSK1* gēna viena nukleotīda polimorfisms ir saistīts ar aptaukošanos, gan bērna, gan pieaugušo vecumā. [29]. Vēlāk šī gēna saistība tika pētīta arī citās populācijās. Meksikā atklāja *PCSK1* gēna saistību ar aptaukošanos bērniem un III. pakāpes aptaukošanos pieaugušajiem [30]. Pētot, Hana etniskās grupas piederīgos ķīniešus, *PCSK1* gēna polimorfismu saistību ar aptaukošanos, tika atklāts, ka tikai vīriešiem ir palielināts aptaukošanās risks, savukārt sievietēm šāds risks netika atklāts. [31]. Turpretī Eiropas Amerikāņiem *PCSK1* gēna rs6232 polimorfismam tika atklāta saistība gan ar palielinātu ķermeņa masas indeksu, gan ar aptaukošanos tikai indivīdiem, kuri ir jaunāki par 53 gadiem. Savukārt indivīdiem, vecākiem par 53 gadiem, netika atklāta šāda saistība [32]. Arī citos pētījumos tika pierādīta saistība *PCSK1* gēnam un aptaukošanās [33-35].

Proteasomām ir nozīme otrā tipa cukura diabēta attīstībā [36]. Šī hipotēze ir veidota pamatojoties uz to, ka ubikvitīna-proteasomu sistēma ir iesaistīta insulīna receptoru substrātu 1 un 2 sistēmu degradācijā. Pētot iespējamās aptaukošanās etioloģijas mehānismus, jaunākie pētījumi pierāda saistību proteasomālo gēnu polimorfismam ar paaugstinātu risku otrā tipa cukura diabēta attīstībai [37]. Ķīnā veiktajā pētījumā atklāja, ka 16.hromosomas (16q12.2 FTO rs9939609) proteasomas lokuss rs9939609 tauku masas un aptaukošanās asociētajā gēna reģions ir saistīts ar aptaukošanās risku. Tika secināts, ka pastāv statistiski ticama saistība starp rs9939609 SNP ar ķermeņa svaru, ķermeņa masas indeksu, gurnu apkārtmēru, vidukļa un garuma attiecību un tauku masas procentuālo daudzumu [38]. Ir pierādīts, ka izmaiņas 14 hromosomas 13.2 reģionā ir saistītas ar otrā tipa cukura diabētu [39, 40], un otrā tipa cukura diabēta attīstībā viens no būtiskiem riska faktoriem ir aptaukošanās.

Eikariotu šūnās proteīni tiek izmantoti šūnu kodolos un ekstralizosomālajā citoplazmatiskajā matriksā, ubikvitīna-preteasomu degradācijas ceļā. Šūnu proteīni ir iesaistīti homeostāzes, kā arī šūnās būtisku procesu regulācijas nodrošināšanā un fotolītiskā degradācijā funkcionālā restrukturizācijā. Proteasoma ir mucveidīgs komplekss, kurš sastāv no četriem vienam uz otra izvietotiem gredzeniem – diviem identiskiem ārējiem  $\alpha$  gredzeniem un diviem identiskiem  $\beta$  iekšējiem gredzeniem [41]. Ir pierādīts, ka izmainīta proteīnu degradācija veicina dažādu slimību attīstīšanos, piem., metabolās slimības, autoimūnās, neurodeģeneratīvās saslimšanās, kā arī dažādos ģenētiskos traucējumos. Ubikvitīns regulē transkripcijas faktorus un receptorus šūnu kodolos, kas rezultējas insulīna inducētā gēna ekspresijā [42]. Pētot proteasomālos gēnus, ir iespējams atklāt šo slimību patoģenēzi.



**1.2. attēls** 14. hromosomas uzbūve, *PSMA6* un *PSMA3* gēnu lokalizācija hromosomas reģionā ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)).

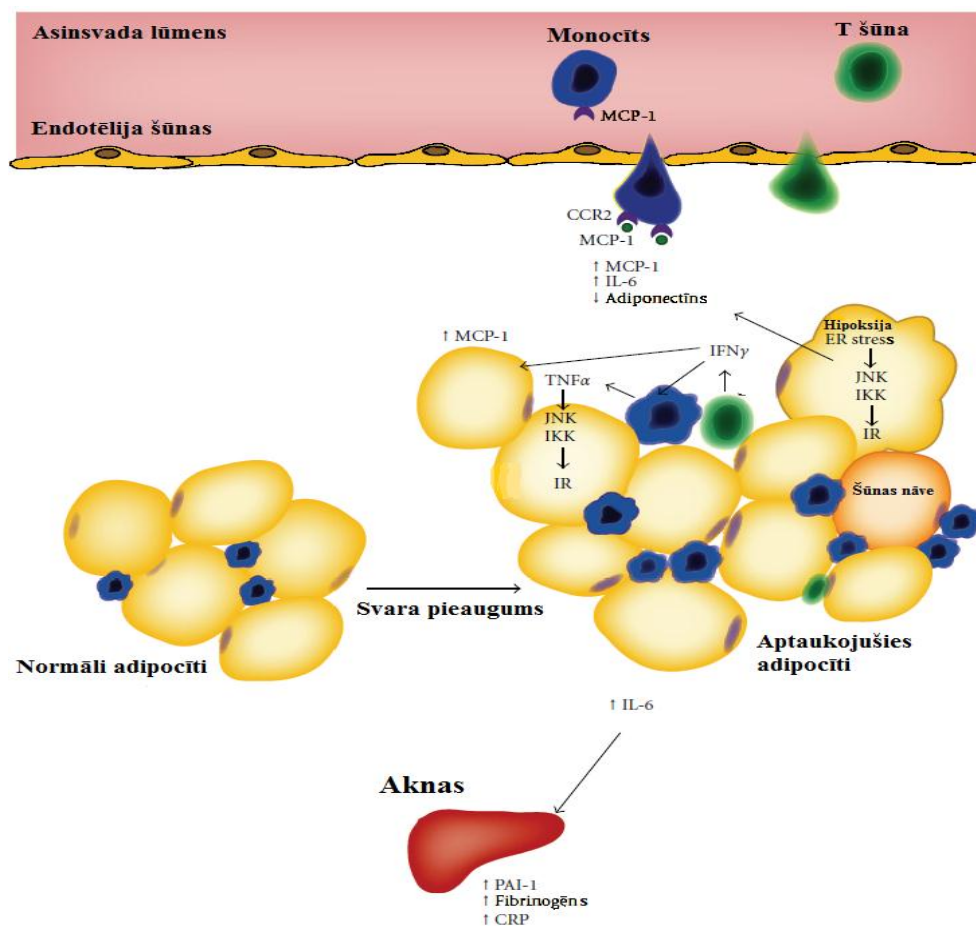
Aptaukošanās veicina insulīna rezistences attīstīšanos, un tai sekojoši otrā tipa diabēta attīstīšanos [43]. Ja aptaukošanās ir nozīmīgs otrā tipa cukura diabēta riska faktors, ir pierādīta saistība starp *PSMA6* gēnu un otrā tipa cukura diabētu, pastāv varbūtība saistībai starp bērnu aptaukošanos un *PSMA6* gēnu. Savukārt *PSMA6* gēns mijiedarbojas ar *PSMA3* gēnu, pēc GeneCards datubāzē un Nacionālās Biotehnoloģijas centrā pieejamās informācijas, ļaujot domāt, ka arī *PSMA3* gēns ir iesaistīts aptaukošanās attīstībā.

## Iekaisums aptaukošanās attīstībā

Aptaukošanos var raksturot kā enerģijas uzkrāšanās traucējumus. Tomēr aptaukošanās ir arī saistīta ar zemas intensitātes iekaisumu, ko apstiprina pētījumi, kuros tiek atklāta saistība

insulīna rezistencei un zemas intensitātes iekaisumam [44, 45]. Ne tikai aptaukošanās, bet arī citām, ar aptaukošanos saistītām, patoloģijām ir pierādīts - iekaisums kā slimības norises sastāvdaļa [46], piemēram, otrā tipa cukura diabētam, dislipidēmijai, aterosklerozei kā arī kardiovaskulāras slimībām un policistisko olnīcu sindromam.

Aptaukošanās, hronisks zemas intensitātes iekaisuma process, kuru raksturo pārmērīga adipokīna producēšana, kā arī vairāku pretiekaisuma signālu ceļu aktivācija, tā rezultātā tiek inducēti vairāki iekaisuma bioloģiskie marķieri un tiek izdalīti iekaisuma mediatori [47]. Individīdiem ar aptaukošanos, palielināta adipozo audu un makrofāgu uzkrāšanās liecina par preiekaisuma stāvokli, un tas norāda uz aptaukošanos kā sistēmisku iekaisumu [48]. Palielinoties taukaidu daudzumam, mainās arī adipozo audu endokrīnās un metabolās funkcijas. Aptaukojušie adipozie audi akumulē vairāk makrofāgus un T šūnas producējot ievērojumu daudzumu iekaisuma mediatoru, tādus kā monocītu hemoatraktanta proteīnu 1 (MCP-1), interleikīnu -6 (IL-6). Uzņemot pārāk daudz barību, veidojoties barības vielu pārpalikumam un hipoksijai palielinās adipocīti, pieaug endoplazmatiskā tīkla stress, tas ir būtiski stimulē iekaisuma kināžu, tādu kā JNK un IKK, kuras inhibē insulīna signālu un aktivē iekaisuma kaskādi veicinot iekaisuma mediatoru izdalīšanos. Izdaloties vairāk hemokīniem, piem., MCP-1 adipozos audos arvien vairāk akumulējas makrofāgi. Adipozajos audos, no monocītiem veidojušies makrofāgi, izdala TNF –  $\alpha$ , palielinot to koncentrāciju aptaukojušajās šūnās. Aptaukošanās gadījumā arī T šūnas akumulējas adipozajos audos, izdalot INF –  $\gamma$  regulējot TNF –  $\alpha$  un citu iekaisuma mediatoru ekspresiju, tādejādi domājot par adaptīvo imunitāti aptaukošanās patofizioloģijā. Aptaukošanās gadījumā palielinoties ievērojami IL-6 koncentrācijai adipozajos audos, tas veicina sistēmiskas izmaiņas – palielinot aknās producējošos akūtās fāzes iekaisuma mediatoru producēšanu un izdalīšanu [49]. (sk.1.3.att.)



1.3. attēls Iekaisums adipocītos aptaukošanās gadījumā [49]

Salīdzinot adipozās šūnas slaidiem indivīdiem un adipozās šūnas indivīdiem ar aptaukošanos, indivīdiem ar aptaukošanos tiek ekspresēts palielināts preiekaisumu proteīnu, interleikīnu un citu proteīnu daudzums (TNF- $\alpha$ , IL-6, C-reaktīvais proteīns) [50, 51].

Interleikīni proteīni, kuri darbojās kā starpnieki starp šūnām. Tie regulē šūnu augšanu, kustību un diferenciāciju, tie ir arī atbildīgi par šūnas imūnās atbildes, kā, piemēram, iekaisuma stimulēšanu. Interleikīni, kuri ir iesaistīti aptaukošanās iekaisuma norisē, to izcelsme, un bioloģiskā aktivitāte attēlota tabulā nr 1.4.

1.4 tabula

Citokīnu raksturojums [52]

Citokīns	Receptors	Šūnu izcelsme	Bioloģiskā aktivitāte
IL-1 $\beta$	IL-1R	Monocīti/makrofāgi, B šūnas, fibroblasti, epiteliālās šūnas, tai skaitā tūmasa epitēlijs, endoteliālās šūnas	Paaugstina Adhēzijas Molekulu ekspresijas, neitrofilu un makrofāgu emigrācija; paaugstina aknu akūtās fāzes proteīnu producēšanu, sekmē hematopoēzi

IL-6	IL-6R, g130	Monocīti/makrofāgi, B šūnas, fibroblasti, epiteliālās šūnas, tai skaitā tīmusa epitēlijs, endoteliālās šūnas	Akūtās fāzes proteīnu producēšanas inducēšana, T un B šūnu augšana un diferenciācija, mielomu šūnu augšana, osteoklastu augšana un aktivācija
IL-8	CXCR1, CXCR2	Monocīti/makrofāgi, T šūnas, neitrofili, fibroblasti, endoteliālās šūnas, epiteliālās šūnas	Inducē neitrofilu, monocītu un T šūnu migrāciju; inducē neitrofilu adhēziju endoteliālajām šūnām un histamīna atbrīvošana no bazofīliem; stimulē angiogēnēzi; supresē hepātisko prekursoru proliferāciju
IL-10	IL-10R	Monocīti/makrofāgi, T šūnas, B šūnas, keratinocīti, tuklās šūnas	Inhibē makrofāgu proinflatatoro citokīnu producēšanu; II klases citokīnu antigēna supresēšana un B7-1 un B7-2 ekspresiju; inhibē T <sub>H</sub> 1 helperu T šūnu diferenciācijas inhibīcija; inhibē NK šūnu funkciju; stimulē tuklo šūnu proliferāciju un funkciju un B šūnu aktivāciju un diferenciāciju
TNF- $\alpha$	TNF-RI, TNF-RII	Monocītu/makrofāgu, tuklo šūnu, bazofīlu, eozinofīlu, NK šūnu, B šūnu, T šūnu, keratinocītu, fibroblastu, tīmuss epiteliālās šūnas	Drudzis, anoreksija, šoks, „kapilāru caurlaidības” sindroms, uzlabotaleikocītu citotoksicitāti, uzlabo NK šūnu funkciju, akūtās fāzes proteīnu sintēze, proinflatatoro citokīnu indukcija
INF- $\gamma$	II tipa interferona receptors	T šūnu un NK šūnas	Regulē makrofāgus un NK šūnu aktivācija; stimulē B šūnu imūnglobulīnu sekrēciju; T <sub>H</sub> 1 T šūnu diferenciācija

Interleikīns 1 beta ir lokalizēts 2.hromosomas 14.lokusā. IL-1 beta ir citokīnu grupas proteīns. Šo citokīnu kā proproteīnu sintezē aktivēti makrofāgi, proteolīzes ceļā iesaistot kapsikāzi 1 (CASP1/ICE). Citokīns ir nozīmīgs iekaisuma reakcijā, kā arī iesaistīts dažādos šūnu procesos, tai skaitā šūnu proliferācijā, diferenciācijā un apoptozē. Pētījumā, kurā tika iekļauti pusaudži ar palielinātu ķermeņa svaru, cirkulējošo interleikīna-1 beta līmenis bija zem

noteikšanas sliekšņa [53], līdz ar to, šajā pētījumā netika iegūta liecība par to saistību ar palielinātu ķermeņa svaru pusaudžiem.

Interleikīns 6, IL-6 ir lokalizēts 7.hromosomas 21.lokusā (reģionā), un šis gēns kodē citokīnu, kurš darbojas iekaisuma reakcijā un B šūnu nobriešanā. Proteīns galvenokārt tiek producēts kā akūtas un hroniskas infekcijas gadījumos, tiek izdalīts serumā un inducē transkripcionālu iekaisuma atbildi to veicot saistoties pie interleikīna 6 receptora alfa. Interleikīna darbība ir saistīta ar dažādām ar iekaisumu saistītām slimībām, tai skaitā otrā tipa diabētu un sistēmisko juvenilo reimatoīdo artrītu. Iespējams, ka glikozes un makrobarības vielu uzņemšana izraisa audos oksidatīvo stresu, kā arī iekaisīgas pārmaiņas. Hroniska pārēšanās rada pretiekaisuma stāvokli ar oksidatīvo stāvokli, dēļ tā paaugstinās interleikīnu 6 līmenis, tas tiek saistīts ar aptaukošanos un 2 tipa diabētu [54]. Tika atklāts, ka Interleikīns 6 un TNF-alpha koncentrācijas ir paaugstinātas, un tās korelēja ne tikai ar ķermeņa masas indeksu, bet arī ar hipertensiju normāla svara bērniem [55], tā norādot uz lielāku iekaisuma iespējamību.

Interleikīns 8 (IL-8) ir kodēts 4.hromosomas 13 līdz 21 lokusam. Proteīns, kuru kodē šis gēns ir CXC hemokīnu grupas, un ir viens no galvenajiem mediatoriem iekaisuma atbildes reakcijā. IL-8 sekretē dažādas šūnas, galvenā funkcija ir hemoatraktants, kas stimulē angiogēnēzi, neitrofilu un T šūnu migrāciju. Polijā veiktajā pētījumā tika secināts, ka bērniem un jauniešiem ar aptaukošanos interleikīna 8 koncentrācija serumā neatšķiras no normāla svara jauniešu interleikīnu koncentrācija [55]. Savukārt pētot iespējamo saistību palielināta interleikīna 8 koncentrācijai un palielinātam ķermeņa svaram pieaugušajiem, statistiski ticama atšķirība ( $p < 0,01$ ) tika atklāta [56], tas iespējams skaidrojams ar pētāmo subjektu vecumu un aptaukošanās ilgumu, kā rezultātā iekaisums ar gadiem palielinās.

Interleikīns 10, IL-10, ir kodēts 1.hromosomas 31-32 lokusam. IL-10 primāri ir monocītu producēts. IL-10 ir pleiotrofisks iekaisuma un imunoregulācijas efekts. Tas pazemina Th1 citokīna, MHC klases antigēnu ekspresiju. Jāatzīmē, ka bērniem ar aptaukošanos nav konstatētas statistiski ticamas atšķirības interleikīna-10 koncentrācijā salīdzinoši ar normāla svara bērniem [55]. Tomēr interleikīna-10 līmenis asinīs cilvēkiem ar androgēna tipa aptaukošanos ir pazemināts [57]. Pētījumā, kurā tika iekļauti pieaugušie ar aptaukošanos, tika noteikts IL-10 līmenis pirms un pēc diētas, kurā tika samazināts dienā uzņemtais kaloriju daudzums, IL-10 līmenis pēc diētas bija strauji pieaudzis [58]. Tika atklāts, ka samazināta IL-10 producēšana ir cieši saistīta ar metabolo sindromu un otrā tipa cukura diabētu [59]. To atklāja arī pētījumā, kurā tika iekļauti bērni ar aptaukošanos, secinot, ka

pazemināts interleikīna 10 līmenis serumā ir saistīts ar palielinātu iekaisuma procesu un audu bojājumu, kā arī paaugstina aptaukošanās komplikāciju attīstīšanos [60].

Audzēja nekrozes faktors (TNF) ir kodēts 6.hormosomas 21.3 lokusā, gēns kodē multifunkcionālu pretiekaisuma citokīnu, kurš pieder tumora nekrozes faktora grupā. Galvenokārt TNF sekretē makrofāgi. Šis citokīns ir iesaistīts dažādos bioloģiskajos procesos, tai skaitā šūnu proliferācijā, diferenciacijā un apoptozē, tauku metabolismā un koagulācijā. TNF- $\alpha$  ir iesaistīts dažādu slimību attīstībā, tai skaitā autoimūno slimību, insulīna rezistencē un audzēju norisē. Audzēja nekrozes faktors alfa (TNF- $\alpha$ ) ir adipocitokīns, kurš ir iesaistīts sistēmiskā iekaisuma reakcijā un stimulē akūto iekaisuma fāzes reakciju [61]. TNF- $\alpha$  tika aprakstīts 1975. gadā, un sākotnēji bija zināms kā kaheksīns. Bija atpazīstams ar savu spēju lizēt audzējus (tumorus) in vitro peļu modeļos, no kā arī cēlies nosaukums – *tumour necrosis factor* [62]. Paaugstināts TNF- $\alpha$  ir saistīts ar aptaukošanos, samazinot ķermeņa svaru arī TNF- $\alpha$  koncentrācija asinīs samazinās, un arī insulīna jutība audos paaugstinās [63].

Interferons gamma, INF- $\gamma$ , lokalizēts 12.hromosomas, un tas kodē interferona proteīnu. Šķīstošais proteīns ir ar pretvīrusu, imunoregulatorām un pretaudzēju īpatnībām un ir spēcīgs makrofāgu aktivators. Pētījumos ar pelēm apstiprināja, ka tuklās šūnas, izdalot interferonu gamma un interleikīnu - 6, varētu veicināt diētas inducētas aptaukošanās un glikozes traucējumu attīstīšanos. [64, 65], tas liecina, ka INF- $\gamma$  ir saistītas ar aptaukošanās attīstīšanos.

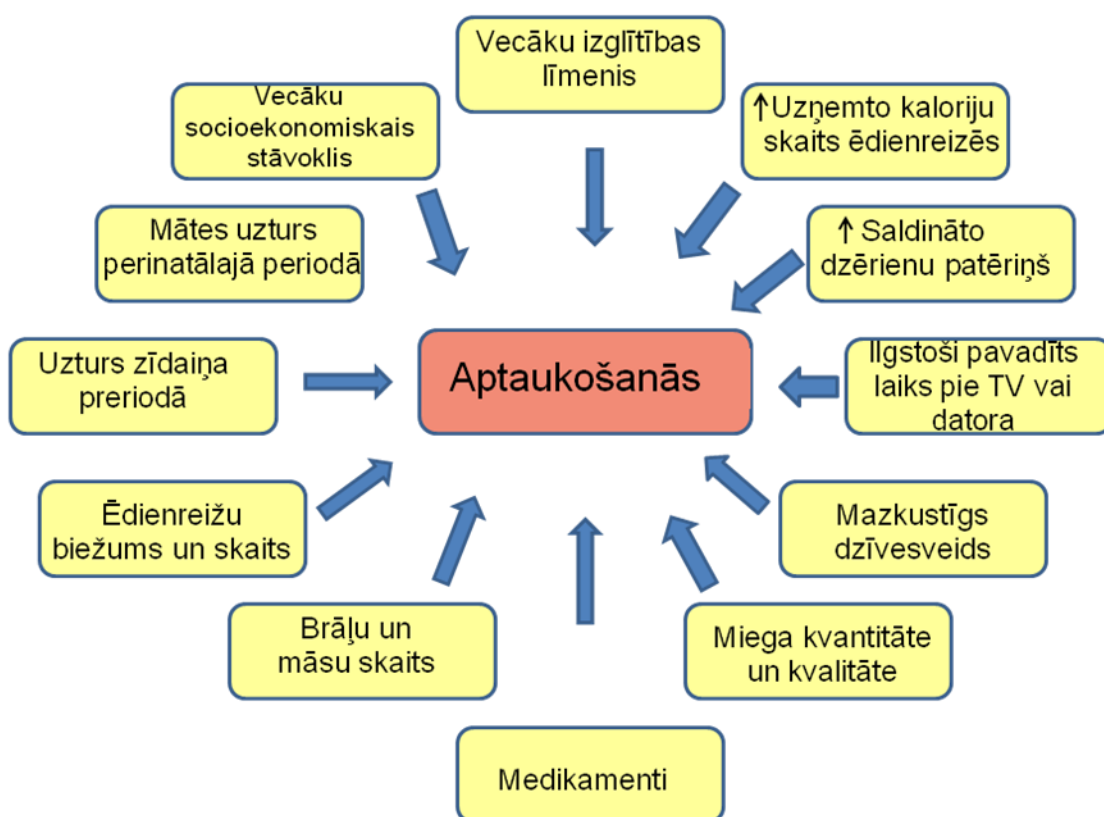
## Leptīns

Leptīns ir hormons, kuru galvenokārt sintezē un izdala adipocīti. Leptīna darbību notiek pastarpināti caur receptoriem, no kuriem lielākā daļa ir lokalizēti hipotalāmā, receptori pieder pie citokīnu I klases receptoriem. [66]. Leptīns darbojas uz centrālo nervu sistēmu, sevišķi uz hipotalāmu, saistoties pie hipotalāma receptoriem tas nomāc ēdiena uzņemšanu un veicina enerģijas patērēšanu, kā arī temperatūras paaugstināšanos. Lielās tauku šūnas producē vairāk leptīnu, nekā izmēros mazākas tauku šūnas. Leptīna seruma koncentrācija ir cieši saistīta ar tauku šūnu tilpumu jaundzimušajiem, bērniem un pieaugušajiem. KMI un ķermeņa tauku daudzums korelē ar leptīna izdalīšanos [67]. Regulāri uzņemot barību, leptīna koncentrācija ataino adipozo audu proporciju. Pārēdoties palielinās seruma leptīna koncentrācija gandrīz 40 reizes 12 stundu laikā [68], savukārt, badojoties leptīna līmenis ievērojami samazinās,

tādejādi regulējot enerģijas balansu. Palielinātais adipocītu daudzums un skaits pozitīvi korelē ar leptīna producēšanu, leptīns ir svarīgs enerģijas uzņemšanā un uzglabāšanā [69]. Izmainīta pretiekaisuma molekulu - adipokīnu, producēšana ir saistīta ar aptaukošanās metabolo komplikāciju attīstīšanos.

## Iegūtie aptaukošanās faktori

Bērnu aptaukošanās attīstīšanos būtiski ietekmē arī apkārtējā vide. Bērna vecāku socioekonomiskais stāvoklis, un izglītības līmenis būtiski ietekmē bērna aptaukošanās risku. Aptaukošanās pieaugušajiem 30% biežāk ir sastopama strādnieku un jauktas etniskās piederības rajonos, neatkarīgi no socioekonomiskā stāvokļa, etniskās piederības vai vecuma [70]. Pakistānā veiktajā pētījumā, pētot bērna vecāku ietekmi uz aptaukošanās attīstīšanos, tika atklāts, ka palielināts bērna ķermeņa svars un aptaukošanās ir saistīts ar vecāku augstāko izglītību. (sk. 1.3. attēlu)



1.3. attēls Iegūtie aptaukošanās riska faktori.



Ģimenes faktors arī pierādīta ģimenes dzīves vieta, ģimenes, kuras dzīvo rajonā ar augstiem ikmēneša ienākumiem, abi bērna vecāki ir strādājoši. Mazāk brāļu un māsu, korelē ar palielinātu ķermeņa svaru [71]. Savukārt Vācijā tika iegūti atšķirīgi rezultāti, vērtējot iespējamos riska faktoros aptaukošanās attīstībā bērniem. Bērni ar aptaukošanos biežāk bija ģimenēs ar zemu socioekonomisko stāvokli. Vācijā veiktajā pētījumā arī bija pozitīva asociācija bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā smēķēja, un ievērojami pieņēmas svarā grūtniecības laikā [72]. Augsti attīstītās valstīs bērnu aptaukošanās prevalence vairāk dominē ģimenēs ar zemu sociālekonomisko stāvokli, bet jaunattīstības valstīs bērni ar palielinātu svaru un aptaukošanos prevalē ģimenēs ar augstu sociālekonomisko stāvokli. Tomēr neatkarīgi no bērna ģimenes sociālekonomiskās situācijas, būtiski ir apmācīt vecākus veselīgam un fiziski aktīvam dzīvesveidam. Vecākiem paredzētajai informācijai būtu jāietver: pieaugošai daļībai sporta aktivitātēs, bērnu rosināšana ik rītu brokastot, samazināt televizora un datora lietošanas ilgumu [73].

Nepilnvērtīgs un ierobežots mātes uzturs perinatālā periodā tiek saistīts ar aptaukošanās attīstīšanos vēlākā dzīves periodā. Pētījumos ar dzīvniecekiem tika pierādīts, mātītes, kurām tika nodrošināts pilnvērtīgs uzturs, pēcnācējiem aptaukošanās vēlākā dzīvēs periodā, salīdzinot ar otru grupu, kurā mātītes tika nodrošinātas tikai ar 50% no nepieciešamā uztura, bērni dzima ar zemu dzimšanas svaru. Zema svara dzimušiem dzīvniecekiem bija zemākas leptīna un insulīna koncentrācijas, kas tālākā dzīves periodā sekmē aptaukošanās attīstīšanos [74]. Sakarību starp zemu dzimšanas svaru un hiperfāgiju, samazinātu sāta sajūtu un aptaukošanos dzīves vēlākā periodā tiek ziņota dažādos dzīvnieceku pētījumos [75, 76].

Liels dzimšanas svars palielina risku aptaukošanās attīstībai.[77].Amerikas Savienotajās Valstīs veiktajā pētījumā tika secināts, ka bērnu aptaukošanās ir saistīta ar lielu dzimšanas svaru, kā arī ar palielinātu mātes ķermeņa masas indeksu pirms grūtniecības [78].

Pilnvērtīga uztura saņemšana jau agrīnā dzīves periodā. ir ļoti nozīmīga normālai bērna augšanai un attīstībai. Bērna zīdīšana ar krūti samazina risku aptaukošanās attīstībai dzīves laikā [79, 80]. Bērniem, kuri tiek baroti ilgāk ar krūts pienu, salīdzinot ar adaptētā piena maisījuma barošanas ilgumu, ir mazāks risks vēlākā dzīves posmā attīstīsies palielinātam ķermeņa svaram vai aptaukošanās [81].

Ir zināms, ka aptaukošanās pirmajos divos dzīves gados ir saistīta ar aptaukošanos vēlākā vecumā [82]. Bērnu aptaukošanās attīstībā kā riska faktori ir palielināts mazkustīgs dzīvesveids, kā arī brāļu un māsu skaits vai bērnu skaits ģimenē [15, 83]. Tomēr būtisks ir ēdienreižu biežums kas arī ietekmē iespējamo aptaukošanās attīstīšanos. Pētījumā ar 16 gadus veciem jauniešiem Somijā, piecu ēdienreižu diēta ir saistīta ar zemāku palielināta svara un

aptaukošanās risku, salīdzinot ar četrus un mazāk ēdienreizes skaitu dienā [84]. Brokastojot katru dienu, samazinās aptaukošanās risks, lai gan dienas laikā uzņemto kaloriju skaits ir lielāks, salīdzinot ar bērniem, kuri neēd brokastis. Brokastis ir daļa no veselīgas diētas un dzīvesveida, tas pozitīvi ietekmē bērna veselību [85]. Ēšanas biežums ātrās apkalpošanas ēstuvēs ir tieši saistīts ar svara izmaiņām, kā arī ar insulīna rezistences attīstīšanos. Pētījuma dalībniekiem, kuri ātrās apkalpošanas ēstuvēs ēda biežāk nekā divas reizes nedēļā, insulīna rezistence ir novērota divas reizes biežāk [86]. Uzturā lietojot eļļā ceptus kartupeļus un čipsus, palielinās aptaukošanās risks. Savukārt bērniem, no ģimenēm ar zemu sociālekonomisko stāvokli, palielināts ķermeņa svars tika saistīts ar retu augļu lietošanu uzturā un salīdzinoši zemu fizisko aktivitāti [87].

Porciju lielums Amerikas Savienotajās Valstīs ir strauji palielinājies kopš 1970. gada, piemēram, pagatavotu makaronu porcijas ir palielinājušās par 480%, savukārt steika porcijas par 224%, būtiski ietekmējot apēstā ēdiena daudzumu. Palielinājies ir ne tikai porciju lielums, bet arī iepakojumu un šķītvju izmērs gan mājās, gan ēdināšanas iestādēs [88]. Tas būtiski ietekmē uzņemto kaloriju daudzumu gan bērniem, gan pieaugušajiem. Bērni labprātāk izvēlās ēst lielākas porcijas eļļā ceptus kartupeļus un kartupeļu čipsus, kuru porcijas ir lielākas, nekā mazākas dārzeņu porcijas, porciju izmērs būtiski ietekmē ēdiena izvēli [89]. Nozīmīgi ir arī mainījusies dzērienu izvēle, saldinātu dzērienu patēriņš, tas ir palielinājies par 135%, savukārt piena patēriņš ir samazinājies par 38%, tādejādi palielinot kopējo dienā uzņemto kaloriju skaitu. Lai nepieļautu aptaukošanās progresēšanu populācijā, ir jāmazina saldināto dzērienu patēriņš ikdienā [90]. Analizējot dienā uzņemto ūdens daudzumu, jāsecina, ka tas ir nepietiekošs, vecuma grupā 4 - 8 gadiem, 75% bērnu neuzņēma dienā nepieciešamo ūdens daudzumu, un 86% bērnu vecumā no 9-13 gadiem dienā neuzņēma nepieciešamo ūdens daudzumu. Daudzi no bērniem ūdeni aizvieto ar kalorijām bagātiem dzērieniem [91]. Salīdzinoši analizējot dzērienu patēriņu 12,5 – 17,5 gadus veciem jauniešiem Eiropā, tika secināts, ka Eiropā jaunieši visvairāk patērē ūdeni [92].

Palielinoties saldināto dzērienu patēriņam ikdienā, kā arī palielinoties ēdienu porciju lielumam, samazinās fizisko aktivitāšu daudzums, izteikti palielinās pie datoriem un citiem ekrāniem pavadītais laiks, un ar datoru saistīto izklaižu, spēļu ilgums, kas kopumā nozīmīgi veicina aptaukošanās attīstīšanos [93]. Bērni jau no mazotnes uzturā lieto saldinātus dzērienus, kas ietekmē aptaukošanās attīstīšanos [94, 95]. Bērni un pusaudži saņem līdz pat 15% no dienā nepieciešamā kaloriju daudzuma, uzturā lietojot saldinātus dzērienus vai 100% augļu sulas, tas var būt kā iemesls aptaukošanās attīstībai [96]. To apstiprina arī pētījums, kurā tika iekļauti normāla svara bērni, viena grupa dzēra ar cukuru saldinātus dzērienus un

otra grupa lietoja bez cukura dzērienus. Tika secināts, ka bērnu grupai, kura uzturā lietoja ar cukuru saldinātus dzērienus būtiski palielinājās svars, salīdzinot ar grupu, kura bērni lietoja dzērienus bez cukura [97]. Tas norāda uz saldināto dzērienu ietekmi uz aptaukošanās attīstību un izplatību. Pat četru un piecu gadu vecumā regulāri uzturā lietojot saldinātus dzērienus statistiski ticami palielinās bērnu ķermeņa masas indekss [98].

Apkārtējās vides ietekme veicina bērnu aptaukošanās attīstību. Lielā skaitā gadījumu to veicina mazkustīgs dzīvesveids, kā arī lielāka kaloriju uzņemšana salīdzinot ar patērēto kaloriju daudzumu. Samazinot bērna pie televizora vai datora pavadīto laiku līdz vienai stundai dienā, bērna aptaukošanās risku var samazināt par 11,4%. Lai gan apkārtējās vides faktori izskaidro tikai daļu no bērnu aptaukošanās riskiem, tomēr tas ir nozīmīgs riska faktors bērnu aptaukošanās attīstībā. Ir iespējams šo riska faktoru ietekmi mazināt, mazinot bērnu aptaukošanos [99]. Bērni jau no agrīna vecuma pavada daudz laika pie televizora, vai pavada laiku ar ieslēgtu televizoru istabā [100]. Ķīnā veiktajā pētījumā tika secināts, ka televizora skatīšanās vairāk kā 1,5 h dienā statistiski ticami tiek saistīta ar palielinātu ķermeņa masas indeksu, gurnu apkārtmēru, kā arī ar palielinātu vidukļa gurnu apkārtmēra attiecību [3]. Aptaukošanās arī biežāk tiek novērota bērniem, kuriem televizors ir ne tikai dzīvojamā istabā, bet arī guļamistabā, un kuri skatās televizoru vairāk kā 4,6 h nedēļā [101]. Ilgstoša videospēļu spēlēšana veicina palielināta svara un aptaukošanās attīstīšanos. Tomēr saistība ar bērnu aptaukošanos spēlējot videospēles ir nedaudz vājāka, salīdzinot ar bērnu aptaukošanos, kura attīstās bērnam pavadot laiku pie televizora [102]. Ne tikai televizora skatīšanās, bet kopumā pie ekrāna pavadītais laiks, tai skaitā pie datora, būtiski paaugstina aptaukošanās risku, iespējams tas saistīts ar to, ka pavadot ilgstošas stundas pie ekrāna, samazinās laiks, kuru bērns varētu pavadīt fiziskās aktivitātēs [103].

Lai organisms būtu vesels, svarīgs ir ne tikai miega kvalitāte, bet arī tā ilgums. Miega ilgumam ir nozīme, jo samazināta bērna miega ilguma gadījumā palielinās ķermeņa tauku daudzums [104] [105]. Pētot miega ilgumu bērniem ar aptaukošanos, tika secināts, ka īss miega ilgums ir saistīts ar abdominālo aptaukošanos bērniem [106]. Hronisks miega trūkums ir saistīts ar palielinātu ķermeņa masas indeksu bērniem. Bērnu miega ilgums tika dokumentēts trīs mēnešu garumā, aprēķinot vidējo. Bērna miega ilgums tika izvērtēts attiecīgi pēc bērna vecuma pēc percentilēm, par nepietiekamu miegu uzskatot miega ilgumu zem 10 percentiles [107].

Pie ārējiem etioloģiskajiem riska faktoriem aptaukošanās attīstībā ir jāmin arī medikamentu lietošana un iespējama to blakusparādība – svara palielināšanās. Daudzu hronisku slimību gadījumos lietotie medikamenti ir saistīti ar svara palielināšanos.

Antipsihotiskie medikamenti, piemēram, olanzepīns un klonazepīns, ir saistīti ar svara palielināšanos, tos lietojot [108]. Paroksetīns, lietots depresiju ārstēšanā, būtiski ietekmē svaru un svara palielināšanās risks ir salīdzinoši augsts [109]. Valproātskābe ir plaša spektra antiepileptisks medikaments, kurš novērš lēkmes. Lietojot monoterapijā pacientiem biežāk tiek novērots svara pieaugums un aptaukošanās, kā arī metabolais sindroms ar iespējamu kardiovaskulāro slimību risku [110-112]. Karbomazepīns, lietots bipolāru traucējumu ārstēšanā, palielina apetīti, palielinās arī pacientu svars [113].

## **Barojuma pakāpes izvērtēšana**

Bērna barojuma izvērtēšanai nepieciešams izmantot vispārēji piemērojamus kritērijus, kuri raksturotu indivīda stāvokli, būtu viegli un ērti pielietojami kā arī samērā lēti. Antropometriskie dati ir neaizvietojami, lai sākotnēji izvērtētu veselības stāvokli. Kopumā izvērtējot bērna ķermeņa attīstību, nepieciešams izmērīt augumu un nosvērt bērnu. Pēc antropometrisko datu iegūšanas, aprēķina  $\text{KMI}$  ( $\text{Ķermeņa masas indeksu} - \text{kg/m}^2$ ) un salīdzina iegūto rezultātu ar standartizētiem datiem, ņemot vērā bērna vecumu uz dzimumu.

Plaši zināms, ka ķermeņa masas indeksa noteikšana un izvērtēšana ir objektīva barojuma izvērtēšanas metode [114, 115]. Tā ir arī viena no lētākajām metodēm, kā izvērtēt ķermeņa barojuma pakāpi, turklāt viegli interpretējama un informatīva. Ķermeņa masas indeksu nosaka pēc formulas: indivīda masu kilogramos dalot ar augumu metros kvadrātu. Pieaugušajiem izvērtējot ķermeņa masas indeksu, tiek izmantota tabula (1.2 tabula) pēc kuras tiek noteikts pieauguša cilvēka ķermeņa masas indekss, to klasificējot kā pazemināts ķermeņa svars, normāls ķermeņa svars, virssvars vai aptaukošanās vairākās pakāpēs.

**Ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas tabula pieaugušajiem, pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem [116]**

<b>Ķermeņa svara novērtējums</b>		<b>ĶMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Pazemināts		< 18,5
Normāls		18,5 – 24,9
Palielināts svars	Virssvars	25,0 – 29,9
	Aptaukošanās I pakāpe	30,0 – 34,9
	Aptaukošanās II pakāpe	35,0 – 39,9
	Aptaukošanās III pakāpe	≥ 40,0

Savukārt bērniem neizmanto pieaugušo izvērtēšanas tabulas, bērnu straujās attīstības un nevienmērīgās augšanas dēļ. Bērnu ķermenis nepārtraukti aug, un ķermeņa tauku daudzums organismā ir atšķirīgs dažādā bērna vecumā, kā arī tas ir atšķirīgs zēniem un meitenēm. Ķermeņa nevienmērīgā tauku daudzuma dēļ, bērnu izvērtēšanai tiek izmantotas speciāli bērniem veidotas izvērtēšanas skalas, kurās tiek izvērtēts bērna ķermeņa masas indekss, ņemot vērā bērna vecumu un dzimumu. Bērnu ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas tabulas tiek veidotas balstoties uz datiem, kuri iegūti veicot plašus pētījumus, kuros iekļauti dažāda vecuma un dzimuma bērni.

Bērna barojums tika vērtēts, aprēķinot bērnu ķermeņa masas indeksu un iegūto rezultātu salīdzinot pēc vairākām izvērtēšanas skalām. Ķermeņa masas indekss tika analizēts, jo ir viens no pieejamākajiem bērnu barojuma izvērtēšanas veidiem. Tas ir samērā lēts, viegli apgūstams un plaši pieejams un pielietojams gan privātp praksēs, gan stacionāros. Praksē lietojot ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalas, tās ir ne tikai ērti lietojamas pirmreizējai ķermeņa masas indeksa izvērtēšanai, bet arī tā izvērtēšanai dinamiskā. Lietojot dārgākas un ne tik plaši pieejamas ķermeņa izvērtēšanas metodes, svara izmaiņas dinamiskā ir komplicēti un neekonomiski kontrolēt, kā arī ne visos lauku reģionos ir pieejamas citas izvērtēšanas metodes (tādas kā hidrodensitometrija, duālā enerģijas rentģena absorbcijas metode u.c).

Lai gan ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalas ir plaši pieejamas, tomēr tās netiek pietiekami bieži pielietotas praksē. 2004. gadā tika veikts pētījums, tā mērķis bija noteikt cik

bieži pediatri savā praksē lieto ķermeņa masas indeksa noteikšanu un izvērtēšanu. Pētījumā atklāja, ka tikai 11% no pētījumā iekļautajiem pediatriem vienmēr aprēķina bērna ķermeņa masas indeksu un izvērtē bērnu, savukārt 31% no respondentiem atbildēja, ka nekad neizvērtē ķermeņa masas indeksu bērnam [117]. Huang 2011. gadā publicēja pētījumu, kurā tika izvērtēts pediatru un ģimenes ārstu ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas biežums bērniem. Pētījumā atklāja mazāk par 50% primārās aprūpes ārstu izvērtē bērnu ķermeņa masas indeksu. Pētījumā arī tika atklāts, ka pediatri statistiski ticami biežāk izvērtē bērnu ķermeņa masas indeksu, salīdzinot ar ģimenes ārstiem, kuri to dara retāk [118]. Ķermeņa masas indeksa aprēķināšana bērniem jābūt iekļautai ikgadējās profilaktiskajās vizītēs un tā ir arī jāizmanto. Bērniem ar palielinātu svaru ķermeņa masas indekss būtu jānosaka katrā vizītē, lai kontrolētu diētas efektivitāti un svara tendences. Aprēķinot ķermeņa masas indeksu un izvērtējot to, kā palielinātu, nozīmīgi ir pārrunāt diētas kļūdas un fizisko aktivitāšu daudzumu, kā arī izskaidrot iespējamās sekas.

Citi avoti iesaka bērnu barojumu izvērtēt nosakot zemādas tauku krokas biezumu, tomēr šī tauku krokas noteikšanas metode ir samērā pretrunīgi vērtējama. Tauku masas procentuālo daudzumu nosaka, summējot divu zemādas tauku kroku biezumu, un iegūto rezultātu salīdzinot ar izstrādātām tabulām. Tomēr zemādas tauku kroku izvērtē izmērot tauku kroku ar rokās turētu kaliperu, tādēļ šis mērījums ir arī atkarīgs no mērītāja. Lai izmērītu tauku kroku, ar vienu roku saņem ādas kroku (piem., *triceps*, *suprailiac*, *anterior quadriceps*) un otrā rokā turot kaliperu saspiež tauku kroku un uz kalipera nolasa tauku krokas biezumu. Tas, cik spēcīgi ir saņemta ādas kroka, un cik spēcīgi saspiesta ādas kroka ir būtisks faktors, nosakot mērījumu rezultātu, tātad iegūto rezultātu subjektivitāte neveicina savstarpēju pētījumu salīdzinājumu objektivitāti. Veiktā mērījuma subjektivitāte rodas dažādiem pētniekiem atšķirīgi lietojot kaliperu, dažādi saņemot ādas kroku un atšķirīgi saspiežot ādas kroku. Turklāt, jāņem arī vērā, ka tauki izgulsnējas ne tikai zemādā, bet arī ap vēdera dobuma orgāniem (apņemot tos, t.i., viscerāli), un mērot zemādas tauku krokas viscerālo tauku daudzums netiek noteikts, līdz ar to radot maldinošu priekšstatu ne tikai par ķermeņa taukaudu daudzumu, bet arī ignorē viscerālo taukaudu vadošo lomu veselības stāvokļa pasliktināšanās.

## **Bērnu ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalas**

### **Latvijas Bērnu fiziskās attīstības novērtēšanas ķermeņa masas indeksa tabulas.**

Latvijas Bērnu fiziskās attīstības novērtēšanas ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas tabulas tika izveidotas izmantojot datus, kuri tika iegūti no transversālā un semilongitudinālā pētījumā apkopotiem datiem. Pētījumā tika iekļauti 8000 skolas un pirmsskolas vecuma bērni no visas Latvijas. Pētījumā tika apkopoti dati no dažādām Latvijas pilsētām un lauku apvidiem [119]. Latvijas Bērnu fiziskās attīstības novērtēšanas ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalas tika izveidotas, lai objektīvi izvērtētu bērnus Latvijā. Izmantojot citu valstu vai organizāciju izveidotās izvērtēšanas skalas varētu rasties situācija, kad bērns pēc citu valstu datiem iz izvērtēts kā palielināta svara, savukārt pēc Latvijas populācijas pētījuma datiem bērns ir normāla svara, tādejādi iegūstot kļūdainu rezultātu.

Pasaulē dažādās valstīs tiek izmatotas atšķirīgas izvērtēšanas skalas. Katra izvērtēšanas skala tika atšķirīgi veidota, apkopojot datus no dažādām populācijām. Ir valstis, kuras izvērtē bērnus pēc lokāli adaptētām bērnu izvērtēšanas skalām, un citās valstīs tiek lietotas starptautiskas izvērtēšanas skalas, kuras veidotas apkopojot plašu populācijas pētījumu datus, no dažādām valstīm. Salīdzinot aptaukošanās biežumu dažādās valstīs, ir jāņem vērā izvērtēšanas skalas, kuras tika lietotas izvērtējot bērnus.

Starptautiski pieņemtas un plaši zināmas ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalas:

### **1) Starptautiskā aptaukošanās darba grupas izveidotie barojuma sliekšņi** *(International Obesity Taskforce – IOTF)*

Starptautiskās aptaukošanās darba grupas izveidotie barojuma sliekšņi tika veidoti, iegūstot datus plašā šķērsriezuma pētījumā. Pētījuma mērķis bija veidot starptautiskus ķermeņa masas izvērtēšanas sliekšņus bērniem. Veidojot izvērtēšanas sliekšņus, tie tika pielīdzināti pieaugušo visplašāk pielietotajai ķermeņa masas izvērtēšanas klasifikācijai, kur aptaukošanās ir definēta ķermeņa masas indeksam pārsniedzot  $30 \text{ kg/m}^2$ , palielināts svars tiek diagnosticēts ķermeņa masas indeksam no  $25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$  un normāls svars tiem ar ķermeņa masas indeksu  $<25 \text{ kg/m}^2$ . Pētījumā tika iekļauti dati no Amerikas Savienotajām Valstīm, Apvienotās Karalistes, Brazīlijas, Honkongas, Nīderlandes, Singapūras – valstis ar vidēju un augstu ienākumu līmeni. Pētījumā kopumā tika iekļautas 97 876 meitenes un 94 851 zēni vecumā no dzimšanas līdz 25 gadu vecumam, ar dažādu virssvara un aptaukošanās izplatību.

Tika izstrādāti vecuma un dzimuma specifiski barojuma sliekšņi, tie tiek gradēti trīs pakāpēs - normāls ķermeņa svars, palielināts ķermeņa svars un aptaukošanās [120, 121].

## 2) **Pasaules Veselības organizācijas izvērtēšanas standarti** (*World Health Organization –WHO*)

Pasaules Veselības organizācijas izvērtēšanas standarti tika izveidoti apkopojot datus no Nacionālā Veselības Statistikas Centra un Pasaules Veselības Organizācijas. Tika izveidotas izvērtēšanas skalas, kurās tika apkopoti dati par bērniem no Amerikas Savienotajām Valstīm, Brazīlijas, Ganas, Indijas, Norvēģijas un Omānas. Tika iekļauti bērni un jaunieši no 5 līdz 19 gadus vecumam, veseli bērni, kuri ir auguši apstākļos un vidē, kura neierobežo augšanu [122, 123].

## 3) **Amerikas Savienoto Valstu slimības kontroles un novēršanas izstrādātie izvērtēšanas standarti** (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*)

Šie standarti tika izveidoti iekļaujot bērnus tikai no Amerikas Savienotajām Valstīm vecumā no 2 līdz 20 gadiem. Lai izveidotu izvērtēšanas skalas tika apkopoti dati no četriem Valsts pētījumiem, kuri veikti laika periodā no 1963. gada līdz 1994. gadam. Sākotnēji, veidojot pētījumu, tika apkopoti dati par vairāk kā 83 miljoniem Amerikā dzimušiem bērniem. Tomēr, apkopojot iegūtos datus, no pētījuma tika izslēgti dati par bērniem, kuriem bija ļoti zems dzimšanas svars (<1,500 g), jo šo bērnu augšana un attīstīšanās būtiski atšķiras no bērniem, kuri dzimuši ar lielāku dzimšanas svaru kā 1,500 g, kā arī no normāla svara dzimušiem bērniem. Tika izslēgti arī bērni, kuriem bija citi attīstību un augšanu ietekmējoši kritēriji. [124].

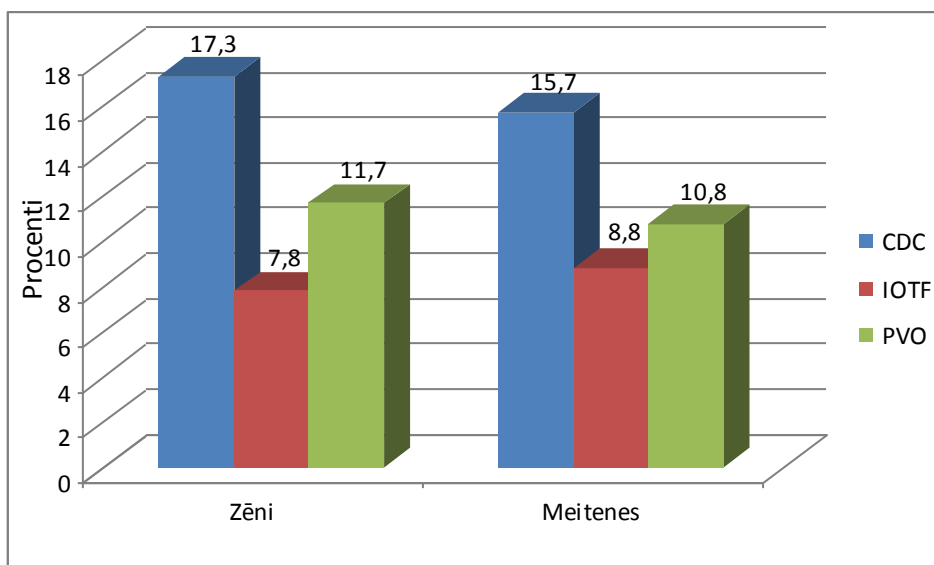
Starptautiskās izvērtēšanas skalas dažādos pētījumos tiek salīdzinātas, lai izvērtētu iespējamās atšķirības salīdzinot vienu pētījuma grupu, lietojot dažādas skalas. Daudzas valstis ir izveidojušas savas izvērtēšanas skalas, un dažādos pētījumos tās tiek salīdzinātas ar starptautiskām izvērtēšanas skalām.

Ghentes Universitātes (Beļģijā) veiktajā pētījumā Bolīvijas jauniešiem aprēķināja ķermeņa masas indeksu, un iegūtos datus izvērtēja pēc CDC, PVO, IOTF un BAP (Bolīvijas jauniešu percentīles kartes) ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalām. Izvērtējot jauniešus pēc CDC un PVO izvērtēšanas kritērijiem un salīdzinot iegūtos rezultātus ar Bolīvijā



izstrādātajām procentiņu kartēm, tika secināts, ka šīs skalas statistiski ticami atšķirās izvērtējot pazeminātu un palielinātu ķermeņa svaru [125].

Būtiskas atšķirības tika novērotas arī izvērtējot bērnus Kanādā. Tika secināts, ka izvērtējot pēc CDC izvērtēšanas skalām, aptaukojušos bērnu bija divas reizes vairāk, salīdzinot ar iegūtajiem rezultātiem bērnus izvērtējot pēc IOTF un par trešdaļu vairāk izvērtēšanā lietojot PVO izvērtēšanas skalas (sk.1.2. attēlu)[126].



1.4. attēls Procentuālās atšķirības izvērtējot Kanādas zēnus un meitenes pēc starptautiskām izvērtēšanas skalām.

Turpretī Itālijā, salīdzinot CDC, IOTF un Itālijas izvērtēšanas skalas (veidotas pēc Itālijas populācijas) izvērtēšanas skalas, tika secināts, ka izmantojot CDC izvērtēšanas skalas, Itāļu bērnu aptaukošanās tiek pārvērtēta un statistiski ticami vairāk bērnu tiek klasificēti kā aptaukojušies, salīdzinājumā ar IOTF un Itāļu izvērtēšanas skalu lietošanā [127].

## Ādas krokas biezums

Izmantojot kaliperu iespējams noteikt zemādas tauku slāņa biezumu. Kalipers ir medicīniska ierīce, ar kuru neinvazīvi izmēra tauku krokas biezumu, un pēc izstrādātām

tabulām, izvērtē izmērīto tauku procentuālo daudzumu. Šī metode ir ātra, vienkārša un lēta, to var lietot gan pediatri, gan arī zinātnieki, veicot liela mēroga pētījumus. Metode ataino datus par tauku sadalījumu ķermenī, tauku krokas biezums tiek mērīts dažādās ķermeņa vietās. Nosakot zemādas tauku krokas biezumu izmantojot kaliperu, nav nepieciešamas augsta līmeņa prasmes un iemaņas, tomēr, lai veiktu mērījumus ir nepieciešams apmācīt personu standartizētiem mērījumiem, lai iegūtie dati būtu iespējamības robežās precīzi. Tricepsa ādas krokas biezums korelē ar tauku masu, un kombinējot to ar ķermeņa masas indeksu, tas palielina jutību nosakot procentuālo ķermeņa tauku daudzumu [128].

Tomēr divus faktorus jāņem vērā, izvērtējot kroku biezumu, mērījumus. Viens ir jau minētais standartizācijas jautājums: kaliperu lietošana (novietojums, spiediens, pieredze) ir ļoti individuāla prasme, un objektīva standartizēšana starp pētniekiem/ārstniecības personālu ir gandrīz neiespējama. Otrs ir atzinums, ka zemādas taukaudu biezums ne vienmēr atspoguļo viscerālo (vēdera) taukaudu daudzumu, kas ir vistiešāk saistīts ar aptaukošanās izraisītām veselības sekām. Ādas krokas biezuma mērīšana var uzrādīt kļūdainus rezultātus indivīdiem ar aptaukošanos un ļoti slaidiem indivīdiem.

## **Bioelektriskais pretestības tests**

Bioelektriskais pretestības testa metode izvērtē ķermeņa uzbūvi. Tā ir vienkārša, ātra, salīdzinoši lēta, un neinvazīva metode. Par testa priekšrocībām tiek minēts testēšanas ilgums, kas ir ilgst apmēram minūti. Pie testa trūkumiem jāmin salīdzinoši augstā standarta kļūda bioelektriskajam pretestības testam, salīdzinot to ar citiem testiem. Tomēr bioelektriskās pretestības testā iegūtos rezultātus ir sarežģīti interpretēt, jo iegūtos rezultātus būtiski ietekmē vairāki faktori:

- ēdienreizes, indivīdam ir jāatturas no ēdiena un dzērieniem vismaz 4 stundas pirms testa veikšanas
- fiziskās aktivitātes, jāizvairās no fiziskām aktivitātēm vismaz 12 stundas pirms testa veikšanas;
- subjekta hidratācijas stāvoklis,
- menstruālā fāze,
- akūtas saslimšanas,
- nieru slimības,

- ūdens un elektrolītu homeostāzes traucējumi [129].

## **Zemūdens svēršana**

Zemūdens svēršanai, jeb hidrodensitometrijai ir nepieciešams speciāls aprīkojums, un galvenokārt šī izvērtēšanas metode tiek izmantota pētniecības nolūkos un tik atzīta par vienu no precīzākajām ķermeņa tauku daudzuma mērīšanas metodēm. Šī metode nav pieejama rutīnas klīniskai aprūpei, metode ir nozīmīga, lai izvērtētu citas ķermeņa tauku izvērtēšanas metodes. Tas ir saistīts ar to, ka metodei ir nepieciešams speciāls aprīkojums un vietas un zemūdens svēršana ir arī laikietilpīgs process. Indivīds, kuram plāno veikt svēršanu, sākotnēji tiek nosvērts uz zemes, ar precizitāti līdz 0,1 kg. Tālāk pētāmais cilvēks tiek apsēdināts uz svēršanas krēsla, kas ir piestiprināts pie iekārtiem svāriem, cilvēks tiek iegremdēts ūdenī kopā ar krēslu tik dziļi, lai galva paliek virs ūdens. Sēžot uz krēsla, iegremdēts ūdenī, pētāmajam cilvēkam lūdz veikt piespiedu izelpu, izelpojot gaisu, cik daudz vien iespējams. Sekojoši tiek iegremdēta arī galva un tiek noteikts mērījums, atrodoties ūdenī. Pēc formulas aprēķina ķermeņa blīvumu, ko izmanto, lai aprēķinātu procentuālo ķermeņa tauku daudzumu [130]

Tomēr ne vienmēr ir veiksmīgi lietojama bērniem. Plaušu slimību un astmas dēļ zemūdens svēršana bērniem ir kontraindicēta. Bērni tiek izslēgti no pētījuma dēļ izteikta diskomforta, un bailēm, kuras rodas iegremdējoties ūdenī. [131]

## **Divplūsmu enerģijas rentgena absorbcimetrija (Dual-energy x-ray absorptiometry)**

Divplūsmu enerģijas rentgena absorbcimetrija ir droša metode, lai izvērtētu kopējo ķermeņa tauku daudzumu. Metode ir salīdzinoši dārga, tomēr ar augstu precizitāti un vienkāršību mērāmajam subjektam, rentgena apstarojums ir minimāls. Tomēr, metode ir ierobežota ar savām iespējām atšķirt subkutānus no viscerāliem taukiem. Metode vairāk ir piemērota pētījumu veikšanai, nekā ikdienas klīniskās prakses ķermeņa tauku izvērtēšanas vajadzībām [132].

## **Attēlu diagnostikas metodes**

Datortomogrāfija un magnētiskā rezonanse ir salīdzinoši dārgas, tomēr drošas metodes, lai attēlotu vēdera dobumu un ir piemērotas metodes viscerālo tauku novērtēšanai [133]. Magnētiskās rezonances priekšrocības ir iespēja izvērtēt tauku nogulsņējumus, tādus kā viscerālos taukus, zemādas tauku audus, kā arī ektopiskos tauku izgulējumus, piemēram, aknās. Tomēr lai to pareizi veiktu nepieciešamas īpašas iemaņas. Kā metodes negatīvos aspektus var minēt augstās metodes izmaksas, ka arī radiācijas līmenis, izmantojot datortomogrāfiju. Kā datortomogrāfijas un magnētiskās rezonances trūkumus var minēt arī ilgāku laiku, kurš nepieciešams, lai veiktu izmeklējumu, kā arī nepieciešams speciālists, kurš izvērtēs un interpretēs iegūtos rezultātus [134].

## **Bērnu aptaukošanās komplikācijas**

### **Sirds un asinsvadu slimības**

Latvijā joprojām kā mirstības galvenais cēlonis, nemainīgi ir asinsrites slimības [135] pieaugušo vecumā. (Latvijas veselības aprūpes statistikas gadagrāmata, Rīga, 2010) Savukārt bērniem jau desmit gadu vecumā pastāv nopietni riski sirds asinsvadu slimību attīstībā [136].

Palielināts ķermeņa masas indekss būtiski paaugstina risku saslimt ar koronāro sirds slimību, un koronārā sirds slimība ir cieši saistīta ar akūtu koronārā sindroma attīstīšanās risku pieaugušo vecumā [137-140]. Individīdiem, kuriem ir palielināts svars un aptaukošanās bērnībā, un saglabājas palielināts svars vai aptaukošanās pieaugušo vecumā, ir palielināts otrā tipa cukura diabēta, dislipidēmijas, hipertensijas, kā arī karotīdās artērijas aterosklerozes risks. Tomēr ja bērna ar palielinātu ķermeņa svaru vai aptaukošanos izaugot, pieaugušā vecumā ķermeņa svars ir normāls, šāda indivīda risks iegūt otrā tipa cukura diabētu, hipertensiju, dislipidēmiju un karotīdo artēriju aterosklerozi ir tik pat liels kā indivīdiem, kuri nekad nav bijuši ar palielinātu ķermeņa svaru vai aptaukojušies [141] Pētot 6 līdz 11 gadus vecus bērnus tika atklāts, ka virssvars un aptaukošanās būtiski palielina risku saslimt ar sirds asinsvadu slimībām pieaugušo vecumā [142].

## Endokrīnās komplikācijas

Glikozes tolerances traucējumi ir bērniem ir saistīti ar paaugstinātu otrā tipa cukura diabēta attīstīšanos. Bērniem ar aptaukošanos nepieciešams veikt orālo glikozes slodzes testu. Glikozes tolerances (jeb panesamības) traucējumi, kas prognozē 2 tipa cukura diabēta attīstību, ir viena no biežākajām aptaukošanās komplikācijām bērniem un pusaudžiem [143]. Tika atklāts, ka aptaukošanās un glikozes tolerances traucējumi bērniībā ir cieši saistīti ar pāragru nāvi pieaugušo vecumā endogēnu iemeslu dēļ [144]. Insulīna rezistence, ir stāvoklis, kad konkrētā insulīna koncentrācija ir saistīta ar zemāku glikozes atbildes reakciju, kā normas gadījumā [145].

Otrā tipa cukura diabēts ir viena no aptaukošanās komplikācijām. Aptaukošanās, īpaši viscerālo tauku akumulācija, ir statistiski ticami apstiprināta kā riska faktors 2 tipa cukura diabēta attīstībā pieaugušo vecumā [146]. Bērniem otrā tipa cukura diabēts pirmo reizi tika diagnosticēts 1970. gadā, Pima indiāņiem (pamatiedzīvotājiem) Arizonas štatā, ASV. Pēdējo 20 gadu laikā strauji palielinājies otrā tipa cukura diabēta gadījumu skaits bērniem [147]. Amerikas Savienotajās Valstīs diagnosticējot pirmreizēju otrā tipa cukura diabētu, vienā trešdaļā gadījumu tiek diagnosticēts pusaudžiem, līdz 18 gadu vecumam [148]. Lielākā daļa bērnu un pusaudžu (6-18 gadus veci) ar otrā tipa cukura diabētu bija gan aptaukošanās, gan acanthosis nigricans prepubertālajā un pubertālajā vecumā, kā arī otrā tipa cukura diabēts ģimenes anamnēze [146], kas tomēr liek domāt par ģenētikas lomu otrā tipa cukura diabēta etioloģijā.

Pēc Amerikas Pēdiatru Akadēmijas ieteikumiem, augsts risks saslimt ar otrā tipa cukura diabētu ir pusaudžiem ar:

- Virssvaru vai aptaukošanos, t.i., palielinātu svaru;
- Otrā tipa cukura diabēts kādām no pirmās vai otrās pakāpes radiniekiem;
- Veselības traucējumi, kuri ir saistīti ar insulīna rezistenci (acanthosis nigricans, policistisko olnīcu sindroms, hipertensija);
- Bērnam ir izslēgts T1DM [149].

Aptaukošanās bērniem un jauniešiem būtiski ietekmē agrīnu pubertātes iestāšanos un kaulu lielāku kaulu vecumu salīdzinot ar bērna faktisko vecumu [150]. Palielināta ķermeņa masa bērniībā korelē ar agrīnā vecumā sākušos menarhi [151].

Metabolais sindroms bērniem un jauniešiem, pēc starptautiskās diabēta federācijas, ir otrā tipa cukura diabēta un kardiovaskulāro slimību risku apkopojums, tas sevī ietver abdominālo aptaukošanos, paaugstinātu holesterīna koncentrāciju, paaugstinātu asinsspiedienu kā arī paaugstināta plazmas glikoze. Metabolā sindroma prevalence bērniem un jauniešiem būtiski pieaug, pieaugot aptaukošanās smagumam [152], tas ietekmē arī tālāko dzīves kvalitāti.

## **Gastrointestinālās komplikācijas**

Nealkoholiskais steatohepatīts (jeb aknu taukainais hepatīts) ir biežākā aknu saslimšana bērniem, tā sastopamība ir arvien biežāka, sakarā ar straujo bērnu aptaukošanās biežuma palielināšanos [153]. Nealkoholiskam steatohepatītam kā komplikācijas var attīstīties fibroze, ciroze, vai neārstēšanas gadījumā aknu mazspēja [154]. Lai gan pilnībā nav skaidrs patoģenētiskais mehānisms, tomēr tam varētu būt saistība ar insulīna rezistenci un oksidatīvo stresu [155].

Aptaukošanās ir viens no biežākajiem žultsakmeņu slimības attīstības iemesliem bērniem. Pēdējās trīs dekādēs ievērojamie palielinājie žultsakmeņu operāciju skaits bērniem, kā viens no galvenajiem iemesliem tiek minēts bērnu aptaukošanās skaita pieaugums [156]. Žultsakmeņu slimības risks palielinās līdz ar ķermeņa masas indeksa palielināšanos, un meitenēm risks ir lielāks nekā zēniem. Ir pētījums, kurā ziņots, ka meitenēm ar patoloģisku aptaukošanos ir septiņas reizes lielāks risks žultsakmeņu attīstībai, salīdzinot ar normāla svara meitenēm [157].

## **Pulmonālās komplikācijas**

Obstruktīva miega apnoja, kura raksturojas ar pilnīgu augšējo elpceļu nosprostošanos miega laikā, vai daļēju elpceļu obstrukciju sauktu par obstruktīvu hipoventilāciju. Obstruktīva miega apnoja ne vienmēr asociējas ar pastāvīgu krākšanu. Aptaukošanās ir nozīmīgs predispozējošs faktors obstruktīvas miega apnojas norisei, salīdzinot normāla svara bērnus ar bērniem ar aptaukošanos. Ir pārlicinoši dati, ka miegā traucēta elpošana ir saistīta ar aptaukošanos, Beļģijā veiktajā pētījumā tika secināts, ka 8% no pētījumā iekļautajiem

bērniem ir vidēji līdz smaga obstruktīva miega apnoja, 11% vidējas pakāpes obstruktīva miega apnoja, savukārt 11% no aptaukojušiem bērniem bija primāra krākšana [158].

## **Ortopēdiskas komplikācijas**

Aptaukošanas un palielināts ķermeņa masas indekss ir cieši saistīts ar osteoartrīta attīstīšanos un no tā izrietošu nepieciešamību veikt totālu gūžas vai ceļa endoprotezēšanas operāciju, pat salīdzinoši gados jauniem un vidēja vecuma cilvēkiem no 18 līdz 59 gados veciem [159]. Turpretī sievietēm ķermeņa masas indekss vairāk tiek saistīts ar ceļa osteoartrītu, salīdzinot ar vīriešiem [160]. Subjektiem ar palielinātu ķermeņa masas indeksu veicot totālu ceļa endoprotezēšanas operāciju atveseļošanās un funkciju atjaunošanās procentuāli ir zemāka salīdzinot ar subjektiem, kuri nebija aptaukojušies [161]. Bērniem ar aptaukošanos ir lielāks risks kaulu lūzumiem [162]. Palielināts bērnu ķermeņa masas indekss ir tieši saistīts ar potītes locītavas, kājas un ceļa locītavas lūzumu skaitam [163]. Lai gan aptaukošanās ir saistīta ar izmainītu citokīnu un hormonu koncentrāciju asinīs, kas varētu ietekmēt dzišanas ātrumu. Tomēr pētīt garo stobru kaulu lūzumu dzišanas ilgumu bērniem ar aptaukošanos un normāla svara bērniem, netika atklātas statistiski ticamas atšķirības. Abas bērnu grupas vienlīdzīgā laikā atsāka fiziskās aktivitātes [164].

## **Neiroloģiskās komplikācijas**

Ideopātiska intrakraniāla hipertensija jeb smadzeņu pseidotumors, kas parasti rodas traucēta cerebrospinālā šķidrums absorbijas dēļ. Bieži ideopātiska intrakraniāla hipertensija manifestējas ar galvassāpēm, tomēr ir arī iespējami simptomi kā slikta dūša, vemšana, retrooculāras acs sāpes, diplopia, pārejoši redzes traucējumi kas var progresēt līdz pilnīgam redzes zudumam.

Idiopātiska, intrakraniāla hipertensijas gadījumu skaits ir lielāks bērniem un jauniešiem ar aptaukošanos [165]. Idiopātiskas intrakraniālas hipertensijas ārstēšanā būtiska nozīme ir ķermeņa svara samazināšanai [166]

## **Psiholoģiskās komplikācijas**

Aptaukošanās var veicināt psiholoģiskas problēmas jau pusaudžu vecumā. Pusaudžiem bieži ir pazemināts pašnovērtējums un pašcieņa, biežāk ir skumji, vientuļi, kā arī nervozi, kas, protams, samazina vēlmi apkārtējiem kontaktēties ar viņiem [167]. Iesaistīties sportiskajās aktivitātēs bērniem ar aptaukošanos ir sarežģīti, jo bieži bērni ar normālu svaru nevēlas iekļaut bērnus ar aptaukošanos sporta nodarbībās. Bērni ar pazeminātu pašnovērtējumu neuzstāda augstus mērķus dzīvē, līdz ar to arī nerasniedz daudz. Ne tikai skolā, bet arī vēlāk darbavietās ir sastopama indivīdu diskriminācija izteikti palielinātā ķermeņa svara dēļ. Bieži vien darba meklējumi beidzas ar darba interviju, jo darba devējam nav pieņemams aptaukojušā cilvēka vizuālais izskats, īpaši ja darbs saistīts ar klientu apkalpošanu vai darbavietas reprezentēšanu. Bērnu un pusaudžu aptaukošanās ir riska faktors pieaugušo depresijai [168].



## Materiāli un metodes

### Pētījuma uzbūve

Darbā izvirzīto uzdevumu realizēšanai, pētījums tika sadalīts trīs daļās:

- 1) Populācijas pētījuma grupa, šķērsgriezuma pētījums, kurā tika iekļauti pirmās un otrās klases skolēni, no 6 līdz 9 gadus veci skolēni.
  - a. Pētījumā tika noteikts aptaukošanās biežums un vērtēti iespējamie aptaukošanās riska faktori.
  - b. Populācijas pētījumā iekļautie bērni tika izvērtēti pēc Latvijas izvērtēšanas skalas un trim starptautiskām ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalām, iegūtie dati tika salīdzināti.
- 2) Citokīnu pētījuma grupa; gadījuma kontroles pētījums, kurā tika iekļauti bērni ar aptaukošanos un normāla svara jaunieši kontroles grupā. Asins serumā tika noteikta citokīnu koncentrācija un analizēta iespējamā saistība ar aptaukošanos bērniem.
- 3) Ģenētikas pētījuma grupa, gadījuma – kontroles pētījums, kurā tika iekļauti bērni ar aptaukošanos gadījuma un normāla svara pieaugušie kontroles grupā. Izdalot DNS un nosakot viena nukleotīda polimorfismus, tika analizēta iespējamā bērnu aptaukošanās un viena nukleotīda polimorfisma saistība, kā iespējama riska faktors aptaukošanās attīstībai.

## Populācijas pētījuma grupa

Prospektīvs, šķērsriezuma pētījums, kurā laika periodā no 2010. gada septembrim līdz novembrim tika iesaistīti 455 bērni, no kuriem 230 (50,6%) zēni un 225 (49,4%) meitenes.

Pētījumā tika iekļauti bērni no dažādām Latvijas vietām - Rīgas - 106 (23,2%), Rīgas rajona – 117 (25,7%), Ogres - 157 (34,6%). Lielvārdes – 75 (16,4%). Pētījumā iekļauto bērnu vidējais vecums ir  $7,5 \pm 1,5$  gadi, vidējais augums  $1,31 \pm 0,07$  m, vidējais svars  $28,65 \pm 5,47$  kg, savukārt vidējais ķermeņa masas indekss ir  $16,68 \pm 2,51$ , dati apkopoti 2.1 tabulā.

2.1. tabula

Populācijas pētījuma grupas apraksts

Parametrs	n	Vidējais $\pm$ SN
Vecums (gadi)	455	$7,54 \pm 0,66$
Augums (m)	455	$1,31 \pm 0,07$
Svars (kg)	455	$28,65 \pm 5,47$
ĶMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	455	$16,68 \pm 2,51$

Pirms pētījuma uzsākšanas tika saņemta atļauja no Latvijas Universitātes Eksperimentālās un Klīniskās Medicīnas Institūta Izpētes Ētikas komisijas veikt pētījumu. Pētījuma veikšana tika saskaņota ar pašvaldības izglītības daļu, kurā atrodas pētījumā iesaistītā skola, kā arī ar pētījumā iesaistīto skolu direktoriem un sākumskolas mācību pārziņiem.

Pirms antropometrisko datu noteikšanas pētījumā iesaistīto bērnu vecāki vai likumīgie aizbildņi parakstīja piekrišanu piedalīties pētījumā. Pēc atļaujas padarstīšanas bērnu vecāki vai likumīgie aizbildņi aizpildīja anketu par bērna uzturu dzīvesveidu un ģimenes ieradumiem.

Pētāmo bērnu grupai tika izmērīts augums, un bērni tika nosvērti.

Bērnu augums tika mērīts izmantojot pie sienas piestiprinātu auguma mērītāju, ar precizitāti līdz 0,1 cm. Pirms mērīšanas bērni tika lūgti novilkt apavus. Bērnu svars tika noteikts, izmantojot medicīniskos svarus, ar maksimālo svaru 140 kg, un precizitāti līdz 0,1 kg. Bērni tika svērti bez apaviem, apakšveļā. Zēni tika svērti atsevišķi un metenes atsevišķi.

Vidukļa apkārtmērs tika mērīts normālā izelpā, ar precizitāti 0,1 cm, ar neelastīgu mērlenti, pa vidu, starp apakšējo ribu un augšējo iegurnā kaula daļu. Gurnu apkārtmērs tika mērīts subjektam stāvot kājām kopā (vai cik tuvu vien iespējams) un atbrīvotā stājā, turot mērlenti horizontālā līmenī, ar precizitāti līdz 0,1 cm.

Katram bērnam tika aprēķināts  $\text{KMI}$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) un ņemot vērā bērna dzimumu un vecumu, pēc grafiskām kartēm tiek iegūta bērna barojuma pakāpe.

Procentiļu grafiskajā kartē uz horizontālās ass attēlots vecums, uz vertikālās ass – ķermeņa masas indekss. Procentiļu grafiskajā kartē uz horizontālās ass jeb x ass iezīmēts punkts, kas atbilst mērāmā bērna vecumam, uz vertikālās ass atzīmēts punkts, kas atbilst mērāmā bērna ķermeņa masas indekss. Ar lineālu novilkta līnija no horizontālās ass vertikāli un no vertikālās ass horizontāli; vietā, kur abas taisnes krustojas, iezīmēts punkts. Līniju krustpunkts raksturo konkrētā bērna ķermeņa masas indekss pret vecumu.

Ķermeņa masas indekss tika izvērtēts pēc:

1. Latvijas Bērnu fiziskās attīstības novērtēšanas skalas bērnu izvērtē. Bērna barojuma pakāpe tiek noteikta:

- Bērnam ir aptaukošanās, ja  $\text{KMI} \geq 97$  procentīli;
- Palielināts bērna barojums, ja  $\text{KMI} \geq 65$  procentīlei un  $< 97$  procentīli;
- Normāls bērna barojums, ja  $\text{KMI} > 35$  un  $< 65$  procentīli;
- Pazemināts bērna barojums, ja  $\text{KMI} < 3$  procentīle.

2. Starptautiskā aptaukošanās darba grupas izveidotajiem barojuma sliekšņi (The International Obesity Task Force (IOTF)) Starptautiskā aptaukošanās darba grupas (IOTF) izveidotie barojuma sliekšņi (sk. Pielikums nr 4) izvērtē barojumu palielinātu ķermeņa svaru un aptaukošanos bērniem no 2 līdz 18 gadu vecumam, ņemot vērā bērna dzimumu. Bērna svars ir palielināts, ja  $\text{KMI}$  ir  $> 25 \text{kg}/\text{m}^2$ , bērns ir aptaukojies, ja bērna  $\text{KMI}$  ir  $> 30 \text{kg}/\text{m}^2$ .

### 3. Pasaules Veselības organizācijas izvērtēšanas standartiem (The World Health Organization (WHO))

Izvērtējot bērna barojuma pakāpi pēc PVO izveidotās  $\text{KMI}$  izvērtēšanas skalas, bērns tiek izvērtēts, ņemot vērā bērna vecumu un dzimumu. Barojuma pakāpe tiek noteikta:

- Bērnam ir aptaukošanās, ja  $\text{KMI} > 97$  percentiles;
- Palielināts bērna barojums, ja  $\text{KMI} > 85$  percentile un  $\leq 97$  percentili;
- Normāls bērna barojums, ja  $\text{KMI} \geq 5$  percentiles  $< 85$ percentile;
- Pazemināts bērna barojums, ja  $\text{KMI} < 5$  percentili.

### 4. Amerikas Savienoto Valstu slimības kontroles un novēršanas centru izstrādātie izvērtēšanas standartiem [125]

CDC izveidotās izvērtēšanas skalās bērna barojuma pakāpe ja:

- Bērnam ir aptaukošanās, ja  $\text{KMI} > 95$  percentīle;
- Palielināts bērna barojums, ja  $\text{KMI} > 85$  percentīle un  $\leq 95$  percentile;
- Normāls bērna barojums, ja  $\text{KMI} \leq 85$  percentīle un  $> 5$  percentīli;
- Pazemināts bērna barojums, ja  $\text{KMI} \leq 5$  percentīli.

## Citokīnu koncentrāciju noteikšana serumā

Gadījuma – kontroles pētījums, kurā tika iekļauti 100 bērni ar aptaukošanos, vienādi atlases kritēriji, kuri apmeklēja endokrinologu Bērnu Klīniskajā Universitātes slimnīcā „Gaiļezers” no 2007. gada līdz 2011. gadam, ar ģimenes ārsta vai bērnu vecāku sūdzībām par lieko svaru, bez akūtām saslimšanām.

2.2. tabula

Citokīnu pētījuma grupas raksturojums

Parametrs	Bērni ar aptaukošanos	Kontroles grupa
	Vidējais $\pm$ SN N= 100	Vidējais $\pm$ SN N= 100
Vecums (gadi)	11,2 ( $\pm$ 3,33)	19,1 ( $\pm$ 0,54)
Augums (m)	1,53 ( $\pm$ 0,18)	1,68 ( $\pm$ 0,01)
Svars (kg)	66,6 ( $\pm$ 23,0)	60,1 ( $\pm$ 0,78)
ĶMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	27,5 ( $\pm$ 4,62)	21,20( $\pm$ 0,20)

Citokīnu pētījumu grupai kā kontrole tika izmantoti asins paraugi, kuri iegūti sadarbībā ar Latvijas Universitātes P. Stradiņa medicīnas koledžu. Kontroles grupas vidējais vecums 19,1 ( $\pm$  0,54) gadi un vidējais ķermeņa masas indekss 21,20( $\pm$  0,20) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Šāda vecuma grupa tika izvēlēta, lai mazinātu kļūdainu rezultātu iegūšanu., kura rastos kontroles grupai izvēloties līdzīga vecuma bērnus ar normālu svaru, tomēr līdz pilngadības sasniegšanai attīstītos aptaukošanās.

Seruma paraugu sagatavošana un koncentrāciju noteikšana tika veikta atbilstoši reaģentu un kitu pievienotajiem protokoliem.

Asinis tika ņemtas no perifērās vēnas, vakutainerā bez antikoagulanta. Paņemtās asinis iegūtie asins paraugi tiek centrifugēti 10 minūtes pie 1000 apgriezieniem. Iegūto serumu sadala pa polipropilēna ependorfa stobriņiem un sasaldē  $-20^{\circ}\text{C}$ . Citokīni koncentrācijas noteikšanai tika izmantoti vienreiz sasaldēti ependorfa stobriņi.

Citokīnu koncentrācija serumā tika noteikta lietojot Luminex xMap tehnoloģiju, izmantojot Millipore reaģentu kitus.

Izmantojot MPXHCYTO-60K-06 MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Panel kitu seruma paraugos tika noteikti interleikīni 1 beta (IL-1 $\beta$ ). Interleikīni-6 (IL-6), interleikīna-8 (IL-8), interleikīna-10 (IL-10), tumora nekrozes faktora – alfa (TNF- $\alpha$ ), interferona gamma (IFN- $\gamma$ ) koncentrācijas.

Izmantojot HCVD1-67AK-01 MILLIPLEX MAP Human Cardiovascular Disease (CVD) Panel 1 kitu seruma paraugos tika noteikta adiponektīna koncentrācija.

Izmantojot HENDO-65K-02 MILLIPLEX™ MAP Human Endocrine Panel kitu seruma paraugos tika noteikta leptīna un insulīna koncentrācija.

### **Citokīnu koncentrācijas noteikšana**

Sasaldētos ependorfa stobriņus pilnībā atsaldē, un pilnībā atsaldētus vorteksē. Vorteksēto serumu atšķaida 1:100 ar Assay buferi (Assay buferis iekļauts kita komplektācijā) (piem. 5 $\mu$ l serums: 495  $\mu$ l buferis). Pirms lietošanas, nepieciešamos reaģentus atlaidina istabas temperatūrā (20-25°C). Ar pipetēšanu samitrina filtru plati, katrā bedrītē uznesot 200  $\mu$ l Wash buffer (iekļauts kita komplektācijā), cieši aizvērt un sajauc, 10 minūtes istabas temperatūrā (20-25°C). Izmantojot vakumu izņem Wash buffer. Nosusināt atlikušo Wash buffer ar absorbējošo papīru. Pipetē 25  $\mu$ l katrā bedrītē satandarta šķīdumu, tam pievienojot 25  $\mu$ l Assay buferi, un matrix šķīdumu kā arī 25  $\mu$ l pētāmo serumu. Vorteksē lodītes un pievieno 25  $\mu$ l lodītes katrā bedrītē. Cieši aizver mēģenes, un ievieto tās inkubatorā, uz plašu šūpotāja, 4 °C uz nakti (16-18 stundas).

Izmantojot vakumu, uzmanīgi noņemt šķidrumu. Mazgā mēģeni ar 200  $\mu$ l Wash buffer, noņemot wash buferi ar vakuma filtrāciju pirms katras mazgāšanas. Pievienot 25  $\mu$ l noteikšanas antivielas katrā mēģenē. Cieši aizver katru mēģeni un vienu stundu istabas temperatūrā sajauc. Pievieno 25  $\mu$ l streptavidīnu-picoeritīnu katrā mēģenē, kura satur antivielas. Cieši aizver mēģenes un inkubē ar maisīšanu 30 minūtes istabas temperatūrā. Ar vakumu uzmanīgi izņem šķidro daļu. Mazgā bedrītes divas reizes izmantojot 200  $\mu$ l wash buferi, noņemot šķidro daļu ar vakumu. Atlikušajai daļai pievieno Sheath šķīdumu. Resuspendē lodītes uz plates šūpotāja 5 minūtes. Mēģenes ievieto Luminex 100™ IS. Saglabā un analizē citokīnu koncentrāciju paraugos, lietojot loģistisko metodi.

## Ģenētisko datu noteikšana

Gadījuma – kontroles pētījums, kurā tika iekļauti 94 bērni ar aptaukošanos, kuri apmeklēja endokrinologu Bērnu Klīniskajā Universitātes slimnīcā „Gaiļezers” no 2007. gada līdz 2011. gadam, ar ģimenes ārsta vai bērnu vecāku sūdzībām par lieko svaru un piekrita piedalīties pētījumā.

2.3. tabula

### Ģenētikas pētījuma grupas apraksts

Parametrs	n	Vidējais ± SN
Vecums (gadi)	94	11,3 ± 3,2
Augums (m)	94	1,53 ± 0,18
Svars (kg)	94	66,4 ± 23,0
ĶMI (kg/m <sup>2</sup> )	94	27,6 ± 4,7

Kā kontroles grupa tika izmantoti 191 Latvijas iedzīvotāju asins paraugi, kuri tika stacionēti SIA "Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca" "Biķernieku" klīnikas traumatoloģijas nodaļā. Ir zināms, ka kontroles grupā iekļautajiem nav autoimūnas, kardiovaskulāras slimības kā arī tika otrā tipa cukura diabēts. Kontroles grupas antropometriskie un klīniskie dati ( vecums = 54.8 ± 18,6gadi, ĶMI = 25.7 ± 3.8 kg/m<sup>2</sup>, glikoze = 5.3 ± 0.9 mmol/L, kopējais holesterīns= 4.3 ± 1.0 mmol/L, bilirubīns= 12.6 ± 7.4 micromol/L, kreatinīns = 92 ± 30 micromol/L, sistoliskais arteriālais asinsspiediens = 129,0 ± 12.8 mmHg, diastoliskais arteriālais asinsspiediens= 80.2 ± 7.1 mmHg) apliecina izvēlēto kontroles grupas piemērotību šim pētījumam.

Asins tika ņemtas no perifērās vēnas (2-6ml). Bioķīmiskie parametri tika noteikti serumā. Glikozes koncentrācija tika noteikta, izmantojot heksokināzes metodi. Insulīns un c-peptīds tika noteikts izmantojot immunoķīmijapgaismošanas (*immunochemiluminometric*) metodes.

Triglicerīdi un kopējais holesterīns, augsta blīvuma lipoproteīni (ABL) un zema blīvuma lipoproteīni (ZBL) tika noteikti izmantojot enzimatisko metodi.

### **DNS izdalīšana**

DNS tika izdalīts no perifērajām asinīm, izmantojot komplektu, kurš paredzēts DNS genoma ekstrakcijai no kodolainām šūnām (Fermentas, Viļņa, Lietuva) DNS izdala no asins parauga tika veikta ar izsālīšanas metodi [169].

Tiek veikta 2x hemolīze asins paraugam (atmazgājot asinis ar H<sub>2</sub>O un centrifugējot). *Nogulsnēm* pievieno 3 ml līzes bufera (pH = 7,5, 10mM TRIS, 0,4M HCl, 0,32M saharoze, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 1% TRITON X100) un uzglabā 10 min ledū. Ja šūnu atliekas veido kamolus, nogulsnes vorteksē. Centrifugē 30 min (max apgr./min.). Nolej šķidro fāzi. *Nogulsnēm* pievieno:

- ♦ 1,5 ml resuspensijas bufera (pH = 8,0, 120mM NaCl, 15mM EDTA), nogulsnes suspendē. Ja šūnu atliekas veido kamolus, nogulsnes vorteksē;
- ♦ 40 µl proteīnāzi K (*Proteinase K*), sakrata;
- ♦ 15 µl RNāzes, sakrata;
- ♦ 150 µl 10% SDS (nātrija dodecilsulfāta), sakrata.

1. Inkubē 2 h 56°C. Pēc inkubācijas šķīdumam pievieno 0,6 ml piesātināta 5M NaCl šķīduma, sakrata. Ja uzreiz neveidojas balti kristāli, papildus pievieno NaCl šķīdumu. Atstāj šķīdumu -4°C (uz ledus) vismaz 30 min. Centrifugē 10 min (max apgr./min.). *Supernatantu* ar pipeti pārnes tīrā mēģenē. Pievieno 2 reizes lielāku tilpumu 96% atdzesēta etilspirta, sajauc. Šķīdumu ievieto saldētavā vismaz uz 1 h, ieteicams līdz nākamai dienai. Centrifugē 15 min (max apgr./min.). *Supernatantu* nolej. *Uz nogulsnēm* uzlej 1 ml 70% etilspirta un pārnes ependorfā. Centrifugē 10 min. Šķidro fāzi nolej, nogulsnes žāvē. Pievieno 50 ml H<sub>2</sub>O, samaisa ar mikropipeti, izšķīdina nogulsnes.

Pēc DNS izdalīšanas jāveic elektroforēze 1% agarozes gēlā, lai noteiktu DNS kvalitāti un kvantitāti.



## Polimerāzes ķēdes reakcija

Veicot polimerāzes ķēdes reakcijas amplifikācija tika izmantota GeneAmp PCR System 2400 ar sekojošu programmu: 7 min. 94° C; 35 cikli: 30 sek. pie 94° C, tad 30 sek. pie 50° C, tam sekojoši 30 sek. pie 72° C, cikliem beidzoties 7 min. Pie 72° C un atdzišana 4° C.

Polimerāzes ķēdes reakcijas amplifikācijā tika izmantots: dNTP Mix „Fermentas”, 10x Dream Tag buffer „Fermentas”, katrai viena nukleotīda polimorfisma reakcijai individuāli paredzētus praimerus (Metabion). Kopējais maisījuma tilpums 30µl.

DNS paraugiem, kuriem tika veikta polimerāzes ķēdes reakcija sekojoši tika veikta elektroforēze, lai vizualizētu iegūtos rezultātus. Elektroforēzei izmanto 1.5% agarozes gēlu. Un 1% TAE buferi ((pH=8.5mM Tris, 20mM Etiķskābe, 2mM EDTA). Informācija par pētījumā noteiktajiem viena nukleotīda polimorfismiem to praimeru, genotipēšanas metode un lokalizācija hromosomā apkopota 2.4. tabulā.

2.4.tabula

**Galvenā informācija par SNP, genotipēšanas metodes, sagaidāmie fagmenta garumi, praimeru**

Gēns/ Lokalizācija hromosomā	Polimorfisms			Genotipēšanas metode	Praimeru	Fragmenta izmērs (bp)
	Variation	ID	Funkcija			
<i>PSMA6</i> / 14q13.2	c.- 110C>A	rs227746 0	Promoter	ASA	F: 5'- ATGCAAGAGCGGAA GAAAC-3'  F: 5'- ATGCAAGAGCGGAA GAAA-3'  R: 5'- CTGAATTGCCCTGTC ATGGTA-3'	256
	c.-8C>G	rs104899 0	5'UTR	CAPS/ <i>RsaI</i>	F: 5'- ACGTTGGATGCTCCA GATGAAAGCCTGA-3'  R: 5'- ACGTTGGATGGCCCT ATCTTCCTTAACTCTC -3'	256/161 + 94
<i>PSMA3</i> / 14q23	c. 543+138G >A	rs234807 1	Int7	CAPS/ <i>TscAI</i>	F: 5'- GTCTAAGGCAGGGAT GTCCA-3'  R: 5'- ACCAGCTTTCCATT CAGTG-3'	232/166 + 66

## **Restrikcija**

Tam sekojoši tika veikta restikcija amplificētajam DNS paraugam, lai noteiktu genotipu viena nukleotīda polimorfismam. Restrikcijas reakcijai tika izmatots X10 buffer Tango ar BSA Y, Enzyme – RsaI (Fermentas), H<sub>2</sub>O un ampificētais DNS paraugs ar kopējo tilpumu 25 μl, kas tika papildīts plates bedrītēs un sildāmajā skapī 37°C temperatūrā sildīts vismaz 3 stundas. Lai noteiktu genotipu restrikcijas paraugiem tika veikta elektroforēze 1% agarozes gēlā. Iegūtais rezultāts tika apkopots un analizēts.

## Datu apstrāde un statistiskā analīze

Datu statistikai apstrādei tiks izmantota statistiskās datu apstrādes programma Statistica 6 un GraphPad Prism 5.01. Aritmētiski vidējie rādītāji un standarta novirzes tika aprēķinātas visiem parametriem.

Aprēķinot iespējamus riska faktoros, tika salīdzināts savstarpējais sadalījums, tika izmantots  $\chi^2$  tests.

Salīdzinot ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalas, tika salīdzināts sadalījums izmantojot  $\chi^2$  testu.

Aprēķinot statistisko analīzi viena nukleotīda polimorfismiem, izmantojām  $\chi^2$  testu. Tam sekojoši aprēķinājām izredžu attiecību (odds ratio; OR) un konfidences intervālu (confidence interval; CI) 95% gadījumos.

Citokīnu pētījuma grupas analīzei tika izmantots t –tests, Wilcoxon tests. Lai izvērtētu iespējamu saistību citokīniem un aptaukošanās smaguma pakāpei, tika izmantota Spearman korelācijas koeficients, kurš tika aprēķināts katram citokīnam.

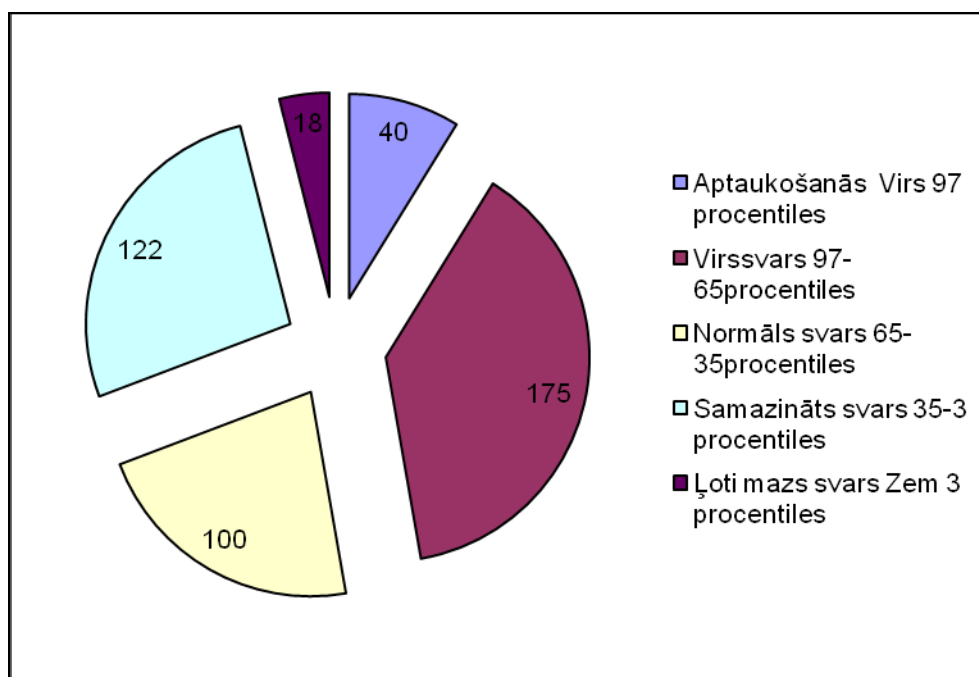
Statistiskā ticamība tika uzskatīta gadījumos, ja  $p < 0.05$ .

## Rezultāti

### Populācijas pētījuma grupas rezultāti

Populācijas pētījumā iekļauti 455 bērni, no kuriem 230 ir zēni (50,6%) un 225 meitenes (49,4%).

Pētījuma grupā iekļauto bērnu vidējais vecums ir 7,5 gadi ( 6,3 – 10,1). Pētījuma grupu veidoja 40 bērni (8,8%) ar aptaukošanos, 175 bērni (38,5%) ar virssvaru, 100 bērni (22,0%) ar normālu svaru, 122 bērni (26,7%) ar samazinātu ķermeņa svaru, 18 bērni (4,0%) ar ļoti mazu svaru, pēc Latvijas izvērtēšanas skalām. (sk. 3.1. att.).



3.1. attēls. Pētījuma grupas skaitliskais sadalījums pēc ĶMI

Lai precīzāk atainotu svāra, auguma un ķermeņa masas indeksa atšķirības starp bērnu dzimumiem, un vecuma, tika izveidota tabula 3.1.. No pētījumā iekļautajiem 455 bērniem, 230 bija zēni, un 225 meitenes. Tabulā plašāk tiek atainota populācijas pētījuma grupas antropometrie dati, atsevišķi izdalot zēnu un meitenes, ņemot vērā vecuma grupu.

3.1. tabula

**Populācijas pētījuma grupas antropometriskie dati(vidējais± SN)**

Vecums	Zēni				Meitenes			
	n	Svars (kg)	Augums (m)	ĶMI (kg/m <sup>2</sup> )	n	Svars (kg)	Augums (m)	ĶMI (kg/m <sup>2</sup> )
6,2-6,9	13	27,3 ± 7,3	1,27± 0,05	16,7± 3,4	13	25,6± 6,6	1,29± 0,07	15,6 ± 4,2
7,0-7,9	108	27,6± 4,2	1,29± 0,05	16,6± 1,9	96	25,8± 4,4	1,28± 0,07	15,7 ± 2,2
8,0-8,9	101	30,3± 5,4	1,32± 0,07	17,4± 2,6	108	30,5 ± 5,3	1,33± 0,06	17,2 ± 2,6
9,0-9,7	8	36,1± 6,1	1,44± 0,05	17,4± 3,0	8	30,8 ± 7,4	1,39± 0,11	15,8 ± 1,8
Kopā:	230	29,1± 5,3	1,31± 0,07	16,9± 2,4	225	28,2 ± 5,6	1,31± 0,07	16,4 ± 2,6

Pētījumā tika nodalītas divas grupas – bērni ar aptaukošanos un bērni ar normālu ķermeņa svaru. Abas grupas tika salīdzinātas, un analizēti iespējamie riska faktori. Grupā ar aptaukošanos iedalīti 40 bērni – 21 zēns un 19 meitenes. Savukārt normāla svāra grupā iedalīti 100 bērni ar normālu ķermeņa masu, no tiem 62 bija zēni un 38 meitenes. Iegūtie dati apkopoti 3.2. tabulā.

## Fiziskās attīstības rādītāji bērniem ar aptaukošanos un normālu svaru

	Bērni ar aptaukošanos ± vidējā standartklūda (n = 40)			Bērni ar normālu svaru ± vidējā standartklūda (n = 100)			P vērtība
	Kopā	Zēni	Meitenes	Kopā	Zēni	Meitenes	
Skaitis	40	21	19	100	62	38	
Augums (m)	1,33±0,01	1,34±0,08	1,32 ± 0,059	1,30±0,01	1,30 ±0,06	1,29± 0,07	0,021
Svars (kg)	39,0,±0,77	39,0±5,92	38,5 ± 3,24	26,9±0,30	27,0 ±2,84	26,0± 3,37	< 0,0001
Vecums (gadi)	7,7 ± 0,11	8,03±0,79	8,01 ± 0,57	7,5 ± 0,06	7,09 ±0,69	8,02 ±0,55	0,059
ĶMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,1±0,29	21,8±1,87	21,5 ± 1,78	15,9±0,04	16,1 ±0,35	15,7 ±0,38	< 0,0001

Lai raksturotu abas grupas, tika aprēķināts vidējais augums bērniem ar aptaukošanos – 1,33 m ( $\pm 0,01$  (vidējā standartklūda)) un bērniem ar normālu ķermeņa svaru 1,30 m ( $\pm 0,01$ ), aprēķinot ticamību  $p = 0,021$ .

Vidējais ķermeņa svars aptaukojušos bērnu grupā ir 39,0 kg ( $\pm 0,77$ ), savukārt normālas ķermeņa masas grupā – 26,9 kg ( $\pm 0,30$ ),  $p = < 0,0001$ . Vidējais vecums aptaukojušos bērnu grupā ir 7,7 gadi ( $\pm 0,11$ ), savukārt normālas ķermeņa masas grupā – 7,5 gadi ( $\pm 0,06$ ), ( $p = 0,059$ ).

Salīdzinot ķermeņa masas indeksu (ĶMI) abās grupās, bērniem ar aptaukošanos vidējais ĶMI ir 22,1 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 0,29$ ), savukārt normālas ķermeņa masas grupā – 15,9 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 0,04$ ), atšķirība ir statistiski ticama ( $p = < 0,0001$ ).

Iegūtie dati tika analizēti, ņemot vērā bērnu vecāku vai aizbildņu atbildes jautājumu formulāros, analizējot iespējamus riska faktorus, dati apkopoti 3.3. tabulā.

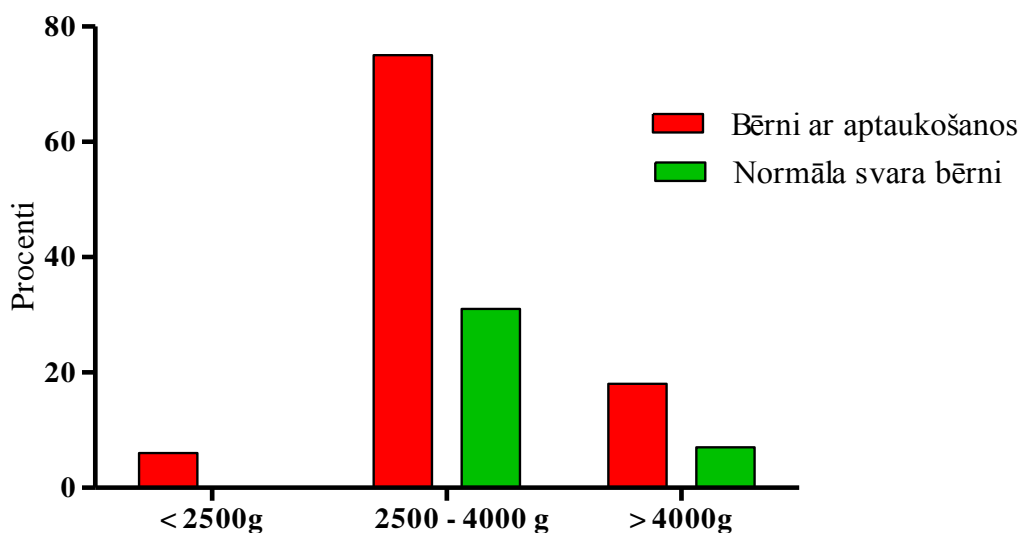
## Riska faktori bērniem ar aptaukošanos

	Normāls svars		Aptaukošanās		P vērtība
	n	%	n	%	
Dzimšanas svars (g)					
< 2500	6	6,1	0	0	0,30
2500 – 4000	75	75,6	31	77,5	
> 4000	18	18,3	7	17,5	
Kopā	99		38		
Svars 1 gada vecumā					
< 12 kg	51	92,7	22	84,6	0,26
≥ 12 kg	4	7,3	4	15,4	
Kopā	55		26		
Grūtniecības ilgums					
< 37 ned.	17	17	3	7,7	0,16
> 38 ned.	83	83	36	92,3	
Kopā	100		39		
Zīdīšana ar krūti					
1–5 mēn.	38	38	20	55,6	0,07
≥ 6 mēn.	62	62	16	44,4	
Kopā	100		36		
Kopējais zīdīšanas laiks					
1–2 mēn.	25	25	16	44,5	0,09
3–5 mēn.	46	46	12	33,3	
≥ 6 mēn.	29	29	8	22,2	
Kopā	100		36		
Bērnu skaits ģimenē					
1	23	23,2	16	42,1	0,03
≥ 2	76	76,8	22	57,9	
Kopā	99		38		
Bērns pēc skaita ģimenē ir					
1	56	56,6	22	57,9	0,87
≥ 2	43	43,4	18	43,1	

Kopā	99		40		
Māte smēķējusi grūtniecības laikā					
Jā	9	9,1	2	5,4	0,48
Nē	90	90,9	35	94,6	
Kopā	99		37		

### Dzimšanas svars

Grupas tika salīdzinātas pēc dzimšanas svara: bērni ar normālu svaru un aptaukošanos tika sadalīti grupās, nodalot bērnus ar zemu, normālu un lielu dzimšanas svaru. Aptaukojušos bērnu grupā netika konstatēti bērni ar zemu dzimšanas svaru, savukārt normāla svara bērnu grupā tādi bija 6 (6,1%). Lielāko daļu abās grupās veido bērni ar normālu dzimšanas svaru: grupā ar normālu svaru 75,6%, savukārt aptaukojušos bērnu grupā 77,5% bērnu. Palielināts dzimšanas svars normāla svara bērnu grupā konstatēts 18,3% bērnu, savukārt aptaukojušos bērnu grupā – 17,5% bērnu (sk. 3.2 att.), statistiski ticamas atšķirības pēc dzimšanas svara bērniem ar normālu svaru un ar aptaukošanos netika konstatētas ( $p = 0,30$ ).

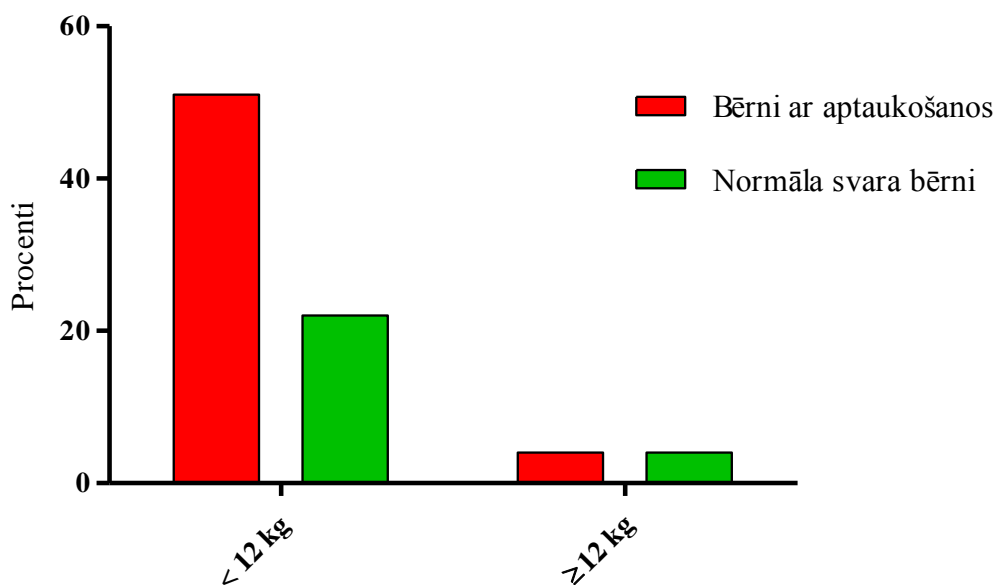


3.2.att.. Dzimšanas svara atšķirības bērniem ar aptaukošanos un normālu svaru



### Svars 1 gada vecumā

22 bērni (84,6%) ar aptaukošanos viena gada vecumā svēra līdz 12 kg, savukārt normālu bērnu grupā viena gada vecumā svērs līdz 12 kg tika konstatēts 51 bērnam (92,7%). Viena gada vecumā svērs virs 12 kg bija 4 bērniem (15,4%) aptaukojušos bērnu grupā un 4 bērniem normāla svara grupā (7,3%) ( sk. 3.3. att.). Statistiski nozīmīgas atšķirības netika konstatētas

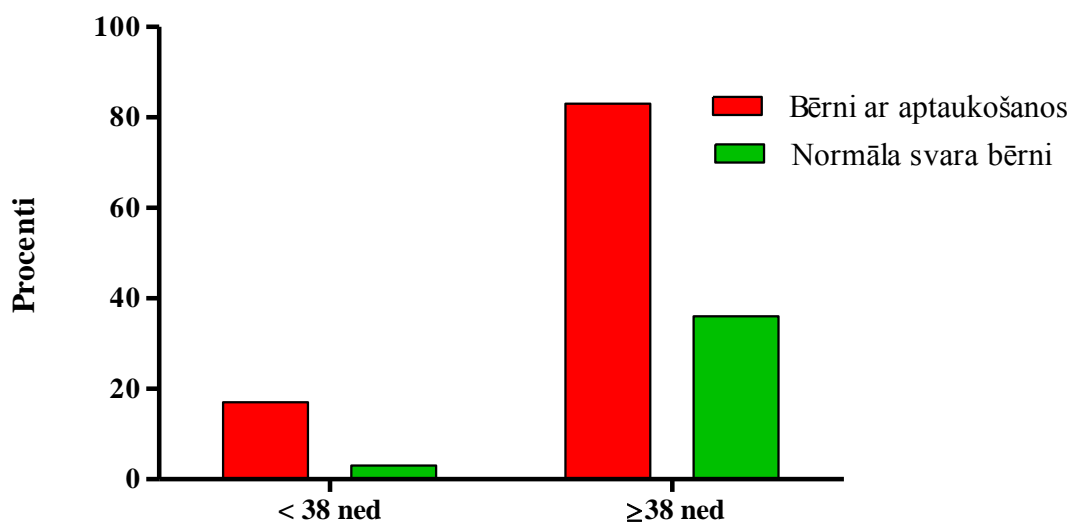


( $p = 0,25$ ).

3.3.att. Svars viena gada vecumā bērniem ar aptaukošanos un normāla svara bērniem

### Grūtniecības ilgums

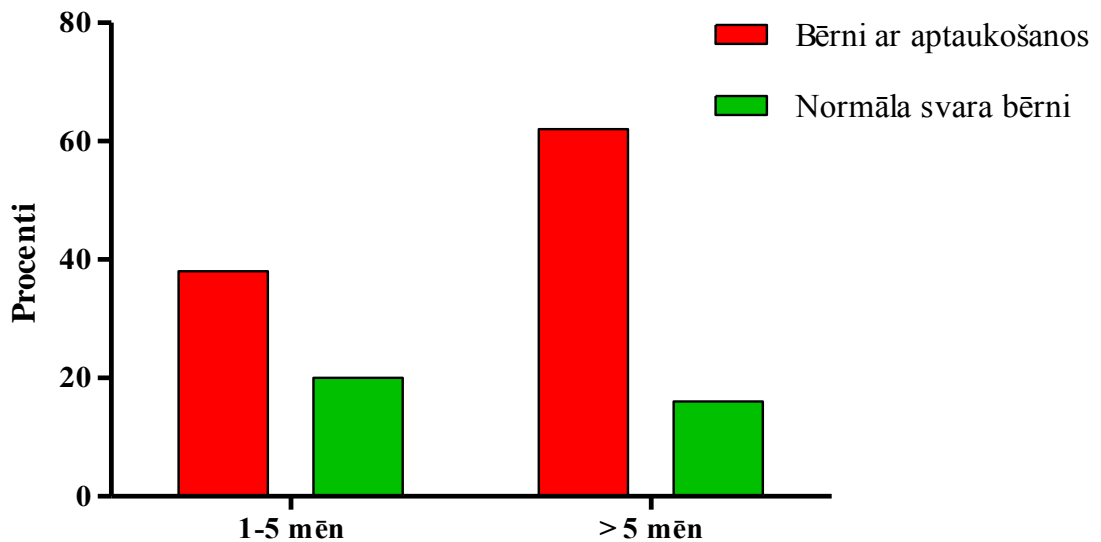
Grūtniecības ilgums līdz 37 grūtniecības nedēļām aptaukojušos bērnu grupā ir 3 bērniem (7,7%) un 17 bērniem (17%) normāla svara grupā. Ilgāka grūtniecība par 38 nedēļām ir 83 bērniem (83%) ar normālu ķermeņa svaru un 36 bērniem (92,3%) ar aptaukošanos (sk. 3.4. att) Novērtotās atšķirības nerasniedza statistisko ticamību ( $p = 0,16$ ).



3.4.att. Grūtniecības ilgums bērniem ar aptaukošanos un normāla svara bērniem

#### Zīdīšana ar krūti

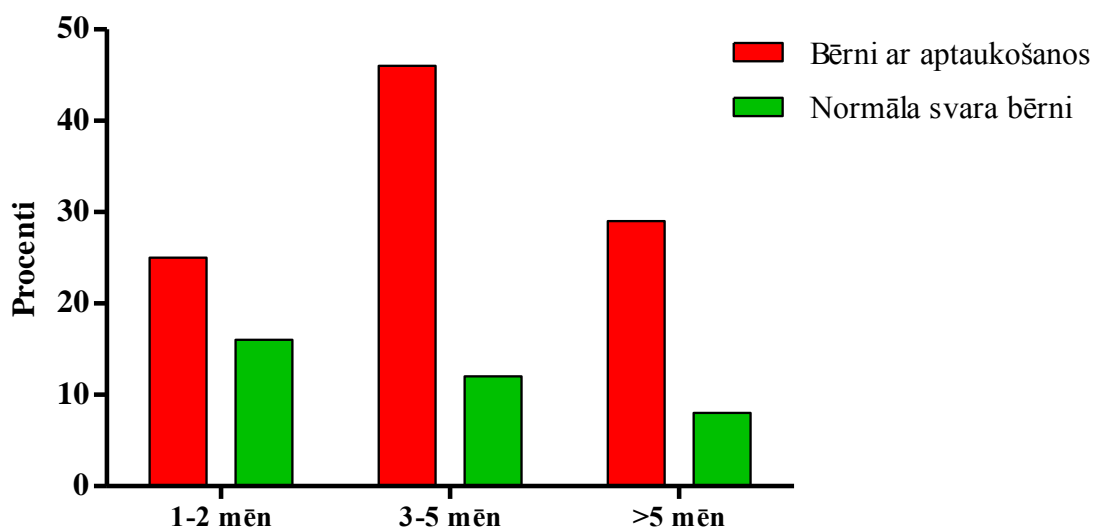
Mātes pienu kā vienīgo uzturu jeb ekskluzīvu krūts zīdīšanu līdz pieciem mēnešiem saņēmuši 20 bērni (55,6%) ar aptaukošanos un 38 bērni (38%) ar normālu svaru. Vairāk nekā sešus mēnešus ekskluzīvu krūts zīdīšanu saņēmuši 16 bērni (44,4%) ar aptaukošanos un 62 bērni (62%) ar normālu ķermeņa svaru (sk. 3.5. att) . Statistiskā ticamība  $p = 0,07$ .



3.5.att. Zīdīšanas laiks tikai ar krūti bērniem ar aptaukošanos un normāla svara bērniem

### Kopējais zīdīšanas laiks

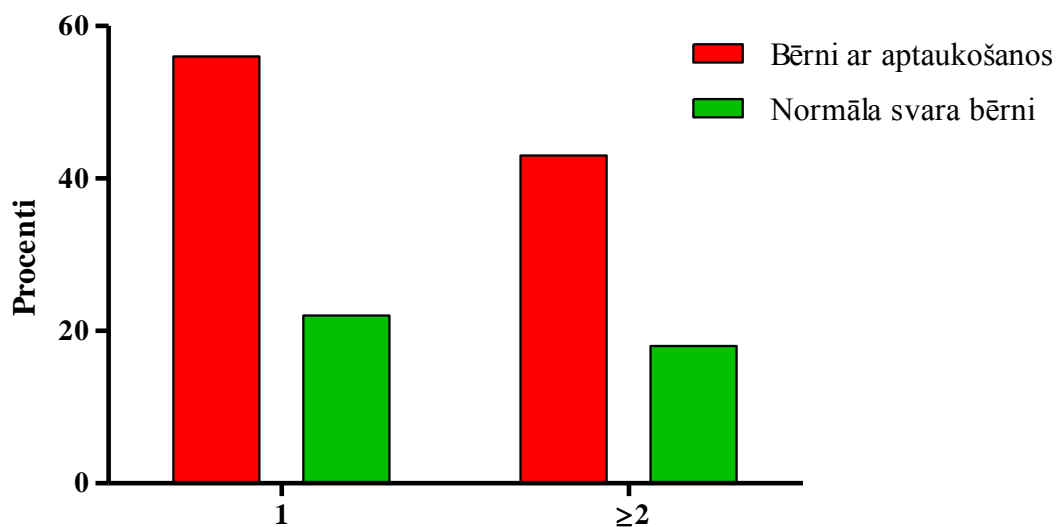
Kopējais zīdīšanas laiks ir laiks, kurā bērns ticis zīdīts ar krūti, summējot ar laiku, kurā bērns ticis zīdīts ar krūti un saņēmis papildu piebarojumu. 16 bērniem (44,5%) ar aptaukošanos un 25 bērniem (25%) ar normālu ķermeņa masu kopējais zīdīšanas laiks bijis 1–2 mēneši. Savukārt 12 bērni (33,3%) ar aptaukošanos un 46 bērni (46%) ar normālu ķermeņa masu zīdīti ar krūti 3–5 mēnešus. 8 bērniem (22,2%) ar aptaukošanos un 29 bērniem (29%) ar normālu svaru kopējais zīdīšanas laiks bijis ilgāks par sešiem mēnešiem, (sk. 3.6. att.) statistiskā ticamība  $p = 0,09$ .



3.6.att. Kopējais zīdīšanas laiks bērniem ar aptaukošanos un normāla svara bērniem

### Bērnu skaits ģimenē

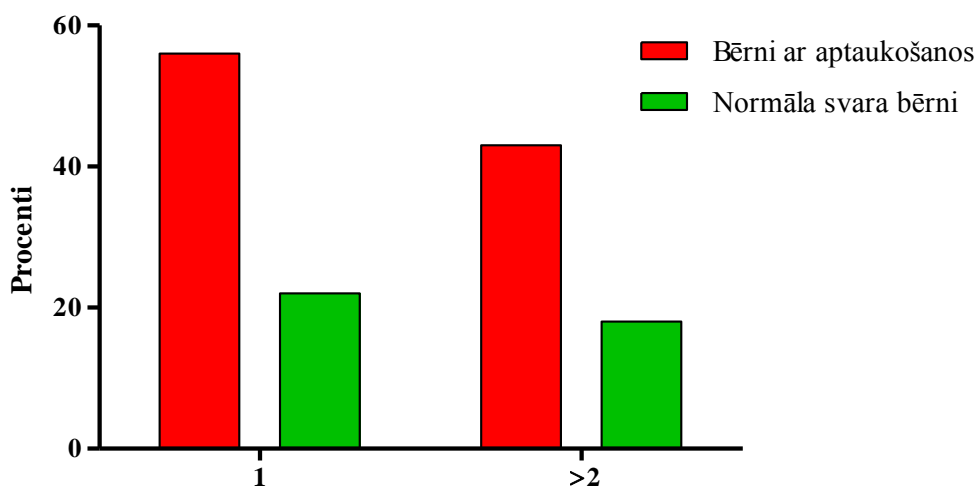
16 bērni (42,1%) ar aptaukošanos un 23 bērni (23,2%) ar normālu svaru ir vienīgi bērni ģimenē, savukārt 22 bērni (57,9%) ar aptaukošanos un 76 bērni (76,8%) ar normālu svaru dzimuši ģimenē, kurā ir divi un vairāki bērni (sk. 3.7. att.). Bērni ar aptaukošanos biežāk nāk no viena bērna ģimenēm, statistiskā ticamība  $p = 0,03$ .



### 3.7.att. Bērnu skaits ģimenē bērniem aptaukošanos un normāla svara bērniem

#### Bērns pēc skaita ģimenē

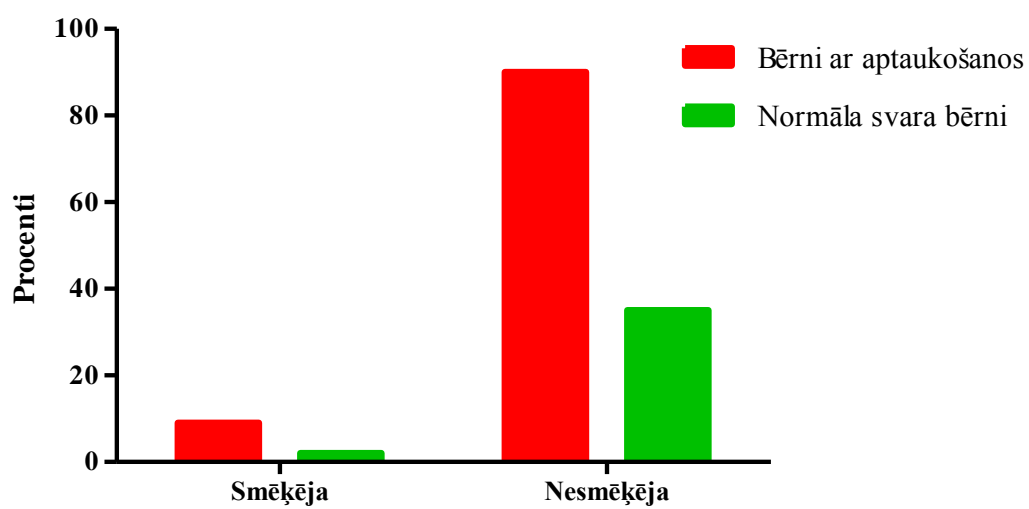
22 aptaukojušies bērni (57,9%) un 56 bērni ar normālu svaru (56,6%) ir pirmie bērni ģimenē, 18 bērni (43,1%) ar aptaukošanos un 43 (43,4%) bērni ar normālu ķermeņa svaru ir vismaz otrie bērni ģimenē (sk. 3.8. att.). Statistiski ticamas atšķirības netika atrastas ( $p = 0,87$ ).



### 3.8.att. Bērns pēc skaita ģimenē bērniem ar aptaukošanos un normāla svara bērniem

#### Mātes smēķēšana grūtniecības laikā

Aptaukojušos bērnu mātes (5,4%) un 9 normāla svara bērnu mātes (9,1%) grūtniecības laikā ir smēķējušas, 35 aptaukojušos bērnu mātes (94,6%) un 90 normāla svara bērnu mātes (90,9%) grūtniecības laikā nav smēķējušas (sk. 3.9.att.). Statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas,  $p = 0,48$ .



**3.9.att. Procentuālais gadījumu skaits mātes grūtniecības laikā smēķēja bērniem ar aptaukošanos un normāla svara bērniem**

## **Ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalu salīdzināšana**

Populācijas pētījumā iekļautie bērni tika izvērtēti pēc Starptautiskā aptaukošanās darba grupas izveidotajiem barojuma sliekšņi (The International Obesity Task Force (IOTF)), Pasaules Veselības organizācijas izvērtēšanas standartiem (The World Health Organization (WHO)),

Latvijas Bērnu fiziskās attīstības novērtēšanas skalas, Amerikas Savienoto Valstu slimības kontroles un novēršanas dienesta izstrādātie izvērtēšanas standartiem (The United States Centre For Disease Control and Prevention (CDC)) (procentuālais visu bērnu sadalījums sk. 3.4 tabulā)

Populācijas pētījuma grupā iekļautie bērni tika izvērtēti, ņemot vērā izvērtēšanas skalu veidotāju noteiktās robežas. Izvērtējot bērnus pēc Latvijas fiziskās attīstības novērtēšanas ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas kritērijiem, tika iegūti rezultāti – 8,8% jeb 40 bērnu tika izvērtēti kā aptaukojušies, savukārt izvērtējot šos pašus bērnus pēc Pasaules Veselības organizācijas izveidotajiem ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalu izvērtēšanas kritērijiem 11,6% jeb 53 bērni tika izvērtēti kā aptaukojušies. Izvērtējot bērnus pēc Amerikas Savienoto Valstu slimības kontroles un novēršanas dienesta izveidoto ķermeņa masas izvērtēšanas skalu 8,6% jeb 39 bērni tika izvērtēti aptaukojušies un izvērtējot bērnus pēc aptaukošanās darba grupas izveidotajiem barojuma sliekšņiem tikai 4,0% bērnu tika izvērtēti kā aptaukojušies.

**Populācijas pētījuma grupas ķermeņa masas indeksa sadalījums pēc IOTF, CDC, PVO,  
LV 2007 izvērtēšanas skalām**

	Aptaukošanās	Virssvars	Normāls Svars	Pazemināts svars
LV 2007 Skaitis (procenti)	40 (8,8%)	175 (38,5%)	100 (22,0)	140 (30,7%)
CDC Skaitis (procenti)	39 (8,6%)	69 (15,2%)	325 (71,4%)	22 (4,8%)
PVO Skaitis (procenti)	53 (11,6%)	77 (16,9%)	291 (64,0%)	34 (7,5%)
IOTF Skaitis (procenti)	18 (4,0%)	75 (16,5%)	362 (79,5%)	

Izvērtējot bērnus pēc Latvijas fiziskās attīstības novērtēšanas ķermeņa masas indeksa noteiktajiem izvērtēšanas kritērijiem 38,5% bērnu ir noteikts virssvars, ko izvērtē, ja bērna ķermeņa masas indekss ir mazāks par 97 percentīli un lielāks vai vienāds ar 65 percentīli. Savukārt normāla svara bērnu ir tikai 22,0%, to izvērtē, ja bērna ķermeņa masas indekss ir lielāks par 35 percentīli un mazāks par 65 percentīli. Veicot izmaiņas izvērtēšanas sadalījumā un izvērtējot bērnu ķermeņa masas indeksu virs 85 percentīlei un mazāku par 97 percentīli, bērnu novērtējot ar virssvaru, līdz ar to populācijas pētījuma grupā 19,74% bērnu tiek izvērtēti ar virssvaru. Savukārt izmainot normāla svara sadalījumu, no iepriekšējiem normāls svars tiek izvērtēts, ja ķermeņa masas indekss ir lielāks par 35 percentīli un mazāks par 65 percentīli mainot to pret 15 līdz 85 percentīlei, populācijas pētījuma grupā 59,21% bērnu tiek novērtēti ar normālu ķermeņa svaru.

Bērnu ķermeņa masas indeksa sadalījuma pēc LV, IOTF, CDC un PVO izvērtēšanas skalām, ņemot vērā bērna vecumu ir attēlots 3.5 tabulā.



**Pētījumā iekļauto bērnu ĶMI procentuālais sadalījums pēc IOTF, CDC, PVO, LV  
izvērtēšanas skalām, pēc bērnu vecuma**

Vecums		CDC	IOTF	PVO	LV
6 gadi	Aptaukošanās	15,4	7,70	15,7	11,5
	Virssvars	3,80	11,5	7,70	26,9
	Normāls svars	65,4	80,8	61,3	15,4
	Pazemināts svars	15,4		15,3	46,2
7 gadi	Aptaukošanās	5,36	2,40	5,90	4,40
	Virssvars	15,6	12,7	19,0	37,5
	Normāls svars	73,2	84,9	67,3	25,5
	Pazemināts svars	5,84		7,80	32,6
8 gadi	Aptaukošanās	10,6	5,20	16,8	12,4
	Palielināts svars	17,2	20,6	17,2	41,7
	Normāls svars	70,3	74,2	60,2	19,6
	Pazemināts svars	1,90		5,80	26,3
9 gadi	Aptaukošanās	12,5	0,00	12,5	12,5
	Palielināts svars	0,00	18,8	0,00	25,0
	Normāls svars	75,0	81,2	75,0	25,0
	Pazemināts svars	12,5		12,5	37,5

Bērniem ar aptaukošanos, palielinātu svaru un normālu svaru, izvērtējot pēc katras izvērtēšanas skalas, tika aprēķināts vidējais ĶMI, lai uzskatāmi redzētu atšķirības izvērtējot bērnu ĶMI, pēc dažādām ĶMI izvērtēšanas skalām.

**Ķermeņa masas indeksa ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) sadalījums visiem pētījumā iekļautajiem bērniem (vidējais  $\pm$  SN) izvērtējot pēc CDC, IOTF, PVO un LV ĶMI izvērtēšanas skalām**

	ĶMI aptaukojušiem bērniem	ĶMI bērniem ar palielinātu svaru	ĶMI bērniem ar normālu svaru.
CDC	22,0 $\pm$ 1,9	19,0 $\pm$ 1,0	15,9 $\pm$ 1,2
IOTF	23,4 $\pm$ 1,9	19,8 $\pm$ 1,1	15,7 $\pm$ 1,5
PVO	21,6 $\pm$ 1,8	18,5 $\pm$ 0,8	15,7 $\pm$ 1,1
LV	22,1 $\pm$ 1,8	17,9 $\pm$ 1,1	15,9 $\pm$ 0,4

Statistiski tika aprēķinātas atšķirības, izvērtējot ĶMI, bērniem ar aptaukošanos. ĶMI tika izvērtēts, salīdzinot katru izvērtēšanas skalas vidējo ĶMI ar citām izvērtēšanas skalām. Statistiski ticamas atšķirības iegūtas salīdzinot IOTF un CDC izvērtēšanas skalas, kā arī salīdzinot PVO un IOTF, un salīdzinot LV un IOTF izvērtēšanas skalas,  $p < 0,05$ . Iegūtie rezultāti atainoti 3.6. tabulā.

**ĶMI atšķirības salīdzinot dažādas izvērtēšanas skalas bērniem ar aptaukošanos.**

(statistiski ticamas atšķirības, izmantojot t- testu, atzīmētas ar \*)

	CDC	IOTF	PVO
<b>IOTF</b>	$p < 0,017^*$		
<b>PVO</b>	$p = 0,24$	$p < 0,001^*$	
<b>LV</b>	$p = 0,95$	$p < 0,016^*$	$p = 0,20$

Tika salīdzināts arī vidējais ĶMI bērniem ar palielinātu ķermeņa svaru. Salīdzinot to ar citām izvērtēšanas skalām. Statistiski ticamas atšķirības tika iegūtas salīdzinot visas

izvērtēšanas skalas salīdzinot ĶMI bērniem ar palielinātu ķermeņa svaru. rezultāti attēloti 3.7. tabulā.

3.7. tabula

**ĶMI atšķirības salīdzinot dažādas izvērtēšanas skalas bērniem ar palielinātu svaru.(statistiski ticamas atšķirības, izmantojot t- testu, atzīmētas ar \*)**

	<b>CDC</b>	<b>IOTF</b>	<b>PVO</b>
<b>IOTF</b>	< 0,0001*		
<b>PVO</b>	0,0003*	< 0,0001*	
<b>LV</b>	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*

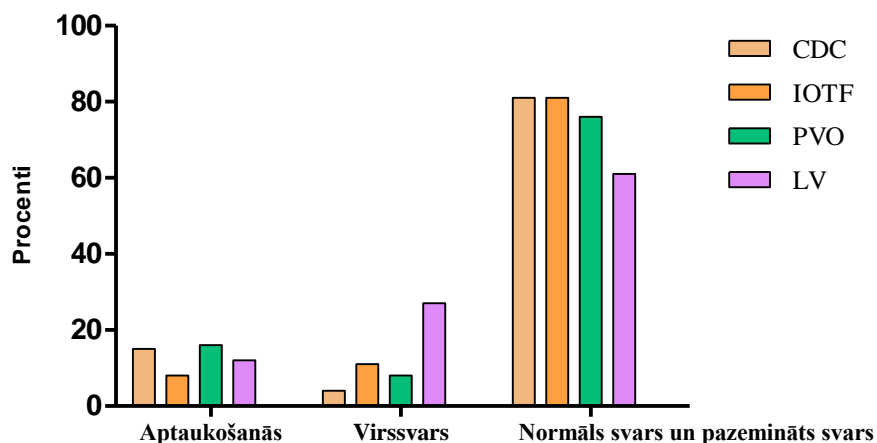
Lai izvērtētu atšķirības dažādās vecuma grupās tika salīdzināts sadalījums 6 gadus veciem bērniem, pēc barojuma izvērtēšanas. Statistiski ticamas atšķirības ( $p < 0,01$ ) tika iegūtas salīdzinot LV izvērtēšanas skalas ar starptautiski pieņemtām izvērtēšanas skalām (sk. 3.8. tabulā).

3.8. tabula

**Atšķirības starp dažādām izvērtēšanas skalām 6 gadus veciem bērniem**

	<b>CDC</b>	<b>IOTF</b>	<b>PVO</b>
<b>IOTF</b>	$p = 0,41$		
<b>PVO</b>	$p = 0,95$	$p = 0,36$	
<b>LV</b>	$p = 0,001^*$	$p = 0,01^*$	$p = 0,01^*$

Procentuālais sadalījums 6 gadus veciem bērniem ar aptaukošanos, virssvaru un normāla un pazemināta svara bērniem attēlots 3.10 attēlā.



3.10. Attēls. Pētījumā iekļauto 6 gadus vecu bērnu ĶMI skaitliskais sadalījums pēc IOTF, CDC, PVO, LV izvērtēšanas skalām

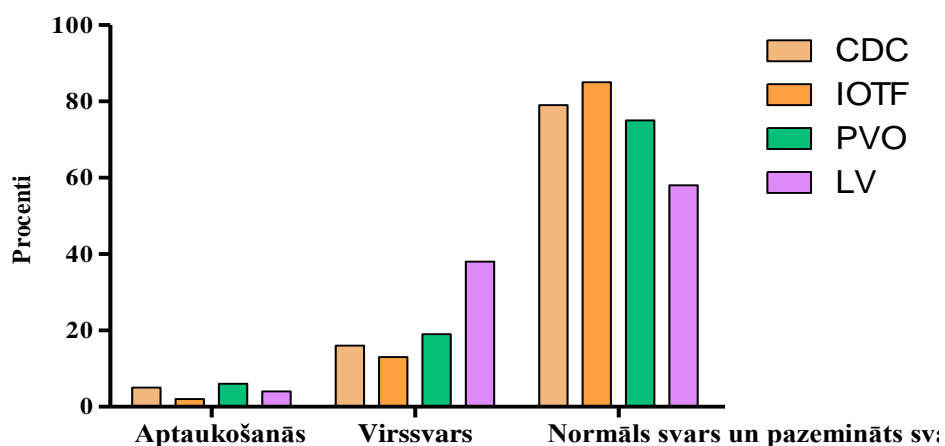
Izvērtējot 7 gadus vecu bērnu sadalījumu pa barojuma pakāpēm, tika iegūtas statistiski ticamas atšķirības salīdzinot LV izvērtēšanas skalas ar starptautiski pieņemtā kā arī PVO salīdzinot ar IOTF un IOTF salīdzinot ar CDC izvērtēšanas skalām ( $p < 0,05$ ). Dati apkopoti 3.9 tabulā.

3.9. tabula

Atšķirības starp dažādām izvērtēšanas skalām 7 gadus veciem bērniem

	CDC	IOTF	PVO
IOTF	$p = 0,04^*$		
PVO	$p = 0,61$	$p = 0,01^*$	
LV	$p < 0,0001^*$	$p < 0,0001^*$	$p < 0,0001^*$

Procentuālais sadalījums 7 gadus veciem bērniem ar aptaukošanos, virssvaru un normāla un pazemināta svara bērniem attēlots 3.11 attēlā.



3.11 att. Pētījumā iekļauto 7 gadus vecu bērnu ĶMI skaitliskais sadalījums pēc IOTF, CDC, PVO, LV izvērtēšanas skalām

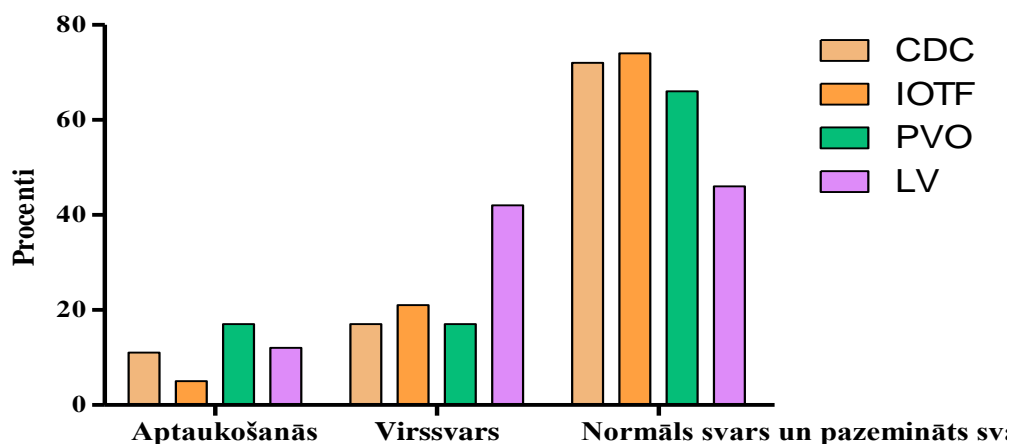
Salīdzinot 8 gadus vecums bērnu sadalījumu pa barojuma izvērtēšanas skalām, statistiski ticamas atšķirības ir starp LV un starptautiski pieņemtām skalām un PVO izvērtēšanas skalām salīdzinot tās ar CDC un IOTF, statistiskās atšķirības attēlotas 3.10 tabulā.. Statistiskās atšķirības skatīt 3.10. tabulā.

3.10. tabula

Atšķirības starp dažādām izvērtēšanas skalām 8 gadus veciem bērniem

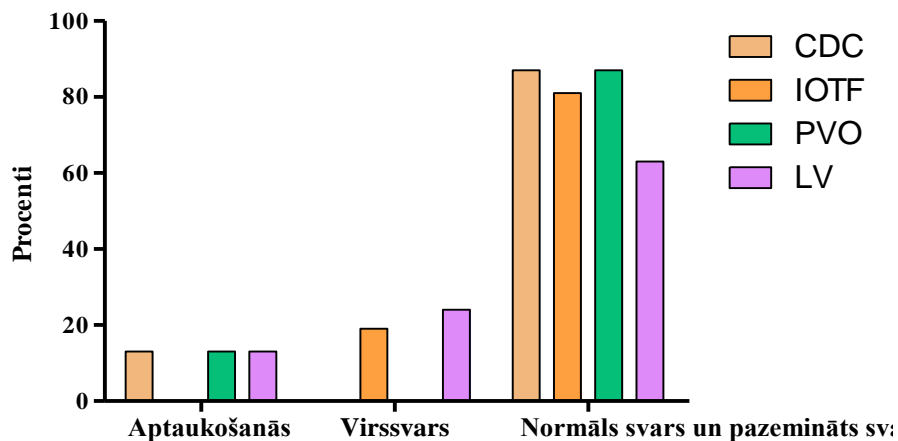
	CDC	IOTF	PVO
IOTF	p = 0,11		
PVO	p = 0,04*	p = 0,001*	
LV	p < 0,0001*	p < 0,0001*	p < 0,0001*

Procentuālais sadalījums 8 gadus veciem bērniem ar aptaukošanos, virssvaru un normāla un pazemināta svara bērniem attēlots 3.12 attēlā.



3.12 Att. Pētījumā iekļauto 8 gadus vecu bērnu ĶMI skaitliskais sadalījums pēc IOTF, CDC, PVO, LV izvērtēšanas skalām

Procentuālais sadalījums 9 gadus veciem bērniem ar aptaukošanos, virssvaru un normāla un pazemināta svara bērniem attēlots 3.13 attēlā.



3.13 Att. Pētījumā iekļauto 9 gadus vecu bērnu ĶMI skaitliskais sadalījums pēc IOTF, CDC, PVO, LV izvērtēšanas skalām

Izvērtējot bērnus pēc Latvijas fiziskās attīstības novērtēšanas ķermeņa masas indeksa noteiktajiem izvērtēšanas kritērijiem 38,5% bērnu ir noteikts virssvars, ko izvērtē, ja bērna

ķermeņa masas indekss ir mazāks par 97 percentīli un lielāks vai vienāds ar 65 percentīli. Savukārt normāla svara bērnu ir tikai 22,0%, to izvērtē, ja bērna ķermeņa masas indekss ir lielāks par 35 percentīli un mazāks par 65 percentīli. Veicot izmaiņas izvērtēšanas sadalījumā un izvērtējot bērnu ķermeņa masas indeksu virs 85 percentīlei un mazāku par 97 percentīli, bērnu novērtējot ar virssvaru, līdz ar to populācijas pētījuma grupā 19,8% bērnu tiek izvērtēti ar virssvaru. Savukārt izmainot normāla svara sadalījumu, no iepriekšējiem normāls svars tiek izvērtēts, ja ķermeņa masas indekss ir lielāks par 35 percentīli un mazāks par 65 percentīli mainot to pret 15 līdz 85 percentīlei, populācijas pētījuma grupā 60,7% bērnu tiek novērtēti ar normālu ķermeņa svaru.

## Citokīnu pētījuma grupas rezultāti

Citokīnu pētījumā tika iekļauti 100 bērni ar aptaukošanos, vidējais vecums 11,2 gadi ( $\pm 3,33$ ), ar vidējo augumu 1,53 ( $\pm 0,18$ )m, un vidējo svaru 66,6 ( $\pm 23,0$ )kg un vidējo  $\text{KMI}$  27,5 ( $\pm 4,62$ ) ( $\text{kg/m}^2$ ), un iegūtie rezultāti tika salīdzināti ar kontroles grupu. (sk. 3.11 tabulu)

3.11 tabula

Citokīnu pētījuma grupas antropometrisko datu raksturojums

	<b>Gadījuma grupa</b> ( $\pm$ SN)	<b>Kontroles grupa</b> ( $\pm$ SN)
N	100	100
Vecums (gadi)	11,2 $\pm$ 3,33	19,1 $\pm$ 0,54
Svars (kg)	66,6 $\pm$ 23,0	60,1 $\pm$ 7,79
$\text{KMI}$ ( $\text{kg/m}^2$ )	27,5 $\pm$ 4,62	21,2 $\pm$ 1,95

Pētījumā iekļautiem bērniem ar aptaukošanos tika noteiktas  $\text{INF-}\gamma$ ,  $\text{IL-10}$ ,  $\text{IL-1 } \beta$ ,  $\text{IL-6}$ ,  $\text{IL-8}$ ,  $\text{TNF-}\alpha$ , leptīna koncentrācija asins serumā, iegūtie rezultāti tika salīdzināti ar kontroles grupu, attēloti 3.12 tabulā.



## Citokīnu koncentrācija serumā gadījuma grupa pret kontroli

	Gadījuma (±SN)	Kontroles (±SN)	p vērtība
	N=100	N=100	
<b>INF<math>\gamma</math></b>	8,29 (± 15,5)	5,01(± 10,1)	< 0,0001
<b>IL-10</b>	27,2 (± 58,1)	3,4 (± 0,7)	< 0,0001
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	3,32 (± 1,0)	3,20 (± 0,0)	>0,05
<b>IL-6</b>	12,0 (± 72,5)	3,20 (± 0,0)	< 0,0001
<b>IL-8</b>	67,4 (± 50,9)	139,7 (± 28,1)	>0,05
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	9,25 (± 6,2)	9,59 (± 4,6)	>0,05
<b>Leptīns</b>	29,2 (± 5,6)	5,88 (± 0,5)	< 0,0001

Lai noteiktu, vai ir saistība cirkulējošo citokīnu koncentrācijai un liekās ķermeņa masas bērniem ar aptaukošanos, tika veikta Spearman korelācijas analīze. Tika iegūti rezultāti, ka pastāv korelācija IL-6 koncentrācijai un liekajai ķermeņa masai.(sk. Tab. 3.13.)

## Korelācijas koeficients un statistiskā ticamība citokīniem un procentuāli liekai ķermeņa masai bērniem ar aptaukošanos

	Spearman korelācija liekās ķermeņa masas %	p-vērtība Spearman korelācijai
<b>INF<math>\gamma</math></b>	0,03	0,74
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	0,18	0,08
<b>IL-6</b>	0,21	0,03
<b>IL-10</b>	0,11	0,29
<b>TNF</b>	0,00	0,99

## Ģenētiskās pētījuma grupas rezultāti

Pētījumā iekļautie bērni ar aptaukošanos kopumā 94 bērni. Bērnu vidējais vecums  $11,3 \pm 3,2$  gadi. Mazākā svara vērtība gadījuma grupā bija 16 kg, un lielākā svara vērtība bija 122 kg. Mazākā  $\text{KMI}$  vērtība gadījuma grupā bija  $20,22 \text{ kg/m}^2$ , savukārt lielākā vērtība bija  $40,76 \text{ kg/m}^2$ . Plašāk antropometriskie dati un klīniskie parametri to vidējās vērtības un standarta novirzes redzami 3.14 tabulā.

3.14. tabula

**Antropometriskie dati un klīniskie parametri aptaukojušiem bērniem**

Pazīme	N	Vidējā vērtība $\pm$ SN
Vecums (gadi)	94	$11,3 \pm 3,2$
Augums (m)	94	$1,53 \pm 0,18$
Svars (kg)	94	$66,4 \pm 23,0$
$\text{KMI}$ ( $\text{kg/m}^2$ )	94	$27,6 \pm 4,7$
Vidukļa apkārtmērs (cm)	83	$84,8 \pm 11,7$
Gurnu apkārtmērs (cm)	83	$97,6 \pm 13,7$
Vidukļa – gurnu attiecība	83	$0,87 \pm 0,07$
Glikoze (mmol/L)	90	$4,89 \pm 0,64$
Insulīns ( $\mu\text{U/mL}$ )	86	$13,1 \pm 32,5$
C-peptīds (ng/mL)	86	$3,61 \pm 3,59$
Holesterīns (mmol/L)	89	$4,22 \pm 0,81$
Triglicerīdi (mmol/L)	86	$1,41 \pm 0,63$
ABL-holesterīns (mmol/L)	87	$1,26 \pm 0,28$
ZBL holesterīns (mmol/L)	87	$2,32 \pm 0,77$

Analizējot viena nukleotīda polimorfisma genotipu frekvenču sadali bērniem ar aptaukošanos un kontroles grupai *PSMA6* rs2277460 c.-110C>A polimorfisms statistiski ticamas atšķirības neuzrādīja ( $p=0,74$ ). Statistiski ticamas atšķirības netika atrastas arī *PSMA6* rs1048990 c.-8C>G polimorfismam salīdzinot gadījuma un kontroles grupu ( $p=0,43$ ). Savukārt *PSMA3* c. 543+138G>A polimorfisms statistiski ticamas atšķirības tika konstatētas ( $p=0,0008$ ). (Skatīt 3.15 tabulu)

### 3.15 tabula

#### Viena nukleotīda polimorfisms genotipu frekvenču sadale bērniem ar aptaukošanos (n=94) un kontroles grupai (n=191)

Gēns	SNP	Genotipēšanas rezultāti							
		Genotips	Skaitis (n)		Biežums(%)		p	OR	CI 95%
			Apt	Kontrole	Apt	Kontrole			
<i>PSMA6</i>	c.-110C>A	CC	83	166	88,3	86,9	0,74	0,89	0,43 - 1,85
		CA	11	25	11,7	13,1			
		AA	0	0	0	0			
	c.-8C>G	CC	78	158	83,0	82,7	0,43	1,08	0,59 - 1,97
		CG	14	32	14,9	16,8			
		GG	2	1	2,1	0,5			
<i>PSMA3</i>	c.543+138G>A	GG	35	102	37,2	53,4	0,0008	1,24	0,85 - 1,8
		GA	54	66	57,5	34,6			
		AA	5	23	5,3	12,0			

Apt – bērni ar aptaukošanos

Tika izdalīti bērni ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē un bez aptaukošanās ģimenes anamnēzē. Abu grupu antropometriskie parametri atainoti 3.16 tabulā.

3.16 tabula

**Antropometriskie dati un klīniskie parametri aptaukojušiem bērniem, ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē un bez aptaukošanas ģimenes anamnēzē**

Pazīme	Ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē		Bez aptaukošanās ģimenes anamnēzē	
	Vidējā vērtība ± SN	Bērni ar aptaukošanos (n)	Vidējā vērtība ± SN	Bērni ar aptaukošanos (n)
Vecums (gadi)	11,1 ± 3,4	59	11,6 ± 3,2	32
Augums (m)	1,53 ± 0,19	59	1,52 ± 0,18	32
Svars (kg)	67,8 ± 23,9	59	64,8 ± 22,2	32
ĶMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,8 ± 13,2	59	19,9 ± 12,4	32
Vidukļa apkārtmērs (cm)	86,1 ± 11,7	53	82,6 ± 11,7	29
Gurnu apkārtmērs (cm)	98,3 ± 13,4	53	96,1 ± 14,4	29
Vidukļa – gurnu attiecība	0,88 ± 0,07	53	0,86 ± 0,06	29
Glikoze (mmol/L)	4,97 ± 0,71	56	4,73 ± 0,51	32
Insulīns (μU/mL)	3,52 ± 3,05	55	3,85 ± 4,51	30
C-peptīds (ng/mL)	24,1 ± 35,5	54	21,7 ± 27,7	31
Holesterīns (mmol/L)	4,20 ± 0,73	57	4,27 ± 0,96	30
Triglicerīdi (mmol/L)	1,44 ± 0,62	56	1,36 ± 0,66	29
ABL-holesterīns (mmol/L)	1,25 ± 0,29	57	1,25 ± 0,27	29
ZBL holesterīns (mmol/L)	2,29 ± 0,66	57	2,39 ± 0,98	29

Tika analizēts viena nukleotīda polimorfismu biežums bērniem ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē *PSMA6* gēna divu analizēto viena nukleotīda polimorfismu biežums salīdzinot ar kontroles grupu saistības netika atrastas ( $p>0,05$ ). Savukārt *PSMA3* viena nukleotīda polimorfisma saistība ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē tika konstatēta statistiskā ticamība, ( $p=0,0002$ ). Iegūtie rezultāti tika apkopoti 3.17. tabulā.

3.17 tabula

**Viena nukleotīda polimorfisms genotipu frekvenču sadale bērniem ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē un kontroles grupai**

Gēns	SNP	Genotipēšanas rezultāti							
		Geno- tips	skaits (n)		biežums (%)		P	OR	CI 95%
			APT	Kontro le	APT	Kontro le			
<i>PSMA6</i>	c.- 110C>A	CC	51	166	86,4	86,9	0,93	0,96	0,41 - 2,26
		CA	8	25	13,6	13,1			
		AA	0	0	0	0			
	c.- 8C>G	CC	49	158	83,0	82,7	0,86	0,99	0,45 - 2,16
		CG	10	32	17,0	16,8			
		GG	0	1	0	0,5			
<i>PSMA3</i>	c. 543+13 8G>A	GG	19	102	32,2	53,4	0,0002	0,32	0,17 - 0,60
		GA	38	66	64,4	34,6			
		AA	2	23	3,4	12,0			

Apt – bērni ar aptaukošanos

3.18. tabulā ir attēloti rezultāti salīdzinot bērnus bez aptaukošanās ģimenes anamnēze ar kontroles grupu.

3.18 tabula

**Viena nukleotīda polimorfisms genotipu frekvenču sadale bērniem bez aptaukošanās ģimenes anamnēzē un kontroles grupai**

Gēns	SNP	Genotipēšanas rezultāti							
		Geno- tips	skaits (n)		biežums (%)		skaits (n)		
			APT	Kontro le	APT	Kontro le	P	OR	CI 95%
<i>PSMA6</i>	c.- 110C>A	CC	29	166	90,6	86,9	0,56	1,46	0,41- 5,14
		CA	3	25	9,4	13,1			
		AA	0	0	0	0			
	c.-8C>G	CC	26	158	81,2	82,7	0,03	1,32	0,43- 4,04
		CG	4	32	12,5	16,8			
		GG	2	1	6,3	0,5			
<i>PSMA3</i>	c. 543+138 G>A	GG	16	102	50,0	53,4	0,77	0,80	0,36- 1,77
		GA	13	66	40,6	34,6			
		AA	3	23	9,4	12,0			

3.19. tabulā tiek plašāk analizētas atšķirības bērniem ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē un bez aptaukošanās ģimenes anamnēzē. Bērni tiek sadalīti četrās vecuma grupās un tiek analizēts auguma garums, ķermeņa svars, ķermeņa masas indekss, un vidukļa apkārtmērs.

Gadījuma grupas antropometrisko parametru (a) un arteriālā asinsspiediena (b) vidējās vērtības bērniem ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē un bez aptaukošanās ģimenes anamnēzē

**a. Antropometriskie parametri**

Pazīme	Vecuma grupa (gadi)	Ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē		Bez aptaukošanās ģimenes anamnēzē	
		Vidējā vērtība ± SN	Bērni ar aptaukošanos (n)	Vidējā vērtība ± SN	Bērni ar aptaukošanos (n)
Auguma garums (m)	1-4	1,02 ± 0,04	2	0,87 ± 0,00	1
	5-8	1,31 ± 0,09	12	1,28 ± 0,01	2
	9-12	1,55 ± 0,10	27	1,52 ± 0,11	18
	13-17	1,68 ± 0,10	18	1,63 ± 0,11	11
Svars (kg)	1-4	24,5 ± 6,4	2	16,0 ± 0,0	1
	5-8	42,7 ± 9,2	12	39,5 ± 2,1	2
	9-12	69,2 ± 17,2	27	59,4 ± 15,8	18
	13-17	87,1 ± 19,5	18	82,8 ± 18,1	11
KMI (kg/m <sup>2</sup> )	1-4	23,6 ± 4,5	2	21,1 ± 0,0	1
	5-8	24,8 ± 3,2	12	24,3 ± 1,0	2
	9-12	28,3 ± 4,3	27	25,1 ± 3,5	18
	13-17	30,5 ± 4,8	18	31,0 ± 4,7	11
Vidukļa apkārtmērs (cm)	1-4	61,5 ± 6,4	2	55,0 ± 0,0	1
	5-8	76,8 ± 6,7	12	74,0 ± 0,0	2
	9-12	89,5 ± 9,3	24	80,9 ± 9,1	16
	13-17	91,3 ± 10,9	15	89,8 ± 11,1	10

Bērniem ar aptaukošanos tika izmērīts arī netiešais arteriālais asinsspiediens, izvērtējot to pēc bērniem noteiktām vecuma normām, novirzes no tām netika konstatētas.

## b. Arteriālais asinsspiediens

Vecuma grupa (gadi)	Pazīme (asinsspiediens)	Ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē		Bez aptaukošanās ģimenes anamnēzē	
		Vidējā vērtība ± SN (mm Hg)	Bērni ar aptaukošanos (n)	Vidējā vērtība ± SN (mm Hg)	Bērni ar aptaukošanos (n)
1-4	sistoliskais	95 ± 7	2	90 ± 0	1
	diastoliskais	65 ± 7	2	60 ± 0	1
5-8	sistoliskais	110 ± 20	12	105 ± 7	2
	diastoliskais	64 ± 9	12	70 ± 0	2
9-12	sistoliskais	112 ± 15	27	109 ± 15	18
	diastoliskais	68 ± 10	27	67 ± 11	18
13-17	sistoliskais	122 ± 18	18	129 ± 15	10
	diastoliskais	74 ± 13	18	79 ± 10	10

Tika analizēts genotipa saistība ar antropometriskajiem parametriem un vielmaiņas parametriem *PSMA6* rs2277460 (c.-110C>A), tomēr statistiski ticamas atšķirības netika atrastas. Antropometriskie parametri un vielmaiņas parametri attēloti 3.20 tabulā.



***PSMA6* rs2277460 (c.-110C>A) viena nukleotīda polimorfisma genotipa saistība ar antropometriskajiem un vielmaiņas parametriem (vidējā vērtība ± SE)**

Pazīme	CC	CA	AA
Skaitis (n)	83	11	0
Vecums (gadi)	11,3 ± 0,4	11,23 ± 0,8	0
Auguma garums (m)	1,52 ± 0,02	1,54 ± 0,38	0
Svars (kg)	66,1 ± 2,60	69,1 ± 5,93	0
ĶMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 ± 0,52	28,8 ± 1,41	0
Vidukļa apkārtmērs (cm)	84,9 ± 1,39	84,3 ± 3,09	0
Gurnu apkārtmērs (cm)	97,7 ± 1,64	96,7 ± 3,30	0
Vidukļa gurnu attiecība	0,87 ± 0,01	0,87 ± 0,03	0
Glikoze (mmol/L)	4,90 ± 0,07	4,77 ± 0,25	0
C-peptīds (ng/mL)	3,65 ± 0,42	3,36 ± 0,89	0
Insulīns (μU/mL)	24,0 ± 3,95	17,3 ± 5,20	0
Holesterīns (mmol/L)	4,23 ± 0,09	4,16 ± 0,19	0
Triglicerīdi (mmol/L)	1,43 ± 0,08	1,27 ± 0,11	0
ABL-holesterīns (mmol/L)	1,27 ± 0,03	1,17 ± 0,07	0
ZBL holesterīns (mmol/L)	2,30 ± 0,09	2,43 ± 0,15	0

Analizējot *PSMA6* rs1048990 (c.-8C>G) genotipus, statistiski ticamas atšķirības starp genotipiem netika konstatētas ( $p > 0,05$ ).

**PSMA6 rs1048990 (c.-8C>G) viena nukleotīda polimorfisma saistība ar antropometriskajiem un vielmaiņas parametriem (vidējā vērtība ± SE)**

Pazīme	CC	CG	GG
Skaitis (n)	79	14	1
Vecums (gadi)	11,3 ± 0,34	11,6 ± 1,00	1.1 ± 0
Auguma garums (m)	1,53 ± 0,02	1,53 ± 0,05	0.87 ± 0
Svars (kg)	66,7 ± 2,41	68,6 ± 7,62	16,0 ± 0
ĶMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,6 ± 0,50	28,2 ± 1,60	21,14 ± 0
Vidukļa apkārtmērs (cm)	85,0 ± 1,33	86,7 ± 3,62	55,0 ± 0
Gurnu apkārtmērs (cm)	97,9 ± 1,55	99,2 ± 4,30	62,0 ± 0
Vidukļa gurnu attiecība	0,87 ± 0,01	0,87 ± 0,02	0.88 ± 0
Glikoze (mmol/L)	4,88 ± 0,07	5,00 ± 0,17	4,00 ± 0
C-peptīds (ng/mL)	3,76 ± 0,45	2,97 ± 0,41	0,58 ± 0
Insulīns (μU/mL)	24,3 ± 4,04	16,9 ± 2,81	2,00 ± 0
Holesterīns (mmol/L)	4,28 ± 0,09	3,92 ± 0,29	3,40 ± 0
Triglicerīdi (mmol/L)	1,37 ± 0,07	1,64 ± 0,26	1,58 ± 0
ABL-holesterīns (mmol/L)	1,27 ± 0,03	1,2 ± 0,08	0,96 ± 0
ZBL holesterīns (mmol/L)	2,37 ± 0,09	2,05 ± 0,26	1,70 ± 0

Analizējot *PSMA3* (C. 543 138 G>) rs2348071 antropometrisko parametru un vielmaiņas parametrus, statistiski ticamas atšķirības tika konstatētas salīdzinot ZBL-holesterīnu līmeņus ( $p < 0,05$ ), iegūtie dati pakopoti 3.22. tabulā.

**PSMA3 (C. 543 138 G>) rs2348071 viena nukleotīda polimorfisma saistība ar antropometriskajiem un vielmaiņas parametriem (vidējā vērtība ± SE)**

Pazīme	GG	GA	AA
Skaitis (n)	35	54	5
Vecums (gadi)	10,6 ± 0,51	11,5 ± 0,46	13,3 ± 1,16
Auguma garums (m)	1,49 ± 0,27	1,54 ± 0,03	1,61 ± 0,08
Svars (kg)	61,3 ± 3,32	68,8 ± 3,26	77,0 ± 13,6
ĶMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,8 ± 0,72	28,0 ± 0,65	28,4 ± 2,91
Vidukļa apkārtmērs (cm)	82,7 ± 1,94	86,1 ± 13,8	86,3 ± 5,84
Gurnu apkārtmērs (cm)	94,2 ± 2,28	99,8 ± 1,99	96,7 ± 9,68
Vidukļa gurnu attiecība	0,88 ± 0,01	0,87 ± 0,01	0,90 ± 0,03
Glikoze (mmol/L)	4,75 ± 0,10	4,98 ± 0,09	4,83 ± 0,22
C-peptīds (ng/mL)	3,22 ± 0,43	3,95 ± 0,60	2,22 ± 0,06
Insulīns (μU/mL)	20,9 ± 4,86	25,5 ± 2,29	14,3 ± 1,54
Holesterīns (mmol/L)	4,33 ± 0,15	4,10 ± 0,10	5,06 ± 0,44
Triglicerīdi (mmol/L)	1,48 ± 0,12	1,37 ± 0,09	1,30 ± 0,27
ABL-holesterīns (mmol/L)	1,26 ± 0,05	1,26 ± 0,04	1,26 ± 0,15
ZBL holesterīns (mmol/L)	2,40 ± 0,16*	2,20 ± 0,09*	3,31 ± 0,45*

\*p< 0,05

## Diskusija

Šī darba galvenais mērķis bija noteikt palielināta svara biežumu no 6 līdz 9 gadus veciem bērniem Latvijā, kā arī pētīt iespējamos ģenētiskos faktoros un iekaisuma mediatoru līmeņus bērniem ar palielinātu svaru salīdzinājumā ar kontroles grupas rādītājiem.

### Populācijas pētījuma grupas analīze

Iegūtie dati populācijas pētījuma grupā, kurā tika iekļauti 455 bērni, liecina, ka 38,5% bērnu ir ar virssvaru un 8,8% bērnu ir ar aptaukošanos, tā tad kopā 47,3% ar palielinātu svaru, kas tiek vērtēts kā salīdzinoši augsts rādītājs, izvērtējot bērnus pēc Latvijas bērnu fiziskās attīstības ķermeņa masas indeksa novērtēšanas skalas.

Latvijā vēl nav veikts pētījums, kurā tiktu atsevišķi analizēti iespējamie aptaukošanās riska faktori. Analizējot dzimšanas svaru, statistiski ticams rezultāts mūsu datos netika iegūts ( $p = 0,30$ ), pretēji zinātnieka Padez veiktajā pētījumā, kurā tika atklāta saistība bērna dzimšanas svaram un aptaukošanās attīstību, jo lielāks bērna dzimšanas svars, jo augstāks risks aptaukošanās attīstībai vēlākā dzīves posmā [83]. Arī citi zinātnieki pētot bērna dzimšanas svaru secināja, ka liels dzimšanas svars palielina aptaukošanās attīstīšanās risku vēlākā dzīves posmā [170, 171]. Iespējams, atšķirīgie rezultāti ir izskaidrojami ar citiem faktoriem, kuru rezultātā pētījumā iekļautajiem bērniem attīstījies palielinātais ķermeņa svars un aptaukošanās, piemēram, pētījumā iekļauto bērnu atšķirīgo ģenētisko fona vai apkārtējās vides ietekme (iegūtie faktori) uz bērnu aptaukošanās attīstīšanos.

Pārbaudot citus aptaukošanās riska faktoros, literatūras dati liecina, ka palielināts svars viena gada vecumā ir saistīts ar aptaukošanās attīstīšanos vēlākā dzīves periodā [100]. Tomēr mūsu iegūtie dati nerasniedza statistisku ticamību šādai sakarībai ( $p = 0,26$ ). Zīdīšana ar krūti, pēc literatūras datiem, neatklāja statistiski ticamus rezultātus [83, 100], kas norādītu saistību ar aptaukošanās attīstīšanos vēlākā dzīves periodā. Sīkāk pētot zīdīšanu ar krūti, gan krūts zīdīšanas ilgumu (vienīgais kaloriju avots), gan kopējo krūts zīdīšanas ilgumu (laiks, kurā bērns saņēma gan piebarojumu, gan zīdīšanu ar krūti), saistības ar aptaukošanos netika konstatētas [172]. Arī mūsu veiktajā pētījumā netika statistiski apstiprinātas saistības bērnu zīdīšanai ar krūti ( $p = 0,07$ ) kā arī kopējais zīdīšanas laiks ( $p = 0,09$ ) un aptaukošanās, tomēr tendences šinī virzienā nevarēja nepamanīt.

Analizējot bērnu skaitu ģimenē un saistību ar aptaukošanās attīstīšanos mūsu iegūtie dati ( $p = 0,03$ ) neatšķirās no literatūrā publicētiem datiem [83], ļaujot mums secināt, ka bērnu skaits ģimenē ir saistīts ar aptaukošanās risku, izmantojot Latvijas izvērtēšanas skalu. Statistiski ticamas tendences netika konstatētas analizējot kā iespējamo aptaukošanās risku, kurš bērns ir pēc skaita ģimenē ( $p = 0,87$ ), turklāt šie iegūtie dati neatšķiras no literatūrā aprakstītiem [83].

Darbā netika konstatēta saistība smēķēšanai grūtniecības laikā un aptaukošanās attīstībai vēlākā vecumā ( $p = 0,48$ ). Arī citos pētījumos netiek minētas statistiski ticamas atšķirības palielināta svara attīstībai vēlākos dzīves gados un mātes smēķēšanai grūtniecības laikā [100]. Tomēr ir arī pretēji pētījumi, piemēram Mendez et al savā pētījumā atklāja, ka smēķēšana grūtniecības laikā, īpaši grūtniecības pirmajā trimestrī, ir saistīta ar palielinātu aptaukošanās risku vēlākā dzīves periodā [173].

## **Ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalu salīdzināšanas analīze**

Izvērtējot palielināta svara biežumu atšķirības, lietojot dažādas starptautiski atzītās ķermeņa masas izvērtēšanas skalās un Latvijas fiziskās novērtēšanas skalās Latvijas bērnu populācijā, tika izmantoti populācijas pētījumā sākumā iegūtie dati (455 bērni). Izvērtējot bērnu aptaukošanās biežumu pēc IOTF izvērtēšanas skalām apkopotos datos tika aprēķināts, ka 16,5% no pētījumā iekļautajiem bērniem ir ar virssvaru un 4,0% bērnu ir ar aptaukošanos. Salīdzinot ar Portugālē veikto pētījumu, kurā tika secināts, ka 7 līdz 9 gadus veciem bērniem kopumā Portugālē aptaukošanās un virssvara biežums ir 40%, savukārt [174], Latvijā salīdzinoši retāk ir virssvars un aptaukošanās.

Jau publicētos pētījumos ir ziņots par statistiski ticamām atšķirībām starp starptautiskām izvērtēšanas skalām dažādās populācijās [126, 175, 176]. Daudzās valstīs ir izveidotas konkrētās valsts raksturīgas populācijas izvērtēšanas skalas. Ir vairākas publikācijas, kurās ziņots par statistiski ticamām atšķirībām salīdzinot starptautiskas izvērtēšanas skalas ar vietējām izvērtēšanas skalām [127, 177]. Viens izskaidrojums ir, ka starptautiski atzītās izvērtēšanas skalas tika veidotas apkopojot datus no lieliem populācijas pētījumiem, kuros iekļauti bērni no dažādām pasaules valstīm vai bērni ar atšķirīgu etnisku piederību.

Salīdzinot ķermeņa masas indeksu bērniem dažādos pētījumos, kuri veikti dažādās valstīs, būtiski, lai ķermeņa masas indekss būtu izvērtēts pēc vienādām izvērtēšanas skalām, pretējā gadījumā iegūto rezultātu interpretācija varētu būt ļoti kļūdaina. Mūsu pētījuma rezultāti apstiprināja atšķirības starp starptautiskām izvērtēšanas skalām un vietējām skalām.

Salīdzinot un izvērtējot ķermeņa masas indeksu bērniem ar aptaukošanos pēc dažādām izvērtēšanas skalām – CDC, IOTF, PVO, LV tika novērotas būtiskas savstarpējas atšķirības. Izvērtējot bērnu ķermeņa masas indeksu pēc CDC izvērtēšanas skalām, vidējais ķermeņa masas indekss ( $\pm$ SN) bija  $22,0 \pm 1,9 \text{ kg/m}^2$ , savukārt izvērtējot pēc IOTF –  $23,4 \pm 1,9 \text{ kg/m}^2$ , pēc PVO bērnu ķermeņa masas indekss bija  $21,6 \pm 1,8 \text{ kg/m}^2$ , bet izvērtējot pēc LV izvērtēšanas skalām  $22,1 \pm 1,8 \text{ kg/m}^2$ . Tas norāda, ka ir ievērojamas atšķirības, izvērtējot bērnu aptaukošanos pēc dažādām izvērtēšanas skalām.

Izvērtējot 455 bērnu ķermeņa masas indeksu pēc IOTF izvērtēšanas skalas 4,0% bērnu tika novērtēti kā aptaukojušies, savukārt 16,5% bērnu bija ar virssvaru. Turpretī izvērtējot bērnus pēc PVO izvērtēšanas skalas, 11,6% bērnu tika novērtēti kā aptaukojušies, un 16,89% ar virssvaru. Izvērtējot bērnu ķermeņa masas indeksu pēc CDC izvērtēšanas skalas, kā aptaukojušiem tika novērtēti 8,6%, un 15,2% tika izvērtēti ar virssvaru. Tos pašus bērnus izvērtējot pēc LV ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas, skalas tika secināts, ka 8,8% bērnu ir aptaukojušies, un 38,5% bērnu ir ar virssvaru. Tik atšķirīgi rezultāti tiek iegūti, jo atšķirīgi tiek noteikta aptaukošanās un virssvars. PVO aptaukošanās tiek noteikta, ja bērna ķermeņa masas indekss, pēc PVO izveidotajās skalas ir >97 percentīlēm, savukārt izvērtējot bērnu pēc CDC izvērtēšanas skalām, aptaukošanās tiek noteikta, ja bērna ķermeņa masas indekss ir 95 percentīles un vairāk, turpretī pēc LV ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalas aptaukošanās tiek noteikta, ja bērna ķermeņa masas indekss ir vairāk par 97 percentīli. Atšķiras arī virssvara definēšanas percentīles. Virssvars tiek noteikts, ja bērna  $\text{KMI}$  ir no 85 – 95percentīlei, izvērtējot pēc CDC izvērtēšanas skalām. Savukārt bērnus izvērtējot pēc LV izvērtēšanas skalām, bērnam ir virssvars, ja bērna  $\text{KMI}$  ir no 65 līdz 97 percentīlei. Ar to daļēji var izskaidrot, faktu, ka 15,2% no bērniem ir ar virssvaru izvērtējot bērnus pēc CDC izvērtēšanas skalām, savukārt pēc LV izvērtēšanas skalas izvērtējot, 38,5% bērniem ir virssvars.

Latvijas bērnu fiziskās attīstības novērtēšanas ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skala bērnu kā aptaukojušos izvērtē, ja bērna ķermeņa masas indekss ir vienāds vai lielāks par 97 percentīles, procentuāli 8,8%.

Savukārt ar virssvaru bērni ir izvērtēti, ja bērna ķermeņa masas indekss ir lielāks vai vienāds par 65 percentīli un mazāks par 97 percentīli, procentuāli 38,5%. Šāds procentuālais virssvaru bērnu skaits ir kritiski liels. Starptautiskām ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalām virssvara robežvērtības ir attiecīgi Pasaules Veselības organizācijai  $\leq 97 - > 85$  percentīlei, un Amerikas Savienoto Valstu slimības kontroles un novēršanas dienesta noteiktās robežvērtības virssvaram bērniem  $\leq 95 - > 85$  percentīle ķermeņa masas indekss

attiecīgi pēc bērna vecuma un dzimuma. Iespējams, ir nepieciešams mainīt robežvērtības ķermeņa masas indeksa izvērtēšanai. Mainot robežvērtības percentīlēm, kuras atbilst virssvaram bērniem zemāko robežvērtību paaugstinot līdz 85 percentīlei, procentuālais bērnu skaits ar virssvaru samazinās līdz 19,8%, kas atbilst gandrīz pusei no iepriekš izvērtētiem 38,5% bērnu ar virssvaru, līdz ar to vairs nav tik kritisks. (sk.4.1.tabulu)

#### 4.1.Tabula

##### Latvijas bērnu fiziskās attīstības novērtēšanas ķermeņa masas indeksa izvērtēšana pašlaik lietotā un jaunā

	Aptaukojušies	Virssvars	Normāls svars	Zems svars
LV 2007	40 (8,8%)	175 (38,5%)	100 (22,0%)	140 (30,7%)
	≥97 proc.	<97 - ≥65 proc.	<65 - >35 proc.	Zem 35% proc.
LV 2014	40 (8,8%)	90 (19,8%)	305 (67,0%)	20 (4,4%)
	Virš 97 proc.	85-97 proc.	85- 3 proc.	Zem 3 proc.

Mainot robežvērtību virssvara izvērtēšanai, mainās arī normāla svara robežvērtības. Izvērtējot bērnus pēc Latvijas Bērnu fiziskās attīstības novērtēšanas ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas noteiktajām robežvērtībām, kuras paredz, ka normāls svars bērniem ir, ja viņu ķermeņa masas indekss ir robežās <65 - >35 percentīlei, un procentuāli mūsu pētījumā tie ir tikai 22,0% bērnu. Tas ir mazs procentuālais skaits normālam svaram. Turpretī Pasaules Veselības organizācijai normāla svara bērni, kuriem ķermeņa masas indekss ir < 85 ≥ 5 percentīlei, kas mūsu pētāmas grupā ir attiecīgi 64,0% no pētījumā iesaistītajiem bērniem. Šis procentuālais skaits ir mazāk apšaubāms. Amerikas Savienoto Valstu slimības kontroles un novēršanas dienesta noteiktās robežvērtības normālas svaram tiek noteiktas ≤85 - >5, kas atbilst arī Pasaules Veselības organizācijai normāla svara robežvērtībām, tomēr procentuālais bērnu skaits izvērtējot ķermeņa masas indeksu pēc Amerikas Savienoto Valstu slimības kontroles un novēršanas dienesta noteiktās robežvērtībām ir 71,4%. Atšķirības procentos ir skaidrojamas ar atšķirīgiem bērniem, ar atšķirīgu etnisko piederību un ģenētisko ietekmi, kuru datus apkopojot tika izveidotas ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalas. Līdz ar to rodas

ierosinājums arī Latvijas Bērnu fiziskās attīstības novērtēšanas ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas noteiktajām robežvērtības mainīt, normālu svaru nosakot, ja ķermeņa masas indekss ir no 85 līdz 3 percentīlei, kas mūsu pētījuma grupā iekļautiem bērniem būtu 67,0%, un tas vērtējams kā normāls rādītājs. Attiecīgi zems svars mūsu pētāmajā grupā būtu tikai 4,4%, bērni, kuru ķermeņa masas indekss ir zem 3 percentīles.

Izvērtējot dažādas etniskās grupas lietojot noteiktas izvērtēšanas skalas, kuras veidotas apkopojot dažādu populāciju datus, iegūtie rezultāti ir neviennozīmīgi. Ķermeņa uzbūve atšķiras dažādām etniskām grupām [178-180]. Svarīgi bērnu ķermeņa uzbūvi izvērtēt pēc vietējās populācijas un etniskās piederības pielāgotām izvērtēšanas skalām. Izvērtēšanas skalām jābūt cik vien iespējams objektīvām un jāvērtē bērna uzbūve ne tikai attiecīgi pēc vecuma un dzimuma, bet arī ņemot vērā bērna etnisko piederību, lai noteiktu pēc iespējas precīzāku diagnozi un, nepieciešamības gadījumā, uzsāktu ārstēšanu. Etniskā piederība ir nozīmīga pazīme, veidojot izvērtēšanas skalas. Statistiski ticamās atšķirības, kuras tika novērotas mūsu pētījumā, izvērtējot vienus un tos pašus bērnus pēc dažādām izvērtēšanas skalām, to nepārprotami apstiprina.

Latvijas iedzīvotāju populācija ir diezgan homogēna pēc etniskās piederības. Būtu nepieņemami izvērtēt bērnu ĶMI lietojot izvērtēšanas skalas, kuras ir veidotas apkopojot Āfrikas izcelsmes amerikāņus vai bērnus no Dienvidaustrumu Āzijas. Lielākā daļa Latvijas iedzīvotāju ir Eiropieši, izvērtējot ĶMI lietojot izvērtēšanas skalas, kuras veidotas populācijas pētījumos, kuros iesaistīti ne tikai Indoeiropieši, bet citu izcelsmju bērni, sekas var būt neprecīza izvērtēšana un no tās izrietoša diagnostika.

ASV Endokrinologu biedrība (*Endocrine Society*) klīniskajās vadlīnijās ir iekļāvusi ieteikumu, kurš nosaka, ka tikai aptaukojušies bērni ir jāārstē medikamentozī, ar to domājot, ja ĶMI ir vismaz 95-tā percentīle, attiecīgi pēc dzimuma un vecuma. Endokrinologu biedrība iesaka izmantot CDC izvērtēšanas standartus. No mūsu pētījumā iekļautajiem bērniem, izvērtējot tos pēc CDC izvērtēšanas skalām 6 gadu veciem bērniem, 15,4% ir aptaukojušies, savukārt izvērtējot bērnus pēc LV izvērtēšanas skalām – 11,5% bērnu ir aptaukojušies, un IOTF – 7,7% bērnu ir aptaukojušies. Pēc etniskās piederības veidojot CDC izvērtēšanas skalām tika iekļauti 62% *ne spāņu* izcelsmes baltādainie, 15% *ne spāņu* izcelsmes melnādainie, 18% spāņu izcelsmes, 4% aziātu un 1% Amerikas indiāņu [181]. Savukārt Latvijas populācijā lielākais vairākums ir baltādaini (Eiropiskie), pretstatā ar Amerikas ļoti neviendabīgai populācijai.

Būtiska nozīme starptautiskām izvērtēšanas skalām ir plašos pētījumos, kuros tiek iekļauti un salīdzināti dažādas etniskās piederības bērni, un tiek analizētas pasaules bērnu



tendences, bērnu ķermeņa uzbūvē un barojumā. CDC, IOTF un PVO izveidotie izvērtēšanas standarti daudzos pasaules reģionos ir piemēroti, sakarā ar izplatīto iedzīvotāju migrāciju. Tomēr etniski homogēnās apvidos daudz piemērotāki, būtu vietējiem iedzīvotājiem pielāgotas izvērtēšanas skalas.

Izvērtējot bērnu ķermeņa svaru, ar lielu piesardzību ir jāizvēlas, vispiemērotāko no pieejamām izvērtēšanas skalām, lai izvairītos no kļūdainiem secinājumiem un neadekvātas terapijas izvēles, uzstādot bērnam neprecīzu diagnozi. Jāņem vērā arī bērna individualitāte un ģenētiskā pārmantotība, uztura īpatnības, kas summējoties veido liekā svara attīstīšanos.

### **Citokīnu pētījuma grupas rezultātu analīze**

Ir zināms, ka aptaukošanās ir tieši saistīta ar paaugstinātu iekaisumu procesu organismā, bez vienlaicīgi noritošas infekcijas [182]. Mēs pētījām vai pastāv saistība bērniem ar aptaukošanos un zemas intensitātes iekaisuma procesu organismā.

Mūsu veiktajā pētījumā gadījuma grupas vidējais vecums ir  $11,2 \pm 3,33$  gadi, savukārt kontroles grupas vidējais vecums ir  $19,1 \pm 5,54$  gadi. Šādas vecuma atšķirības ir pieļaujamas, jo jau publicētos pētījumos ir pierādīts, ka veseliem indivīdiem citokīnu koncentrācija serumā neatšķiras [183]. Līdz ar to ir pieļaujams šādas vecuma atšķirības gadījuma un kontroles grupai. Turklāt, izvēloties normāla svara bērnus, līdzīgā vecumā, nav iespējams prognozēt, vai pubertātes vecumā šiem normāla svara bērniem neattīstīsies aptaukošanās. Tas varētu veicināt maldīgu rezultātu iegūšanu.

Interferons gamma palielinot makrofāgu aktivāciju un veicinot citu citokīnu producēšanu ir iesaistīts zemas intensitātes iekaisumā [184]. Pastāv saistība zemas intensitātes iekaisumam bērniem aptaukošanos un  $INF\gamma$ , bērniem ar aptaukošanos  $INF\gamma$  koncentrācija serumā ir augstāka [185]. Mūsu pētījumā šī saistība tika apstiprināta, bērniem ar aptaukošanos  $INF\gamma$  koncentrācija serumā ir statistiski ticami augstāka, salīdzinot ar normāla svara kontroles grupu ( $p < 0,0001$ ). Tomēr izvērtējot iespējamo korelāciju  $INF\gamma$  koncentrācijai un procentuāli liekajai ķermeņa masai, saistība netika atklāta. Iespējams, korelācija netika atklāta, dēļ nelielā aptaukošanās ilgums vai aptaukošanās pakāpes. Iespējams  $INF\gamma$  koncentrācija palielinātos ja aptaukošanās būtu ilgāka.

Jau iepriekš publicēts IL-10 seruma koncentrācija bērniem un pusaudžiem ar aptaukošanos ir statistiski ticami augstāka salīdzinot rezultātus ar normāla svara vienaudžiem [186]. Arī mēs novērojām bērniem ar aptaukošanos statistiski ticami augstāku koncentrāciju serumā, salīdzinot ar normāla svara jauniešiem ( $p < 0,0001$ ). Pretstatā korelācija IL-10

koncentrācijai serumā un procentuāli liekajai ķermeņa masai korelācija netika konstatēta, kā iemesls, iespējams, līdzīgi kā  $INF\gamma$  gadījumā neilgais aptaukošanās stāvoklis vai nepārāk liela aptaukošanās pakāpe.

Interleikīna 6 koncentrācija serumā pozitīvi korelē ar aptaukošanos [187]. Interleikīns 6 koncentrācija serumā strauji pazeminās, samazinoties pacienta svaram, ar to pierādot ciešo saistību IL-6 saistībai ar aptaukošanos un iekaisuma procesu. Spānijā veiktajā pētījumā pacientiem ar aptaukošanos pirms bariatriskās operācijas tika noteikta IL-6 koncentrācija, un atkārtoti 12 mēnešus pēc operācijas noteica IL-6 koncentrāciju, tika noteiktas statistiski ticamas atšķirības. IL-6 koncentrācija, samazinoties  $\text{KMI}$ , bija statistiski ticami pazeminājusies, kā arī atklāja IL-6 citkoīna korelāciju ar ķermeņa masas indeksu [188]. Yeste veiktajā pētījumā tika atklāta pozitīva IL-6 un aptaukošanās, kā arī IL-6 glikozes intolerances korelācija bērnu un pusaudžu populācijā [189]. Arī mūsu veiktajā pētījumā bērniem ar aptaukošanos statistiski ticami augstāka IL-6 koncentrācija serumā salīdzinot ar kontroles grupu ( $p < 0,0001$ ), ļaujot secināt IL – 6 saistību ar aptaukošanos bērniem. Turklāt pētīt IL-6 un procentuāli liekā ķermeņa masas atklājām korelāciju, lai gan vāja tomēr korelācija tika atklāta, līdzīgi kā iepriekš Gallistl veiktajā pētījumā tika atklāts, ka IL-6 korelē ar  $\text{KMI}$  [190]. Lai gan mūsu pētījumā IL-6 citkoīnam un procentuāli liekās ķermeņa masas bērniem korelācija ir vāja, ir svarīgi turpināt pētīt šo saistību, lai pilnīgāk izprastu molekulāros mehānismus, kuri izskaidro zemas intensitātes iekaisumu un aptaukošanos.

Tumora nekrozes faktors alfa koncentrācija serumā ir palielināta bērniem ar aptaukošanos un tai ir pozitīva korelācija ar ķermeņa masas indeksu [191]. Tomēr mūsu pētījumā, salīdzinot  $TNF\alpha$  seruma koncentrāciju bērniem ar aptaukošanos un kontroles grupai netika iegūti statistiski ticamas atšķirības ( $p = 0,38$ ). Kaut ir publicēti arī pretēju rezultātu pētījumi, kuros tika atklāts, ka bērniem ar normālu svaru cirkulējošā  $TNF\alpha$  koncentrācijas ir augstākas salīdzinot koncentrāciju bērniem ar aptaukošanos [192]. Pētīt  $TNF\alpha$  koncentrāciju un procentuāli lieko ķermeņa masas korelācija netika atklāta.

Interleikīns 1 beta (IL-1  $\beta$ ) koncentrācijas serumā bērniem ar aptaukošanos un kontroles grupai statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas ( $p = 0,25$ ). Arī Jung veiktajā pētījumā interleikīna 1 beta koncentrācija pusaudžiem ar aptaukošanos bija zem noteikšanas robežas [53]. Gan mūsu veiktajā pētījumā, gan citos publicētos pētījumos netika iegūts statistiski ticams rezultāts, atšķirības netika atklātas [53].

Zinātnieka Tam veiktajā pētījumā tika atklāts, ka IL-8 koncentrācija serumā bērniem ar aptaukošanos ir augstāka kā bērniem bez aptaukošanās [193]. Savukārt Kim veiktajā pētījumā ne tikai tika atklāts, ka IL-8 koncentrācija ir statistiski ticami augstāka indivīdiem ar

aptaukošanos, salīdzinot tos ar kontroles grupu, bet arī IL-8 koncentrācija pozitīvi korelēja ar ķermeņa masas indeksu [56], tādejādi pierādot saistību IL-8 un aptaukošanās attīstību. Tomēr mūsu veiktajā pētījumā netika iegūti atšķirīgi rezultāti, kontroles grupai interleikīna koncentrācija serumā ir augstāka salīdzinot ar bērniem ar aptaukošanos ( $p > 0,05$ ).

Citokīnu nozīmīgumu aptaukošanās procesā pierāda pētījums, kurā atklāts, ka aptaukojušies pacienti, kuri zaudēja svaru (vismaz 10% no svara) izmantojot dažādas metodes (diētu, fiziskās aktivitātes, gan diētu, gan fiziskās aktivitātes vai ķirurģiski), tika atklāts, ka citokīnu koncentrācija ir statistiski ticami zemākas, salīdzinot ar pirms svara zaudēšanas periodu [194]. Tādejādi pierādot citokīnu nozīmi aptaukošanās procesā.

Seruma leptīna koncentrācija ir saistīta ar aptaukošanos [195]. Iegūtie rezultāti ir līdzīgi kā iepriekš publicētie [196]. Pētījumos tika salīdzināti bērni ar aptaukošanos ar normāla svara bērniem kā arī pieaugušie ar aptaukošanos tika salīdzināti ar normāla svara pieaugušajiem, tika iegūta statistiski ticami rezultāti, ka leptīna koncentrācija indivīdiem ar aptaukošanos ir augstāka, salīdzinot ar normāla svara indivīdiem. Tika salīdzināti arī citi parametri, un iegūta pozitīva korelācija seruma leptīnam un holesterīnam, triglicerīdiem un zema blīvuma lipoproteīniem. Pētot antropometriskos parametrus tika iegūta korelācija ar ķermeņa masas indeksu [197]. Mūsu veiktajā pētījumā iegūtie rezultāti liecina, ka statistiski ticami bērniem ar aptaukošanos ir augstāka leptīna koncentrācija serumā salīdzinot ar kontroles grupu ( $p < 0,0001$ ). Tas liecina par leptīna saistību ar aptaukošanos.

Mūsu pētījumā mēs veicām arī korelācijas analīzi citokīnu koncentrācijai un bērnu procentuāli liekajai ķermeņa masai. Statistiski ticamu rezultātu veicot korelācijas analīzi mēs ieguvām IL-6 citokīnu analizējot. Tas vēl vairāk liek domāt, par interleikīna 6 nozīmi aptaukošanās patoģenēzē.

## **Ģenētiskās pētījuma grupas rezultātu analīze**

Mūsu darbā tika pētītas iespējamās saistības bērnu aptaukošanai un *PSMA6* (c.-110C>A), *PSMA6* (c.-8C>G) *PSMA3* (c. 543+138G>A) SNP. Šie 14 hromosomas gēni tika izvēlēti ņemot vērā iepriekš publicētos pētījumus, kuros statistiski ticami rezultāti pierādīja otrā tipa cukura diabētam saistību ar izmaiņām proteasomālos gēnos, kā arī to saistību ar palielinātu  $\text{KMI}$  un aptaukošanos. Mēs pētījām proteasomālo gēnu SNP un to iespējamo saistību poligēnās aptaukošanās attīstībā. *PSMA6* gēns tika pētīts ņemot vērā jau iepriekš veiktos pētījumus [37]. Savukārt *PSMA3* gēns tika pētīts sakarā ar *PSMA6* un *PSMA3*

mijiedarbību, saskaņā ar GeneCards datubāzi un Nacionālo Biotehnoloģijas centra informāciju.

Pētījums, kurā tiek pētīti *PSMA3* un *PSMA6* gēni saistībā ar bērnu aptaukošanos vēl nav veikti. Mūsu pētījumā mēs analizējām trīs lokusu saistību - *PSMA6* c.-110C>A, *PSMA6* c.-8C>G un *PSMA3* c. 543+138G>A ar bērnu aptaukošanos Latvijā, kā arī pētījām iespējamās saistības ar genotipiem un klīniskajiem parametriem.

Mūsu veiktajā pētījumā kā kontroles grupa bērniem ar aptaukošanos (vidējai vecums  $11,3 \pm 3,2$  gadi) tika izvēlēta pieaugušu cilvēku grupa (vidējais vecums  $54,8 \pm 18,6$  gadi) kura tika veidota kā Latvijas populācijas ģenētiskā paraugkopa. Kontroles grupā iekļaujot bērnus ar līdzīgu vecumu, nav pārliecības, ka šie bērni vēlīnā pubertātes posmā neaptaukosies, mēs varētu iegūt kļūdainus rezultātus. Savukārt kā kontroles grupu izvēloties pieaugušos, kuri nav aptaukojušies un ir zināms, ka bērnībā viņi nav bijuši aptaukojušies, iegūtie rezultāti ir ticami. Cilvēkam dzīves laikā genotips nemainās, arī citos jau publicētos pētījumos tika veiksmīgi pieaugušo kontroles grupa izmantota ģenētiskos pētījumos bērniem [198, 199].

Polimorfismu biežums *PSMA6* c.-110C>A gēnam neatšķīrās no kontroles grupas līdz ar to neapstiprinājās SNP saistība ar bērnu aptaukošanos. Līdzīgi neapstiprinājās arī saistība *PSMA6* c.-8C>G ar aptaukošanos bērniem, un iegūtie rezultāti nebija statistiski ticami. Jau iepriekš veiktajos pētījumos apstiprinājās saistība ar paaugstinātu proteasomu līmeni un palielinātu risku aptaukošanās attīstībai [200].

Iepriekš veiktajos pētījumos [147] tiek norādīta saistība bērnu aptaukošanās un ģimenes iedzimtībai, mēs vēlējamies pētīt iedzimtības nozīmi bērnu aptaukošanās attīstībā. Lai pētītu iedzimtības nozīmi, mēs sadalījām pētāmo grupu divās apakšgrupās – ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē un bez aptaukošanās ģimenes anamnēzē. Informācija par aptaukošanos ģimenes anamnēzē tika iegūta, iztaujājot bērna aizbildņus par iespējamu aptaukošanos. *PSMA6* polimorfismu saistība ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē netika pierādīta, savukārt *PSMA3* polimorfismu saistības ar bērnu aptaukošanos norādīja statistiski ticamas atšķirības starp kontroles grupu un bērniem ar aptaukošanos. Bērniem ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē *PSMA3* gēna GA genotips tika konstatēts 64% gadījumos, salīdzinot ar kontroles grupu, kurā GA genotips tika konstatēts tikai 35% gadījumos, to tā var secināt, ka GA genotipam iespējams ir saistība aptaukošanās ģenētisko etioloģijas mehānismu attīstībā.

*PSMA3* gēna saistību ar aptaukošanos attīstību pierāda analizējot *PSMA3* gēna genotipu biežums bērniem ar aptaukošanos bez aptaukošanās ģimenes anamnēzē, šiem bērniem GA genotipa biežums tika konstatēts 41% gadījumos salīdzinot kontroles grupai 35% gadījumos.

Statistiski ticamas atšķirības bērniem bez aptaukošanās ģimenes anamnēze salīdzinot ar kontroles grupu netika atklātas. Iespējams genotipu biežumu atšķirības bērniem ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē un bez aptaukošanās ģimenes anamnēzē ir skaidrojamas, ar iespējami atšķirīgo etioloģisko faktoru aptaukošanās attīstība, bērniem ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē kā etioloģiskais faktors aptaukošanās attīstība ir pārmantotība un bērniem bez aptaukošanās ģimenes anamnēzē aptaukošanās attīstībā kā etioloģiskais faktors dominē apkārtējās vides faktoru negatīvā ietekme veicinājusi aptaukošanās attīstīšanos. *PSMA3* genotipa SNP izmaiņas ir pārliecinošas un izskaidro aptaukošanās etioloģijas hipotēzi, analizējot SNP biežumu *PSMA6* c.-8C>G bērniem ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē neatklājām statistiski ticamas atšķirības salīdzinot ar kontroles grupu. Tomēr svarīgi ir uzsvērt, ka bērnu sadalījums divās apakšgrupās – aptaukošanos ģimenes anamnēzē un bez aptaukošanās ģimenes anamnēzē, tika veikts balstoties uz atbildēm, kuras intervētajam atbildēja pētījumā iesaistītais vai viņa aizbildnis. Līdz ar to iespējamās ir arī kļūdainas atbildes, kuras rastos neobjektīvas radinieku izvērtēšanas un citu subjektīvu faktoru dēļ. Objektivitātes un pierādījumu trūkumu dēļ, atbildot uz jautājumu par iespējamu pirmās un otrās pakāpes radinieku iespējamu aptaukošanos, un nespēju pārbaudīt atbildes, uz kurām balstoties bērni tika sadalīti daivās apakšgrupās, iegūtie rezultāti tomēr ir jāvērtē ar zināmu piesardzību.

Pretstatā *PSMA3* gēnu lokusiem, *PSMA6* c.-110C>A lokusiem netika atklātas statistiski ticamas atšķirības ne pētāmai grupai, ne pētāmo grupu sadalot apakšgrupās (ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē un bez aptaukošanās ģimenes anamnēzē). Līdz ar to var secināt, ka 14 hromosomas *PSMA6* c.-110C>A nav saistības ar aptaukošanos bērniem visai kolekcijai kopumā, netika konstatētas saistības arī apakšgrupās (ar aptaukošanos ģimenes anamnēzē un bez aptaukošanās ģimenes anamnēzē).

Jau sen ir zināms, ka palielināts  $\text{KMI}$  bērībā ir cieši saistīts ar palielinātu koronārās sirds slimību pieaugušā vecumā un ir saistīts ar palielinātu akūta koronārā sindroma risku [137-139, 201]. Agrāk publicētā pētījumā tika atklāta saistība *PSMA6* rs1048990 and *PSMA6* rs12878391 lokusu SNP ar miokarda infarktu un koronāro artēriju slimību [202].

Zinātnieki, pētot 16 hromosomu atklāja nozīmīgas genotipa asociācijas ar svaru,  $\text{KMI}$ , vidukli, vidukļa-auguma attiecību [25]. Mūsu veiktajā pētījumā netika atklātas saistības SNP biežumam un svaram,  $\text{KMI}$ , vidukļa apkārtmēram, gurnu apkārtmēram vidukļa-gurnu attiecībai, glikozei, c-peptīdam, insulīnam, holesterīnam, triglicerīdiem vai augsta blīvuma lipoproteīniem, pētot trīs gēnus 14 hromosomā. Tomēr tika atklātas saistības starp polimorfismu biežumu *PSMA3* lokusus ar zema blīvuma lipoproteīnu līmeņiem. Palielināts

ZBL holesterīns ir saistīts ar dislipidēmiju, insulīna rezistenci un kardiovaskulāro slimību, kas ir izplatīts viscerālās aptaukošanās gadījumos [203]. Kaut gan mūsu pētījumā iekļautiem bērniem nebija diagnosticēts otrā tipa cukura diabēts, un lipīdu līmeņi bija normas robežās, kā arī bērniem netika konstatētas kardiovaskulāras patoloģijas (piem., visi pētījumā iekļautie bērniem tika konstatēta normotensija, t.i. netika pārsniegta 95tā percentīlei sistoliskā vai diastoliskā asinsspiediena, attiecīgi vecuma auguma un dzimuma). Pētījumā iekļauto bērnu svara pieaugums bija salīdzinoši nesens (gadi) salīdzinoši pieaugušo vecumā kad aptaukošanās ir ilgusi gadus desmitiem, līdz ar to arī dislipidēmija ir jau attīstījusies. Tomēr ņemot vērā izteikto aptaukošanos pētījumā iesaistītajiem bērniem, ir skaidrs, ka nākotnē attīstīsies dislipidēmija. Cik mums zināms, līdz šim nav veikts pētījums SNP saistības ar aptaukošanos bērniem analizējot saistības proteasomālo gēnu saistības ar lipoproteīnu līmeņiem. Mūsu rezultāti rada nepieciešamību nākotnē veikt pētījumus, kuri pētītu saistību *PSMA3* polimorfismiem un ZBL holesterīna līmeņiem, pētīt gan to attīstīšanos, gan klīnisko nozīmi, gan to attīstīšanos.

Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti uzskatāmi pierāda saistību *PSMA3* c. 543+138G>A SNP un aptaukošanās bērniem Latvijā. Rezultāti raksturo nozīmīgu saistību starp proteasomu gēnu uzbūvi un tauku uzkrāšanos, iespējamais etioloģiskais mehānisms vēl joprojām paliek neskaidrs, jo nevienam no citiem salīdzinātajiem klīniskajiem parametriem, kuri varētu būt saistīti ar aptaukošanos, netika atklātas saistības. Kā vienīgais izņēmums ir *PSMA3* gēna SNP saistība ar ZBL holesterīna līmeņiem. Lai arī iespējams ka *PSMA3* gēns ir iesaistīts ZBL holesterīna līmeņu regulācijā, un šādas ģenētiski regulētas izmaiņas ZBL līmeņos var tikt saistītas ar dislipidēmiju kā nozīmīgāko faktoru aptaukošanās etioloģijā, un tomēr ir pārargri apgalvot, ka izmaiņas ZBL līmeņos ir iesaistīti mūsu pētāmās grupas aptaukošanās attīstībā.

Mūsu pētījums atklāj saistības starp SNP *PSMA3* lokusā un aptaukošanos bērniem, un ticamība bija vēl augstāka bērniem, kuriem bija aptaukošanās ģimenes anamnēzē.

Nākotnē būtu nepieciešams proteasomālos gēnus saistībā ar bērnu aptaukošanos pētīt plašākās populācijās.

Bērnu aptaukošanās nopietni ietekmē veselību un tālākās dzīves kvalitāti. Izvērtējot bērna aptaukošanos, būtiski ir rūpīgi izvērtēt katru bērnu individuāli, ņemot vērā bērna ģimenes un dzīves anamnēzi, izvērtēt uztura un fizisko aktivitāšu paradumus.

## Secinājumi

1. Pēc Latvijas bērnu ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalas aptaukošanās bērniem Latvijā ir novērojama 8,8% gadījumos un vienīgais bērns ģimenē ir identificēts kā ārējais riska faktors ( $p=0,03$ ).

2. Bērnu aptaukošanās procentuālās atšķirības starp Latvijas un starptautiskās ķermeņa masas izvērtēšanas skalām ir saistītas ar atšķirīgajām pieņemtajām normām ķermeņa masas izvērtēšanas skalās ( $p=0,01$ ).

3. Bērniem ar aptaukošanos ir novērojama palielināta iekaisuma mediatoru IL-6, IL-10, TNF $\gamma$  un leptīna koncentrācija asinīs ( $p=0,001$ ), kā arī tika atklāta IL-6 un bērnu adipozitātes korelācija.

4. Bērniem ar aptaukošanos ir ģenētiskas izmaiņas 14. hromosomā, viena nukleotīda polimorfisms *PSMA3* c. 543+138 G>A ir saistīts ar palielinātu bērnu skaitu ar aptaukošanos Latvijas populācijā.

## Praktiskās rekomendācijas

1. Ģimenes ārstiem un pediatriem ikgadējās veselības pārbaudēs visiem bērniem jāaprēķina un jāizvērtē ķermeņa masas indekss bērniem, tomēr ir būtiski, lai bērnu ķermeņa masas indeksa izvērtēšana nenoritētu tikai mehāniski, bet tiktu izvērtēts kopējais bērnu veselības stāvoklis, lai izvairītos no kļūdainas diagnostikas un liekas terapijas nozīmēšanas.

2. Saskaņā ar mūsu pētījumā iegūtajiem rezultātiem salīdzinot Latvijas bērnu fiziskās attīstības ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas ar starptautiskām ķermeņa masas izvērtēšanas skalām, būtu nepieciešams mainīt Latvijas bērnu fiziskās attīstības ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas robežvērtības atbilstoši starptautiski pieņemtām ķermeņa masas indeksa robežvērtībām – aptaukošanās virs 97 percentīles; virssvars no 85 līdz 97 percentīlei; normāls svars no 3 percentīles līdz 85 percentīlei, zems svars līdz 3 percentīlei. Pielīdzinot robežvērtības starptautiskām izvērtēšanas skalu robežvērtībām, tiktu iegūti ticamāki ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas rezultāti un objektīvāk izvērtēti bērni.

3. Izstrādājama programma bērnu aptaukošanās primārai profilaksei, kas ietver sevī: riska kontingenta identificēšanu (riskā genotipa nesēji, bērnu no ģimeņu ar aptaukošanos, kā arī ar neveselīgiem uztura paradumiem, kā arī nepietiekama fizisko aktivitāti). Jau pirms saslimšanas ar aptaukošanos šiem bērniem un viņu ģimenēm jāveic apmācība par veselīga uztura paradumiem, adekvātu fizisko aktivitāti, kā arī jāveic ķermeņa masas indeksa un vispārējā veselības stāvokļa mērķtiecīgs monitorings.



## Rezultātu novitāte

1. Pirmo reizi Latvijā tika veikts pētījums par bērnu aptaukošanās incidenci un noteikts biežākais riska faktors 6-9 gadus veciem bērniem.

2. Noskaidrotas atšķirības aptaukošanās procentuālas izmaiņas salīdzinot Latvijas ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalu un starptautiskās ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalas. Atšķirība ir skaidrojama ar ķermeņa masas indeksa izvērtēšanas skalu pamatatšķirībām.

3. Tika atklāts, ka bērniem ar aptaukošanos ir palielināta iekaisuma mediatora IL-6, IL-10, TNF $\gamma$  kā arī leptīna koncentrācija serumā un IL-6 un bērnu adipozitātes korelācija.

4. Pirmo reizi Latvijā noteikta 14. hromosomas loma bērnu aptaukošanās patoģenēzē, izmaiņas PSMA3 c. 543+138G>A proteasomālā gēnā Latvijas populācijā veicina bērnu aptaukošanās attīstīšanos.

## Pateicības

Vēlos izteikt sirsnīgu pateicību darba vadītājai prof. Ingrīdai Rumbai-Rozenfeldei par doto iespēju izstrādāt promocijas darbu, par atbalstu spēka izsūkuma brīžos, vērtīgiem padomiem.

Sirsnīgs paldies s prof. Jānim Alfrēdam Sīpolam, par vērtīgajiem norādījumiem un ieteikumiem un promocijas darba un publikāciju tapšanā, kā arī tekstu pilnveidošanu angļu valodā.

Savu pateicību vēlos izteikt asoc. prof. Ilvai Daugulei vērtīgiem norādījumiem darba sākuma procesā.

Vēlos pateikties, dr. Irēnai Rinkužai par asins paraugiem bērniem ar aptaukošanos DNS un citokīnu kolekcijas veidošanā, kā arī Latvijas Universitātes P. Stradiņa medicīnas koledža studentiem un īpaši Leilai Korņejevai citokīnu pētījuma grupas kontroles grupas veidošanā.

Pateicību vēlos izteikt Latvijas Universitātes Bioloģijas institūta „Genomikas un bioinformātikas” vadošai pētniecei Dr. Biol. Tatjanai Sjakstei par iespēju veikt laboratorijā ģenētiskās analīze, kā arī Olgai Sugokai un Natālijai Paramonovai par palīdzību ģenētisko analīžu apgūšanā.

Vēlējos pateikties viesiem bērniem un viņu vecākiem, kuri piekrita un piedalījās pētījumā.

Pateicību vēlos izteikt saviem vecākiem un vīram par mīlestību, atbalstu un pacietību grūtos brīžos.

Pētījumu atbalsta Valsts pētījumu programma 2010. – 2013. gadam „Jaunu profilakses, ārstniecības, diagnostikas līdzekļu un metožu, biomedicīnas tehnoloģiju izstrāde sabiedrības veselības uzlabošanai”

Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu projektā «Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē».

## Izmantotā Literatūra

1. de Onis M BM, Borghi E: Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010, 92(5):1257-1264.
2. Jain A, Mitchell S, Chirumamilla R, Zhang J, Horn IB, Lewin A, Huang ZJ: Prevalence of obesity among young Asian-American children. *Childhood obesity (Print)* 2012, 8(6):518-525.
3. Wang N, Xu F, Zheng LQ, Zhang XG, Li Y, Sun GZ, Guo XF, Yu SS, Sun YX: Effects of television viewing on body fatness among Chinese children and adolescents. *Chin Med J (Engl)* 2012, 125(8):1500-1503.
4. Fatemeh T, Mohammad-Mehdi HT, Toba K, Afsaneh N, Sharifzadeh G: Prevalence of overweight and obesity in preschool children (2-5 year-olds) in Birjand, Iran. *BMC research notes* 2012, 5:529.
5. Branca F NH, Lobstein T: The Challenge of Obesity in the Who European Region and the Strategies for Response: World Health Organization; 2007.
6. Dundar C, Oz H: Obesity-related factors in Turkish school children. *ScientificWorldJournal* 2012, 2012:353485.
7. Sanchez-Cruz JJ, Jimenez-Moleon JJ, Fernandez-Quesada F, Sanchez MJ: Prevalence of Child and Youth Obesity in Spain in 2012. *Revista espanola de cardiologia* 2013.
8. Thibault H, Carriere C, Langevin C, Kossi Deti E, Barberger-Gateau P, Maurice S: Prevalence and factors associated with overweight and obesity in French primary-school children. *Public Health Nutr* 2013, 16(2):193-201.
9. Juliusson PB, Eide GE, Roelants M, Waaler PE, Hauspie R, Bjerknes R: Overweight and obesity in Norwegian children: prevalence and socio-demographic risk factors. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2010, 99(6):900-905.
10. Bac A, Wozniacka R, Matusik S, Golec J, Golec E: Prevalence of overweight and obesity in children aged 6-13 years-alarming increase in obesity in Cracow, Poland. *European journal of pediatrics* 2012, 171(2):245-251.
11. Wijnhoven TM, van Raaij JM, Spinelli A, Rito AI, Hovengen R, Kunesova M, Starc G, Rutter H, Sjoberg A, Petrauskiene A *et al*: WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6-9-year-old children. *Pediatric obesity* 2013, 8(2):79-97.
12. Lissner L, Lanfer A, Gwozdz W, Olafsdottir S, Eiben G, Moreno LA, Santaliestra-Pasias AM, Kovacs E, Barba G, Loit HM *et al*: Television habits in relation to overweight, diet and taste preferences in European children: the IDEFICS study. *European journal of epidemiology* 2012, 27(9):705-715.

13. Velika B PI, Grinberga D Bērnū Antropometrisko Parametru un Skolu Vides Petījums Latvija (Children Anthropometric parameters and school environmental Study in Latvia ). Riga: EconomicCenter of health; 2011.
14. Twells L, Newhook L: Obesity prevalence estimates in a Canadian regional population of preschool children using variant growth references. *BMC Pediatrics* 2011, 11(1):21.
15. Júlíusson PB, Eide GE, Roelants M, Waaler PE, Hauspie R, Bjerknes R: Overweight and obesity in Norwegian children: prevalence and socio-demographic risk factors. *Acta Pædiatrica* 2010, 99(6):900-905.
16. Moreno LA: *Epidemiology of Obesity In Children and Adolescents: Prevalence and Etiology*: Springer New York; 2011.
17. Freemark M: *Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis, and Treatment*: Humana Press; 2010.
18. Mutch DM, Clément K: Unraveling the Genetics of Human Obesity. *PLoS Genet* 2006, 2(12):e188.
19. Ma Y, Wu T, Liu Y, Wang Q, Song J, Song F, Yang Y: Nutritional and metabolic findings in patients with Prader-Willi syndrome diagnosed in early infancy. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2012, 25(11-12):1103-1109.
20. Farooqi IS, O' Rahilly S: Genetic factors in human obesity. *Obesity Reviews* 2007, 8:37-40.
21. Korner A, Kiess W, Stumvoll M, Kovacs P: Polygenic contribution to obesity: genome-wide strategies reveal new targets. *Frontiers of hormone research* 2008, 36:12-36.
22. Vogel F, Motulsky AG: *Human Genetics: Problems and Approaches : with 439 Figures and 205 Tables*: Springer-Verlag GmbH; 1997.
23. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW *et al*: A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science (New York, NY)* 2007, 316(5826):889-894.
24. Muller TD, Hinney A, Scherag A, Nguyen TT, Schreiner F, Schafer H, Hebebrand J, Roth CL, Reinehr T: 'Fat mass and obesity associated' gene (FTO): no significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. *BMC Med Genet* 2008, 9:85.
25. Xi B, Shen Y, Zhang M, Liu X, Zhao X, Wu L, Cheng H, Hou D, Lindpaintner K, Liu L *et al*: The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is

- associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China. *BMC Med Genet* 2010, 11:107.
26. Albuquerque D, Nobrega C, Manco L: The lactase persistence -13910C>T polymorphism shows indication of association with abdominal obesity among Portuguese children. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2012.
  27. Almon R, Alvarez-Leon EE, Serra-Majem L: Association of the European lactase persistence variant (LCT-13910 C>T polymorphism) with obesity in the Canary Islands. *PloS one* 2012, 7(8):e43978.
  28. Corella D, Arregui M, Coltell O, Portoles O, Guillem-Saiz P, Carrasco P, Sorli JV, Ortega-Azorin C, Gonzalez JI, Ordovas JM: Association of the LCT-13910C>T polymorphism with obesity and its modulation by dairy products in a Mediterranean population. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2011, 19(8):1707-1714.
  29. Benzinou M, Creemers JW, Choquet H, Lobbens S, Dina C, Durand E, Guerardel A, Boutin P, Jouret B, Heude B *et al*: Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity. *Nature genetics* 2008, 40(8):943-945.
  30. Villalobos-Comparan M, Villamil-Ramirez H, Villarreal-Molina T, Larrieta-Carrasco E, Leon-Mimila P, Romero-Hidalgo S, Jacobo-Albavera L, Liceaga-Fuentes AE, Campos-Perez FJ, Lopez-Contreras BE *et al*: PCSK1 rs6232 is associated with childhood and adult class III obesity in the Mexican population. *PloS one* 2012, 7(6):e39037.
  31. Qi Q, Li H, Loos RJ, Liu C, Hu FB, Wu H, Yu Z, Lin X: Association of PCSK1 rs6234 with obesity and related traits in a Chinese Han population. *PloS one* 2010, 5(5):e10590.
  32. Choquet H, Kasberger J, Hamidovic A, Jorgenson E: Contribution of common PCSK1 genetic variants to obesity in 8,359 subjects from multi-ethnic American population. *PloS one* 2013, 8(2):e57857.
  33. Gjesing AP, Vestmar MA, Jorgensen T, Heni M, Holst JJ, Witte DR, Hansen T, Pedersen O: The effect of PCSK1 variants on waist, waist-hip ratio and glucose metabolism is modified by sex and glucose tolerance status. *PloS one* 2011, 6(9):e23907.
  34. Renstrom F, Payne F, Nordstrom A, Brito EC, Rolandsson O, Hallmans G, Barroso I, Nordstrom P, Franks PW: Replication and extension of genome-wide association study results for obesity in 4923 adults from northern Sweden. *Human molecular genetics* 2009, 18(8):1489-1496.
  35. Chang YC, Chiu YF, Shih KC, Lin MW, Sheu WH, Donlon T, Curb JD, Jou YS, Chang TJ, Li HY *et al*: Common PCSK1 haplotypes are associated with obesity in the Chinese population. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2010, 18(7):1404-1409.

36. Golab J, Bauer TM, Daniel V, Naujokat C: Role of the ubiquitin-proteasome pathway in the diagnosis of human diseases. *Clin Chim Acta* 2004, 340(1-2):27-40.
37. Sjakste T, Poudziunas I, Ninio E, Perret C, Pirags V, Nicaud V, Lazdins M, Evanss A, Morrison C, Cambien F *et al*: SNPs of PSMA6 gene--investigation of possible association with myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. *Genetika* 2007, 43(4):553-559.
38. Xi B SY, Zhang M, Liu X, Zhao X, Wu L, Cheng H, Hou D, Lindpaintner K, Liu L, Mi J, Wang X.: The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China. In: *BMC Med Genet*. vol. 11; 2010.
39. Sjakste T, Kalis M, Poudziunas I, Pirags V, Lazdins M, Groop L, Sjakste N: Association of microsatellite polymorphisms of the human 14q13.2 region with type 2 diabetes mellitus in Latvian and Finnish populations. *Ann Hum Genet* 2007, 71(Pt 6):772-776.
40. Liu J, Yuan XJ, Liu JX, Tian LM, Quan JX, Liu J, Chen XH, Wang YF, Shi ZY, Zhang JL: Validation of the association between PSMA6 -8 C/G polymorphism and type 2 diabetes mellitus in Chinese Dongxiang and Han populations. *Diabetes research and clinical practice* 2012, 98(2):295-301.
41. Wang J, Maldonado MA: The ubiquitin-proteasome system and its role in inflammatory and autoimmune diseases. *Cell Mol Immunol* 2006, 3(4):255-261.
42. Rome S, Meugnier E, Vidal H: The ubiquitin-proteasome pathway is a new partner for the control of insulin signaling. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2004, 7(3):249-254.
43. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA: Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005, 116(2):473-480.
44. Tilg H, Moschen AR: Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature reviews Immunology* 2006, 6(10):772-783.
45. Inadera H: The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. *International journal of medical sciences* 2008, 5(5):248-262.
46. Vendrell J, Chacon MR: TWEAK: A New Player in Obesity and Diabetes. *Frontiers in immunology* 2013, 4:488.
47. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science (New York, NY)* 1993, 259(5091):87-91.

48. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation* 2003, 112(12):1796-1808.
49. Rocha VZ, Folco EJ: Inflammatory concepts of obesity. *International journal of inflammation* 2011, 2011:529061.
50. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS: Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83(3):847-850.
51. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB: Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999, 282(22):2131-2135.
52. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS: HARRISON'S Principles of Internal Medicine: McGraw-Hill; 2005.
53. Jung C, Gerdes N, Fritzenwanger M, Figulla HR: Circulating levels of interleukin-1 family cytokines in overweight adolescents. *Mediators of inflammation* 2010, 2010:958403.
54. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A: Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in immunology* 2004, 25(1):4-7.
55. Glowinska B, Urban M: [Selected cytokines (Il-6, Il-8, Il-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes]. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)* 2003, 56(3-4):109-116.
56. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, Kwon BS, Erickson KL, Yu R: Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)* 2006, 30(9):1347-1355.
57. Manigrasso MR, Ferroni P, Santilli F, Taraborelli T, Guagnano MT, Michetti N, Davi G: Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(10):5876-5879.
58. Jung SH, Park HS, Kim KS, Choi WH, Ahn CW, Kim BT, Kim SM, Lee SY, Ahn SM, Kim YK *et al*: Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss. *The Journal of nutritional biochemistry* 2008, 19(6):371-375.
59. van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, Frolich M, Bootsma-Van Der Wiel A, Westendorp RG: Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes : the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes* 2002, 51(4):1088-1092.
60. Arslan N, Erdur B, Aydin A: Hormones and cytokines in childhood obesity. *Indian pediatrics* 2010, 47(10):829-839.

61. Moller DED: Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000, 11(6):212-217.
62. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B: An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975, 72(9):3666-3670.
63. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation* 1995, 95(5):2409-2415.
64. Liu J, Divoux A, Sun J, Zhang J, Clement K, Glickman JN, Sukhova GK, Wolters PJ, Du J, Gorgun CZ *et al*: Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nature medicine* 2009, 15(8):940-945.
65. Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G, Shimizu K, Gotsman I, Vernon AH, Libby P: Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circulation research* 2008, 103(5):467-476.
66. Ahima RS, Flier JS: Leptin. *Annual review of physiology* 2000, 62:413-437.
67. Meier U, Gressner AM: Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clinical Chemistry* 2004, 50(9):1511-1525.
68. Sinha MK, Caro JF: Clinical aspects of leptin. *Vitamins and hormones* 1998, 54:1-30.
69. Zhang Y, Guo KY, Diaz PA, Heo M, Leibel RL: Determinants of leptin gene expression in fat depots of lean mice. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 2002, 282(1):R226-234.
70. Wang Y, Beydoun MA: The obesity epidemic in the United States--gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiologic reviews* 2007, 29:6-28.
71. Mushtaq MU, Gull S, Shahid U, Shafique MM, Abdullah HM, Shad MA, Siddiqui AM: Family-based factors associated with overweight and obesity among Pakistani primary school children. *BMC Pediatr* 2011, 11:114.
72. Kleiser C, Schaffrath Rosario A, Mensink GB, Prinz-Langenohl R, Kurth BM: Potential determinants of obesity among children and adolescents in Germany: results from the cross-sectional KiGGS Study. *BMC public health* 2009, 9:46.
73. Fernandez-Alvira JM, Te Velde SJ, De Bourdeaudhuij I, Bere E, Manios Y, Kovacs E, Jan N, Brug J, Moreno LA: Parental education associations with children's body composition: mediation effects of energy balance-related behaviors within the



- ENERGY-project. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity* 2013, 10:80.
74. Desai M, Li T, Ross MG: Hypothalamic neurosphere progenitor cells in low birth-weight rat newborns: neurotrophic effects of leptin and insulin. *Brain research* 2011, 1378:29-42.
  75. Fukami T, Sun X, Li T, Desai M, Ross MG: Mechanism of programmed obesity in intrauterine fetal growth restricted offspring: paradoxically enhanced appetite stimulation in fed and fasting states. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)* 2012, 19(4):423-430.
  76. Li C, McDonald TJ, Wu G, Nijland MJ, Nathanielsz PW: Intrauterine growth restriction alters term fetal baboon hypothalamic appetitive peptide balance. *The Journal of endocrinology* 2013, 217(3):275-282.
  77. Mehta SH, Kruger M, Sokol RJ: Is maternal diabetes a risk factor for childhood obesity? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2012, 25(1):41-44.
  78. Pham MT, Brubaker K, Pruett K, Caughey AB: Risk of childhood obesity in the toddler offspring of mothers with gestational diabetes. *Obstetrics and gynecology* 2013, 121(5):976-982.
  79. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A: Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005, 162(5):397-403.
  80. Zhang J, Jiang J, Himes JH, Zhang J, Liu G, Huang X, Guo Y, Shi J, Shi S: Determinants of high weight gain and high BMI status in the first three months in urban Chinese infants. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council* 2012, 24(5):633-639.
  81. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo Jr CA, Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR, Field AE, Colditz GA: Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 2001, 285(19):2461-2467.
  82. Jouret B, Ahluwalia N, Cristini C, Dupuy M, Nègre-Pages L, Grandjean H, Tauber M: Factors associated with overweight in preschool-age children in southwestern France. *Am J Clin Nutr* 2007, 85(6):1643-1649.
  83. Padez C, Mourão I, Moreira P, Rosado V: Prevalence and risk factors for overweight and obesity in Portuguese children. *Acta Paediatrica* 2005, 94(11):1550-1557.
  84. Jääskeläinen A, Schwab U, Kolehmainen M, Pirkola J, Järvelin MR, Laitinen J: Associations of meal frequency and breakfast with obesity and metabolic syndrome traits in adolescents of Northern Finland Birth Cohort 1986. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2012.

85. Rampersaud GC, Pereira MA, Girard BL, Adams J, Metz J: Breakfast Habits, Nutritional Status, Body Weight, and Academic Performance in Children and Adolescents. *Journal of the American Dietetic Association* 2005, 105(5):743-760.
86. Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs Jr DR, Ludwig DS: Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *The Lancet* 2005, 365(9453):36-42.
87. Mocanu V: Prevalence of overweight and obesity in urban elementary school children in northeastern romania: its relationship with socioeconomic status and associated dietary and lifestyle factors. *BioMed research international* 2013, 2013:537451.
88. Young LR, Nestle M: The contribution of expanding portion sizes to the US obesity epidemic. *American journal of public health* 2002, 92(2):246-249.
89. Colapinto CK, Fitzgerald A, Taper LJ, Veugelers PJ: Children's preference for large portions: prevalence, determinants, and consequences. *J Am Diet Assoc* 2007, 107(7):1183-1190.
90. Nielsen SJ, Popkin BM: Changes in beverage intake between 1977 and 2001. *American journal of preventive medicine* 2004, 27(3):205-210.
91. Drewnowski A, Rehm CD, Constant F: Water and beverage consumption among children age 4-13y in the United States: analyses of 2005--2010 NHANES data. *Nutrition journal* 2013, 12(1):85.
92. Duffey KJ, Huybrechts I, Mouratidou T, Libuda L, Kersting M, De Vriendt T, Gottrand F, Widhalm K, Dallongeville J, Hallstrom L *et al*: Beverage consumption among European adolescents in the HELENA study. *European journal of clinical nutrition* 2012, 66(2):244-252.
93. Anderson SE, Whitaker RC: Household Routines and Obesity in US Preschool-Aged Children. *Pediatrics* 2010, 125(3):420-428.
94. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després J-P, Hu FB: Sugar-Sweetened Beverages, Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease Risk. *Circulation* 2010, 121(11):1356-1364.
95. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL: Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *The Lancet* 2001, 357(9255):505-508.
96. Wang YC, Bleich SN, Gortmaker SL: Increasing Caloric Contribution From Sugar-Sweetened Beverages and 100% Fruit Juices Among US Children and Adolescents, 1988–2004. *Pediatrics* 2008, 121(6):e1604-e1614.

97. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB: A Trial of Sugar-free or Sugar-Sweetened Beverages and Body Weight in Children. *New England Journal of Medicine* 2012, 367(15):1397-1406.
98. Deboer MD, Scharf RJ, Demmer RT: Sugar-Sweetened Beverages and Weight Gain in 2- to 5-Year-Old Children. *Pediatrics* 2013.
99. Plachta-Danielzik S, Kehden B, Landsberg B, Schaffrath Rosario A, Kurth B-M, Arnold C, Graf C, Hense S, Ahrens W, Müller MJ: Attributable Risks for Childhood Overweight: Evidence for Limited Effectiveness of Prevention. *Pediatrics* 2012, 130(4):e865-e871.
100. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A: Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005, 330(7504):1357.
101. Dennison BA, Erb TA, Jenkins PL: Television Viewing and Television in Bedroom Associated With Overweight Risk Among Low-Income Preschool Children. *Pediatrics* 2002, 109(6):1028-1035.
102. Stettler N, Signer TM, Suter PM: Electronic games and environmental factors associated with childhood obesity in Switzerland. *Obes Res* 2004, 12(6):896-903.
103. Maher C, Olds TS, Eisenmann JC, Dollman J: Screen time is more strongly associated than physical activity with overweight and obesity in 9- to 16-year-old Australians. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2012, 101(11):1170-1174.
104. Jiang F, Zhu S, Yan C, Jin X, Bandla H, Shen X: Sleep and obesity in preschool children. *J Pediatr* 2009, 154(6):814-818.
105. von Kries R, Toschke AM, Wurmser H, Sauerwald T, Koletzko B: Reduced risk for overweight and obesity in 5- and 6-y-old children by duration of sleep--a cross-sectional study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002, 26(5):710-716.
106. Chaput J-P, Tremblay A: Does short sleep duration favor abdominal adiposity in children?, vol. 2; 2007.
107. Pileggi C, Lotito F, Bianco A, Nobile CG, Pavia M: Relationship between Chronic Short Sleep Duration and Childhood Body Mass Index: A School-Based Cross-Sectional Study. *PloS one* 2013, 8(6):e66680.
108. Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome L, McEvoy J, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA: Antipsychotic-Induced Weight Gain and Therapeutic Response: A Differential Association. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002, 22(3):244-251.

109. Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC: Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000, 61(11):863-867.
110. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F: The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia* 2010, 51(2):268-273.
111. Kim JY, Lee HW: Metabolic and Hormonal Disturbances in Women with Epilepsy on Antiepileptic Drug Monotherapy. *Epilepsia* 2007, 48(7):1366-1370.
112. Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS: Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001, 56(2):172-177.
113. Lampl Y, Eshel Y, Rapaport A, Sarova-Pinhas I: Weight gain, increased appetite, and excessive food intake induced by carbamazepine. *Clin Neuropharmacol* 1991, 14(3):251-255.
114. Freedman DS WJ, Maynard LM, Thornton JC, Mei Z, Pierson RN, Dietz WH, Horlick M: Relation of BMI to fat and fat-free mass among children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2005, 29:1-8.
115. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH: Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002, 75(6):978-985.
116. Salud OMDI: Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases: Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation, Geneva, 28 January - 1 February 2002: World Health Organization; 2003.
117. Perrin EM, Flower KB, Ammerman AS: Body mass index charts: useful yet underused. *J Pediatr* 2004, 144(4):455-460.
118. Huang TT, Borowski LA, Liu B, Galuska DA, Ballard-Barbash R, Yanovski SZ, Olster DH, Atienza AA, Smith AW: Pediatricians' and family physicians' weight-related care of children in the U.S. *American journal of preventive medicine* 2011, 41(1):24-32.
119. Krumina Dz KI, Bikis E: Latvijas Bernu Fiziskas Attistibas novertesana (The Assesment of physical development in Latvian Children) Riga; 2007.
120. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH: Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000, 320(7244):1240.

121. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA: Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey, vol. 335; 2007.
122. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J: Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007, 85(9):660-667.
123. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement* 2006, 450:76-85.
124. Kuczmarski RJ, Statistics NCfH, Health N, Survey NE: 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development: Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 2002.
125. Baya Botti A, Perez-Cueto FJ, Vasquez Monllor PA, Kolsteren PW: International BMI-for-age references underestimate thinness and overestimate overweight and obesity in Bolivian adolescents. *Nutricion hospitalaria : organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral* 2010, 25(3):428-436.
126. Twells LK, Newhook LA: Obesity prevalence estimates in a Canadian regional population of preschool children using variant growth references. *BMC Pediatr* 2011, 11:21.
127. Vidal E, Carlin E, Driul D, Tomat M, Tenore A: A comparison study of the prevalence of overweight and obese Italian preschool children using different reference standards. *European journal of pediatrics* 2006, 165(10):696-700.
128. Sardinha LB, Going SB, Teixeira PJ, Lohman TG: Receiver operating characteristic analysis of body mass index, triceps skinfold thickness, and arm girth for obesity screening in children and adolescents. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1999, 70(6):1090-1095.
129. Thompson DL, Thompson WR, Prestridge TJ, Bailey JG, Bean MH, Brown SP, McDaniel JB: Effects of hydration and dehydration on body composition analysis: a comparative study of bioelectric impedance analysis and hydrodensitometry. *J Sports Med Phys Fitness* 1991, 31(4):565-570.
130. Francis KT: Body-composition assessment using underwater weighing techniques. *Physical therapy* 1990, 70(10):657-662; discussion 662-653.
131. Dewit O, Fuller NJ, Fewtrell MS, Elia M, Wells JC: Whole body air displacement plethysmography compared with hydrodensitometry for body composition analysis. *Arch Dis Child* 2000, 82(2):159-164.
132. Bauer J, Thornton J, Heymsfield S, Kelly K, Ramirez A, Gidwani S, Gallagher D: Dual-energy X-ray absorptiometry prediction of adipose tissue depots in children and adolescents. *Pediatric research* 2012, 72(4):420-425.

133. Stanforth PR, Jackson AS, Green JS, Gagnon J, Rankinen T, Despres JP, Bouchard C, Leon AS, Rao DC, Skinner JS *et al*: Generalized abdominal visceral fat prediction models for black and white adults aged 17-65 y: the HERITAGE Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004, 28(7):925-932.
134. Hu HH, Nayak KS, Goran MI: Assessment of abdominal adipose tissue and organ fat content by magnetic resonance imaging. *Obes Rev* 2011, 12(5):e504-515.
135. Latvijas Veselības Aprūpes Statistikas grāmata, 13. edn. Rīga: Slimību Profilakses un Kontroles centrs; 2011.
136. Kilbride E, Hussey J, Boran C, Greally P: Physical activity and cardiovascular disease risk factors in urban school children. *Irish medical journal* 2013, 106(1):6-9.
137. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA: Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. *New England Journal of Medicine* 2007, 357(23):2329-2337.
138. Jensen MK, Chiuve SE, Rimm EB, Dethlefsen C, Tjønneland A, Joensen AM, Overvad K: Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events. *Circulation* 2008, 117(24):3062-3069.
139. Andersen LG, Ångquist L, Eriksson JG, Forsen T, Gamborg M, Osmond C, Baker JL, Sørensen TIA: Birth Weight, Childhood Body Mass Index and Risk of Coronary Heart Disease in Adults: Combined Historical Cohort Studies. *PloS one* 2010, 5(11):e14126.
140. Singh AS, Mulder C, Twisk JW, van Mechelen W, Chinapaw MJ: Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obes Rev* 2008, 9(5):474-488.
141. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W *et al*: Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2011, 365(20):1876-1885.
142. Rizk NM, Yousef M: Association of lipid profile and waist circumference as cardiovascular risk factors for overweight and obesity among school children in Qatar. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 2012, 5:425-432.
143. Williams DE, Cadwell BL, Cheng YJ, Cowie CC, Gregg EW, Geiss LS, Engelgau MM, Narayan KMV, Imperatore G: Prevalence of Impaired Fasting Glucose and Its Relationship With Cardiovascular Disease Risk Factors in US Adolescents, 1999–2000. *Pediatrics* 2005, 116(5):1122-1126.
144. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC: Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 2010, 362(6):485-493.

145. Moller DE, Flier JS: Insulin Resistance — Mechanisms, Syndromes, and Implications. *New England Journal of Medicine* 1991, 325(13):938-948.
146. Kiess W, Marcus C, Wabitsch M: Obesity in childhood and adolescence: Karger; 2004.
147. Raskauskiene D, Clayton RN: Obesity and PCOS. In: *Obesity and Diabetes*. edn.: John Wiley & Sons, Ltd; 2009: 247-271.
148. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P: Clinical presentation and treatment of type 2 diabetes in children. *Pediatric diabetes* 2007, 8 Suppl 9:16-27.
149. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, Springer SC, Thaker VV, Anderson M, Spann SJ *et al*: Management of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2013, 131(2):364-382.
150. Marcovecchio ML, Chiarelli F: Obesity and growth during childhood and puberty. *World review of nutrition and dietetics* 2013, 106:135-141.
151. Terry MB, Ferris JS, Tehranifar P, Wei Y, Flom JD: Birth weight, postnatal growth, and age at menarche. *Am J Epidemiol* 2009, 170(1):72-79.
152. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J *et al*: Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004, 350(23):2362-2374.
153. Lavine JE, Schwimmer JB: Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clinics in Liver Disease* 2004, 8(3):549-558.
154. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P: The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009, 58(11):1538-1544.
155. Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR, Franzese A, Spagnuolo MI, Ficarella R, Pacilio M, Amitrano M, Capuano G, Meli R *et al*: Metabolic, Hormonal, Oxidative, and Inflammatory Factors in Pediatric Obesity-related Liver Disease. *The Journal of pediatrics* 2005, 147(1):62-66.
156. Svensson J, Makin E: Gallstone disease in children. *Seminars in pediatric surgery* 2012, 21(3):255-265.
157. Koebnick C, Smith N, Black MH, Porter AH, Richie BA, Hudson S, Gililland D, Jacobsen SJ, Longstreth GF: Pediatric Obesity and Gallstone Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2012, 55(3):328-333 310.1097/MPG.1090b1013e31824d31256f.

158. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Suys B, Rooman RP, Van Gaal L, De Backer WA, Desager KN: Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Archives of Disease in Childhood* 2007, 92(3):205-208.
159. Harms S, Larson R, Sahmoun AE, Beal JR: Obesity increases the likelihood of total joint replacement surgery among younger adults. *International Orthopaedics (SICO)* 2007, 31(1):23-26.
160. Sanghi D, Srivastava RN, Singh A, Kumari R, Mishra R, Mishra A: The association of anthropometric measures and osteoarthritis knee in non-obese subjects: a cross sectional study. *Clinics* 2011, 66:275-279.
161. Järvenpää J, Kettunen J, Soininvaara T, Miettinen H, Kröger H: Obesity has a negative impact on clinical outcome after total knee arthroplasty. *Scand J Surg* 2012, 101(3):198-203.
162. Chan G, Chen CT: Musculoskeletal effects of obesity. *Current Opinion in Pediatrics* 2009, 21(1):65-70 10.1097/MOP.1090b1013e328320a328914.
163. Kessler J, Koebnick C, Smith N, Adams A: Childhood obesity is associated with increased risk of most lower extremity fractures. *Clinical orthopaedics and related research* 2013, 471(4):1199-1207.
164. Lee RJ, Hsu NN, Lenz CM, Leet AI: Does obesity affect fracture healing in children? *Clinical orthopaedics and related research* 2013, 471(4):1208-1213.
165. Brara SM, Koebnick C, Porter AH, Langer-Gould A: Pediatric idiopathic intracranial hypertension and extreme childhood obesity. *J Pediatr* 2012, 161(4):602-607.
166. Dietz WH: Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998, 101(3 Pt 2):518-525.
167. Strauss RS: Childhood Obesity and Self-Esteem. *Pediatrics* 2000, 105(1):e15.
168. Sanchez-Villegas A, Field AE, O'Reilly EJ, Fava M, Gortmaker S, Kawachi I, Ascherio A: Perceived and actual obesity in childhood and adolescence and risk of adult depression. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2012.
169. Juodka B, Spiess E, Angiolillo A, Joswig G, Rothbarth K, Werner D: High salt- and SDS-stable DNA binding protein complexes with ATPase and protein kinase activity retained in chromatin-depleted nuclei, vol. 23; 1995.
170. Oldroyd J, Renzaho A, Skouteris H: Low and high birth weight as risk factors for obesity among 4 to 5-year-old Australian children: does gender matter? *European journal of pediatrics* 2011, 170(7):899-906.



171. Schellong K, Schulz S, Harder T, Plagemann A: Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PloS one* 2012, 7(10):e47776.
172. Vafa M, Moslehi N, Afshari S, Hossini A, Eshraghian M: Relationship between breastfeeding and obesity in childhood. *Journal of health, population, and nutrition* 2012, 30(3):303-310.
173. Mendez MA, Torrent M, Ferrer C, Ribas-Fito N, Sunyer J: Maternal smoking very early in pregnancy is related to child overweight at age 5-7 y. *Am J Clin Nutr* 2008, 87(6):1906-1913.
174. Albuquerque D, Nobrega C, Samouda H, Manco L: Assessment of obesity and abdominal obesity among Portuguese children. *Acta medica portuguesa* 2012, 25(3):169-173.
175. Mushtaq MU, Gull S, Mushtaq K, Abdullah HM, Khurshid U, Shahid U, Shad MA, Akram J: Height, weight and BMI percentiles and nutritional status relative to the international growth references among Pakistani school-aged children. *BMC Pediatrics* 2012, 12(1):31.
176. Fetuga MB, Ogunlesi TA, Adekanmbi AF, Alabi AD: Growth pattern of schoolchildren in Sagamu, Nigeria using the CDC standards and 2007 WHO standards. *Indian pediatrics* 2011, 48(7):523-528.
177. Cerrillo I, Fernandez-Pachon MS, Ortega Mde L, Valero E, Martin FM, Jauregui-Lobera I, Berna G: Two methods to determine the prevalence of overweight and obesity in 8-9 year-old-children in Seville, Spain. *Nutricion hospitalaria : organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral* 2012, 27(2):463-468.
178. Duncan JS, Duncan EK, Schofield G: Accuracy of body mass index (BMI) thresholds for predicting excess body fat in girls from five ethnicities. *Asia Pac J Clin Nutr* 2009, 18(3):404-411.
179. Ellis KJ AS, Wong WW: Body composition of a young, multiethnic female populatio. *Am J Clin Nutr* 1997.
180. Ellis KJ: Body composition of a young, multiethnic, male population. *Am J Clin Nutr* 1997, 66(6):1323-1331.
181. Council NR: America Becoming: Racial Trends and Their Consequences, Volume II: The National Academies Press; 2001.
182. Nguyen XM, Lane J, Smith BR, Nguyen NT: Changes in inflammatory biomarkers across weight classes in a representative US population: a link between obesity and inflammation. *J Gastrointest Surg* 2009, 13(7):1205-1212.

183. Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, Zauli G: Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators of inflammation* 2013, 2013:434010.
184. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA: Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *Journal of leukocyte biology* 2004, 75(2):163-189.
185. Utsal L, Tillmann V, Zilmer M, Maestu J, Purge P, Jurimae J, Saar M, Latt E, Maasalu K, Jurimae T: Elevated serum IL-6, IL-8, MCP-1, CRP, and IFN-gamma levels in 10- to 11-year-old boys with increased BMI. *Hormone research in paediatrics* 2012, 78(1):31-39.
186. Calcaterra V, De Amici M, Klersy C, Torre C, Brizzi V, Scaglia F, Albanesi M, Albertini R, Allais B, Larizza D: Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 2009, 80(2):117-123.
187. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G: Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2001, 280(5):E745-751.
188. Illan-Gomez F, Gonzalvez-Ortega M, Orea-Soler I, Alcaraz-Tafalla MS, Aragon-Alonso A, Pascual-Diaz M, Perez-Paredes M, Lozano-Almela ML: Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obesity surgery* 2012, 22(6):950-955.
189. Yeste D, Vendrell J, Tomasini R, Broch M, Gussinye M, Megia A, Carrascosa A: Interleukin-6 in obese children and adolescents with and without glucose intolerance. *Diabetes care* 2007, 30(7):1892-1894.
190. Gallistl S, Sudi KM, Aigner R, Borkenstein M: Changes in serum interleukin-6 concentrations in obese children and adolescents during a weight reduction program. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001, 25(11):1640-1643.
191. Shin JY, Kim SY, Jeung MJ, Eun SH, Woo CW, Yoon SY, Lee KH: Serum adiponectin, C-reactive protein and TNF-alpha levels in obese Korean children. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2008, 21(1):23-29.
192. Dixon D, Goldberg R, Schneiderman N, Delamater A: Gender differences in TNF-alpha levels among obese vs nonobese Latino children. *European journal of clinical nutrition* 2004, 58(4):696-699.
193. Tam CS, Garnett SP, Cowell CT, Heilbronn LK, Lee JW, Wong M, Baur LA: IL-6, IL-8 and IL-10 levels in healthy weight and overweight children. *Hormone research in paediatrics* 2010, 73(2):128-134.
194. Forsythe LK, Wallace JM, Livingstone MB: Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutrition research reviews* 2008, 21(2):117-133.

195. Venner AA, Lyon ME, Doyle-Baker PK: Leptin: a potential biomarker for childhood obesity? *Clinical biochemistry* 2006, 39(11):1047-1056.
196. Arrigo T, Gitto E, Ferrau V, Munafo C, Alibrandi A, Marseglia GL, Salpietro A, Miraglia Del Giudice M, Leonardi S, Ciprandi G *et al*: Effect of weight reduction on leptin, total ghrelin and obestatin concentrations in prepubertal children. *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 2012, 26(1 Suppl):S95-103.
197. Dubey S, Kabra M, Bajpai A, Pandey RM, Hasan M, Gautam RK, Menon PS: Serum leptin levels in obese Indian children relation to clinical and biochemical parameters. *Indian pediatrics* 2007, 44(4):257-262.
198. Vogel CI, Greene B, Scherag A, Muller TD, Friedel S, Grallert H, Heid IM, Illig T, Wichmann HE, Schafer H *et al*: Non-replication of an association of CTNBL1 polymorphisms and obesity in a population of Central European ancestry. *BMC Med Genet* 2009, 10:14.
199. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, Friedel S, Bronner G, Muller TD, Grallert H, Illig T, Wichmann HE, Rief W *et al*: Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PloS one* 2007, 2(12):e1361.
200. Sakamoto K, Sato Y, Shinka T, Sei M, Nomura I, Umeno M, Ewis AA, Nakahori Y: Proteasome subunits mRNA expressions correlate with male BMI: implications for a role in obesity. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2009, 17(5):1044-1049.
201. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, Wilson PW, O'Donnell CJ: Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004, 291(18):2204-2211.
202. Alsmadi O, Muiya P, Khalak H, Al-Saud H, Meyer BF, Al-Mohanna F, Alshahid M, Dzimiri N: Haplotypes encompassing the KIAA0391 and PSMA6 gene cluster confer a genetic link for myocardial infarction and coronary artery disease. *Ann Hum Genet* 2009, 73(Pt 5):475-483.
203. Grundy: Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89(6):2595-2600.

## Publikācijas un prezentācijas

Pilna teksta publikācijas

Limeza S., Daugule I., Rumba-Rozenfelde I. „Aptaukošanās izplatība un riska faktori bērniem Latvijā, populācijas pētījums.” *Latvijas Universitātes raksti, 788. sējums, Medicīna, LU 2011, 87.-98.lpp*

Kupca S., Sipols J. A., Daugule I., Rumba-Rozenfelde I. „Comparision of different internationally accepted reference standarts to mesure childhood adiposity rates in Latvia” *Proceedings of the Latvian Academy of Siences, Section B, Vol. 67 (2013), No.6 (687), 14- 19.lpp*

Kupca S., Sjakste T., Paramonova N., Sugoka O., Rinkuza I., Trapina I., Daugule I., Sipols A. J., Rumba-Rozenfelde I. "Association of obesity with proteasomal gene polymorphisms in school-age children" *Journal of obesity*, Volume 2013 (2013), Article ID 638154, 9pages; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/638154>

Kupca S., Jurka A., Marksa I., Rinkuza I., Sipols J.A., Rumba -Rozenfelde I. "Childhood obesity is associated with elevated cytokine levels" (Iesniegts publicēšanai žurnālā *Cytokine*)

Ziņojumi par pētījuma tēmu, tēžu prezentēšana un publicēšana  
Starptautiskās zinātniskās konferencēs

S. Limeza, I.Rumba-Rozenfelde, I.Daugule "Increased BMI and associated risk factors among children in Latvia" *Proceedings of 1st Baltic Paediatric Congress*”, Poster presentation, Viļņa, Lietuva, 2011year, Abstract book, p99

S. Limeza, I. Rumba-Rozenfelde, I. Daugule „Increased BMI in association with breast feeding and birth weight among primary school children in Latvia” „Hormone research in paediatrics. Abstracts. 50th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology” Glāzgora, Apvienotā Karaliste, 2011 year, Abstract book, p 189-190

S. Limeza, I. Rumba-Rozenfelde, I. Rinkuza, O. Sugoka, N Paramonova, I. Trapina; T. Sjakste "The heterozygosity at the PSMA3 c.543+138 locus is associated with obesity in children in Latvian population" Poster presentation „Hormone research in paediatrics. Abstracts. 50th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinolog” Glasgow, United Kingdom, 2011 year, p.182

S. Limeza, I. Rumba-Rozenfelde, N Paramonova, I. Trapina; O. Sugoka, I. Rinkuza, T. Sjakste „PSMA6 and PSMA3 gene association with childhood obesity in Latvian population.” Poster presentation, „Obesity facts. The European Journal of Obesity. 19th European Congress on Obesity” Lyon, France, 2012. year, p176.

T.Sjakste, N. Paramonova, R. Lunins, S. Limeza, O. Sugoka, I. Trapina, I. Rumba-Rozenfelde „Variability of the 14q proteasomal genes in population and in the associations with complex diseases”, „V International Meeting. Early events in Human Pathologies” Programme&Abstracts, Listvyanka, Baikal, Russia, 2012. year, p 33

S. Kupca, A. Jurka, P. Tretjakovs, I. Rinkuza, J.A. Sipols, I. Rumba-Rozenfelde „Childhood obesity associations with IL-10 and IL-1 $\beta$  serum levels”, 2nd Baltic Paediatric Congress. Abstract book, Estonia, 2013, p.76.

#### Latvijas zinātniskās konferencēs

S. Līmeža, I.Rumba- Rozenfelde,I.Daugule,"Palielinās ķermeņa svars sākumskolas vecuma bērniem: izplatība un ar to saistītie riska faktori" Mutiskā prezentācija LU 69. Zinātniskās konferences, Medicīnas sekcijas Rīga, 2011. gada 3. februārī, Tēžu apkopojums, 46.lpp.

S. Līmeža, I.Rumba-Rozenfelde, I.Rinkuža, O.Sugoka, N. Paramonova, I. Trapiņa, T.Sjakste "Association between the *PSMA6* and *PSMA3* gene variation and obesity in

children in Latvian population" Postera prezentācija, LU 69. Zinātniskās konferences, Medicīnas sekcijas tēžu apkopojums, Rīga, 2011. gads, 66.lpp.

S.Līmeža, N.Paramonova,T.Sjakste, I. Rumba-Rozenfelde „*PSMA6* un *PSMA3* gēnu polimorfismu saistība ar aptaukošanos bērniem”, mutiska uzstāšanās VPP pārskata seminārā, 29.novembris, 2011. gads, Rīga.

S. Kupča, N. Paramonova, T. Sjakste, I. Rumba-Rozenfelde „Bērnu aptaukošanās ģenētiskie riska faktori” mutiska uzstāšanās VPP pārskata seminārā 2012.gada 20.decembris, Rīga

Kupca S., Sipols J.A., Rumba-Rozenfelde I. „Aptaukošanās bērniem Latvija un ar to saistītie riska faktori” Latvijas Universitātes Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta ikgadējā Pavasara zinātniskais seminārs, Rīga, 2013.gada 29.maijs.

Kupca S., Daugule I., Rumba-Rozenfelde I. „Ķermeņa masas indeksa atšķirības zēniem un metenēm” Latvijas Ārstu kongress, Rīga. 2013gads

<http://www.arstukongress.lv/?&s=1361881321&fu=read&id=20>

Kupca S., Rumba-Rozenfelde I „Aptaukošanās bērniem Latvija un ar to saistītie riska faktori” mutisks referāts BKUS klīniskā konference, Rīga, 2013.gada 8.oktobris.

Kupča S., Rumba – Romezfelde “Bērnu aptaukošanās saistība ar citokīniem” mutiska referāts VPP pārskata seminārā 21.novembris 2013. gads, Rīga.

## **Pielikumi**

1. pielikums

ANKETA

1. Bērna dzimšanas svars \_\_\_\_\_

2. Grūtniecības ilgums

līdz 32 ned

līdz 36 ned

līdz 38 ned

38-40ned - laicīgi

3. Kurš pēc skaita ģimenē ir šis bērns? \_\_\_\_\_

4. Cik bērni kopā ir ģimenē? \_\_\_\_\_

5. Bērna māte grūtniecības laikā smēķēja?

jā

nē

6. Bērna svars viena gada vecumā \_\_\_\_\_

7. Cik ilgi bērns tika barots ar krūti? \_\_\_\_\_

8. Cik ilgi saņēma TIKAI mātes pienu: \_\_\_\_\_

9. Cik vecs bija bērns, kad Jūs sākāt bērnam dot saldumus? \_\_\_\_\_

10. Vai jūsu bērnam ir bijusi alerģija, atopisks dermatīts?

jā

nē

11. Cik ilgu laiku dienā bērns pie TV pavada:

līdz 30min

līdz 1h 1-2h

2-3h

vairāk par 3h

12. Vai bērns dzīvo kopā ar abiem vecākiem?

jā

nē

13. Cik ilgu laiku dienā bērns pie datora pavada:

līdz 30min

līdz 1h 1-2h

2-3h

vairāk par 3h

14. Kurus dzērienus un cik bieži lieto Jūsu bērns? (atzīmējiet ar skaitļiem no 1-5 dzērienus pēc patēriņa biežuma, kur 1 ir visbiežāk lietotais dzēriens un 5 ir reti patērēts dzēriens. Un ja bērns nelieto kādu no piedāvātajiem dzērieniem, tad to atzīmējiet ar X).

Dzēriens	Patēriņa biežums
ūdens	
tēja	
dzirsktošie	





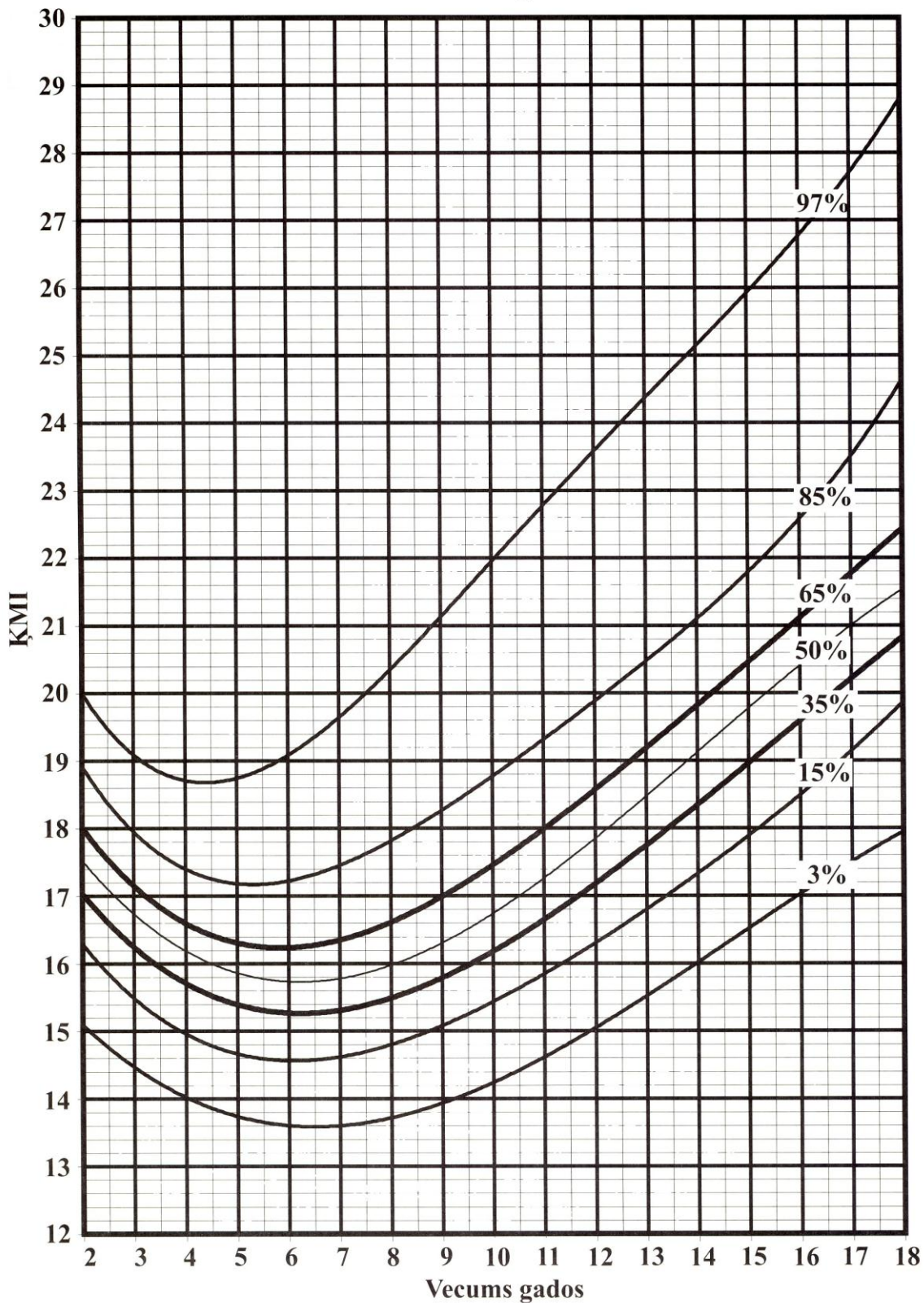
21. Cik bieži Jūsu bērns lieto uzturā zemāk minētos produktus? (atbildes atzīmējiet ar X)

	k atru dienu	3 reizes nedēļā	2 reizes nedēļā	1 reizi nedēļā	2 reizi mēnesī	1 reizi mēnesī
dārzeni						
augļi						
desa un/ vai cīsiņi						
saldēta pārtika (pusfabrikāti)						
"Fast food" (burgeri, hotdogi, kartupeļi frī u.c.)						
kartupeļu čipši						
šokolādes batoniņi						
Smalkmaizītes, bulciņas						

Paldies!

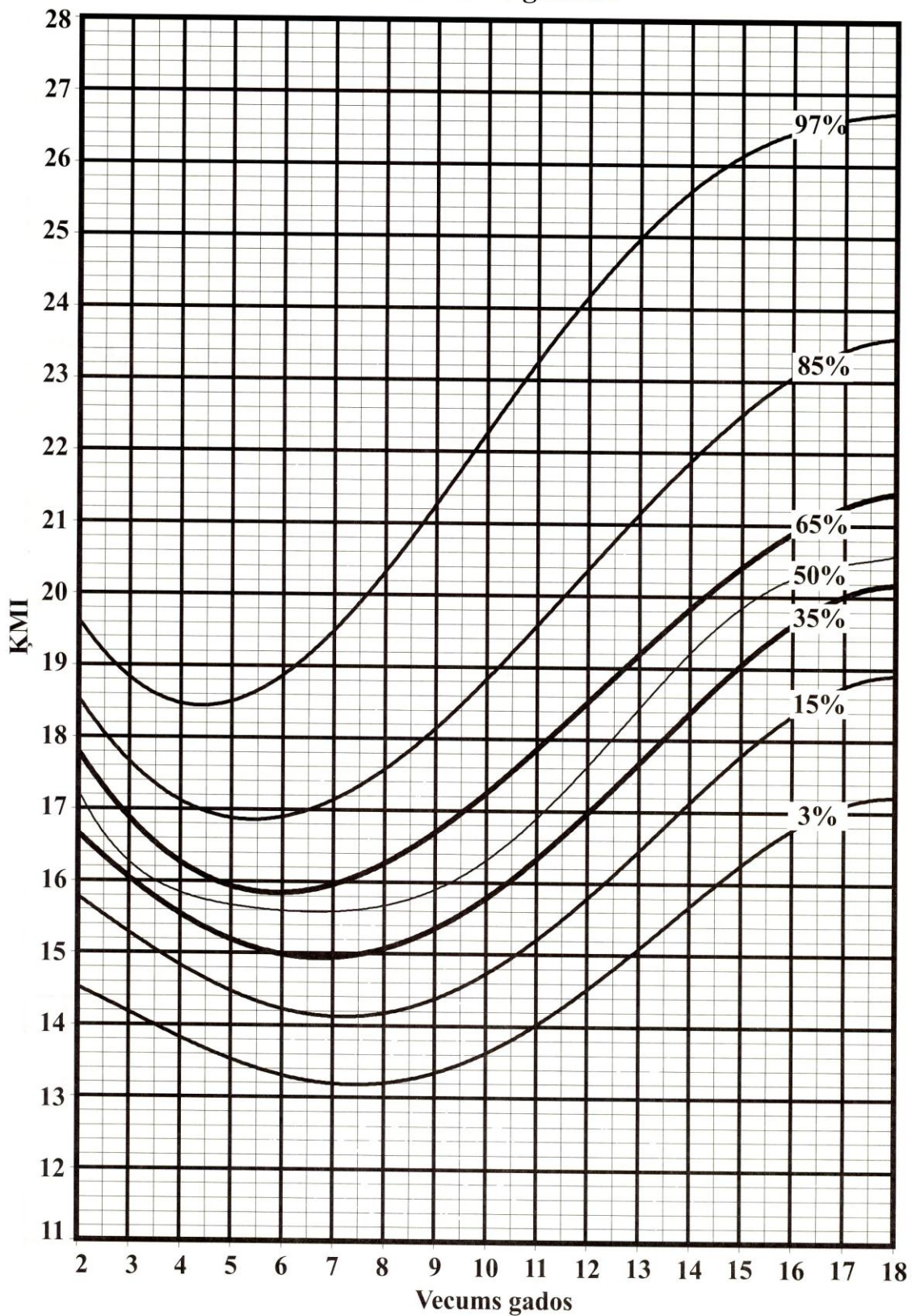
2. pielikums Latvijas bērnu fiziskās attīstības zēnu ĶMI novērtēšana no 2 līdz 18 gadiem [119]

**Zēnu ĶMI procentiļu karte  
no 2 līdz 18 gadiem**



3. pielikums Latvijas bērnu fiziskās attīstības meiteņu  $\text{KMI}$  novērtēšana no 2 līdz 18 gadiem [119]

**Meiteņu  $\text{KMI}$  procentiņu karte  
no 2 līdz 18 gadiem**



4. pielikums IOTF  $\text{BMI}$  barojuma sliekšņi palielināta svara un aptaukošanās izvērtēšanai zēniem un meitenēm vecumā no 2 līdz 18 gadiem. (Cole et al., 2000)

Age (years)	Body mass Index 25 kg/m <sup>2</sup>		Body mass Index 30 kg/m <sup>2</sup>	
	Males	Females	Males	Females
2	18.41	18.02	20.09	19.81
2.5	18.13	17.76	19.80	19.55
3	17.89	17.56	19.57	19.36
3.5	17.69	17.40	19.39	19.23
4	17.55	17.28	19.29	19.15
4.5	17.47	17.19	19.26	19.12
5	17.42	17.15	19.30	19.17
5.5	17.45	17.20	19.47	19.34
6	17.55	17.34	19.78	19.65
6.5	17.71	17.53	20.23	20.08
7	17.92	17.75	20.63	20.51
7.5	18.16	18.03	21.09	21.01
8	18.44	18.35	21.60	21.57
8.5	18.76	18.69	22.17	22.18
9	19.10	19.07	22.77	22.81
9.5	19.46	19.45	23.39	23.46
10	19.84	19.86	24.00	24.11
10.5	20.20	20.29	24.57	24.77
11	20.55	20.74	25.10	25.42
11.5	20.89	21.20	25.58	26.05
12	21.22	21.68	26.02	26.67
12.5	21.56	22.14	26.43	27.24
13	21.91	22.58	26.84	27.76
13.5	22.27	22.98	27.25	28.20
14	22.62	23.34	27.63	28.57
14.5	22.96	23.66	27.98	28.87
15	23.29	23.94	28.30	29.11
15.5	23.60	24.17	28.60	29.29
16	23.90	24.37	28.88	29.43
16.5	24.19	24.54	29.14	29.56
17	24.46	24.70	29.41	29.69
17.5	24.73	24.85	29.70	29.84
18	25	25	30	30



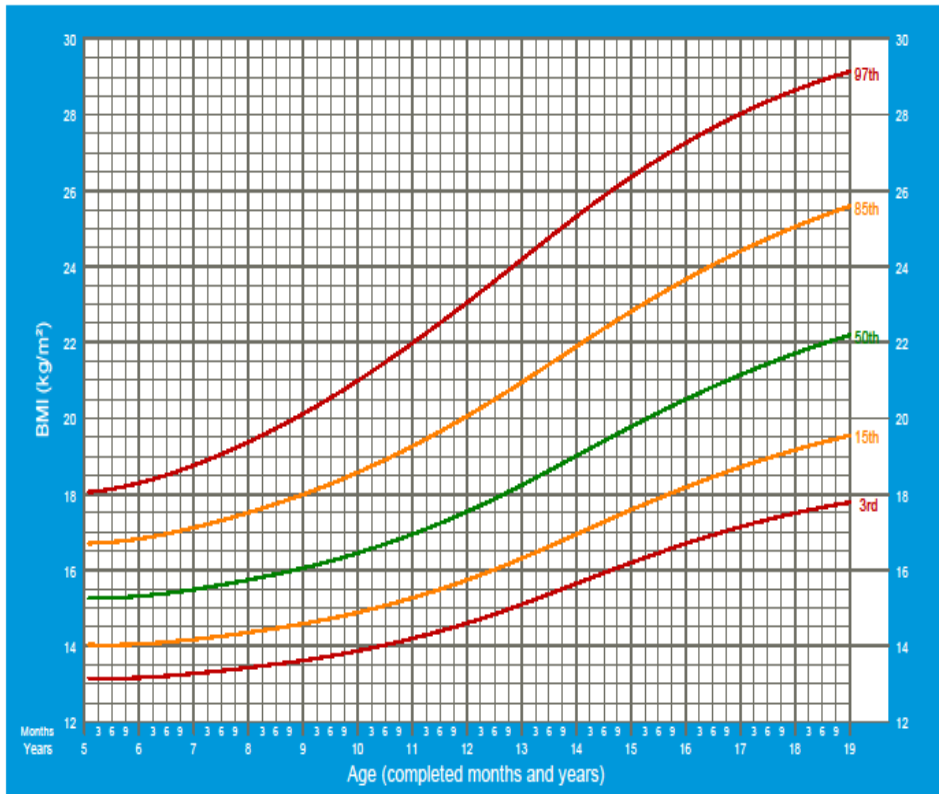




7. pielikums WHO BMI izvērtēšanas skalas zēniem no 5 līdz 19 gadiem [122]

## BMI-for-age BOYS

5 to 19 years (percentiles)



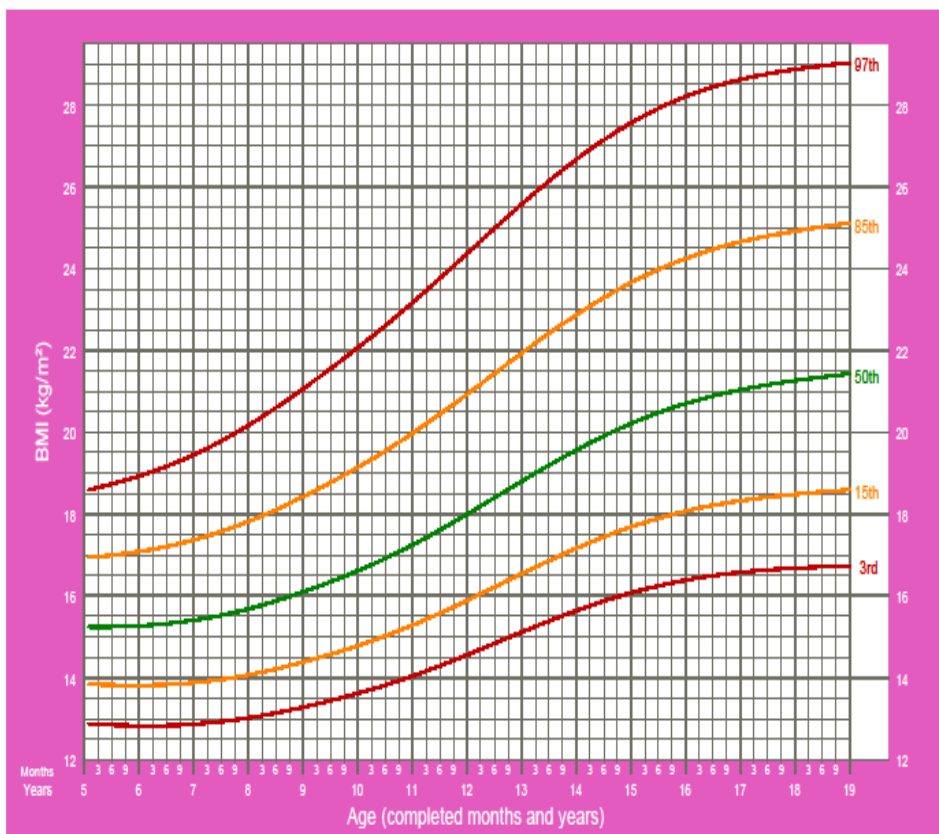
2007 WHO Reference



8. pielikums WHO BMI izvērtēšanas skalas meitenēm no 5 līdz 19 gadiem [122]

## BMI-for-age GIRLS

5 to 19 years (percentiles)



2007 WHO Reference