

Pregledni članek / Review article

DISLIPIDEMIJA PRI DEBELIH OTROCIH

DYSLIPIDAEMIA IN OBESE CHILDREN

E. Jovanovski^{1*}, H. Krek^{1*}, U. Grošelj², P. Kotnik^{2,3}

(1) *Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija*

(2) *Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija*

(3) *Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija*

* *Emanuela Jovanovski in Hema Krek sta enakovredno prispevali k pripravi prispevka.*

IZVLEČEK

Debelost pri otrocih je pomemben dejavnik tveganja srčno-žilnih bolezni in zato pereč javnozdravstveni problem. Dislipidemija v otroštvu je neodvisen dejavnik tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni, pri čemer je pogosto prisotna tudi v kombinaciji z debelostjo. V preglednem prispevku prikazujemo značilnosti dislipidemije pri debelih otrocih, opredeljujemo patofiziološke mehanizme, povezane z razvojem dislipidemije pri debelih otrocih, in orišemo sodobno zdravljenje debelih otrok z dislipidemijo.

Ključne besede: **debelost pri otrocih, dislipidemija, lipoprotein, neodzivnost na inzulin, nealkoholni steatohepatitis, srčno-žilna bolezen.**

ABSTRACT

Childhood obesity is an important public healthcare problem as it represents an important risk factor for the development of cardiovascular diseases. Dyslipidaemia in childhood is an independent risk factor for the development of these complications and is frequently associated with obesity. In this review, the characteristics of dyslipidaemia in childhood obesity are presented, with an emphasis on the pathophysiological mechanisms involved. Contemporary views on the management of dyslipidaemia in obese children are discussed.

Key words: **childhood obesity, dyslipidaemia, lipoprotein, insulin resistance, non-alcoholic steatohepatitis, cardiovascular disease.**

UVOD

Čeprav se je pogostost debelosti pri otrocih v zadnjih letih v razvitih državah (1, 2) nekoliko ustalila, ostaja nesprejemljivo visoka (3). Previsoka pa je tudi pogostost prekomernega kopičenja maščobnega tkiva v trebušni votlini, t. i. visceralna debelost, ki je še posebej povezana s presnovnimi zapleti debelosti (4). Pri teh otrocih opazamo tudi bolj neugoden srčno-žilni laboratorijski profil (5), ob zavedanju, da se proces ateroskleroze začenja že v otroštvu (5), pa tudi večjo ogroženost za srčno-žilne bolezni (SŽB) (6). Ker je znano, da imajo normalno prehranjeni odrasli, ki so bili čezmerno prehranjeni kot otroci, enak srčno-žilni laboratorijski profil kot odrasli, ki v otroštvu niso bili debeli (6), je torej nujno, da debelost pri otrocih intenzivno preprečujemo oz. jo že zgodaj zdravimo.

Dislipidemija je ena glavnih soobolevnosti, povezanih z debelostjo. Opredeljujemo jo s povišano vrednostjo tistih maščob v krvi, ki so povezane z razvojem ateroskleroze, in z nižjo vrednostjo tistih maščob, ki so povezane z manjšo verjetnostjo srčno-žilnih bolezni. Pri mlajših otrocih je glavni dejavnik dislipidemije genetska nagnjenost, z odraščanjem pa na lipidni profil vse bolj vplivajo tudi dejavniki okolja, debelost in zmanjšana občutljivost za hormon inzulin (7). Dislipidemija je ključni dejavnik v razvoju endotelne disfunkcije, ki je pomemben dejavnik nastanka potencialno smrtnih srčno-žilnih zapletov (8). Zaradi pomanjkanja podatkov še ni jasno, ali lahko dislipidemijo pri otrocih prištevamo med glavne dejavnike tveganja za razvoj SŽB (9, 10). Pri otrocih s prediabetesom je sicer lipidni profil opredeljen z bolj gostimi LDL delci (*angl.* small dense LDL cholesterol, sdLDL), ki je pri odraslih povezan s velikim tveganjem SŽB (11, 12), vendar bodo za boljšo opredelitev povezave med dislipidemijo in debelostjo pri otrocih potrebne nadaljnje raziskave.

V preglednem prispevku razpravljamo o patofizioloških mehanizmih, ki vodijo v razvoj dislipide-

mije pri debelih otrocih, in o značilnostih tovrstne dislipidemije. Zaradi velike pogostosti debelosti pri otrocih je pomembno, da znamo opredeliti posameznike, ki jih srčno-žilni zapleti še posebej ogrožajo. Tako bi lahko omejene kadrovske in finančne vire usmerili v zdravljenje tistih otrok in mladostnikov, ki jih srčno-žilni zapleti debelosti ogrožajo v največji meri in tudi pomembno zmanjšujejo kakovost in trajanje njihovega življenja.

ZNAČILNOSTI DISLIPIDEMIJE PRI DEBELIH OTROCIH

Značilnosti dislipidemije pri debelosti so najprej opisali pri odraslih z zgodnjo SŽB (8). Podobne značilnosti opazamo pri kar 40 % najstnikov z indeksom telesne mase (ITM) nad 95. percentilom (13). Dislipidemija tudi pri otrocih neodvisno od ITM napoveduje povečano debelino initime medije karotidne arterije (c-IMT), pospešeno hitrost pulznega vala in druge kazalnike ateroskleroze ter srčno-žilne zaplete v odraslosti (14–16). V primerjavi z debelostjo dislipidemija bistveno bolje opredeljuje posameznike, ki jih še posebej ogrožajo SŽB kasneje v življenju (14).

Značilnosti dislipidemije pri debelih odraslih so prisotne tudi pri debelih otrocih (11, 12). To so povišana raven trigliceridov (TG), znižana raven holesterola visoke gostote (HDL-C) ter visokonormalne do zmerno zvišane ravni holesterola nizke gostote (LDL-C) (17, 18). Pri debelih otrocih je v primerjavi z normalno težkimi vrstniki tveganje povišanih vrednosti celokupnega holesterola, LDL-C in TG večje za kar 2,4- do 7,1-krat (18).

Ob sicer splošno in dolgo znani povezavi med povišano ravni LDL-C in velikim tveganjem SŽB smo postali pozorni tudi na aterogenost različnih oblik LDL-C in aterogenost drugih lipidov in lipoproteinov (20). Majhna, gosta oblika sdLDL-C je namreč še posebej aterogena: delci lažje vstopajo v žilno steno, so bolj podvrženi oksidativnim procesom in

Tabela 1. Sprejemljive, mejne in visoke/nizke plazemske vrednosti lipidov za otroke in najstnike (mg/dl in mmol/l). Prirejeno po (16).

Table 1. Acceptable, borderline and high/low plasma lipid concentrations (mg/dL and mmol/L) for children and adolescents. Adapted according to (16).

Kategorija	Sprejemljivo		Mejno		Visoko/Nizko	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
TC	<170	<4,4	170–199	4,4–5,1	>200	>5,2
LDL-C	<110	<2,8	110–129	2,8–3,3	>130	>3,4
TG						
0–9 let	<75	<0,8	75–99	0,8–1,1	>100	>1,1
10–19 let	<90	<1,0	90–129	1,0–1,5	>130	>1,5
HDL-C	>45	>1,2	40–45	1,0–1,2	<40	<1,0

Visoke in mejno visoke mejne vrednosti ustrezajo 95. oz. 97. percentilu. Nizke mejne vrednosti za HDL-C ustrezajo 10. percentilu.

The cut-off points for high and borderline high represent approximately the 95th and 75th percentiles, respectively. Low cut-off points for HDL-C represent approximately the 10th percentile.

dlje časa ostajajo v krvnem obtoku (21). Izsledki številnih prospektivnih raziskav potrjujejo, da so delci sdLDL napovedni dejavnik SŽB in pomemben dejavnik tveganja za razvoj ateroskleroze (14, 22–24). Čeprav je povišana koncentracija sdLDL-C pri otrocih manj pogosta kot pri odraslih, pa je pogostost večja pri otrocih s povečano neodzivnostjo na inzulin (25).

Pri debelih otrocih s povišanimi vrednostmi TG in znižanimi vrednostmi HDL-C sta večji tudi debelina c-ITM in togost karotidne arterije (26). Čeprav je vloga hipertrigliceridemije pri razvoju SŽB še vedno vprašljiva, pa so povišano raven TG v serumu nedavno opredelili kot neodvisen dejavnik tveganja SŽB (26). Možno je, da povišana raven TG sama po sebi ni aterogena, ampak je le kazalnik povišanih in s TG bogatih ostankov lipoproteinov, ter da so v razvoj ateroskleroze vključeni slednji (20).

Neodvisen dejavnik tveganja za razvoj SŽB je tudi znižana raven HDL-C (27), poleg vrednosti HDL-C pa so pred kratkim kot domnevno celo boljše napovedna dejavnika SŽB predlagali velikost HDL-C in sestavo. V povezavi z debelostjo so namreč pri

vrednostih HDL-C opažali tudi nepravilnosti, npr. razlike v kemijski sestavi in razporeditvi subpopulacij HDL-C (28). Značilnosti omenjene nepravilnosti sta večji delež velikih subpopulacij (HDL2b in HDL2a) in manjši delež majhnih subpopulacij (HDL3b in HDL3c), ki se odražata v manjši povprečni velikosti HDL-C. Druga nepravilnost je spremenjena sestava HDL-C z zmanjšanim deležem holesterolnih estrov, prostega holesterola in fosfolipidov, ki je vzrok zmanjšane zmogljivosti delcev HDL za obraten prenos holesterola in posledično tudi manj učinkovit antiaterogeni vpliv HDL-C pri debelih otrocih (27).

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI, POVEZANI Z DISLIPIDEMIJO IN DEBELOSTJO

Patofiziološki mehanizmi, povezani z debelostjo in dislipidemijo, so kompleksni. Ključna sta disfunkcija maščobnega tkiva in neodzivnost na inzulin (29), kot pomemben mehanizem pa so prepoznali tudi postprandialno hipertrigliceridemijo (30).

Čezmerno kopičenje in nenormalna razporeditev maščobnega tkiva ter dislipidemija pri otrocih

Ena glavnih značilnosti, povezanih z dislipidemijo pri otrocih (31), je kopičenje maščobnega tkiva na nenormalnih mestih.

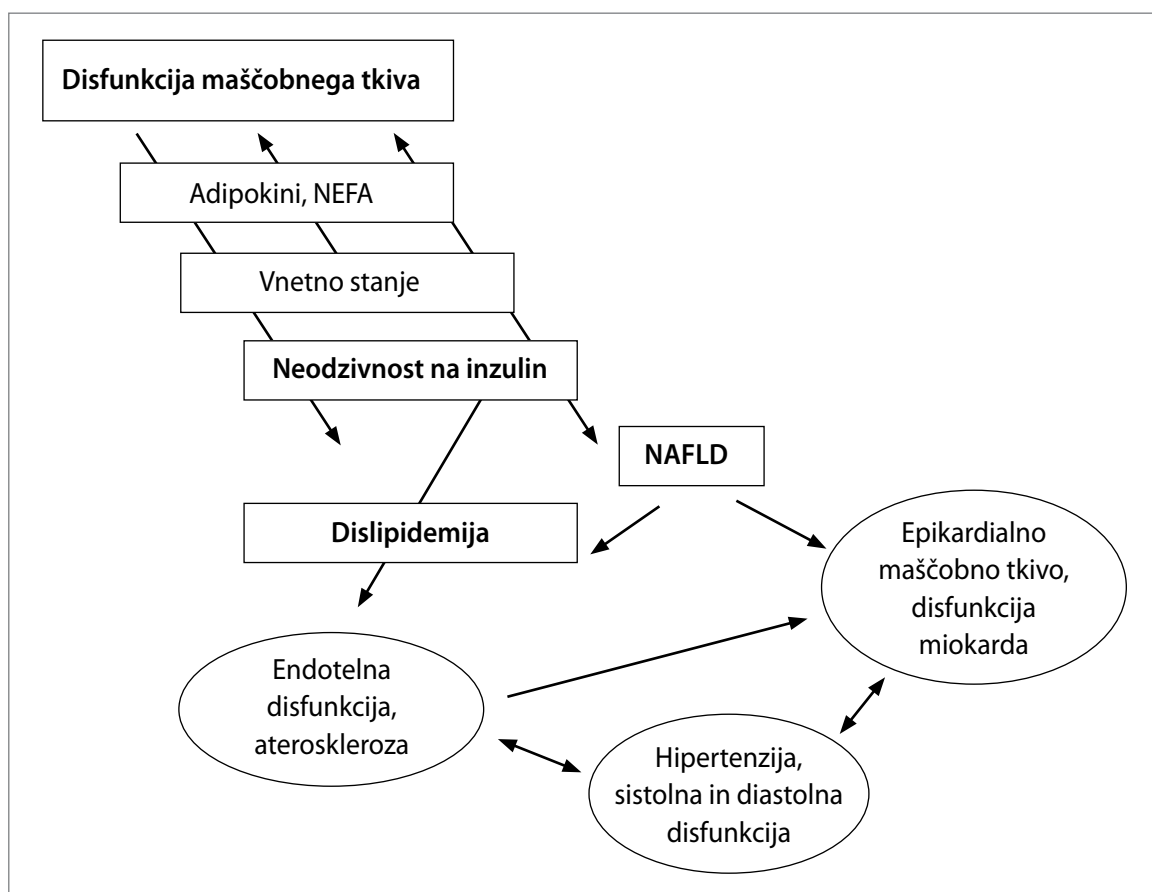
Tako med vodilne vzroke kroničnih bolezni jeter v otroštvu uvrščamo nealkoholno zamaščenost jeter (*angl.* nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) (32). Prizadetost jeter zaradi kopičenja maščob vključuje raznolika stanja – od preproste zamaščenosti jeter do steatohepatitisa in fibroze. NAFLD sicer prištevamo med neodvisne dejavnike tveganja za razvoj SŽB. V raziskavi, v katero je bilo vključenih 118 otrok z NAFLD (dokazano z biopsijo), so ugotovili, da imajo ti otroci bolj aterogen lipidni profil in da je s poškodbo jeter najbolj povezano razmerje med TG in HDL-C (32). Izsledki številnih raziskav nakazujejo, da je neodzivnost na inzulin vodilni mehanizem kopičenja maščobe v jetrih (33, 34) ter posledičnega stalnega blagega vnetja (35). Spremenjeni hepatociti namreč začnejo izločati številne citokine, med katerimi prevladujeta TNF α in IL-6, ki sta dokazano povezana z večjim tveganjem ateroskleroze, s spremembo srčne geometrije in z vplivom na normalno organizacijo srčnomišičnih vlaken (36, 37). V raziskavi, ki so jo opravili Pacifico in sodelavci (34), so pri otrocih z NAFLD prepoznali ultrazvočne značilnosti disfunkcije levega ventrikla, ki je dokazano neodvisna od ostalih presnovnih nepravilnosti (38).

Količina epikardialnega maščobnega tkiva (EMT) je tesno povezana s tveganjem SŽB pri otrocih in odraslih (39). EMT ima namreč enak embriološki izvor kot visceralno maščobno tkivo (VMT), zato zaradi svoje parakrine aktivnosti ter bližine miokarda in koronarnih arterij verjetno vpliva tudi nanje (40, 41). Abaci s sodelavci (42) je izvedel raziskavo na vzorcu 76 debelih in normalno prehranjenih predpubertetnih otrok ter kot mejno vrednost, ki pomeni večjo ogroženost za SŽZ, določil 4,1 mm

ultrazvočno izmerjenega EMT. Ugotovil je tudi, da EMT dobro korelira z ITM in c-IMT, ne pa z neodzivnostjo na inzulin (42). Nasprotno pa izsledki raziskave, v kateri so za oceno EMT volumna pri debelih predpubertetnih otrocih in mladostnikih, ki so s puberteto šele začeli (Tanner I-II), prvi uporabili magnetnoresonančno preiskavo (MRI), kažejo, da je neodzivnost na inzulin tem večja, čim večji je volumen EMT (43). Avtorji kot način prepoznavanja debelih otrok s povečanim tveganjem SŽB predlagajo presejanje EMT (43). V nedavni raziskavi na vzorcu izključno predpubertetnih otrok so ugotovili, da je vrednost EMT pozitivno povezana z ITM samo pri otrocih s prekomerno telesno težo in pri debelih otrocih (44). Posebej pri otrocih z obsegom pasu (OP) nad 90. percentilom in pozitivno družinsko anamnezo metabolnega sindroma so ugotovili močno pozitivno povezanost med vrednostmi EMT, ITM, TG in ravnijo inzulina ter negativno povezanost z vrednostjo HDL-C (44). Kljub močni povezanosti z ITM niso dokazali, da bi bila količina EMT napovedni dejavnik subklinične ateroskleroze ali pomenila večje srčno-žilno tveganje v skupini odraslih srednjih let, ki so jih spremljali in obravnavali od otroštva naprej (45).

Neodzivnost na inzulin in dislipidemija pri otrocih

Neodzivnost na inzulin ali inzulinska rezistenca je eden najpomembnejših dejavnikov, ki vplivajo na razvoj kombinirane dislipidemije, povezane z debelostjo (46, 47). Pri debelosti, posebej visceralni, je neodzivnost na inzulin opredeljena na ravni maščobnega tkiva (48). Pri debelih ljudeh je koncentracija nenasičenih maščobnih kislin (NEMK) zaradi večje mase maščobnega tkiva in inzulinske rezistence povišana (49, 50). Stanje se razvije kot posledica povečanega sproščanja NEMK iz maščobnega tkiva zaradi zmanjšane preko inzulina posredovane supresije hormonsko občutljive lipaze (51). Ob tem je zaradi zmanjšane aktivnosti lipoproteinske lipaze (LPL) zmanjšano tudi odstranjevanje s TG bogatih lipoproteinov iz obtoka (52). Poveča-



Slika 1. Mehanizmi, ki povezujejo čezmerno in nenormalno kopičenje maščobnega tkiva, njegovo delovanje in srčno-žilne zaplete. Čezmerno kopičenje maščevja vodi v motnje v njegovem delovanju. Z vidika presnovnih zapletov debelosti je ob čezmernem kopičenju maščevja pomembno tudi, ali se večji delež kopiči v trebušni votlini ali v organih, kot so jetra, skeletne mišice in epikard. Motnje v delovanju se kažejo z motenim profilom citokinov maščevja, t. i. adipokinov. Spremenjen profil adipokinov je povezan s provnetnim stanjem v telesu, ki vodi v zmanjšano občutljivost telesa za inzulin. Glavna mehanizma, ki vodita v proaterogeni profil maščob, sta neodzivnost na inzulin (inzulinska rezistenca) in nealkoholna zamaščenost jeter. Dislipidemija in tudi neodzivnost na inzulin sta vzrok motenj v delovanju endotela žil in aterosklerotičnih sprememb. Disfunkcija endotela, aterosklerotične spremembe endotela in disfunkcija srčne mišice nato vodijo v razvoj povišanega krvnega tlaka in disfunkcijo srca, ki sta pomembna srčno-žilna zapleta debelosti.

Legenda: NEMK – nenasičene maščobne kisline; NAFLD – nealkoholna zamaščenost jeter.

Figure 1. Mechanisms linking excessive and abnormal adipose tissue accumulation, its function and cardiovascular complications. The consequence of excessive fat accumulation is a disruption of its function. In terms of metabolic complications of obesity, it is also important whether excessive fat mostly accumulates in the abdominal cavity or in organs such as the liver; skeletal muscle or the epicardium. A malfunction presents itself as a disrupted profile of the fatty cytokines, which are called adipokines. The modified adipokine profile is associated with a pro-inflammatory state, which results in a decreased sensitivity of the body to insulin. Insulin resistance and non-alcohol fatty liver disease are the two main mechanisms leading to the pro-atherogenic lipid profile. Dyslipidaemia, as well as insulin resistance, are involved in the development of endothelial dysfunction and atherosclerotic changes. Endothelial dysfunction, endothelial atherosclerotic changes and cardiac dysfunction lead to the development of elevated blood pressure and heart dysfunction, which are two important cardiovascular complications of obesity.

Abbreviations: NEFA - nonesterified fatty acids, NAFLD - non-alcohol fatty liver disease.

na raven cirkulirajočih NEMK vodi do neodzivnosti na inzulin tudi v drugih tkivih (53). Zaradi povečanega pritoka NEMK v jetra se povečata nastajanje TG v jetrih in izločanje lipoproteinov z zelo nizko gostoto (VLDL-C). Vlogo inzulinske rezistence v razvoju dislipidemije, povezane z debelostjo, potrjujejo tudi v številnih raziskavah, v katerih navajajo močno povezavo med neodzivnostjo na inzulin in razmerjem TG/HDL-C (54).

Nasprotno in presenetljivo pa v nedavnih objavah poročajo, da je izločanje NEMK pri debelih pravzaprav zavrto in da neodzivnost na inzulin pri debelih osebah ni nujno povezana s povišano koncentracijo NEMK (48). Neodzivnost na inzulin pri debelih posameznikih lahko torej pojasnimo tudi z ektopičnim kopičenjem maščobe (55) ali adipokini in vnetnimi posredniki, ki se sproščajo iz disfunkcionalnih maščobnih celic (48). Odvečna maščobna, ki se odlaga v nemaščobnem tkivu, naj bi pravzaprav nastala zaradi motenj skladiščenja zaužitih maščob v maščobnem tkivu in ne zaradi prekomernega sproščanja NEMK iz maščobnega tkiva (29, 56).

Postprandialna hipertrigliceridemija

Postprandialno hipertrigliceridemijo povezujemo z aterosklerozo in žilno disfunkcijo, ki sta prisotni pri debelosti in njenih zapletih (52) ter sta posledica zmanjšane očistka hilomikronov, VLDL-C in njihovih ostankov, t. i. s trigliceridi bogatih lipoproteinov (TGBLp) (57, 58). Zaostanek v očistku TGBLp, ki ga opažamo pri debelih preiskovancih (59), lahko delno pojasnimo z nižjo aktivnostjo LPL na enoto maščobne mase v kombinaciji z odsotnostjo postprandialnega povečanja aktivnosti LP pri debelih (56). Postprandialna hipertrigliceridemija je povezana z bolj aterogenim lipoproteinskim profilom, ki ga sestavljajo povišane vrednosti sdLDL-C, znižane vrednosti HDL-C in hipertrigliceridemija (57). Postprandialna hipertrigliceridemija neposredno pospešuje nastanek prostih radikalov in endotelno disfunkcijo s posledičnim razvojem ateroskleroze (57).

Hipertrigliceridemija sproži nastanek sdLDL-C (60). Razpoložljivost velikih VLDL-C, bogatih s TG, namreč poveča aktivnost prenašalnega proteina za holesterolne ester (CEPT), kar vodi do pospešenega prenosa triacilglicerola (TAG) na LDL-C in posledično zmanjšanje deleža holesterolnih estrov v LDL-C. Povečana vsebnost TG v LDL-C spodbudi hidrolizo s hepatsko lipazo in nastanek sdLDL-C. Pri tem je pomembno, da je povišana raven sdLDL-C pri debelih povezana s povišano ravni TG in ni odvisna od celokupne maščobne mase. To pomeni, da raven sdLDL-C ni odvisna od stopnje debelosti (57, 60).

Zakasnen očistek TGBLp prav tako omogoča večjo možnost za prenos lipidov iz HDL-C, kar vodi do zmanjšanja vrednosti HDL-C (59). Zaradi povečanega števila TGBLp in neodzivnosti na inzulin se poveča aktivnost CEPT, ki osiromaši HDL-C njegovih holesterolnih estrov v zameno za TG iz lipoproteinov, ki vsebujejo apolipoprotein B (61). Ob tem poteka tudi lipoliza z jetrno lipazo, ki ima afiniteto do HDL-C, bogatih s TG, ki privede do nastanka manjših HDL-C. To vodi do nižje ravni HDL-C in zmanjšanja delcev HDL-C v obtoku ter posledično motnjo povratnega transporta holesterola (57, 59).

OBRAVNANA DISLIPIDEMIJE PRI DEBELIH OTROCIH

Vsem otrokom moramo čim prej privzgojiti zdrave življenjske navade, kot so redna telesna dejavnost, omejeno preživljanje časa v sedečem položaju in zdrava prehrana. Dislipidemija povečuje tveganje za razvoj ateroskleroze že zgodaj v otroštvu, zato je nujno, da otroke z dednimi dislipidemijami kot tudi otroke z dislipidemijami zaradi delovanja dejavnikov nezdravega življenjskega sloga (npr. debelost) čim prej odkrijemo in jih tudi obravnavamo. Otroke s hipertrigliceridemijo, ki je pri mlajših od 10 let opredeljena z vrednostjo TG > 1,1 mmol/l, pri otrocih v starosti 11–19 let pa z vrednostmi TG > 1,5 mmol/l, naj bi najprej zdravili z nefarmakološki-

mi ukrepi, tj. s spremembo življenjskega sloga, ki vključuje dieto z majhno vsebnostjo nasičenih maščob, zmanjšan vnos preprostih ogljikovih hidratov in znižanje telesne teže. Pri posameznikih z izrazito povišanimi vrednostmi TG priporočamo uživanje maščobnih kislin omega-3. Zdravljenje z zdravili je ustrezen način zdravljenja manjšine otrok, pri katerih prej navedeni ukrepi niso dovolj. Zdravila izbire so derivati fibrične kisline (gemfibrozil in fenofibrat), ki povečajo raven HDL-C in znižajo raven TG. Uporabljamo jih pri otrocih, pri katerih ugotovljamo visoko raven TG, saj je povezana s tveganjem za razvoj pankreatitisa (62, 63).

ZAKLJUČEK

Otroška debelost in dislipidemija, posamezno ali v kombinaciji, sta pomembna dejavnika tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni. Čeprav so značilnosti dislipidemije pri debelih otrocih dobro opredeljene, zelo verjetno obstajajo tudi še neopredeljene značilnosti, s katerimi bi lahko tveganje srčno-žilnih bolezni bolje in dodatno pojasnili. Prekomerno kopičenje in nenormalna prerazporeditev maščevja, posebej v jetrih, ter zmanjšana občutljivost za inzulin sta glavna patofiziološka mehanizma, vključena tako v razvoj dislipidemije pri debelih otrocih kot tudi v razvoj srčno-žilnih bolezni. Promocija zdravega življenjskega sloga, ki vključuje zdravo prehrano, redno telesno dejavnost in zmanjšano preživljanje časa v sedečem položaju, je temelj obravnave dislipidemije pri debelih otrocih. Zdravila so namenjena le otrokom z dokazano primarno dislipidemijo, njihovo predpisovanje pa je omejeno na specializirane centre.

LITERATURA

1. Sedej K, Lusa L, Battelino T, Kotnik P. Stabilization of Overweight and Obesity in Slovenian Adolescents and Increased Risk in Those Entering Non-Grammar Secondary Schools. *Obes Facts* 2016; 9 (4): 241–50.
2. Olds T, Maher C, Zumin S, Peneau S, Lioret S, Castetbon K et al. Evidence that the prevalence of childhood overweight is plateauing: data from nine countries. *Int J Pediatr Obes* 2011; 6 (5-6): 342–60.
3. Ahrens W, Pigeot I, Pohlmann H, De Henauw S, Lissner L, Molnár D et al. Prevalence of overweight and obesity in European children below the age of 10. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38 Suppl 2: S99–107.
4. Xi B, Mi J, Zhao M, Zhang T, Jia C, Li J et al. Trends in abdominal obesity among U.S. children and adolescents. *Pediatrics* 2014; 134 (2): e334–9.
5. Berenson GS, Srinivasan Sr, Bao W, Newman Wp 3rd, Tracy Re, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338 (23): 1650–6.
6. Juonala M, Magnussen Cg, Berenson Gs, Venn A, Burns Tl, Sabin Ma et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2011; 365 (20): 1876–85.
7. Sedej K, Kotnik P, Avbelj Stefanija M, Grošelj U, Širca Čampa A et al. Decreased prevalence of hypercholesterolaemia and stabilisation of obesity trends in 5-year-old children: possible effects of changed public health policies. *Eur J Endocrinol* 2014; 170 (2): 293–300.
8. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82 (2): 495–506.
9. De Filippo G, Rendina D, Strazzullo P. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 2010; 362 (19): 1841.
10. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the

- American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007; 115 (14): 1948–67.
11. Steinberger J, Daniels SR, American Heart Association Atherosclerosis Hp, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young), American Heart Association Diabetes Committee (Council on Nutrition PyA, and Metabolism). Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation* 2003; 107 (10): 1448–53.
 12. Lai SW, Ng KC, Lin HF, Chen HL. Association between obesity and hyperlipidemia among children. *Yale J Biol Med* 2001; 74 (4): 205–10.
 13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of abnormal lipid levels among youths - United States, 1999-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59 (2): 29–33.
 14. Magnussen CG, Venn A, Thomson R, Juonala M, Srinivasan SR et al. The association of pediatric low- and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood evidence from the cardiovascular risk in Young Finns study, the Bogalusa Heart study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (10): 860–9.
 15. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003; 290 (17): 2271–6.
 16. Juonala M, Viikari JS, Rönnemaa T, Marniemi J, Jula A et al. Associations of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity, and brachial flow-mediated dilatation in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (5): 1012–7.
 17. Cook S, Kavey RE. Dyslipidemia and pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58 (6): 1363–73.
 18. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103 (6 Pt 1): 1175–82.
 19. Adolescents EPoIGfCHaRRiCa, National Heart Ln, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128 Suppl 5: S213–56.
 20. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl 1): III2–7.
 21. Stalenhoef AF, de Graaf J. Association of fasting and nonfasting serum triglycerides with cardiovascular disease and the role of remnant-like lipoproteins and small dense LDL. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19 (4): 355–61.
 22. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260 (13): 1917–21.
 23. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriège P, Bernard PM et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Québec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25 (3): 553–9.

24. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, Dodge RC, Crosby JR et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34 (5): 1069–77.
25. Stan S, Levy E, Delvin EE, Hanley JA, Lamarque B, O’Loughlin J, et al. Distribution of LDL particle size in a population-based sample of children and adolescents and relationship with other cardiovascular risk factors. *Clin Chem*. 2005; 51 (7): 1192–200.
26. Kavey RE. Combined dyslipidemia in childhood. *J Clin Lipidol* 2015; 9 (5 Suppl): S41–56.
27. McGillicuddy FC, Reilly MP, Rader DJ. Adipose modulation of high-density lipoprotein cholesterol: implications for obesity, high-density lipoprotein metabolism, and cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 124 (15): 1602–5.
28. Medina-Urrutia A, Juarez-Rojas JG, Cardoso-Saldaña G, Jorge-Galarza E, Posadas-Sánchez R et al. Abnormal high-density lipoproteins in overweight adolescents with atherogenic dyslipidemia. *Pediatrics* 2011; 127 (6): e1521–7.
29. D’Adamo E, Guardamagna O, Chiarelli F, Bartuli A, Liccardo D et al. Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk factors in obese children. *Int J Endocrinol* 2015: 912047.
30. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. *Studies in the postprandial state. Arterioscler Thromb* 1992; 12 (11): 1336–45.
31. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23 (5): 469–80.
32. Nobili V, Alkhoury N, Bartuli A, Manco M, Lopez R et al. Severity of liver injury and atherogenic lipid profile in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res* 2010; 67 (6): 665–70.
33. Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Mol Cell Endocrinol* 2015; 418 Pt 1: 55–65.
34. D’Adamo E, Cali AM, Weiss R, Santoro N, Pierpont B et al. Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents. *Diabetes Care* 2010; 33 (8): 1817–22.
35. Al Rifai M, Silverman MG, Nasir K, Budoff MJ, Blankstein R et al. The association of nonalcoholic fatty liver disease, obesity, and metabolic syndrome, with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2015; 239 (2): 629–33.
36. Abenavoli L, Peta V. Role of adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Recent Clin Trials*. 2014; 9 (3): 134–40.
37. Pacifico L, Chiesa C, Anania C, De Merulis A, Osborn JF et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (27): 9055–71.
38. Pacifico L, Di Martino M, De Merulis A, Bezzi M, Osborn JF et al. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59 (2): 461–70.
39. Barbaro G, Piedimonte A, Podagrosi M et al. Epicardial adipose tissue and signs of metabolic syndrome in children. *Eat Weight Disord* 2016; 21 (2): 269–76.
40. Formisano A, Bammann K, Fraterman A, Hadjigeorgiou C, Herrmann D et al. Efficacy of neck circumference to identify metabolic syndrome in 3-10 year-old European children: Results from IDEFICS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26 (6): 510–6.
41. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117 (5): 605–13.

42. Abaci A, Tascilar ME, Saritas T, Yozgat Y, Yesilkaya E et al. Threshold value of subepicardial adipose tissue to detect insulin resistance in obese children. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33 (4): 440–6.
43. Manco M, Morandi A, Marigliano M, Rigotti F, Manfredi R, Maffei C. Epicardial fat, abdominal adiposity and insulin resistance in obese pre-pubertal and early pubertal children. *Atherosclerosis* 2013; 226 (2): 490–5.
44. Barbaro G, Piedimonte A, Podagrosi M, Mercurio R, Mosca A et al. Epicardial adipose tissue and signs of metabolic syndrome in children. *Eat Weight Disord* 2016; 21 (2): 269–76.
45. Hartiala O, Magnussen CG, Bucci M, Kajander S, Knuuti J et al. Coronary heart disease risk factors, coronary artery calcification and epicardial fat volume in the Young Finns Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16 (11): 1256–63.
46. Reinehr T, Kiess W, Andler W. Insulin sensitivity indices of glucose and free fatty acid metabolism in obese children and adolescents in relation to serum lipids. *Metabolism* 2005; 54 (3): 397–402.
47. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr* 1995; 126 (5 Pt 1): 690–5.
48. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a re-evaluation. *Diabetes* 2011; 60 (10): 2441–9.
49. Burns SF, Lee S, Arslanian SA. In vivo insulin sensitivity and lipoprotein particle size and concentration in black and white children. *Diabetes Care* 2009; 32 (11): 2087–93.
50. Björntorp P, Bergman H, Varnauskas E. Plasma free fatty acid turnover rate in obesity. *Acta Med Scand* 1969; 185 (4): 351–6.
51. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23 (2): 201–29.
52. Botham KM, Wheeler-Jones CP. Postprandial lipoproteins and the molecular regulation of vascular homeostasis. *Prog Lipid Res* 2013; 52 (4): 446–64.
53. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids. *Vascul Pharmacol* 2012; 57 (2-4): 91–7.
54. Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care* 2011; 34 (8): 1869–74.
55. Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 Suppl 4: S28–32.
56. McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ, Dennis AL, Cheeseman J, et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes* 2011; 60 (1): 47–55.
57. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013; 5 (4): 1218–40.
58. Klop B, Proctor SD, Mamo JC, Botham KM, Castro Cabezas M. Understanding postprandial inflammation and its relationship to lifestyle behaviour and metabolic diseases. *Int J Vasc Med* 2012: 947417.
59. Potts JL, Coppack SW, Fisher RM, Humphreys SM, Gibbons GF, Frayn KN. Impaired postprandial clearance of triacylglycerol-rich lipoproteins in adipose tissue in obese subjects. *Am J Physiol* 1995; 268 (4 Pt 1): E588–94.
60. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans* 2003; 31 (Pt 5): 1066–9.
61. Borggreve SE, De Vries R, Dullaart RP. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(12): 1051–69.
62. Zachariah JP, Johnson PK. Pediatric lipid management: an earlier approach. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43 (4): 981–92.

Kontaktna oseba / Contact person:

Doc. dr. Primož Kotnik, dr. med., specialist
pediatrije

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in
presnovne bolezni,

Pediatrična klinika,

Klinični Center Ljubljana,

Ljubljana in

Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta,

Univerza v Ljubljani

Bohoričeva 20

1000 Ljubljana

E-pošta: primoz.kotnik@mf.uni-lj.si

Prejeto / Received: 5. 9. 2017

Sprejeto / Accepted: 4. 10. 2017