

Pregledni članek / Review article

METABOLIČNI SINDROM PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

P. Kotnik^{1,2}

(1) Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

(2) Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

IZVLEČEK

Metabolični sindrom pri odraslih je skupek bolezenskih stanj (centralno kopičenje maščevja, povišan krvni tlak, hipertrigliceridemija, znižana vrednost holesterola HDL in hiperglikemija), ki so posledica neodzivnosti telesa na inzulin oz. hiperinzulinizma ter povezane tudi z večjim tveganjem srčno-žilnih zapletov. Posamezne komponente metaboličnega sindroma pomenijo večje tveganje srčno-žilnih zapletov tudi pri otrocih in mladostnikih. Meje vrednosti, pri katerih se tveganje začne povečevati, so v tej populaciji manj jasne in splošno sprejete kot pri odraslih, zato jih moramo razumeti kot kontinuum tveganja ter jih tolmačiti v sklopu obravnave otroka kot celote. Ob povečanem tveganju srčno-žilnih zapletov je metaboličnega sindrom pri otrocih in mladostnikih povezan tudi z nekaterimi drugimi bolezenskimi stanji, kot so zgodnja adrenerha, sindrom policističnih jajčnikov, nealkoholna zamaščenost jeter, večje tveganje anksioznosti in depresije ter obstruktivna apneja v spanju. Zgodnja opredelitev komponent ali metaboličnega sindroma kot celote pri otrocih in mladostnikih je izrednega pomena tako za posameznika kot tudi za družbo kot celoto, saj omogoča da ukrepamo zgodaj in bolj učinkovito.

Ključne besede: centralna debelost, dislipidemija, prediabetes, sladkorna bolezen tipa 2, hipertenzija.

ABSTRACT

Metabolic syndrome in adults is defined as a combination of central obesity, hypertension, elevated triglycerides, lowered HDL cholesterol and hyperglycaemia. It is a consequence of increased whole-body insulin resistance and consequent hyperinsulinism. Metabolic syndrome increases the risk of cardiovascular incidents. Isolated components of the metabolic syndrome also increase the risk of cardiovascular incidents

in children and adolescents. The limits at which these components significantly increase the risk in this population are not clear and should rather be regarded as a risk continuum and interpreted in the light of the treatment of the child as a whole. In addition to increased cardiovascular risk, the presence of components of the metabolic syndrome in children and adolescents is also associated with premature adrenarche, polycystic ovarian syndrome, non-alcoholic liver disease, an increased risk of anxiety and depression and obstructive sleep apnoea. Early determination of components of metabolic syndrome or metabolic syndrome in its entity in children and adolescents is of major importance for the individual and society as a whole, as it enables an earlier and potentially more effective therapeutic interventions.

Key words: central obesity, dyslipidemia, prediabetes, diabetes mellitus type 2, hypertension.

KAJ JE METABOLIČNI SINDROM

Povezavo med motnjo v presnovi glukoze in maščob v krvi, povišanim krvnim tlakom ter povečanim tveganjem bolezni koronarnih arterij z zmanjšano občutljivostjo telesa za inzulin in posledičnim hiperinzulinizmom je leta 1988 prvi opisal Gerald Reaven (1), hiperinzulinizem pa so povezali tudi s centralno obliko debelosti, mikroalbuminurijo, nenormalnostmi v fibrinolizi in vnetjem. Leta 2001 so opredelili pojem metabolični sindrom (MetS), ki vključuje prisotnost treh od petih dejavnikov tveganja srčno-žilnih bolezni: centralno kopičenje maščevja, povišan krvni tlak, hipertrigliceridemijo, znižano vrednost holesterola HDL in hiperglikemijo (2). Gledano širše je MetS splet fizioloških, biokemijskih, kliničnih in presnovnih dejavnikov, ki neposredno povečujejo tveganje ateroskleroze in sladkorne bolezni tipa 2 (SBT2) ter tudi vse vzroke umrljivosti (3). Pri odraslih z MetS je tveganje, da bodo v naslednjih štirih letih razvili SBT2 (2), večje za 5- do 8,8-krat. Tveganje umrljivosti zaradi koronarne bolezni je pri odraslih z MetS brez SBT2 večje za trikrat, pri odraslih, ki imajo MetS s SBT2, pa za petkrat (4).

Za razliko od odraslih vloga polno razvite oblike MetS za napoved srčno-žilnih zapletov pri otrocih in mladostnikih še ni povsem sprejeta in enotno opredeljena. Od postavitve diagnostičnih meril za odrasle so izoblikovali številne definicije MetS, najprej za MetS pri mladostnikih in nato tudi za MetS pri otrocih. Trenutno je v veljavi konsenz Medna-

rodnega združenja za sladkorno bolezen (*angl.* International Diabetes Federation, IDF) iz leta 2007, ki posebej opredeljuje MetS pri otrocih, starih 10 do 16 let, medtem ko pri mladostnikih, starejših od 16 let, veljajo merila za odrasle. Pri otrocih, mlajših od 10 let, MetS kot celote ne moremo opredeliti, čeprav so lahko že v tem starostnem obdobju prisotne posamezne komponente (Tabela 1). Za obdobje mladostništva je značilna nestabilnost komponent MetS. Tako kar polovica mladostnikov z opredeljenim MetS kljub stabilni telesni teži v obdobju nekaj tednov do nekaj let več ne izpolnjuje meril MetS (5, 6). Razlog morda tiči v dejstvu, da se neodzivnost na inzulin (IR), ki je glavni patofiziološki dejavnik za razvoj MetS v razvojnem obdobju, predvsem pri mladostnikih povsem fiziološko razvije med puberteto, po puberteti pa se ponovno zmanjša. Puberteta se v isti populaciji lahko pojavlja zelo različno, še večje pa so razlike med etničnimi populacijami. Kljub vsemu omenjenemu pa velja, da MetS v mladostništvu pomembno poveča tveganje MetS v odraslosti. Glede na različna merila je tveganje večje za kar 9,4- do 11,5-krat (7).

POGOSTOST METABOLIČNEGA SINDROMA

Zaradi različnih definicij MetS pri otrocih in mladostnikih je opredelitev pogostosti MetS v različnih populacijah in tudi znotraj iste populacije v določene-

Tabela 1. Komponente metaboličnega sindroma (MetS) glede na starostno skupino (prirejeno po (8)).
Table 1. Components of metabolic syndrome (MetS) by age (adapted according to (8))

Starostna skupina	Obseg pasu	Trigliceridi	HDL	Krvni tlak	KS/T2D
6–10	> 90. p.	- diagnoze MetS ne moremo postaviti			
		- dodatne preiskave le pri družinski anamnezi MetS, T2D, dislipidemij, srčno-žilnih zapletov, hipertenzije, debelosti			
10–16	> 90. p. oz. > 94 cm M > 80 cm Ž	> 1,7 mmol/l	< 1,03 mmol/l	sistolni > 130 mmHg diastolni > 85 mmHg	> 5,6 mmol/l oz. T2D
>16	> 94 cm M > 80 cm Ž	> 1,7 mmol/l	< 1,03 mmol/l M < 1,29 mmol/l Ž oz. že zdravljeni	sistolni >130 mmHg diastolni > 85 mmHg	> 5,6 mmol/l oz. T2D

nem obdobju zelo težavna. Velike razlike v pojavnosti so namreč lahko posledica različnih genetskih vzrokov in različnih vplivov okolja. Tako npr. pogostost MetS pri debelih otrocih v Veliki Britaniji ocenjujejo na 14,5 %, medtem ko v nemški populaciji znaša 32 %. Pri nekaterih etničnih skupinah (npr. debelih otrocih turškega porekla, ki živijo v Nemčiji) je kar 39 %. Pogostost je v ZDA z 38 % pri debelih otrocih in s skoraj 50 % pri zelo debelih otrocih še bistveno višja (8).

VZROKI METABOLIČNEGA SINDROMA

Neodzivnost na inzulin

Neodzivnost na inzulin je glavni patofiziološki mehanizem, ki vodi v razvoj komponent MetS. Pomembno vlogo imajo genetski in epigenetski dejavniki (9). Pogosteje se pojavlja pri čezmerno prehranjenih in debelih posameznikih, posebej pri tistih s centralnim kopičenjem maščobnega tkiva, a jo srečamo tudi pri normalno prehranjenih osebah. Posledica IR na ravni jeter je zmanjšana sposobnost inzulina, da zavre tvorjenje glukoze (glukoneogenezo), medtem ko kljub IR tvorjenje prostih maščobnih kislin in trigliceridov ni zavrto. Ti se zato kopi-

čijo v jetrih in drugih organih, npr. skeletnih mišicah in maščobnem tkivu. Za dislipidemijo, povezano z IR (in MetS), so značilne povečani koncentraciji trigliceridov in sdLDL (angl. *small dense LDL*) ter znižana koncentracija holesterola HDL (10). Z IR je povezana tudi disfunkcija maščobnega tkiva. Kljub IR lipogeneza in izločanje PMK na ravni maščobnega tkiva potekata naprej. Nenormalen vzorec citokinov adipokinov, ki se izločajo iz tega tkiva, dodatno spodbuja disfunkcijo maščobnega tkiva pa tudi drugih organov. Ker številni adipokini delujejo proinflammatory, pride ob MetS do sistemskega vnetja. IR in sistemske vnetje sta najpomembnejša dejavnika, ki vodita v razvoj komponent MetS (11).

Dejavniki razvoja metaboličnega sindroma

MetS se pogosteje pojavlja v družinah. Posamezne komponente in MetS so dedne in povezane s skupnim življenjskim okoljem (9). Debelost kot ključni dejavnik MetS pri otrocih in mladostnikih ima pomembno dedno komponento, izrazito pa na pojav MetS vpliva tudi skupno življenjske okolje. Tako je verjetnost, da bo otrok debel, če je debel vsaj eden od staršev, kar dvakrat večja kot v splošni populaciji. Pomembno vlogo ima tudi socialnoekonomsko stanje družine. Pri otrocih iz družin z nizkim do-

hodkom oz. socialnoekonomskim statusom in nizko izobrazbo je tveganje debelosti in MetS pomembno večje (12), na verjetnost MetS pa vplivajo tudi prenatalni dejavniki (nosečnostna sladkorna bolezen pri materi, nizka porodna teža, prehitro pridobivanje telesne teže po rojstvu, predvsem v prvih treh mesecih, pa tudi hitrejša pridobivanje telesne teže v prvih letih življenja). Od prehranskih vzrokov je s pojavom MetS povezano čezmerno uživanje preprostih ogljikovih hidratov (predvsem fruktoze), čezmerno uživanje razvejanih aminokislin in transnasičenih maščob ter premajhen vnos vlaknin (13). Pomembno vlogo igrata tudi pretirana telesna nedejavnost (gledanje v televizije in druge zaslone, igranje videoigric ipd.) in nezadostno telesno udejstvovanje (organiziran in neorganiziran šport) (14). S preveč pred zaslone preživete so povezane tudi motnje spanja, ko otroci zvečer ne morejo zaspati, spijo nekakovostno in premalo (15). Preučevali so tudi vpliv kroničnega stresa in neustrezne sestave mikrobiote (16). Povečano tvorjenje motnje v razgradnji prostih kisikovih radikalov so pomemben skupni patofiziološki mehanizem, ki MetS povezuje s srčno-žilnimi zapleti (17).

OPREDELITEV OGROŽENE POPULACIJE

Tudi pri otrocih, vsekakor pa pri mladostnikih, že potekajo patofiziološki procesi, ki so povezani z razvojem posameznih komponent MetS. Glede na kompleksnost MetS in pomanjkanje splošno sprejetih meril za opredelitev MetS pri otrocih je razumljivo, da je tudi izdelava presejalnih testov za zgodnjo in specifično opredelitev posameznikov s povečanim tveganjem težavna. Pomembno je spoznanje, da se tveganje za zaplete, povezane z MetS, povečuje kontinuirano. To pomeni, da se tveganje ne začne šele pri določeni referenčni točki, ampak se povečuje postopno. Omenjenega pristopa se poslužujejo pri izdelavi algoritmov, s katerimi bi natančneje in bolj zgodaj opredelili dolgoročno ogrožene posameznike.

V Sloveniji smo izdelali smernice za obravnavo čezmerno prehranjenih in debelih otrok ter njihovo stopenjsko obravnavo in smernice za obravnavo otrok s sumom na prediabetes oz. sladkorno bolezen tipa 2. Iz njih v nadaljevanju navajamo priporočila za opredelitev otrok s povečanim tveganjem za posamezno komponento MetS ali za MetS kot celoto (18–20).

Zaradi pomembnosti genetskega vpliva in vpliva družinskega okolja na razvoj komponent MetS je pomembno presejalno orodje anamneza glede debelosti in komponent MetS (dislipidemija, SBT2, hipertenzija) pri vsaj bližnjih sorodnikih (21, 22).

Vedno moramo opredeliti, ali je otrok čezmerno prehranjen oz. debel. Čezmerno kopičenje maščevja je namreč najbolj pogost dejavnik, povezan z razvojem IR (23). V ta namen najpogosteje določimo ITM ter meritev relativiziramo z opredelitvijo percentilne vrednosti glede na normalno razporejeno populacijo. Zaradi pomembnosti opredelitve mesta kopičenja maščobnega tkiva (centralno kopičenje maščevja) priporočamo tudi druge avksološke meritve, predvsem meritve obsega pasu in/ali bokov. Tudi pri tej meritvi moramo določiti percentilno vrednost oz. opredeliti razmerje med obsegom pasu in telesno višino, saj je razmerje $> 0,5$ povezano z večjim tveganjem zapletov. V veliko manjši meri trenutno uporabljajo druge avksološke meritve, npr. določitev kožne gube v predelu nadlaktka ter obseg nadlaktka in vratu (18).

Merjenje krvnega tlaka moramo izvesti tehnično pravilno, kar je pri otrocih in mladostnikih z izrazitim obsegom nadlaktka pogosto težavno. Da bi opredelili posameznike s povišanimi vrednostmi krvnega tlaka, moramo izmerjene vrednosti relativizirati s percentilnimi vrednostmi. Nato pediater nefrolog na osnovi izsledkov dodatnih preiskav izključi druge možne vzroke povišanih vrednosti krvnega tlaka pri otroku (24).

V Sloveniji določimo celokupno vrednost holesterola pri vseh petletnih otrocih ob sistematskem pregledu. Z meritvijo opredelimo predvsem populacijo otrok z genetsko pogojeno dislipidemijo. Razširjeni lipidogram za opredelitev trigliceridov in holesterola HDL izvajamo v sklopu obravnave čezmerne prehranjenosti predvsem na sekundarni in terciarni ravni, izjemoma na primarni ravni (25, 19).

Pri slovenskih otrocih in mladostnikih so motnje v presnovi glukoze (povišana vrednost glukoze na tešče, motena glukozna toleranca ali sladkorna bolezen tipa 2) trenutno še relativno redke. Kot presejalni test za ugotavljanje posameznikov s povečano koncentracijo glukoze v krvi lahko služi določitev vrednosti krvnega sladkorja na tešče, pogosteje pa oralni glukoznotolerančni test (OGTT) in/ali HbA1c. O pomenu merjenja inzulina na tešče, ob OGTT ali kateri od bolj intenzivnih metod, burno razpravljajo. Zlati standard za opredelitev IR je metoda evglikemične hiperinzulinske zanke ali intravenski glukozanotolerančni test s pogostimi odvzemi, ki pa za namen presejanja nista uporabna. Mednarodna skupina strokovnjakov izoliranega merjenja inzulina na tešče ali njenih izpeljank, kot je izračun vrednosti HOMA (angl. *The Homeostatic Model Assessment*), pri posameznikih za odločitev o zdravljenju zaradi trenutno neoptimalnih tehničnih možnosti za natančno in predvsem ponovljivo opredelitev ravni inzulina ne priporoča (22). Na sekundarni in terciarni ravni za določitev motnje v presnovi glukoze in inzulina uporabljamo vrednosti inzulina na tešče ter OGTT oz. njegove izpeljanke, pri kliničnem vrednotenju pa sledimo slovenskim in mednarodnim smernicam (18–20, 26).

BOLEZENSKA STANJA, POVEZANA Z METABOLIČNIM SINDROMOM, PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Povečano kopičenje maščevja v jetrih, ki lahko napreduje v vnetje, fibrozo in cirozo jeter, je tesno povezano z IR in debelostjo ter prisotno tudi pri otro-

cih in mladostnikih. V sklopu obravnave MetS je tako smiselna tudi določitev vrednosti transaminaz (27).

Hiperinzulinizem v povezavi z debelostjo ali brez nje je povezan s čezmernim izločanjem androgenov in z zgodnejšo adrenarho – predvsem pri dekletih, ter s sindrom policističnih jajčnikov (28).

Debelost in SBT2 sta kronični bolezni, ki ju pogosto spremljata družbena stigmatizacija in z njo povezano večje tveganje anksioznosti in depresije (29).

Prav tako je dejavnik tveganja za pojav hiperinzulinizma in komponent MetS tudi obstruktivna apneja v spanju, in sicer sama po sebi ali kot posledica debelosti. Opredelitev in zdravljenje obstruktivne apneje v spanju se odraža v izboljšanju hiperinzulinizma in komponent MetS (30).

ZDRAVLJENJE

Osnova zdravljenja MetS so sprememba vedenjskih vzorcev, primerna prehrana ter redna in primerna telesna dejavnost. V obravnavo moramo vključiti celotno družino in okolje, kjer otrok preživi večino časa (npr. šola). Večina otrok je tudi čezmerno prehranjenih oz. debelih, zato moramo najprej zmanjšati energijski vnos (predvsem ogljikovih hidratov, zlasti z visokim glikemičnim indeksom) in spremeniti sestavo obrokov. Tako zmanjšamo energijski vnos ter predvsem stimulus za izločanje inzulina in vplivamo na mitohondrije, v katerih se zmanjša tvorjenje maščob. Ob tem moramo poskrbeti tudi za zadosten vnos vlaknin, ki zmanjšajo obremenitev jeter z glukozo (31).

Pri preprečevanju in zdravljenju MetS ima pomembno vlogo redna telesna dejavnost (TD). Trajanje TD (predvsem srednjevisoko- in visokointenzivne) pomeni manjšo verjetnost čezmerne prehranjenosti. Ne glede na to TD poveča občutljivost telesa za inzulin in izboljša delovanje mitohondrijev ter

ugodno vpliva tudi na srčno-žilne dejavnike, kot so sistolni in diastolni krvni tlak, trigliceridi, HDL, IR, inzulin na tešče, debelina intime medije in hitrost pulznega vala (1). Pomembno je tudi, da je dolgoročni vpliv intervencije s TD relativno omejen, zato moramo načrtovati ukrepe, ki so izvedljivi dolgoročno (32). Na MetS pa vpliva tudi čas, ki ga otroci preživijo nedejavno. Že več kot dve uri nedejavno preživetega časa pomenita večjo verjetnost čezmerne prehranjenosti, večji delež maščevja in manjši delež nemaščobnega tkiva ter MetS. Preučevali so zlasti čas in pogostost gledanja televizije (14, 33).

Zdravljenje MetS z zdravili je pri otrocih in mladostnikih trenutno zelo omejeno. Orlistat, inhibitor intestinalne lipaze, zaradi neprijetnih neželenih učinkov (vetrovi, driska) in omejenega učinka pri zdravljenju debelosti uporabljamo redko (34). Mnogo bolj učinkoviti so bariatrični posegi, ki se odražajo s pomembnim znižanjem telesne mase ter hkrati (neodvisno od znižanja telesne mase) v izboljšanje komponent MetS. Vendar gre za relativno invazivne posege, ki so v večini nepovratni ter po posegu zahtevajo doživljenjsko jemanje multivitaminskih dodatkov (35). Zaradi opisanih slabosti se danes kot zanimiva možnost ponujajo na začetni del tankega črevesa omejeni endoskopski bariatrični posegi, ki so učinkoviti pri znižanju telesne mase in MetS, so povratni, a je njihova uporaba časovno omejena (36).

Z zdravili zdravimo polno razvite komponente MetS, kot sta SBT2 in in povišan krvni tlak, v skladu z ustreznimi smernicami (20, 24). Dislipidemijo v sklopu MetS v prvi fazi zdravimo s spremembo življenjskega sloga. Zdravil, s katerimi bi uravnavali oz. preprečevali osnovne mehanizme, ki vodijo v MetS, trenutno ni. Otroke s prediabetesom in SBT2 naj vodi pediater endokrinolog. Metformina za povečanje občutljivosti telesa za inzulin v stanjih prediabetesa z normoglikemijo ne priporočajo (22, 26). Ob IR in pridruženih zapletih (npr. sindrom policističnih jajčnikov, nealkoholna zamaščenost jeter) se o zdravljenju z metforminom odloči pediater endokrinolog (19, 20).

ZAKLJUČEK

Opredelitev in pomen MetS kot celote pri otrocih in mladostnikih – za razliko od odraslih – trenutno še nista popolna in dokončna. Pomembno je, da preprečujemo, odkrivamo in zdravimo posamezne komponente ali kombinacije komponent MetS, kot so (centralna) debelost, dislipidemija, povišan krvni tlak in stanja prediabetesa oz. SBT2. Omenjena stanja tudi pri otrocih in mladostnikih pomenijo večje tveganje srčno-žilnih zapletov. Tveganje srčno-žilnih zapletov pri otrocih in mladostnikih je zvezna spremenljivka, tj. kontinuum, kar moramo upoštevati pri tolmačenju rezultatov preiskav za opredelitev navedenih stanj v luči obravnave otroka kot celote. Zgodnja opredelitev dejavnikov tveganja srčno-žilnih zapletov pediatrom omogoča, da zgodaj ukrepajo, s čimer pri posebej izpostavljenih posameznikih pri večini dosegajo bistveno boljši izid zdravljenja kot pri odrasli populaciji.

LITERATURA

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595–607.
2. Laaksonen DE, Lakka H-M, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156(11): 1070–7.
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384 (9945).
4. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C, World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Am J Nephrol* 2017; 45(3): 283–91.

5. Stanley TL, Chen ML, Goodman E. The typology of metabolic syndrome in the transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(3): 1044–52.
6. Gustafson JK, Yanoff LB, Easter BD, Brady SM, Keil MF, Roberts MD et al. The stability of metabolic syndrome in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4828–34.
7. Morrison JA, Friedman LA, Wang P, Glueck CJ. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J Pediatr* 2008; 152(2): 201–6.
8. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5): 299–306.
9. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18(8): 75.
10. Jovanovski E, Krek H, Grošelj U, Kotnik P. Dislipidemija pri debelih otrocih/dyslipidaemia in obese children. *Slov Pediatr* 2017; 24(4): 219–29.
11. Kotnik P, Fischer Posovszky P, Wabitsch M. Endocrine and Metabolic Effects of Adipose Tissue in Children and Adolescents / Endokrina in presnovna funkcija maščobnega tkiva pri otrocih in mladostnikih. *Slov J Public Heal* 2015; 54(2): 131–8.
12. Tester JM, Phan T-LT, Tucker JM, Leung CW, Dreyer Gillette ML, Sweeney BR et al. Characteristics of Children 2 to 5 Years of Age With Severe Obesity. *Pediatrics* 2018; 141(3): e20173228.
13. Lustig RH, Mulligan K, Noworolski SM, Tai VW, Wen MJ, Erkin-Cakmak A et al. Isocaloric fructose restriction and metabolic improvement in children with obesity and metabolic syndrome. *Obesity* 2016; 24(2): 453–60.
14. Tremblay MS, LeBlanc AG, Kho ME, Saunders TJ, Larouche R, Colley RC et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011; 8(1): 98.
15. Chaput J-P, Gray CE, Poitras VJ, Carson V, Gruber R, Olds T et al. Systematic review of the relationships between sleep duration and health indicators in school-aged children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016; 41(6 (Suppl. 3)): S266–82.
16. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of gut microbiota in the aetiology of obesity: proposed mechanisms and review of the literature. *J Obes* 2016; 2016: 1–27.
17. Kotnik P. Preddiabetes in metabolni sindrom pri otrocih in mladostnikih. V: Battelino T (ur.). *Sladkorna bolezen, (Izbrana poglavja iz pediatrije 27)*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, 2015: 89–98.
18. Šolman L, Kotnik P, Pavčnik Arnol M, Bratanič N, Žerjav Tanšek M, Avbelj M et al. Priporočila za obravnavo prekomerne prehranjenosti in debelosti pri otrocih in mladostnikih. *Slov Pediatr* 2009; 16(4): 226–42.
19. Bratina N, Kotnik P, Bratanič N, Žerjav-Tanšek M, Avbelj M et al. Nivojska obravnava čezmerne prehranjenosti, debelosti in dislipidemij pri otrocih in mladostnikih v Sloveniji. V: Kržišnik C (ur.), Battelino T (ur.). *Pediatrična hematologija in onkologija. Izbrana poglavja iz pediatrije, 23*. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, 2011. p 48–56.
20. Kotnik P, Šmigoc Schweiger D, Bratina N, Battelino T. Sladkorna bolezen tipa 2 pri otrocih in mladostnikih. Zaletel J, Ravnik Oblak M, ur. *Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Diabetološko združenje Slovenije*. Ljubljana 2016. Str. 146–54.
21. Poulsen P, Levin K, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Vaag A. Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. *Diabetes* 2005; 54(1): 275–83.

22. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(12): 5189–98.
23. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care* 2006; 29(7): 1599–604.
24. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34(10): 1887–920.
25. Klančar G, Grošelj U, Kovač J, Bratanič N, Bratina N, Trebušak Podkrajšek K et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(11): 1250–7.
26. Zeitler P, Fu J, Nadeau TN, Urakami K, Zeitler P, Fu J et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 26–46.
27. D'Adamo E, Guardamagna O, Chiarelli F, Bartuli A, Liccardo D, Ferrari F et al. Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk factors in obese children. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 1–9.
28. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr* 2017; 88(6): 371–95.
29. Silverstein J, Cheng P, Ruedy KJ, Kollman C, Beck RW, Klingensmith GJ et al. Depressive symptoms in youth with type 1 or type 2 diabetes: results of the paediatric diabetes consortium screening assessment of depression in diabetes study. *Diabetes Care* 2015; 38(12): 2341–3.
30. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(7): 569–76.
31. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, 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.
32. Poitras VJ, Gray CE, Borghese MM, Carson V, Chaput J-P, Janssen I et al. Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016; 41(6 (Suppl. 3)): S197–239.
33. Wennberg P, Gustafsson PE, Howard B, Wennberg M, Hammarström A. Television viewing over the life course and the metabolic syndrome in mid-adulthood: a longitudinal population-based study. *J Epidemiol Community Health* 2014; 68(10): 928–33.
34. McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, Sebring NG, Fallon EM, Hubbard VS et al. Three-month tolerability of orlistat in adolescents with obesity-related comorbid conditions. *Obes Res* 2002; 10(7): 642–50.
35. Fried M, Yumuk V, Oppert J-M, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Facts* 2013; 6(5): 449–68.
36. Rohde U, Hedbäck N, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Effect of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner on obesity and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab* 2016; 18(3): 300–5.

Kontakta oseba / Contact person:

Doc. dr. Primož Kotnik, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in
presnovne bolezni
Pediatrična klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Bohoričeva 20
SI-1000 Ljubljana in
Katedra za pediatrijo
Medicinska fakulteta
Univerza v Ljubljani
Bohoričeva 20
SI-1000 Ljubljana
Slovenija
E-pošta: primoz.kotnik@mf.uni-lj.si

Prispelo/Received: 27. 5. 2018

Sprejeto/Accepted: 15. 7. 2018