

Pregledni članek / Review article

DEBELOST IN ZAPLETI DEBELOSTI PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI OBESITY AND COMPLICATIONS OF OBESITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

P. Kotnik^{1,2}

*(1) Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika,
Klinični Center Ljubljana, Ljubljana*

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

IZVLEČEK

Čezmerna prehranjenost in debelost pri otrocih in mladostnikih sta kratkoročno in dolgoročno povezani s pomembnimi bolezenskimi stanji, ki znatno vplivajo na kakovost življenja.

Na razvoj debelosti – kljub pomembnemu vplivu genetske predispozicije – odločilno vplivajo dejavniki okolja, kot so prehrana, telesna dejavnost, onesnaževalci okolja, motnje spanja idr. Hormonske motnje ter monogenske in sindromske oblike debelosti so zelo redek vzrok čezmerne prehranjenosti in debelosti.

Pomemben skupni imenovalec številnih presnovnih zapletov debelosti je zmanjšana občutljivost tkiv na inzulin. Čeprav so nekateri zapleti pri otrocih in mladostnikih manj pogosti kot pri odraslih (npr. sladkorna bolezen tipa 2), pa glede na naravni potek debelosti lahko pričakujemo, da se bodo tudi ti pojavljali vse bolj zgodaj in pomembno povečali obolevnost in umrljivost celotne populacije. Ob tem na kakovost življenja znatno vplivajo tudi nepresnovni zapleti, npr. zmanjšana telesna kompetenca in fitnes, ki vodita v dodatno pridobivanje telesne teže in večjo pogostost presnovnih zapletov debelosti.

Glede na obsežnost problema debelosti je nujno, da čim prej zastavimo in osnujemo učinkovite javnozdravstvene ukrepe, ki naj bodo v prvi vrsti usmerjeni predvsem v preprečevanje čezmerne prehranjenosti in debelosti pri otrocih in mladostnikih ter tudi v zgodnje zdravljenje debelosti in preprečevanje njenih zapletov.

Ključne besede: debelost, genetika, hormoni, odpornost na inzulin, sladkorna bolezen, dislipidemija, zamaščenost jeter.

ABSTRACT

Overweight and obesity in children and adolescents are associated with short- and long-term complications, which have an important effect on the quality of life.

Despite the large influence of genetic factors on the development of obesity, environmental factors, e.g. nutrition, physical activity, pollutants, sleep disorders, etc., have a decisive influence.

Hormonal disorders and monogenetic and syndromic forms of obesity are very rare causes of obesity.

Decreased insulin sensitivity of tissues is an important common denominator of several metabolic complications of obesity. Despite the fact that some complications are significantly less frequent in children and adolescents than in adults (e.g. type 2 diabetes mellitus), it is expected that these will become more prevalent at an increasingly younger age due to the natural development of obesity, which will significantly increase morbidity and mortality of the whole population. In addition, the quality of life of obese subjects is significantly impaired by non-metabolic complications, e.g. decreased physical competence and fitness, which lead to even further weight gain and the development of additional complications of obesity.

Considering the extent of the obesity problem, it is important to plan efficient and early public health measures as soon as possible. First and foremost it is important to design and execute measures to prevent overweight and obesity in children. In addition, therapeutic measures for the early treatment of obesity and the prevention of complications of obesity should be implemented.

Key words: obesity, genetics, hormones, insulin resistance, diabetes mellitus, dyslipidaemia, liver steatosis.

OPREDELITEV DEBELOSTI

Čezmerno kopičenje maščevja je povezano z določenimi bolezenskimi stanji. Meja, ko se pri posamezniku tveganje za zaplete pomembno poveča, ni natančno določena. Velja pravilo, da s povečevanjem deleža čezmernega maščevja oz. s stopnjo čezmerne prehranjenosti narašča tudi verjetnost za pojav zapletov (1).

Delež maščevja v telesu najbolj natančno in ponovljivo opredelimo s **podvodnim tehtanjem**, ki pa je zamudno in v vsakodnevni praksi ni praktično uporabno. Za opredelitev čezmerne prehranjenosti oz. debelosti zato najpogosteje uporabljamo posredne metode. **Indeks telesne mase (ITM)** je opredeljen kot razmerje med telesno težo, izraženo v kilogramih, in kvadratom telesne višine, izražene v metrih. Večji kot je ITM, večja je verjetnost zapletov debelosti, kot so sladkorna bolezen, srčno-žilni zapleti, rakave bolezni in vse vrste umrljivosti. Pri odraslih je čezmerna prehranjenost opredeljena z ITM >25 kg/m², debelost pa z ITM >30 kg/m².

Pri otrocih in mladostnikih čezmerno prehranjenost opredelimo pri ITM nad 85. percentilom za starost in spol, debelost pa pri ITM nad 95. percentilom. Pri otrocih, mlajših od štirih let, je vrednost ITM slab kazalnik prehranjenosti, zato v tem obdobju prehranjenost opredeljujemo s krivuljo telesne teže glede na višino. Pomanjkljivost ITM je, da ne ponuja informacije o razporeditvi maščevja po telesu, ki je izjemno pomembna pri ocenjevanju verjetnosti zapletov debelosti. **Obseg pasu** dobro korelira z deležem maščevja v trebušni votlini, ki je še posebej povezan z večjo verjetnostjo zapletov debelosti, kot so sladkorna bolezen, zamaščenost jeter in srčno-žilni zapleti. Pri odraslih je mejna vrednost čezmernega obsega trebuha 88 cm za ženske in 102 cm za moške. Tako kot za ITM tudi za obseg pasu pri otrocih in mladostnikih uporabljamo percentilne krivulje (1). Na osnovi podatkov o obsegu pasu in telesni višini lahko izračunamo **indeks med telesno višino in obsegom pasu** (angl. *waist-height ratio*, WHTR), ki dobro napoveduje srčno-žilne zaplete,

povezane s čezmerno prehranjenostjo. Velja, da je vrednost WHTR >0,5 povezana s povečanim tveganjem in jo uporabljamo za otroke, mladostnike in odrasle (2).

VZROKI DEBELOSTI

Genetski vzroki

Čeprav imajo pri razvoju debelosti pomembno vlogo genetski dejavniki, saj jim lahko pripišemo kar 40–70 % variabilnosti ITM (3), je redko, pri manj kot 5 % izrazito debelih otrok, vzrok debelosti okvara enega samega gena. V tem primeru govorimo o t. i. monogenetski debelosti. Najpogostejša je okvara gena *MC4R* (angl. *melanocortin 4 receptor*), čigar produkt ima pomembno vlogo pri uravnavanju apetita v predelu hipotalamusa. V tem genu je opredeljenih več kot 150 različic, ki so povezane z debelostjo in manj konsistentno z drugimi značilnostmi, kot sta pospešena rast in povečana pojavnost odpornosti na inzulin (tj. stanja preddiabetesa). Mutacije v genih za leptin ali leptinski receptor so izredno redke. Večinoma se pojavljajo v konsangvinih družinah in so povezane z zelo zgodnjo in zelo izrazito obliko debelosti s pridruženimi dodatnimi pomembnimi značilnostmi, kot so motnja v duševnem razvoju, hipogonadizem, motnja imunskega sistema ipd. Nekatere genetske oblike debelosti so povezane z motnjo v delovanju celičnega organela, ki je pomemben za medcelično komunikacijo (tj. migetalka). Mednje uvrščamo Alströmov sindrom (*ALMS1*) in Bardet-Biedlov sindrom (*BBS1*, *BBS10* in še 12 dodatnih genov) ter sindrom *MORM* (angl. *mental retardation, truncal obesity, retinal dystrophy, and micropenis syndrome*) (*INPP5E*). Zanje je značilno, da je ob izraziti debelosti prisotna tudi motnja vida, ki je posledica degeneracije mrežnice (4).

Z debelostjo so povezana tudi nekatera sindromska stanja (npr. Prader-Willijev sindrom), pri katerih je prisotna genetska motnja na večjem delu posameznega kromosoma (npr. delecija ali motnja metilacije regije 15. kromosoma). Za sindromska stanja

debelosti je značilno, da je debelost le eden izmed znakov sindroma, medtem ko so pogosto prisotne tudi dodatne značilnosti, npr. motnja v duševnem razvoju, motnja rasti in reprodukcije, anomalije notranjih organov ali udov in druge (4).

V raziskavah na zelo velikem vzorcu preiskovancev, v katerih so preučevali povezavo med posameznimi pogostimi točkastimi variacijami v genih (t.i. polimorfizmi) in verjetnostjo za razvoj debelosti oz. povezavo z ITM, so opredelili številne gene, ki vsak v zelo majhnem deležu prispevajo k čezmerni telesni teži (npr. *TMEM18*, *GNPDA2*, *INSIG2*, *MC4R*, *NEGR1*, *1q25*, *BDNF*, *KCTD15*) (5). Z metodo asociacijskih študij na celem genomu (angl. *genome wide association study*, GWAS) so najbolj izrazito povezavo opredelili za polimorfizme v genu *FTO* (angl. *fat and obesity associated*) tako pri odraslih, kot tudi pri otrocih in v populacijah po vsem svetu, čeprav je učinek posameznih polimorfizmov v genu *FTO* v določenih populacijah bolj poudarjen kot v ostalih. Mehanizma, kako gen vpliva na telesno težo, sicer še niso povsem pojasnili (6).

Hormonske motnje

Hormonske motnje, npr. pomanjkanje ravnega hormona, pomanjkanje ščitničnega hormona, Cushingov sindrom in panhipopituitarizem, so prav tako redki vzroki debelosti. Hormonske motnje so večinoma povezane tudi z zastojem v rasti oz. z nizko rastjo in s pridruženimi kliničnimi težavami ter se kot take ne kažejo le z izolirano debelostjo. Obravnava debelosti pri otrocih naj ob dodatnih kliničnih znakih vključuje tudi laboratorijsko potrditev oz. izključitev morebitnih hormonskih motenj kot vzrok čezmerne prehranjenosti (4).

Hkrati pa je debelost lahko tudi vzrok določenih odstopanj v hormonskih izvidih. Tako je pogosto prisotna mejno višja vrednost TSH ob sicer normalni vrednosti ščitničnih hormonov in ob odsotnosti drugih znakov hipotiroze. Ta fenomen je povezan s centralno neodzivnostjo na leptin in inzulin (7). Pri debelih otrocih pogosto ugotavljamo tudi višje vre-

dnosti ravnih dejavnikov, ki se izločajo iz jeter, ob stimulacijskem testu ravnega hormona pa je njihov porast nižji kot pri normalno prehranjenih. Debelost je povezana z višjimi vrednostmi kortizola brez drugih znakov čezmernega delovanja nadledvičnic. Ob čezmerni prehranjenosti se bolj zgodaj aktivira tudi proces adrenarhe, kar vodi v zgodnjo poraščenost in hitrejši zaključek rasti. Zdravljenje omenjenih hormonskih motenj z zdravili ali posegi ni indicirano, saj se ob znižanju telesne teže navedena hormonska neravnovesja spontano normalizirajo.

Vpliv intrauterinega okolja

Intrauterino okolje pomembno vpliva na rast in razvoj ploda ter tudi na rast in razvoj po rojstvu. Otroci mater z nosečnostno sladkorno boleznijo in/ali mater, ki so bile med nosečnostjo čezmerno prehranjene, so pogosteje čezmerno prehranjeni in imajo pogosteje tudi zaplete debelosti. Podobno so k debelosti in presnovnim zapletom debelosti nagnjeni otroci, ki so se rodili kot majhni za nosečnostno starost (8).

Prehrana

Čezmeren vnos energije (kalorij) je glaven razlog povečanja telesne teže. Zelo pomembno je tudi, v kakšni obliki je energija, ki jo vnašamo v organizem. Na razvoj debelosti in predvsem presnovnih zapletov debelosti še posebej pomembno vpliva čezmeren vnos preprostih ogljikovih hidratov v tekoči obliki, posebej monosaharida fruktoze, in hrane, bogate z razvejanimi aminokislinami (valin, levcin in izolevcin), ki predstavljajo pomemben delež t. i. zahodne prehrane (9).

Telesna dejavnost

Redna telesna dejavnost je pomemben zaščitni dejavnik razvoja debelosti in njenih zapletov. Glede na intenzivnost ima zaščitni učinek vsakodnevna zmerna do intenzivna telesna dejavnost, ki traja vsaj 1 uro. Nedavno so na osnovi rezultatov velike metaanalize kot potencialno zaščitno opredelili

tudi nizkointenzivno telesno dejavnost (npr. hoja, gospodinjstva opravila) (10).

Pomembno je, da omejimo tudi čas, ki ga otroci in mladostniki preživijo telesno neaktivno. Po ocenah otroci preživijo kar 40–60 % »budnega« časa telesno neaktivno (tj. telesna dejavnost <1,5 MET (angl. *metabolic equivalent*)). V veliki metaanalizi so potrdili povezanost med čezmernim posedanjem pred televizijskim ekranom, računalnikom, tabličnimi računalniki in telefoni ter večjo verjetnostjo za debelost, neugodno telesno sestavo in pojav srčno-žilnih zapletov. Hkrati pri teh otrocih ugotavljajo tudi slabše socialne sposobnosti in večjo verjetnost vedenjskih motenj. Čezmerno sedeč način življenja z branjem knjig in učenjem dokazano izboljšuje učno uspešnost (11).

Drugo

V zadnjem času z debelostjo povezujejo tudi specifično sestavo črevesne flore (12) in nekatere onesnaževalce okolja (13).

ZAPLETI DEBELOSTI

Zaplete debelosti ugotavljamo tudi pri otrocih in mladostnikih. Zgodnja opredelitev zapletov debelosti je pomembna s povsem praktičnega vidika, saj omogoča zgodnje in bolj intenzivno obravnavo ogrožene skupine otrok. Maščobno tkivo se namreč vsaj delno obnavlja (vsako leto naj bi se obnovilo 10 % maščevja). Dlje časa, ko je prisotna disfunkcija maščobnega tkiva, bolj kronična in nepopravljiva je torej sprememba njegove funkcije (14).

Presnovni

Zaplete debelosti razdelimo na presnovne in nepresnovne. Osrednjo vlogo pri razvoju presnovnih zapletov debelosti ima **hiperinzulinizem** (povišana vrednost inzulina v krvi), ki je posledica neodzivnosti telesa (predvsem jeter, mišic in maščobnega tkiva) na inzulin. Pomembno vlogo ima tudi kopiče-

nje maščevja v predelu trebušne votline, v jetrih in v skeletnih mišicah. Takšna porazdelitev maščevja je povezana s subkliničnim sistemskim kroničnim vnetjem (nizke vrednosti CRP, dejavnika tumorske nekroze alfa, interlevkina-6, interlevkina-1 beta) in motenim uravnavanjem izločanja dejavnikov maščevja (adipokinov) (15). Kopičenje maščevja v jetrih vodi v moteno izločanje citokinov iz jeter (hepatokinov), ki tako kot adipokini krožijo po krvi in v perifernih tkivih povzročajo zmanjšano delovanje inzulina (16). **Zamaščenost jeter** (angl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) je jetrna manifestacija neodzivnosti na inzulin in je pri čezmerno prehranjenih otrocih relativno bolj pogosta kot pri čezmerno prehranjenih odraslih. Tako kot inzulinska rezistenca spodbuja razvoj zamaščenosti jeter, pa zamaščenost jeter vpliva na razvoj drugih komponent metabolnega sindroma, kot so sladkor-na bolezen tipa 2, arterijska hipertenzija ipd. Vzpostavi se torej začarani krog. S časom se zamaščenost jeter stopnjuje v **nealkoholni steatohepatitis** (angl. *non-alcoholic steatohepatitis*, NASH) in kasneje v cirozo jeter (17). Pomembni dejavniki, ki vodijo v presnovne zaplete debelosti, so tudi čezmerno delovanje reaktivnih kisikovih radikalov, kronični stres (in kronično povečana koncentracija kortizola) ter pomanjkanje spanja (9, 16).

Kljub številnim raziskavam, v katerih potrjujejo njegov pomen pri razvoju presnovnih zapletov debelosti, pa je hiperinzulinizem laboratorijsko težko opredeliti. Zato trenutno ne priporočamo vsesplošnega presejanja v populaciji debelih otrok (1, 19, 20). Lažje z laboratorijskimi metodami opredelimo **prediabetes** s povišanimi vrednostmi krvnega sladkorja na tešče ali moteno glukozno toleranco oz. **sladkorno bolezen tipa 2** (SBT2). Prediabetes z motnjo v presnovi krvnega sladkorja ali SBT2 pri otrocih opredelimo redkeje kot pri mladostnikih ali odraslih. Znano pa je, da se v zadnjih letih starost ob postavitvi diagnoze SBT2 znižuje in se pogosteje izrazi pri mladih odraslih. S tega vidika je pomembno, da je pri teh osebah proces, ki vodi v SBT2, potekal že več let pred postavitvijo diagnoze,

torej tudi v obdobju otroka in mladostnika, ko je bil do določene mere še popravljiv (1, 14).

S hiperinzulinizmom in kopičenjem maščevja v trebušni votlini ter ektopično v organih povezujemo tudi **dislipidemijo, povezano z debelostjo**. Zanj sta značilni znižana vrednost HDL ter povišana vrednost celokupnega holesterola in trigliceridov (predvsem po obroku). V zadnjem času so opredelili subfrakcijo LDL – sLDL (angl. *small dense LDL*), ki je še posebej aterogena. Opredelitev aterogene dislipidemije je pomembna z vidika opredelitve tveganja za zgodnje srčno-žilne zaplete in je dober kazalnik za opredelitev posameznikov, ki so izpostavljeni izrazito velikemu tveganju debelosti in ji moramo zato še posebej intenzivno terapevtsko obravnavati (21).

Debelost vpliva tudi na **rast in razvoj otroka**. Tako so debeli otroci večinoma višji od vrstnikov, kar je povezano z že opisano zmanjšano občutljivostjo tkiv za inzulin ter s spremenjenim profilom adipokinov in hepatokinov, ki vplivajo na rast preko mehanizmov, neodvisnih od ravnega hormona. Na visoko rast in zgodnjo poraščenost (adrenarho) vpliva tudi povečano izločanje moških spolnih hormonov pri čezmerno prehranjenih otrocih. Vse navedeno se odraža v zgodnejšem zakostenevanju ravnih stik in zgodnejšem zaključku rasti s posledičnim vplivom na končno višino, ki ni nadpovprečna, ampak morda celo nižja od pričakovane (22). Inzulinska rezistenca je pri mladostnicah povezana s čezmernim izločanjem moških spolnih hormonov, motnjami menstrualnega cikla in razvojem sindroma policističnih jajčnikov (23).

Ledvične zaplete debelosti navadno povezujemo s povišanimi vrednostmi krvnega tlaka in SBT2, ki so pri odraslih mnogo bolj pogosti kot pri otrocih. Kljub temu moramo že pri otrocih in mladostnikih zdraviti tako debelost kot tudi zgodnje oblike sladkorne bolezni in povišane vrednosti krvni tlaka, da bi preprečili ali časovno odložili ledvične zaplete debelosti. Manj znano je, da debelost tudi neposre-

dno vodi v kronično ledvično bolezen. Povezana je namreč s pospešeno presnovo telesa, ta pa s povečanim delovanjem ledvic. Hiperperfuzija glomerulov s časom in neodvisno od sladkorne bolezni ali povišanega krvnega tlaka vodi v kronično ledvično bolezen (24).

Nepresnovni zapleti

Težave z dihanjem so pri debelih otrocih nekajkrat pogostejše kot pri normalno prehranjenih. Posebej pomembne so motnje dihanja v spanju v smislu daljših dihalnih premorov ali hipoventilacijskega sindroma. Ponavljajoče se epizode hipoksije lahko pustijo posledice v centralnem živčnem sistemu in celo nepovratno poškodujejo pljuča (25).

Čezmerna telesna teža tudi neposredno poškoduje kosti v predelu ravnih stik. S tem povezani so ikasasti nogi (*genua valga*), *tibia vara*, ploska stopala, spondilolisteza, skolioza, zdrs glavice stegenice in osteoartroza (26).

Acanthosis nigricans ter hiperkeratotične in hiperpigmentirane lehe so lahko, a ne nujno, povezane z inzulinsko neodzivnostjo. Pri izrazito čezmerno prehranjenih otrocih in mladostnikih prihaja do draženja kože, predvsem v pregibih, ki lahko vodi v lokalne, ponavljajoče se okužbe kože, ki so zelo neprijetne (1,16).

Pri debelih otrocih moramo biti pozorni tudi na znake zvišanega znotrajlobanjskega tlaka, ker se pri njih pogosteje razvije klinična slika *pseudotumor cerebri* s hudimi glavoboli, motnjami vida oz. dvojnimi vidom, izpadi vidnega polja, lahko celo s slepoto, tinitusom ipd. (27).

ZAKLJUČKI

Glede na pogostost čezmerne prehranjenosti in debelosti pri otrocih in mladostnikih je pomembno, da je njihova obravnava sistematska in v skladu z

mednarodno sprejetimi smernicami. Le tako bomo lahko kar največ otrokom nudili ustrezno diagnostično in terapevtsko podporo. Slovenske smernice o obravnavi debelosti, sladkorne bolezni tipa 2 in telesni dejavnosti pri otrocih in mladostnikih so objavljene in jih bomo redno posodabljali glede na nova spoznanja (19,20,28). Temeljijo na nivojski obravnavi, kar pomeni, da različne ravni zdravstvene obravnave opravljajo različne naloge, a so med seboj povezane in se tudi podpirajo.

Glede na naravni potek debelosti in zapletov debelosti pa je zlasti pomembno, da v prvi vrsti preprečujemo čezmerno prehranjenost oz. debelost pri otrocih in mladostnikih ter z njima povezane zaplete. Glede na kompleksnost problema mora biti delovanje medresorsko usklajeno in podprto s strani odločevalcev, tako finančno kot tudi z zadostno razpoložljivostjo človeških virov.

LITERATURA

1. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL et al. Pediatric Obesity – Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210>.
2. Martin-Calvo N, Moreno-Galarraga L, Martinez-Gonzalez M. Association between Body Mass Index, Waist-to-Height Ratio and Adiposity in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2016; 8(8): 512.
3. Van der Klaauw AA, Farooqi IS. The Hunger Genes: Pathways to Obesity. *Cell* 2015; 161(1): 119-32.
4. Mason K, Page L, Balikcioglu PG. Screening for Hormonal, Monogenic, and Syndromic Disorders in Obese Infants and Children. *Pediatr Ann* 2014; 43(9): e218-24.
5. Chesi A, Grant SFA. The Genetics of Pediatric Obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26(12): 711-21.

6. Loos RJF, Yeo GSH. The bigger picture of FTO – the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 10(1): 51-61.
7. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23(4): 415-20.
8. Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction* 2017; 153(3): R97-108.
9. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1281(1): 123-40.
10. Poitras VJ, Gray CE, Borghese MM 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.
11. Carson V, Hunter S, Kuzik N et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth: an update. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016; 41(6 Suppl. 3): S240-65.
12. 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: 1-27.
13. Wei Y, Zhang JJ, Li Z et al. Chronic exposure to air pollution particles increases the risk of obesity and metabolic syndrome: findings from a natural experiment in Beijing. *FASEB J* 2016; 30(6): 2115-22.
14. Arner P, Spalding KL. Fat cell turnover in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396(1): 101-4.
15. 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.
16. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W et al. Insulin Resistance in Children: Consensus, Perspective, and Future Directions. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(12): 5189-98.
17. Alterio A, Alisi A, Liccardo D, Nobili V. Non-Alcoholic Fatty Liver and Metabolic Syndrome in Children: A Vicious Circle. *Horm Res Paediatr* 2014; 82(5): 283-9.
18. Chaput J-P, Gray CE, Poitras VJ 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.
19. Šolman L, Kotnik P, Pavčnik Arnol M et al. Priporočila za obravnavo prekomerne prehranjenosti in debelosti pri otrocih in mladostnikih. *Slov Pediatr* 2009; 16(4): 226-42.
20. Kotnik P, Šmigoc Schweiger D, Bratina N, Battelino T. Sladkorna bolezen tipa 2 pri otrocih in mladostnikih. V: Zaletel J, Ravnik Oblak M, ur. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Ljubljana 2016; 146-54.
21. D'Adamo E, Guardamagna O, Chiarelli F et al. Atherogenic Dyslipidemia and Cardiovascular Risk Factors in Obese Children. *Int J Endocrinol* 2015: 1-9.
22. Shalitin S, Kiess W. Putative Effects of Obesity on Linear Growth and Puberty. *Horm Res Paediatr* 2017 Feb 9 [cited 2017 Mar 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28183093>.
23. Witchel SF, Roumimper H, Oberfield S. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016; 45(2): 329-44.
24. 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.
25. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(7): 569-76.

26. Novais EN, Millis MB. Slipped Capital Femoral Epiphysis: Prevalence, Pathogenesis, and Natural History. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470(12): 3432-8.
27. Rook BS, Phillips PH. Pediatric pseudotumor cerebri. *Curr Opin Ophthalmol* 2016; 27(5): 416-9.
28. Hadžić V, Battelino T, Pistotnik T et al. Slovenske smernice za telesno dejavnost otrok in mladostnikov. *Slov Pediatr* 2014; 2(21): 148-63.

Kontaktna oseba / Contact person:

Doc. dr. Primož Kotnik, dr. med.

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

Prispelo/Received: 9. 3. 2017

Sprejeto/Accepted: 20. 3. 2017