

Itäsuomalalaisten erikoissairaanhoidossa hoidettujen lihavien lasten metabolinen profiili

Tomi Kalliokoski

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / lastentaudit

Toukokuu 2015

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

Lastentaudit

Kalliokoski, Tomi: Itäsuomalaisten erikoissairaanhoidossa hoidettujen lihavien lasten metabolinen profiili

Syventävien opintojen opinnäyte

Tutkielman ohjaajat: professori Jarmo Jääskeläinen, erikoislääkäri Marketta Dalla Valle

Toukokuu 2015

Tiivistelmä

Lasten lihavuudesta on tullut vaikea ongelma viime vuosikymmeninä. Lihavuus on yleistynyt ja vaikeasti lihavien lasten osuus on kasvanut. Lapsuusiän lihavuus jatkuu usein aikuisikään, jolloin se altistaa metaboliselle oireyhtymälle, tyypin 2 diabetekselle ja sydän- ja verisuonisairauksille. Tässä tutkimuksessa tutkimme itäsuomalaisten erikoissairaanhoidossa hoidettujen lihavien lasten metabolista profiilia ja sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden esiintyvyyttä.

Tutkimuksemme on rekisteripohjainen retrospektiivinen poikkileikkaustutkimus. Aineistona oli 900 2–18-vuotiasta lasta, joita hoidettiin lihavuuden vuoksi erikoissairaanhoidossa vuosina 2005–2012. Sairauskertomuksista kerättiin ensimmäiseen hoitokäyntiin liittyvät kliiniset tiedot (pituus, paino, puberteettiaste ja verenpaine) sekä laboratoriotulokset (plasman glukoosi, 2 tunnin sokerirasituskoee, seerumin insuliini, glykosyloitunut hemoglobiini (HbA1c), plasman triglyseridit, kolesterolit, high density lipoprotein (HDL) kolesterolit, low density lipoprotein (LDL) kolesterolit, plasman alaniiniaminotransferaasi (ALAT) sekä plasman tyreotropiini (TSH) ja vapaa tyreksiini (T4v)). Metaboliset parametrit sekä verenpaineet luokiteltiin lapsille soveltuvin ja kansainvälisesti käytetyin referenssein. Nämä tiedot analysoitiin sukupuolen, iän, puberteettiasteen sekä lihavuusluokan mukaan SPSS-ohjelmalla käyttäen χ^2 -testiä sekä ei-parametrisiä menetelmiä.

Tutkituista 80 %:lla löytyi vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien riskitekijä. Niistä lapsista, joiden kaikki riskitekijätiedot olivat saatavilla (n = 360), vain kolme prosenttia oli metabolisesti terveitä. Systolinen verenpaine oli koholla 50,2 %:lla ja diastolinen 14,5 %:lla. Nuorimmat lapset olivat kaikista lihavimpia, ja pojat olivat lihavampia kuin tytöt. Kohonnut systolinen verenpaine, diabeteksen esiaste, rasvamaksa ja dyslipidemia olivat tavallisempia 15–18-vuotiailla pojilla kuin tytöillä.

Lähes kaikilla erikoissairaanhoidossa hoidettavilla lihavilla lapsilla on kardiometabolisia riskitekijöitä. Tämän vuoksi lasten lihavuuteen on syytä puuttua nykyistä aikaisemmin ja tehokkaammin.

Asiasanat: lapsi, nuori, lihavuus, metabolia, verensokeri, dyslipidemia, verenpaine

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

Department of Pediatrics

Kalliokoski, Tomi: Childhood obesity in specialist care in eastern Finland from 2005 to 2012

Thesis

Tutors: Professor Jarmo Jääskeläinen, MD Marketta Dalla Valle

May 2015

Abstract

Childhood obesity has become a serious problem over the last few decades. Obesity has become more common and the proportion of seriously obese children has increased. Childhood obesity tracks often to adulthood and predisposes to metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular diseases. In this study, we examined metabolic profile of obese children from Eastern Finland and prevalence of cardiometabolic risk factors.

Our study is a cross-sectional retrospective register-based study. Material consisted of 2- to 18-year-old children (n = 900) who were evaluated for obesity in special care between the years 2015–2012. Clinical data (height, weight, BMI-SDS, puberty stage and blood pressure) and metabolic data (fasting plasma glucose, oral glucose tolerance test, insulin, glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglycerides, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), alanine aminotransferase (ALT), thyrotropin (TSH) and free thyroxine hormone (FT4)) were related to sex, age, puberty and obesity grade. Data was analyzed using χ^2 and non-parametric tests by SPSS statistical analyses software.

There was at least one cardiovascular risk factor in 80 % of our cases. Only 3% had no metabolic disorder among those participants whose all metabolic tests were available (n = 360). Systolic blood pressure was hypertensive in 50,2 % and diastolic blood pressure was hypertensive in 14,5 %. The youngest children had highest body mass index standard deviation scores and boys were more obese than girls. Hypertensive systolic blood pressure, pre-diabetes, fatty liver and dyslipidemia were more common in 15-18 years old boys than girls of the same age.

There are only few obese children in special care without any cardiometabolic risk factors. This indicates that earlier and more efficient intervention is needed.

Key words: Child, adolescent, obesity, metabolism, blood glucose, dyslipidemia, blood pressure

Johdanto

Lihavuus tarkoittaa liian suurta rasvakudoksen määrää elimistössä. Lihavuuden määritelmä on kuitenkin sopimuksen varainen, sillä tarkkaan ei tiedetä, milloin liiallinen rasvakudos alkaa aiheuttaa terveysongelmia lapsille (Lasten lihavuus: Käypä hoito –suositus,2013). Aikuisille tarkoitettut painoindeksi- (body mass index, BMI) rajat ylipainon ja lihavuuden luokitteluun eivät suoraan sovellu lapsiin käytettäväksi, sillä lasten painoindeksin normaalijakauma vaihtelee suuresti iän ja kasvun myötä. Suomessa lasten ja nuorten ylipaino on aiemmin luokiteltu pituuspainon avulla. Pituuspainoprosentilla tarkoitetaan painon poikkeamaa samanpituisten ja samaa sukupuolta olevien keskipainosta. Suomalaisen kasvustandardin uudistamisen myötä ikä-BMI on otettu käyttöön yli 2-vuotiaiden lasten painon arvioinnissa (Saari A, ym. 2011).

Lasten lihavuudesta on tullut elintason nousun ja elämäntapamuutosten myötä kansainvälinen ongelma erityisesti teollisuusmaissa ja kehittyvässä maissa. Vuonna 2013 teollisuusmaiden pojista 23,8 % ja tytöistä 22,6 % oli ylipainoisia tai lihavia (Ng M, ym. 2014). Suomessa vuonna 2006 5-vuotiaista pojista ylipainoisia oli 9,8 % ja lihavia 2,5 % ja tytöistä 17,7 % ja 2,5 %, kun ylipaino luokiteltiin kansainvälisten BMI-kriteereiden mukaan (Kautiainen S, ym. 2010). Vastaavasti 12-vuotiaista suomalaispojista ylipainoisia oli 23,6 % ja lihavia 4,7 % ja tytöistä 19,1 % ja 3,2 % (Vuorela N, ym. 2009). Lasten lihavuus lisääntyy edelleen. Tämän lisäksi yhä nuoremmat lapset ovat lihavia ja yhä useammat lapset ovat sairaalloisen lihavia (Lakshman R, 2012).

Lihava lapsi on usein lihava myös aikuisena. Lihavalla lapsella on kaksinkertainen todennäköisyys kasvaa ylipainoiseksi aikuiseksi verrattuna normaalipainoiseen lapseen. Jos lihavuus jatkuu nuoruusikään, tämä riski on jo nelinkertainen. Lasten ja nuorten lihavuus liittyy lisääntyneeseen aikuisiän sydän- ja verisuonitautien ja niiden riskitekijöiden esiintyvyyteen sekä lisääntyneeseen kuolleisuuteen (Lasten lihavuus: Käypä hoito –suositus,Veijola R, ym. 2013, Juonala M, ym. 2011). Näiden lisäksi lapsuusiän lihavuus on voitu yhdistää muun muassa astmaan, univaikeuksiin sekä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöön (Pulgaron ER, 2013).

Tässä tutkimuksessa tutkittiin vuosina 2005–2012 erikoissairaanhoidon lihavuuden vuoksi hoitoon tulleita itäsuomalaisia lapsia. Päähypotesimme oli, että useimmilta lihavista lapsista löytyy kardiometabolisia muutoksia. Ainut keino estää lasten ylipainon etenemistä sairauksiksi asti on ehkäistä lasten ylipainoa, sekä varmistaa, ettei kehittynyt ylipaino tai lihavuus

jatku aikuisikään saakka. Tämä on mahdotonta ilman ajan tasalla olevaa sekä kattavaa tutkimustietoa lihavista lapsista ja heidän kardiometabolisesta profiilistaan.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksen aineisto koostui yhdeksästä sadasta 2–18-vuotiaasta lapsesta (pojat n = 420, 47 %, tytöt n = 480, 53 %), joita tutkittiin ja hoidettiin lihavuuden vuoksi vuosina 2005–2012 erikoissairaanhoidossa Kuopion yliopistollisessa sairaalassa, Mikkelin keskussairaalassa sekä Pohjois-Karjalan keskussairaalassa. Kaikissa kolmessa sairaalassa on käytössä samankaltainen Käypä hoito -suositukseen perustuva lasten lihavuuden hoitopolku. Tässä tutkimuksessa keskityttiin potilaiden terveydentilaan heidän saapuessaan ensimmäistä kertaa erikoissairaanhoidon lihavuuden vuoksi. Tutkimus on Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettisen toimikunnan hyväksymä ja lupa potilasrekistereiden käyttöön haettiin Terveyden ja hyvinvoinnin laitokselta sekä tutkimukseen osallistuvilta sairaaloilta.

Pituus mitattiin 0,1 cm:n tarkkuudella ja paino punnittiin 0,1 kg:n tarkkuudella kokeneen hoitajan mittaamana. Näiden pohjalta lasketun iso-BMI:n (Saari A, ym. 2011) mukaisesti lapset jaettiin neljään luokkaan: ylipainoisiin (iso-BMI 25,0–29,9; 9 %), lihaviin (iso-BMI 30,0–34,9; 47 %), vaikeasti lihaviin (iso-BMI 35,0–39,9; 31 %) ja sairaalloisen lihaviin (iso-BMI >40,0; 13 %). Kuvia varten potilaat jaettiin kahteen lihavuusluokkaan; lihaviin ja vaikeasti lihaviin. Potilaat jaettiin neljään luokkaan myös iän perusteella: 2–6,9-vuotiaat (13 %), 7–9,9-vuotiaat (20 %), 10–14,9-vuotiaat (53 %) ja 15–18-vuotiaat (14 %). Yli kymmenvuotiaita lapsia kutsuttiin tässä tutkimuksessa myös nuoriksi. Potilaiden ikä, pituus ja paino oli dokumentoitu kaikilta yhdeksästä sadalta potilaalta.

Puberteettiastetta arvioitiin käyttämällä Tannerin luokitusta (Marshall WA, Tanner JM 1969 ja 1970) ja heidät jaettiin esimurrosikäisiin (M/G1, 46 %), varhais-/keskimurrosikäisiin (M/G 2-3, 22 %, myöhäsmurrosikäisiin (M/G 4-5, 23 %) ja murrosiän ohittaneisiin (aikuispituuden saavuttaneet, 9 %). Kuvissa potilaat on jaoteltu vain esimurrosikäisiin ja murrosikäisiin. Potilaiden puberteettiaste oli dokumentoitu 846 potilaalta (94 %).

Verenpaine mitattiin oskillaattorisella automaattimittarilla (Critikon Dinamap Vital Signs Monitor 1846 SX, Critikon, Tampa, Florida, Yhdysvallat) tai perinteisellä elohopeamittarilla käyttäen

sopivankokoista painemansettia. Verenpaine mitattiin oikeasta olkavarresta käden ollessa supinaatiossa ja potilaan istuessa levossa. Systolinen verenpaine (SBP) ja diastolinen verenpaine (DBP) luokiteltiin normaaliksi, korkeaksi normaaliksi ja hypertensiiviseksi. Hypertensiivinen verenpaine jaettiin edelleen kahteen alaluokkaan: stage 1 ja stage 2. (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. 2011). Verenpaineet oli dokumentoitu 733 potilaalta (81 %).

Kliiniset diagnoosit dokumentoitiin käyttäen tautiluokitusta ICD-10 vuodelta 2010. Lääkitys dokumentoitiin lääkeaineiden generisiä nimiä käyttäen.

Tutkimukseen on sisällytetty kaikki laboratorioanalyysit, jotka tehtiin kuusi kuukautta ennen tai kuusi kuukautta sen jälkeen, kun potilailla oli ensikäynti erikoissairaanhoidossa. Kaikki näytteet otettiin aamulla vähintään 12 tunnin paaston jälkeen. Vuosien 2005–2008 näytteet on analysoitu sairaaloiden omissa laboratorioissa, mutta vuodesta 2008 alkaen keskitetysti Itä-Suomen laboratorokeskuksessa.

Plasman tyreotropiinin (P-TSH) pitoisuus, plasman vapaan tyroksiinin (P-T4-V) pitoisuus ja seerumin insuliini määritettiin käyttäen elektrokemiluminesenssiin perustuvaa immunomääritystä (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Saksa). Plasman kokonaiskolesteroli (fP-Kol), HDL-kolesteroli (fP-Kol-HDL), LDL-kolesteroli (fP-Kol-LDL) ja plasman triglyseridit (fP-Trigly) määritettiin kolorimetri-entsyymi määrityksellä (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Saksa). Plasman glukoosi (fP-Gluk) määritettiin käyttämällä heksokinaasimenetelmää ja glykosyloitunut hemoglobiini (HbA1c) turbidimetrisellä inhibiatioimmunoanalyysillä (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Saksa). Plasman alaniiniaminotransferaasi (P-ALAT) analysoitiin käyttämällä IFCC:n (The International Federation of Clinical Chemistry) kineettistä menetelmää (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Saksa). Punasolujen keskitilavuus (MCV) määritettiin suoralla menetelmällä mittaamalla valon pienikulmaista sirontaa. Hemoglobiinin (B-Hb) pitoisuus määritettiin käyttämällä muunneltua syanmet-hemoglobiinimenetelmää 546 nm:n aallonpituudella.

Paastoglukoosikonsentraatio (n = 641) jaoteltiin normaaliin (< 5,6 mmol/l), kohonneeseen (5,6–6,9 mmol/l tai diabeettiseen (≥ 7 mmol/l). Glukoosirasituskokeen 2 tunnin arvo jaoteltiin normaaliin (< 7,8 mmol/l), heikentyneeseen glukoosin sietoon (7,8–11,0 mmol/l) tai diabeettiseen (≥ 11,1 mmol/l). Glykosyloitunut hemoglobiiniprosentti jaoteltiin normaaliin (<

5,8 %) prediabeettiseen (5,8–6,4 %) tai diabeettiseen ($\geq 6,5$ %) (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. 2011). Seerumin paastoinsuliinikonsentraatio (n = 480) jaoteltiin normaaliin tai hyperinsulinemiseen käyttäen puberteettiasteen mukaista luokitusta. Insuliinipitoisuus luokiteltiin käyttäen monista tutkimuksista tuttua määritelmää. Insuliiniarvoa pidettiin hyperinsulineemisenä jos se ylitti esimurrosikäisellä 15 mU/l, murrosikäisellä 30 mU/l ja murrosiän ohittaneella 20 mU/l.

Lipidikonsentraatiot jaoteltiin hyväksyttävään, raja-arvoiseen ja korkeaan (HDL-kolesterolin kohdalla matalaan) arvoon. Kokonaiskolesterolin (n = 644) luokittelurajat yllä olevassa järjestyksessä olivat $< 4,40$, $4,40-5,17$, ja $\geq 5,18$ mmol/l, LDL-kolesterolin (n = 617) $< 2,84$, $2,84-3,35$, ja $\geq 3,36$ mmol/l, triglyseridien (n = 635) alle 10-vuotiailla lapsilla $< 0,84$, $0,84-1,12$, ja $\geq 1,13$ mmol/l ja nuorilla $< 1,02$, $1,02-1,46$, ja $\geq 1,47$ mmol/l. HDL-kolesteroli jaoteltiin hyväksyttävään, raja-arvoiseen sekä matalaan rajojen ollessa $> 1,17$, $1,04-1,17$ ja $< 1,04$ mmol/l (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. 2011).

Alaniiniaminotransferaasin paastoarvo (n = 563) luokiteltiin kohonneeksi, jos sen arvo ylitti 40 IU/l, kuten useissa kansainvälisissä rasvamaksaa tutkineissa tutkimuksissa. Plasman tyreotropiinin pitoisuus (n = 609) jaoteltiin normaaliin (0,42–4,2 mU/l), raja-arvoiseen (4,3–10 mU/l) tai kohonneeseen (> 10 mU/l). Vapaan tyrokseen viitearvot olivat 11–22 mmol/l (Roche Diagnostics GmbH: Reference intervals for children and adults - Elycsys thyroid tests; 2010).

Tilastanalyysit suoritettiin IBM:n SPSS tilastanalyysiohjelman versiolla 19. Koska suurin osa jatkuvista muuttujista ei ollut normaalijakautuneita, aineiston kuvailemiseen käytettiin mediaania ja kvartiiliväliä. Pearsonin χ^2 -testiä käytettiin tutkittaessa luokiteltujen muuttujien välistä riippuvuutta. Mann-Whitneyn U-testiä ja Kruskal-Wallis testistä käytettiin analysoitaessa jatkuvien muuttujien käyttäytymistä sukupuolten kesken tai eri ikä-, puberteetti- ja lihavuusluokissa. P-arvoa $< 0,05$ pidettiin tilastollisesti merkitseväenä.

Tulokset

Suurin osa (55 %) lapsista oli lähetetty lihavuuden vuoksi erikoissairaanhoidon julkisesta terveydenhuollosta. Noin kolmannes (35 %) oli lähetetty toiselta lastentautien poliklinikalta, jossa heitä oli hoidettu muiden syiden vuoksi. Pieni osa (6 %) tuli muilta erikoisaloilta ja noin 2 % yksityisestä terveydenhuollosta. Lihavuus tai ylipaino sinänsä oli yleisin lähettämisen syy (71 %). Näistä noin neljäsosalla oli todettu yksi tai useampi aineenvaihdunnan häiriö jo ennen lähettämistä. Yleisimpiä lihavuuden liittännäisoireita olivat lihas- ja tukirankaperäiset oireet (32 %), ruoansulatuskanavan oireet (30 %) sekä päänsärky (26 %). Yhdeksän prosenttia tutkituista valitti tulleensa kiusatuksi. Kuukautiset olivat epäsäännölliset 31 %:lla ja puuttuivat 7 %:lta niistä tytöistä, joilla kuukautiset olivat jo alkaneet (n = 130). Kaksi yleisintä diagnoosia lihavuuden jälkeen olivat astma sekä mielenterveyden, käyttäytymisen tai kehityksen häiriöt (taulukko 1). Yleisin pitkäaikaisen lääkityksen syy oli astman lääkehoito, jota sai 16 % potilaista. Keskushermostoon vaikuttavaa lääkitystä sai 8 % tutkituista potilaista. Vähintään yksi lääke oli käytössä 37 %:lla.

Mediaani-ikä lihavuuden hoitopolun alkaessa oli 11,7 vuotta. Tytöt olivat keskimäärin poikia nuorempia (taulukko 1). Valtaosa lihavista nuorista oli poikia (57 %). Sairaalloisen lihavien lasten mediaani-ikä (tyttöillä 5,5 v, pojilla 7,0 v) oli matalampi kuin vähemmän lihavien lasten mediaani-ikä (taulukko 2). Ensimmäiset kuukautiset oli tyttöillä ollut keskimäärin 12-vuoden iässä. Kahta tyttöä hoidettiin ennenaikaisen puberteetin vuoksi. Yhdelläkään pojista ei ollut ennenaikaista puberteettia. Nuorimmat lapset olivat kaikista lihavimpia BMI-SDS -kriteerillä arvioiden (taulukko 2). Alle kouluikäisistä pojista 98 % ja 72 % tytöistä oli vaikeasti tai sairaalloisen lihavia. Pojat olivat vaikeammin lihavia kuin tytöt (taulukko 1).

Systolinen verenpaine oli hypertensiivinen 50,2 %:lla ja diastolinen verenpaine 14,4 %:lla (taulukko 1). Pojilla oli korkeampi systolinen verenpaine kuin tyttöillä; diastolisessa verenpaineessa ei ollut eroja sukupuolten välillä. Sekä systolinen että diastolinen stage 2 tasoinen hypertensio oli tavallisempaa vaikeasti lihavilla kuin heitä hoikemmilla lapsilla (kuvat 1A ja 1B).

Pojilla oli merkittävästi tyttöjä korkeammat paastoglukoosiarvot (taulukko 3). Tämä ero kasvoi iän ja kypsyysasteen myötä (taulukot 2 ja 4). Kohonnut paastosokeri oli yhteensä 33,2 %:lla tutkituista ja puolella (50 %) vaikeasti tai sairaalloisesti lihavista pojista (kuva 1C). Oraalisen glukoosirasitustestin perusteella heikentynyt glukoosinsieto oli 13,7 %:lla ja diabetes 1,6 %:lla

tutkituista. HbA1c-arvot olivat diabeettiset 2,8 %:lla tutkituista (taulukko 3). Tyypin 2 diabetes mellitus todettiin kuudella potilaalla.

Tutkituista 43 %:lla oli hyperinsulinemia. Tyttöillä oli merkittävästi poikia korkeammat insuliinitasot, mutta tämä ero hävisi murrosiän loppuun mennessä (taulukot 2 ja 4). Vaikea lihavuus lisäsi hyperinsulinemian esiintyvyyttä pojilla ja murrosikäisillä tytöillä (kuva 1D). Acanthosis nigricans -muutoksia oli nähtävissä 11 %:lla ylipainoisista ja 40 %:lla vaikeasti tai sairaalloisesti lihavilla lapsilla.

Kokonaiskolesteroliarvot olivat hyväksyttäviä (normaaleja) 44 %:lla lapsista ja koholla 24 %:lla. Sukupuoli ei vaikuttanut kokonaiskolesteroliarvoihin (taulukko 3). LDL-kolesteroli oli koholla 25 %:lla kaikista tutkituista. Vaikea lihavuus ei liittynyt tilastollisesti merkittävästi korkeisiin kokonaiskolesteroli- tai LDL-kolesteroliarvoihin (kuvat 2A ja 2B). Sen sijaan matala HDL-kolesteroli (34 %:lla tutkituista) liittyi vaikeaan lihavuuteen riippumatta sukupuolesta tai kehitysasteesta (kuva 2D). Korkea triglyseridipitoisuus todettiin 39 %:lla (taulukko 3).

Plasman ALAT-arvo ylitti 40 IU/l 24 %:lla potilaista – näistä 70 % oli poikia (taulukko 3). Ennen murrosikää ALAT-arvo ei riippunut lihavuuden asteesta, mutta murrosiän aikana korkea ALAT-arvo liittyi vaikeaan ja sairaalloiseen lihavuuteen molemmilla sukupuolilla (kuva 2E).

Kahdeksalla potilaalla todettiin kohonnut (> 10 mU/l) TSH-arvo. Näistä kuudella potilaalla diagnosoitiin hypotyreoosi. TSH-arvot olivat raja-arvoiset 148 tutkitulla (24 %) (taulukko 3); alle kymmenvuotiailla lapsilla tämä oli tavallisempaa kuin nuorilla. Vaikea-asteinen lihavuus lisäsi pojilla raja-arvoisten TSH-tasojen todennäköisyyttä (kuva 1E).

Potilaista, joiden kaikki aineenvaihdunnasta kertovat laboratoriotulokset oli saatavilla (n = 360) hoitoon tullessa, ainoastaan kahdellatoista (3 %) nämä kaikki olivat normaalit ja jos verenpaineikin huomioitiin, ainoastaan neljällä lapsella ei voitu osoittaa yhtään kardiometabolista riskitekijää lihavuuden lisäksi. Vähintään yksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä (korkea verenpaine, korkea kokonaiskolesteroli, korkea LDL-kolesteroli, korkea triglyseridi-arvo, matala HDL-kolesteroli, diabetes tai diabeteksen esiaste) oli 649 tutkitulla (80 %). 15–18-vuotiaiden ryhmässä pojat olivat lihavampia ja heillä oli useammin korkea verenpaine kuin tytöillä. Pojilla oli myös useammin rasvoittunut maksa, dyslipidemia, heikentynyt paastosokeri ja esiasteinen diabetes kuin saman ikäisillä tytöillä.

Pohdinta

Asetetun hypoteesin mukaan valtaosalta tutkituista lapsista löytyi odotetusti sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä tai aineenvaihdunnan häiriöitä. Hoidon alkuvaiheessa suurella osalla lapsista todettiin heikentynyt sokeriaineenvaihdunta ja dyslipidemia ja monilla myös kohonnut verenpaine. Pojilla yllämainitut riskitekijät olivat tavallisempia ja vakavampia kuin tytöillä. Toisin kuin odotettiin, nuorimmat lapset olivat kaikista lihavimpia.

Lihavasta lapsesta kasvaa usein lihava aikuinen - nykyisen tutkimustiedon mukaan näyttää siltä, että jopa 82 % tässä tutkituista lapsista on lihavia myös aikuisina (Juonala M ym. 2011) ja heidän lihavuutensa voi odottaa vain pahenevan (Lakshman R ym. 2012). On myös syytä olettaa, että lapsuudessa havaitut sydän- ja verisuonitautien riskitekijät voivat edetä sairauksiksi asti samoin kuin diabeteksen esiaste voi kehittyä tyypin 2 diabetekseksi (Juonala R ym. 2012, Chen X ym. 2008).

Lapsuusiän sokeriaineenvaihdunnan häiriöt ovat lisääntyneet samanaikaisesti lasten lihavuuden kanssa viime vuosikymmeninä merkittävästi. Tyypin 2 diabetes - jota on tyypillisesti pidetty aikuisten tautina - on lapsilla edelleen suhteellisen harvinainen, mutta kohonnut paastosokeri ja heikentynyt glukoosinsieto ovat lapsilla jo varsin yleisiä (Lipsanen-Nyman M. 2010). Tässä tutkimuksessa 33,2 %:lla tutkituista todettiin kohonnut paastosokeri ja 13,7 %:lla heikentynyt glukoosinsieto. Lapsista 34,7 % täytti diabeteksen esiasteen kriteerit, mutta vain 0,9 %:lla todettiin tyypin 2 diabetes. Muissa Euroopassa tehdyissä vastaavissa tutkimuksissa tulokset ovat vaihdelleet kohonneen paastosokerin osalta välillä 2,0 %–17,1 % ja heikentyneen glukoosinsiedon osalta välillä 5,7 %–11,2 % (Hagman E ym. 2014, Reinehr T ym. 2013, Brufani C ym. 2010).

Metabolisen oireyhtymän komponenttien (insuliiniresistenssi, korkea verenpaine, dyslipidemia, poikkeava sokeriaineenvaihdunta) esiintyvyys lihavilla lapsilla on huomattavasti lisääntynyt. Lasten metabolisen oireyhtymän määritelmä vaihtelee tutkimuksesta toiseen, ja siitä käytetään myös kokonaan toista nimitystä – insuliiniresistenssisyndrooma. (Komulainen J. ym. 2012) Myöskään lapsuusiän insuliiniresistenssin määritelmästä ei ole yksimielisyyttä, ja sen seulominen lapsiväestöstä ei ole järkevää (Levy-Marchall C, ym. 2010). Lihavan lapsen insuliiniherkkyyttä voi kuitenkin arvioida paastoinsuliinia mittaamalla. Tutkimustamme vastaavia tuloksia ylipainoisten ja lihaviin lasten hyperinsulismin esiintyvyydestä (43 %) on raportoitu muissakin eurooppalaisissa tutkimuksissa (Viner RM, ym. 2005).

Tutkimuksessamme havaittua suurta kohonneen verenpaineen esiintyvyyttä ei voi selittää pelkästään ns. valkotakkihypertensiolla tai muilla mittausteknisillä ongelmilla, vaikkakin enimmäkseen käytetty oskillatorinen menetelmä antaa hieman korkeampia systolisen verenpaineen lukemia kuin perinteinen mittaus elohopeaverenpainemittarilla. Lasten kohonneen verenpaineen on osoitettu liittyvän aikuisiän verenpaineeseen, ateroskleroottisiin muutoksiin ja sydän- ja verisuonisairauksiin (Hartiala O, ym. 2012). Kohonneen verenpaineen ja korkean painoindeksin yhdistelmän on todettu aiheuttavan sydämen vasemman kammion hypertrofiaa jo lapsuusiässä (Lai CC, ym. 2014).

Lasten lihavuuteen liittyvässä dyslipidemiassa on usein suurentunut kokonaiskolesteroli- ja triglyseridipitoisuus sekä matala HDL-kolesterolipitoisuus (Syväne M, ym. 2013). Tässä tutkimuksessa lihavuus liittyi selkeästi kohonneisiin triglyseridiarvoihin ja matalaan HDL-kolesterolipitoisuuteen, mutta ei korkeaan kokonaiskolesteroliin tai LDL-kolesterolipitoisuuteen. Tämä johtuu mahdollisesti siitä, etteivät standardimenetelmät tunnista matalan tiheyden LDL-kolesterolipartikkeleita, erityisesti jos triglyseriditasot ovat korkeat (D'Adamo E. 2015). Myös suuren otannan saksalais-sveitsiläinen katsausartikkeli (n = 260 000) totesi, etteivät korkeat LDL-kolesterolitasot korreloi ylipainon kanssa (l'Allemand-Jander D. 2010).

Lasten kohonnut ALAT-arvo liittyy usein ei-alkoholiperäiseen rasvamaksaan, mikä on yleisin krooninen maksasairaus lapsilla. Tutkimuksessamme todettiin käytettäessä normaalin ALAT-arvon rajana 40 IU/l, että 24%:lla lapsista on kohonnut ALAT. Uusiksi rajoiksi ehdotettuja arvoja käyttämällä (tytöillä 22 IU/l ja pojilla 26 IU/l) pojista 60 % ja tytöistä 54 % olisi ollut normaalirajojen yläpuolella (Schwimmer JB, ym. 2010).

Tavallisin endokriininen syy lihomiselle on kilpirauhasen vajaatoiminta. Vajaatoiminta voidaan poissulkea tyreotropiinin ja T4-V:n määrittämisellä (Lasten lihavuus: Käypä hoito – suositus, Veijola R, ym. 2013). On kuitenkin tavallista, että ylipainoisella lapsella on raja-arvoinen eli lievästi koholla oleva tyreotropiini ja samaan aikaan normaali T4-V; tässä tutkimuksessa näitä lapsia oli 148. Useat asiantuntijat pitävät lievästi kohonnutta tyreotropiinia ennemmin lihavuuden seurauksena kuin subkliinisenä kilpirauhasen vajaatoimintana (Pacifico L, ym. 2012).

Lihavuuden jälkeen tavallisin diagnoosi potilasaineistossamme oli astma (22%). Astman yleinen esiintyvyys lapsiväestössä on noin 7-9 %. Astman ja lihavuuden välinen yhteys on useista tutkimuksista huolimatta kiistanalainen. Vuonna 2013 julkaistu 48 tutkimusta sisältänyt

meta-analyysi sai osoitettua heikon yhteyden astman esiintyvyyden ja ylipainon välillä (Papoutsakis C, ym. 2013). Lihavuuden hoito voi olla osa lasten astman hoitoa; tämä selittänee astmaattikojen ylliedustuksen aineistossamme.

Lihavilla lapsilla on todettu esiintyvän muuta lapsiväestöä enemmän mielenterveyden, käytöksen ja kehityksen häiriötä. Epäselvää kuitenkin on, onko lihavuus syytä vai seurausta mielenterveyden ongelmiin. ADHD:n esiintyvyys (5,1 %) tutkimuksessamme oli suurempi kuin normaalipainoisessa lapsiväestössä (3,5 %). Samankaltaisia tuloksia ADHD:n esiintyvyydestä on raportoitu muissakin tutkimuksissa (Erhart M, ym. 2012). Useat uuden polven antipsykoottiset lääkkeet - kuten ketiapiini, risperidoni ja aripipratsoli - on myös yhdistetty huomattavaan painonnousuun (Huttunen M, 2008). Näitä lääkkeitä oli käytössä 25 tutkimuksen lapsella.

Tällä tutkimuksella on joitakin rajoituksia. Koska tutkimukseen osallistuneet lapset olivat kaikki erikoissairaanhoidossa hoidettuja, ei tuloksia välttämättä voi yleistää koskemaan kaikkia ylipainoisia ja lihavia lapsia. Vuoden 2008 alussa tapahtunut muutos laboratorioanalyysissä vaikutti hieman tyttöjen HDL-kolesteroli- ja paastoglukoosiarvoihin sekä poikien LDL-kolesteroliarvoihin. Nämä vaikutukset tuskin näkyvät tuloksissa, ja vuoden 2008 jälkeen tapahtuneet muutokset heijastelevat pikemminkin todellisia muutoksia kuin laboratorioanalyysiin liittyviä tekijöitä. Myös oskillatorisen verenpainemittarin käyttöä auskoltatorisen mittarin asemesta voidaan pitää tutkimuksen heikkoutena.

Tutkimuksellamme on myös huomattavia vahvuuksia. Potilasaineistomme voi pitää erittäin hyvin edustavana, sillä se sisälsi kaikki erikoissairaanhoidossa kolmessa tutkimukseen osallistuneessa sairaalassa lihavuuden vuoksi hoidetut lapset vuosina 2005-2012. Sekä kliininen tutkimusaineisto että laboratoriodata oli erittäin kattavasti saatavilla tutkimuksessamme; pituus ja paino 100 %; puberteettiaste 94 %; verenpaineet 94 %; sokeriarvot 71 %; insuliiniarvot 53 %; kaikki rasva-arvot 67 %; ALAT 63 % ja TSH 68 %. Laboratoriotulokset myös korreloivat ajallisesti lihavuusasteeseen erittäin hyvin. Potilasaineistomme oli kerätty etnisesti homogeeniseltä alueelta Itä-Suomesta; tämän vuoksi aineiston kokoa (n = 900) voidaan pitää varsin suurena. Tämä tutkimus oli ensimmäinen lihaviin lasten aineenvaihdunnan profiilia tutkinut julkaisu Suomessa ja se täydentää osaltaan pohjoiseurooppalaista tutkimusnäyttöä lapsuusajan lihavuudesta.

Lähteet

Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: A systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008;117:3171-80.

D'Adamo E. Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk factors in obese children. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:912047.

Erhart M, Herpertz-Dahlmann B, Wille N, Sawitzky-Rose B, Holling H, Ravens-Sieberer U. Examining the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and overweight in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21:39-49.

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.

Hartiala O, Magnussen CG, Kajander S, Knuutti J, Ukkonen H, Saraste A et al. Adolescence risk factors are predictive of coronary artery calcification at middle age: The cardiovascular risk in Young Finns Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1364-70.

Huttunen M, Antipsykoottien haittavaikutukset – lääkkeet mielen hoidossa. 2008. Terveyskirjasto. Duodecim. Artikkelin tunnus: lam00033 (004.009).

l'Allemand-Jander D, Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: Early development of chronic diseases in the obese child. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34 Suppl 2:S32-6.

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;365:1876-85.

Kautiainen S, Koljonen S, Takkinen H ym. Leikki-ikäisten ylipainoisuus ja lihavuus. *Suom Lääkäril* 2010;65:2675-83.

Komulainen J, Näytönastekatsaus - Sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijät ja lasten lihavuus. Lasten lihavuus – Käypä hoito-suositus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2012.

<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituks/suositus?id=nak04889&suositusid=hoi50034> .

Lai CC, Sun D, Cen R, Wang J, Li S, Fernandez-Alonso C et al. Impact of long-term burden of excessive adiposity and elevated blood pressure from childhood on adulthood left ventricular remodeling patterns: The Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(15):1580-7.

Lakshman R, Elks CE, Ong KK. Childhood obesity. *Circulation*. 2012;126(14):1770-9.

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.

Lipsanen-Nyman M. Lapsuusiän tyypin 2 diabetes. Kirjassa Välimäki M, Sane T ja Dunkel L. 2010. Endokrinologia. Duodecim. Helsinki.

Lipsanen-Nyman M. Lasten lihavuuden määritelmät. Kirjassa Välimäki M, Sane T ja Dunkel L. 2010. Endokrinologia. Duodecim. Helsinki.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.

Ng M, Fleming T, Robinson M, Thompson 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;384:766-81.

Pacifico L, Anania C, Ferraro F, Andreoli GM, Chiesa C. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413:396-405.

Papoutsakis C, Priftis KN, Drakouli M, Prifti S, Konstantaki E, Chondronikola M et al. Childhood overweight/obesity and asthma: Is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113:77-105.

Pulgaron ER. Childhood obesity: A review of increased risk for physical and psychological comorbidities. *Clin Ther*. 2013;35:A18-32.

Roche Diagnostics GmbH: Reference intervals for children and adults - Elycsys thyroid tests; 2010. Available from: http://roche-diagnostics.cz/News/Documents/EnewsArchiv/Ref_Intervals_Thyroid.pdf.

Saari A, Sankilampi U, Hannila ML, Kiviniemi V, Kesseli K, Dunkel L. New finnish growth references for children and adolescents aged 0 to 20 years: Length/height-for-age, weight-for-length/height, and body mass index-for-age. *Ann Med*. 2011;43:235-248.

Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, et al. SAFETY Study: Alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology*. 2010;1384:1357-64.e2.

Syvänne M, Kesäniemi A, Ketola E, Kovanen P, Laatikainen T, Salo M, Schwab U, Strandberg T, Vanhanen H. Dyslipidemiat Käypä hoito -suositus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013.

<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=nak04889&suositusid=hoi50034>

Veijola R, Komulainen J, Angle S, Ignatius A, Jääskeläinen J, Ketola E, Lipsanen-Nyman M, Nuutinen O, Ventola A-L, Lasten lihavuus. Käypä hoito -suositus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013.

<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus;jsessionid=E967B60B4CC4E1FFF4DC13D404F24675?id=hoi50034#NaN>

Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. Arch Dis Child. 2005;90:10-14.

Vuorela N, Saha MT, Salo M. Prevalence of overweight and obesity in 5- and 12-year-old Finnish children in 1986 and 2006. Acta Paediatr 2009;98:507-12.