

Obesity in Teenagers: The Endocrine and Metabolic Consequences

Frida Soesanti

Tujuan:

1. Mengingat kembali mengenai konsekuensi jangka panjang endokrin dan metabolik obesitas pada remaja
2. Mengetahui cara skrining dan deteksi dini konsekuensi jangka panjang endokrin dan metabolik obesitas pada remaja

Dalam tiga atau empat dekade terakhir, prevalensi obesitas pada anak dan remaja meningkat dengan drastis, menyebabkan meningkatnya prevalensi obesitas dan meningkatnya morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler pada dewasa.^[1-4] Saat ini obesitas pada anak dan remaja sudah merupakan suatu “pandemi” dan merupakan salah satu ancaman terbesar kesehatan di seluruh dunia pada abad ke-21 ini.^[5] Prevalensi obesitas anak usia 2-18 tahun meningkat secara drastis pada tahun 2016 jika dibandingkan pada tahun 1975, meningkat dari 0,7% menjadi 5,6 % pada perempuan, dan dari 0,9 menjadi 7,8% pada lelaki.^[6] Di Korea Selatan, angka obesitas pada anak dan remaja meningkat dari 5,8% pada tahun 1997 menjadi 9,7% pada tahun 2005.^[2] Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, sebanyak 8,8% anak Indonesia usia 5-14 tahun mengalami obesitas.^[1] Sering kali masyarakat awam masih menganut paham bahwa anak obes itu “lucu” atau “menggemaskan”, namun tanpa disadari terdapat bahaya besar yang mengancam kesehatan anak obes dikemudian hari.

Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa obesitas pada anak dan remaja merupakan faktor risiko meningkatnya kejadian diabetes melitus tipe 2,^[1-4,7,8] sindrom metabolik,^[1-4,7,8] pubertas prekoks sentral,^[2,8-10] sindrom ovarium polikistik,^[2,8-10] penyakit kardiovaskuler, gagal ginjal, bahkan keganasan.^[2,8-10] Makalah ini akan membahas lebih lanjut konsekuensi endokrin dan metabolik obesitas pada remaja, meliputi diabetes melitus tipe 2, sindrom metabolik, sindrom ovarium polikistik, dan pubertas prekoks sentral.

Prediabetes dan diabetes melitus tipe 2

Obesitas pada anak dan remaja merupakan faktor risiko meningkatnya prevalensi prediabetes dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) pada remaja.^[7,8,11] Data epidemiologi menunjukkan bahwa peningkatan prevalensi prediabetes dan DM tipe 2 pada anak dan remaja meningkat seiring dengan peningkatan prevalensi obesitas pada anak dan remaja.^[7,8,11] Di Amerika Serikat, prevalensi DMT2 pada anak meningkat dari 3% pada tahun 1990 menjadi 20% di tahun 2003, sedangkan prevalensi prediabetes pada tahun 2016 ditemukan sebesar 18%.^[11] Di China, prevalensi prediabetes dan DMT2 meningkat dua kali lipat pada tahun 2012 dibandingkan tahun 2002.^[11]

Obesitas menyebabkan terjadinya resistensi insulin di otot, hepar dan jaringan adiposa. Akumulasi lemak ektopik yang berlebihan di otot dan hepar juga memperberat resistensi insulin di jaringan perifer.^[2-4] Kondisi resistensi insulin ini menyebabkan menurunnya utilisasi glukosa di otot, meningkatnya produksi glukosa oleh hepar dan meningkatnya produksi asam lemak bebas dan sitokin inflamasi di jaringan adiposa. Semua proses ini meningkatkan risiko terjadinya prediabetes dan DMT2. Diabetes melitus tipe 2 pada anak dan remaja sedikit berbeda dengan DMT2 pada dewasa, termasuk dalam hal penurunan fungsi sel beta pankreas dan terjadinya komplikasi diabetes melitus.^[2-4] Remaja DMT2 lebih cepat mengalami penurunan fungsi sel beta pankreas dan lebih mudah dan cepat mengalami komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler akibat DMT2,^[2-4] sehingga diperlukan deteksi dini dan intervensi dini untuk mencegah morbiditas dan mortalitas.

Diagnosis diabetes melitus dan prediabetes pada anak dan remaja ditegakkan berdasarkan pedoman dari *American Diabetes Association* (ADA). Istilah “prediabetes” digunakan untuk menunjukkan suatu kondisi kadar glukosa plasma yang belum memenuhi kriteria diabetes namun berada di atas kisaran glukosa plasma normal.^[7,8,11] Prediabetes dibagi menjadi toleransi glukosa terganggu dan glukosa darah puasa terganggu. Toleransi glukosa terganggu ditegakkan jika kadar glukosa plasma ≥ 140 mg/dL dan < 200 mg/dL pada 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral atau jika kadar HbA1c $\geq 5,7\%$ tetapi $< 6,5\%$. Glukosa darah puasa terganggu ditegakkan jika kadar glukosa puasa ≥ 100 mg/dL tetapi < 126 mg/dL.^[7,8,11]

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan jika terdapat gejala klasik hiperglikemia (poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan) dan salah satu pemeriksaan laboratorium di bawah ini:

- Kadar glukosa plasma ≥ 126 mg/dL
- Kadar glukosa plasma ≥ 200 mg/dL pada 2 jam paska setelah tes toleransi glukosa oral
- Kadar glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL
- HbA1c $\geq 6,5\%$

American Diabetes Association dan the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) ^[7,8] merekomendasikan skrining berbasis risiko untuk prediabetes dan DMT2 pada anak dan remaja. Skrining prediabetes dan diabetes direkomendasikan untuk dikerjakan pada remaja obes yang memiliki salah satu risiko berikut ini, yaitu usia ≥ 10 tahun atau sedang dalam pubertas, ibu dengan diabetes gestasional, riwayat keluarga dengan diabetes melitus, ditemukan tanda resistensi insulin seperti *acanthosis nigricans*, hipertensi, dislipidemia, sindrom ovarium polikistik, dan lahir kecil masa kehamilan (*small for gestational age*). ^[2,7,8,11] Pemeriksaan skrining yang dikerjakan meliputi kadar glukosa plasma puasa, HbA1c, dan tes toleransi glukosa oral. Jika hasilnya normal, maka direkomendasikan untuk mengulang pemeriksaan dengan interval 3 tahun dan dapat dikerjakan lebih cepat jika terjadi peningkatan IMT yang cepat atau faktor risiko bertambah berat. ^[2,7,8,11]

Lini pertama tata laksana prediabetes pada anak dan remaja adalah dengan modifikasi gaya hidup, yang terdiri dari diet sehat dan seimbang, menambah aktivitas fisik dan mengurangi gaya hidup sedenter. ^[2,7,8,11] Pada DMT2, modifikasi gaya hidup dan edukasi mengenai diabetes juga merupakan pilihan tata laksana lini pertama. Metformin dan insulin, baik tunggal atau kombinasi merupakan pilihan utama terapi farmakologis DMT2 pada anak dan remaja. ^[7,8] Pilihan terapi farmakologis ini tergantung dari derajat beratnya hiperglikemia, adanya ketosis, asidosis dan kadar HbA1c, sesuai dengan pedoman tata laksana DMT2 yang dikeluarkan oleh ISPAD. ^[7] Target kontrol glikemik pada remaja dengan DMT2 adalah kadar HbA1c $< 7\%$. Jika target ini tidak terpenuhi maka diperlukan peningkatan dosis metformin dan dosis insulin. Jika tidak perbaikan maka dapat dipertimbangkan pemberian liraglutide. ^[7] Pada remaja dengan DMT2, direkomendasikan untuk melakukan skrining kemungkinan adanya komorbiditas ^[7,8] dan kemungkinan komplikasi terkait DM yang sebetulnya sejalan dengan skrining komorbiditas obesitas.

Sindrom metabolik

Sindrom metabolik merupakan kumpulan dari beberapa kelainan yang merupakan faktor risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskuler, kondisi ini meliputi obesitas abdomen, dislipidemia, gangguan metabolisme glukosa, dan hipertensi. ^[1-3,7,8] Sindrom metabolik yang terjadi anak dan remaja meningkatkan risiko untuk terjadinya DMT2 (2-3 kali lebih tinggi) dan penyakit kardiovaskuler (rasio odds 14.6) saat dewasa. ^[2,3,7,8] Istilah sindrom metabolik pertama kali dikenalkan oleh *The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) pada tahun 2001, dan sekarang ini telah terdapat beberapa kriteria diagnostik untuk menentukan adanya sindrom metabolik, termasuk pada anak dan remaja. Kriteria untuk

menentukan sindrom metabolik pada anak dan remaja lebih sulit jika dibandingkan dewasa karena adanya pacu tumbuh, perubahan hormonal saat pubertas, resistensi insulin fisiologis saat pubertas dan pengaruhnya terhadap metabolisme lemak, dan adanya perbedaan massa lemak dan distribusi massa lemak.^[2]

Prevalensi sindrom metabolik pada remaja obes di Amerika Serikat bervariasi antara 12,4% sampai 44,2% tergantung dari definisi yang digunakan.^[8,12] Di Korea Selatan, prevalensi sindrom metabolik pada remaja adalah sebesar 13,7 pada tahun 1999-2012, 5,7 % pada 2010-2012 dan 1,8% pada 2011-2014.^[2] Beberapa penelitian menunjukkan bahwa prevalensi sindrom metabolik pada remaja di Indonesia bervariasi dari 19,2% sampai 34% tergantung kriteria yang digunakan.^[1]

Pada anak digunakan kriteria yang sama dengan dewasa untuk menentukan diagnosis sindrom metabolik, yaitu lingkaran pinggang, tekanan darah, glukosa darah puasa, kadar trigliserida dan kadar HDL. Beberapa pedoman yang ada untuk menegaskan diagnosis sindrom metabolik pada anak dan remaja meliputi modifikasi kriteria NCEP-ATP III oleh Cook dkk,^[13] kriteria berdasarkan International Diabetes Federation (IDF),^[12] dan de Ferranti dkk (Tabel 1). Ikatan Dokter Anak Indonesia, tahun 2014,^[1] sudah mengeluarkan konsensus diagnosis dan tata laksana sindrom metabolik pada anak dan remaja di Indonesia dan berdasarkan konsensus ini sindrom metabolik ditegakkan jika terdapat obesitas abdominal yang ditandai dengan lingkaran pinggang $\geq P80$ menurut Taylor dkk (Tabel 2), dan ditambah dengan adanya dua atau lebih parameter berikut ini :

1. Hipertensi, yaitu nilai tekanan darah sistolik dan atau diastolik lebih dari persentil ke-95 berdasarkan jenis kelamin, usia, dan tinggi badan
2. Kadar kolesterol HDL ≤ 40 mg/dL
3. Kadar trigliserida ≥ 110 mg/dL
4. Kadar glukosa darah puasa ≥ 100 mg/dL atau terdiagnosis DMT2

Tata laksana sindrom metabolik pada anak dan remaja meliputi perubahan gaya hidup dan terapi farmakologis yang spesifik untuk masing-masing komponen sindrom metabolik.^[8,12] Perubahan gaya hidup ini meliputi penurunan berat badan dengan diet sehat, meningkatkan aktivitas fisik dan mengurangi pola hidup sedenter. Hipertensi ditata laksana dengan mengurangi asupan garam, penurunan berat badan dan meningkatkan aktivitas fisik. Jika menetap dalam 6 bulan, maka dapat diberikan obat antihipertensi. Diabetes Melitus tipe 2 ditata laksana sesuai dengan tata laksana DMT2 yang sudah dijelaskan sebelumnya.^[8,12]

Tabel 1. Definisi sindrom metabolik

Kriteria	Cook dkk ^[13]	De Ferranti dkk ^[14]	IDF (10-<16 tahun ^[12]	IDF ≥ 16 tahun ^[12]
Kriteria diagnostik	≥ 3 atau 5 kriteria	≥ 3 atau 5 kriteria	Obesitas sentral dengan ≥ 2 dari 4 kriteria berikut ini	
Lingkar pinggang	≥ P 90	≥ P 75	≥ P 90	≥ 90 cm (L) ≥ 85 cm (F)
Tekanan darah	≥ P 90	≥ P 90	TD sistolik ≥ 130 mmHg atau diastolik ≥ 85	TD sistolik ≥ 130 mmHg atau diastolik ≥ 85 atau sebelumnya sudah didiagnosis dengan hipertensi
Glukosa plasma puasa	≥ 110 mg/dL	≥ 110 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL atau sebelumnya terdiagnosis DM tipe 2
HDL	≤ 40 mg/dL	L: < 45 mg/dL P: < 50	≤ 40 mg/dL	≤ 40 mg/dL (L) ≤ 50 mg/dL (P) atau mendapat terapi untuk menurunkan kadar LDL
Trigliserida	≥ 110 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 110 mg/dL atau mendapat terapi untuk menurunkan kadar trigliserida

Tabel 2. Nilai batasan massa lemak tubuh yang tinggi (*high trunk fat mass*) dan lingkar pinggang pada anak menurut Taylor dkk^[1]

Usia (tahun) ¹	Perempuan		Laki-laki	
	Massa lemak batang tubuh (<i>trunk fat mass</i>) (kg)	Lingkar pinggang (cm) ²	Massa lemak batang tubuh (<i>trunk fat mass</i>) (kg)	Lingkar pinggang (cm) ²
3	0,94	50,3	0,93	53,1
4	1,29	53,3	1,21	55,6
5	1,75	56,3	1,56	58,0
6	2,32	59,2	1,97	60,4
7	3,03	62,0	2,46	62,9
8	3,88	64,7	3,02	65,3
9	4,87	67,3	3,64	67,7
10	5,99	69,6	4,34	70,1
11	7,24	71,8	5,08	72,4
12	8,59	73,8	5,86	74,7
13	9,99	75,6	6,65	76,9
14	11,40	77,0	7,43	79,0
15	12,76	78,3	8,18	81,1
16	14,02	79,1	8,86	83,1
17	15,10	79,8	9,45	84,9
18	15,97	80,1	9,42	86,7
19	16,57	80,1	10,25	88,4

¹Nilai cutoffs dihitung untuk usia pertengahan (contoh 8,5 tahun untuk anak usia 8 tahun)²Nilai cutoffs lingkar pinggang pada persentil 80

Sindrom ovarium polikistik

Sindrom ovarium polikistik (SOPK) merupakan salah satu dari komorbiditas obesitas yang sering ditemukan pada remaja, ditandai dengan adanya hiperandrogenisme dan gangguan menstruasi, baik berupa amenorea atau siklus menstruasi yang tidak teratur.^[2,8] Prevalensi SOPK pada remaja adalah 3,4%-11% tergantung kriteria yang digunakan.^[2,8] Sindrom ovarium polikistik pada remaja ini penting karena sering dikaitkan dengan penurunan kualitas hidup, meningkatnya risiko gangguan kesehatan mental, dan meningkatnya risiko gangguan kardiovaskuler. Remaja obes dengan SPOK biasanya mengalami resistensi insulin sedang atau berat dan mengalami gangguan partisi lemak, *i.e.* lemak visceral yang tinggi, meningkatnya desposisi lemak di hepar, menurunnya mobilisasi lemak, dan menurunnya oksidasi lemak.^[2,8]

Diagnosis SPOK pada remaja tidak mudah karena perlu untuk membedakan antara siklus anovulasi fisiologis saat pubertas dengan disfungsi ovulasi pada SPOK. Diagnosis SPOK pada remaja ditegakkan berdasarkan karakteristik klinis dan kriteria biokimia.^[2,8,15] Gejala dan tanda klinis SPOK yang sering ditemukan adalah (1) adanya gangguan menstruasi seperti oligomenorea atau amenorea atau siklus menstruasi yang tidak teratur; (2) adanya tanda hiperandrogenisme, seperti hirsutisme dan jerawat.^[2,8,15] Pemeriksaan laboratorium dikerjakan untuk konfirmasi adanya hiperandrogenisme, menyingkirkan penyebab hiperandrogenisme lainnya dan untuk mengevaluasi adanya gangguan metabolik lain yang menyertai.^[15] Pemeriksaan USG pelvis berguna untuk menyingkirkan penyebab hiperandrogenisme yang lain, misalnya tumor.^[15]

Tujuan terapi SPOK adalah untuk mengembalikan siklus menstruasi kembali normal, mengurangi tanda hiperandrogenisme, meningkatkan kualitas hidup, mempertahankan fertilitas, dan mengurangi risiko kelainan metabolik lainnya dan risiko gangguan kardiovaskuler jangka panjang.^[15] Tata laksana utama SPOK meliputi modifikasi gaya hidup, termasuk menurunkan berat badan dengan diet sehat dan meningkatkan aktivitas fisik.^[15] Lini pertama terapi farmakologis adalah dengan kontrasepsi oral kombinasi (KOK) yang selanjutnya dapat dikombinasikan dengan obat anti androgen jika pemberian KOK tidak efektif.^[15] Metformin diberikan pada remaja SPOK yang mengalami prediabetes atau DM2.^[2,8,15] Metformin ini tidak hanya memperbaiki gangguan metabolik, tetapi juga untuk memperbaiki siklus menstruasi yang tidak teratur.^[15]

Pubertas dini-pubertas prekoks

Obesitas berhubungan dengan awitan pubertas yang lebih awal. Pada

anak dengan obesitas, kondisi resistensi insulin, hiperinsulinemia dan hiperandrogenisme merupakan salah satu faktor yang memicu aktifnya aksis hipotalamus-pituitari-gonad yang memicu terjadinya pubertas.^[2,9,10,16] Begitu pula, dengan *adipokine* seperti *leptin* dan *adiponectin* yang memengaruhi pelepasan *kisspeptin* dan menstimulasi inisiasi awitan pubertas pada anak. Semuanya ini dapat menyebabkan terjadinya pubertas prekoks sentral yang ditandai dengan adanya aktivasi prematur aksis hipotalamus-pituitari-gonad, menyebabkan timbulnya karakteristik seks sekunder.^[2,9,10,16] Pubertas prekoks sentral ditandai dengan adanya pertumbuhan payudara sebelum usia 8 tahun pada anak perempuan dan pertambahan volume testis ≥ 4 mL sebelum usia 9 tahun pada anak lelaki.

Pubertas prekoks sentral yang terlambat terdeteksi menyebabkan anak lebih pendek daripada potensi genetiknya dan potensial untuk menyebabkan gangguan kesehatan mental pada anak. Sering kali tidak mudah untuk mengenali pertumbuhan payudara pada anak perempuan gemuk karena adanya lipomastia, sehingga menyebabkan deteksi dini pubertas prekoks sentral pada anak perempuan obes lebih sulit. Diagnosis pubertas prekoks sentral ditegakkan dengan pemeriksaan *luteinizing hormone* (LH), *follicle-stimulating hormone* (FSH), dan estradiol/testosteron serta pemeriksaan usia tulang (*bone age*).^[2,9,10,16] Kadar LH basal $> 0,3$ IU/L yang diukur dengan metode ultrasensitif dan kadar estrogen atau testosteron yang meningkat adalah diagnostik untuk pubertas prekoks sentral. Baku emas diagnosisnya adalah dengan tes stimulasi *gonadotropine-releasing hormone* (GnRH) (di Indonesia tidak tersedia), dengan kadar LH ≥ 5 IU/L pada tes stimulasi GnRH.^[2,9,10,16] Terapi pubertas prekoks sentral pada anak obes adalah dengan injeksi agonis GnRH baik tiap 1 bulan atau tiap 3 bulan dan harus disertai dengan modifikasi gaya hidup.

Komorbiditas lainnya

Obesitas pada anak dan remaja juga dihubungkan dengan berbagai komorbiditas lainnya, seperti *non-alcoholic fatty liver disease*, pseudotumor serebri, *obstructive sleep apnea*, kelainan ortopedik, kolelitiasis, serta *buried penis*.^[2,8] Anak lelaki dengan obesitas juga sering datang dengan keluhan mikropenis, yang sebagian besar bukan mikropenis yang sebenarnya namun merupakan *buried penis* akibat desposisi lemak visceral yang berlebihan. Remaja dengan obesitas juga memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami gangguan kesehatan mental, seperti depresi atau ansietas.^[2,8] Selain itu, anak dengan obesitas juga memiliki risiko tinggi untuk mengalami defisiensi vitamin D yang dapat memperberat kelainan ortopedik yang ada.

Simpulan

Obesitas pada anak dan remaja saat ini merupakan suatu pandemi yang memerlukan komitmen dari semua pihak untuk bersama-sama berusaha mengatasi hal ini. Obesitas pada anak dan remaja dihubungkan dengan meningkatnya kejadian pre-diabetes dan DM tipe 2, sindrom metabolik, SPOK, pubertas prekoks sentral, *fatty liver disease*, gangguan ortopedik dan juga gangguan kesehatan mental pada anak dan remaja. Obesitas pada anak dan remaja juga merupakan faktor risiko utama terjadinya gangguan metabolik dan kelainan kardiovaskuler saat dewasa, yang selanjutnya juga meningkatkan risiko obesitas dan kelainan metabolik pada generasi selanjutnya. Siklus ini harus dihentikan dan pencegahan yang paling efektif untuk mencegah komorbiditas dan konsekuensi jangka panjang ini adalah dengan mencegah terjadinya obesitas pada anak dan remaja. Pencegahan selanjutnya yang dapat dikerjakan adalah dengan deteksi dini dan intervensi dini obesitas pada anak, serta skrining komorbiditas yang sering ditemukan pada anak dan remaja obes.

Daftar pustaka

1. Indonesia IDA. Diagnosis dan tatalaksana sindrom metabolik pada anak dan remaja. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2014
2. Lee J, Kim JH. Endocrine comorbidities of pediatric obesity. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64:619-27. doi:10.3345/cep.2021.00213.
3. Nehus E, Mitsnefes M. Childhood obesity and the metabolic syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66:31-43. doi:10.1016/j.pcl.2018.08.004.
4. Pervanidou P, Charmandari E, Chrousos GP. Endocrine aspects of childhood obesity. *Current Pediatrics Reports*. 2013;1:109-17. doi:10.1007/s40124-013-0011-y.
5. Editorial: Endocrine and metabolic consequences of childhood obesity, volume II. [editorial]. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1239914.
6. Collaboration NCHRF. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627-42.
7. Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, dkk. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23:872-902. doi:10.1111/pedi.13409.
8. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, dkk. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:709-57. doi:10.1210/jc.2016-2573.
9. Liu G, Guo J, Zhang X, Lu Y, Miao J, Xue H. Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study. *BMC Pediatr*. 2021;21:509. doi:10.1186/s12887-021-02936-1.

10. Chen C, Zhang Y, Sun W, Chen Y, Jiang Y, Song Y, dkk. Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China. *BMJ Open*. 2017;7:e014004. doi:10.1136/bmjopen-2016-014004.
11. Magee SN, Silverstein J, Elder D, Nadeau K, Hannon TS. Evaluation and treatment of prediabetes in youth. *J Pediatr*. 2020;219:11-22. doi:10.1016/j.jpeds.2019.12.061.
12. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, dkk. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:299-306. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x.
13. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:821-27. doi:10.1001/archpedi.157.8.821.
14. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;110:2494-97. doi:10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7.
15. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, dkk. An International Consortium Update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88:371-395. doi:10.1159/000479371.
16. Huang A, Reinehr T, Roth CL. Connections between obesity and puberty: invited by Manuel Tena-Sempere, Cordoba. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020;14:160-168. doi:10.1016/j.coemr.2020.08.004.