

Maija Rauramo

Lapsen lihavuuteen liittyvät muutokset proteo-, lipido- ja metabolomiikassa

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2026

Maija Rauramo

Lapsen lihavuuteen liittyvät muutokset proteo-, lipido- ja metabolomiikassa

Lääketieteen laitos

Kevätlukukausi 2026

Vastuuhenkilö: Dosentti Kati Mokkalainen ja FM, väitöskirjatutkija Ella Suihko

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

MAIJA RAURAMO: Lapsen lihavuuteen liittyvät muutokset proteo-, lipido- ja metabolomiikassa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 31s., 6 liites.

Ravitsemustiede

Huhtikuu 2026

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan proteiini- ja lipidimarkkereita, jotka ovat muuttuneet lapsuusajan lihavuudessa ja jotka on löydetty omiikka-tekniikoita hyödyntäen. Lisäksi tarkastellaan, mitä yhteyksiä näillä markkereilla on metabolisiin häiriöihin/sairauksiin lapsen lihavuudessa.

Katsauksessa on mukana 13 PubMed-tietokannasta löydettyä tutkimusta viimeisten 10 vuoden ajalta. Katsaukseen otettiin mukaan tutkimukset, joissa on tutkittu alle 12-vuotiaiden lihavien lasten metabolista profiilia omiikkatekniikoita hyödyntäen.

Löydöksenä lasten lihavuudessa sekä siihen liittyvissä metabolisissa häiriöihissä on todettavissa aminohappoprofiili, jossa erityisesti haaraketjuisten aminohappojen ja tyrosiinin pitoisuudet ovat koholla, kun taas glysiinipitoisuus sekä glutamiini/glutamaatti-suhde ovat alhaisia. Lipidien osalta havainnot viittaavat muutoksiin fosfolipideissä ja triglyserideissä. Lisätutkimusta aiheeseen liittyen tarvitaan, jotta tulevaisuudessa pystyttäisiin tunnistamaan metabolisten häiriöiden riskissä olevat lapset ajoissa ja näin mahdollisesti kehittämään varhaisen vaiheen kohdennettuja interventioita sairauksien ehkäisyksi.

Avainsanat: lapsuusajan lihavuus, proteomiikka, lipidomiikka, metabolomiikka, proteiinimarkkeri, lipidimarkkeri, insuliiniresistenssi

Lyhenteet

AAA = aromatic amino acid = aromaattinen aminohappo

ADMA = asymmetric dimethylarginine = asymmetrinen dimetyyliarginiini

ALAT = alanine aminotransferase = alaniiniaminotransferaasi

ASAT = aspartate aminotransferase = asparaattiaminotransferaasi

BAFF = B-cell activating factor = B-soluja aktivoiva tekijä

BCAA = branched-chain amino acid = haaraketjuinen aminohappo

BMI = body mass index = painoindeksi

BMI-SD = body mass index standard deviation score = painoindeksin keskihajontapistemäärä

BMI% = body mass index percentile = painoindeksi prosentti

C = carnitine = karnitiini

CE = cholesteryl ester = kolesteryyliesteri

CRP = c-reactive protein = c-reaktiivinen proteiini

FA = fatty acid = rasvahappo

GABA = gamma-aminobutyric acid = gamma-aminovoihappo

GC-MS = gas chromatography mass spectrometry = kaasukromatografia-massaspektrometria

GL = glycerolipid = glyserolipidi

GP = glycerophospholipid = glyserofosfolipidi (= fosfolipidi)

GT = glutamyltransferase = glutamyylitransferaasi

HDL = high-density lipoprotein = korkeatiheyksinen lipoproteiini

HGF = hepatocyte growth factor = hepatosyyttikasvutekijä

HOMA-IR = homeostatic model assessment of insulin resistance = insuliiniresistenssin

homeostaasimalli

IL = interleukin = interleukiini

IL-1RA = interleukin-1 receptor antagonist = interleukiini-1 reseptori antagonisti

ISO-BMI = lasten painoindeksi

LC-MS = liquid chromatography mass spectrometry = nestekromatografia-massaspektrometria

LDL = low-density lipoprotein = matalatiheyksinen lipoproteiini

LP = lysophospholipid = lysofosfolipidi

LPC = lysophosphatidylcholine = lysofosfatidylikoliini

LPE = lysophosphatidylethanolamine = lysofosfatidyylietanoliini

MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1 = monosyyttejä houkutteleva proteiini-1

MHO = metabolically healthy obesity = metabolisesti terve lihavuus

MS = mass spectrometry = massaspektrometria

MSI-CE-MS = multisegment injection capillary electrophoresis mass spectrometry = multisegmentti-kapillaarielektroforeesi-massaspektrometria

MUO = metabolically unhealthy obesity = metabolisesti epäterve lihavuus
NHS = National Health Service = Yhdistyneen kuningaskunnan kansallinen terveyspalvelu
NMR = nuclear magnetic resonance = ydinmagneettinen resonanssispektroskopia
p = p-value = p-arvo
PC = phosphatidylcholine = fosfatidyylikoliini
PE = phosphatidylethanolamine = fosfatidyylietanoliini
PI = phosphatidylinositol = fosfatidyyli-inositoli
PK = polyketide = polyketidi
POW = percentage of overweight = ylipainoprosentti
PR = prenol lipid = prenoli-lipidi
PS = phosphatidylserine = fosfatidyyliiseriini
SCFA = short-chain fatty acid = lyhytketjuinen rasvahappo
SD = standard deviation = keskihajonta
SDMA = symmetric dimethylarginine = symmetrinen dimetyyliarginiini
SL = saccharolipid = sakkarolipidi
SP = sphingolipid = sfingolipidi
ST = sterol lipid = steroli-lipidi
TG = triglyceride = triglyseridi
VLDL = very low-density lipoprotein = erittäin matalatiheyksinen lipoproteiini
WHO = World Health Organization = maailman terveysjärjestö
WtHr = waist-to-height-ratio = vyötärö-pituus-suhde

Sisällysluettelo

1	Johdanto	1
2	Lapsen lihavuuden ja aineenvaihdunnan tutkiminen	2
2.1	Antropometria lapsen lihavuuden arvioinnissa	2
2.2	Omiikkatutkimukset ja -tekniikat	3
3	Tutkimuksen tavoite ja tutkimuskysymykset	5
4	Tutkimusaineisto ja menetelmät	6
5	Tutkimukset	12
5.1	Proteiinimarkkereihin keskittyvät tutkimukset	13
5.2	Lipidimarkkereihin keskittyvät tutkimukset	15
5.3	Metabolisiin häiriöihin liittyvät proteiini- ja lipidimarkkerit	16
6	Pohdinta	18
6.1	Lihavuuden proteiinimarkkerit	18
6.2	Lihavuuden lipidimarkkerit	21
6.3	Lihavuuteen liittyvien metabolisten häiriöiden markkerit	22
6.4	Lasten lihavuuden hoito	25
6.5	Katsauksen rajoitukset	26
6.6	Johtopäätökset	27
	Lähteet	28

1 Johdanto

Lapsuuden lihavuudesta on muodostunut maailmanlaajuinen ilmiö, jonka terveysvaikutukset ovat huomattavat. Maailman terveysjärjestön (World Health Organization, WHO) mukaan maailmanlaajuinen lihavuuden esiintyvyys on tuplaantunut vuosien 1990-2022 välillä. Vuonna 1990 2% maailman lapsista on ollut lihavia. 2022 määrä on ollut 8% ja ylipainoisia on ollut jopa 20%.¹ Lihavuuden yleistyminen johtuu monista tekijöistä, kuten epäterveellisten ruokien runsaasta tarjonnasta, passiivisesta elämäntyylistä sekä unen vähentymisestä.^{2,3}

Lihavuus on sairaus, jossa kehoon kertyy ylimäärä rasvakudosta. Lihavuus johtuu suuremmasta energiansaannista kulutukseen verrattuna, jolloin keho varastoi ylimääräisen energian rasvakudokseen.^{1,2} Lihavuus lisää aikuisilla tutkitusti riskiä useisiin sairauksiin, kuten tyyppin 2 diabetekseen, kohonneeseen verenpaineeseen, rasvamaksaan, uniapneaan sekä astmaan.^{2,3} Lapsuuden lihavuuden on todettu liittyvän aikuisuudessa esiintyviin sydän- ja verisuonisairauksiin sekä lisäävän riskiä näihin liittyvään kuolleisuuteen.⁴ Lapsuudessa alkanut lihavuus myös todennäköisesti jatkuu aikuisuuteen. Lihavuus ei kuitenkaan suoraan johda sairauksiin, vaan riskiin sairastua vaikuttaa metabolinen profiili. Lihavuus voidaan jakaa kahteen ryhmään: metabolisesti terveeseen (metabolically healthy obesity, MHO) ja epäterveeseen (metabolically unhealthy obesity, MUO) lihavuuteen. Näistä jälkimmäisessä riski sairauksiin on koholla.⁵ Metabolista profiilia voidaan selvittää muun muassa omiikka-tutkimusten avulla.

Omiikka-tutkimuksilla tarkoitetaan aineenvaihdunnassa muodostuvien molekyylien tutkimista. Metabolomiikka tutkii pieniä molekyyylejä, metaboliitteja. Metabolomiikan haaroja, joihin tässä katsauksessa keskitytään, ovat lipidomiikka ja proteomiikka.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on tutkia, mitä proteiini- ja lipidimarkkereita on yhdistetty alle 12-vuotiaiden lasten lihavuuteen omiikka-tutkimuksia (metabolomiikka, lipidomiikka sekä proteomiikka) hyödyntäen. Lisäksi selvitetään, mitä yhteyksiä näillä proteiini- ja lipidimarkkereilla on metabolisiin muutoksiin ja matala-asteiseen tulehdukseen lapsen lihavuudessa. Ymmärtämällä biologisia prosesseja, merkittäviä molekyyyleja/metaboliitteja ja metaboliareittejä lihavuuden liitännäissairauksien synnyssä voidaan mahdollisesti kohdentaa interventioita näihin tekijöihin ja näin ehkäistä lihavuuteen liittyvien sairauksien kehittymistä.

2 Lapsen lihavuuden ja aineenvaihdunnan tutkiminen

2.1 Antropometria lapsen lihavuuden arvioinnissa

Antropometria tarkoittaa ei-invasiivista kehonkoostumuksen mittaamista. Keskeisiä mittauksia ovat pituus, paino, painoindeksi, päänympäryys, muut ympärysmitat, kuten lantio ja vyötärö, (ja näiden suhteet) sekä ihopoimujen paksuus. Näiden mittojen avulla voidaan arvioida kehonkoostumusta. Lasten painon arvioinnissa haasteen tuottaa lapsen kasvun aiheuttama jatkuva mittasuhteiden muuttuminen, minkä vuoksi lapsille ei voida asettaa täysin yksiselitteisiä viitearvoja. Tämän vuoksi on luotu antropometriin mittoihin perustuvat kasvukäyrät, joiden avulla voidaan seurata lapsen kasvua. Vertaamalla mitattuja arvoja ikä- ja sukupuolikohtaisiin keskiarvoihin voidaan myös arvioida lapsen ravitsemustilaa sekä painoluokkaa.⁶

Painoindeksi (body mass index, BMI) on aikuisilla yleisesti käytössä oleva tapa arvioida painoa.⁷ BMI:ssä huomioidaan pituus ja paino. Normaalipaino on välillä 18,5–25 kg/m². Ylipainossa BMI on 25-30 kg/m² ja lihavuuden puolelle siirrytään, kun BMI ylittää 30 kg/m². Merkittävässä lihavuudessa BMI on 30-35 kg/m², vaikeassa 35-40 kg/m² ja sairaalloisessa yli 40 kg/m².² Lapsia ei kuitenkaan voida näin yksiselitteisesti jakaa painokategorioihin BMI:n perusteella. Lapsilla kehonsuhteet vaihtelevat kasvun eri vaiheiden vuoksi, minkä vuoksi BMI ei sellaisenaan sovellu lasten painon arvioimiseen.⁸ Esimerkiksi vastasyntyneen keskimääräinen BMI aikuisilla käytetyn kaavan mukaan laskettuna on 13 kg/m², joka viittaa alipainoon, vaikka lapsi on normaalipainoinen.⁹ Tämän vuoksi lasten BMI:n laskemiseksi on kehitetty erillisiä laskureita.

Suomessa lasten painon arvioimiseen on käytössä lasten painoindeksi (ISO-BMI), joka muuttaa edellä mainittujen laskurien tapaan BMI:n vastaamaan aikuisten BMI:tä lapsen iän ja sukupuolen mukaan.⁸ Painoluokat määritellään tässä samoin kuin aikuisilla. Useissa maissa on käytössä lapsen ikään ja sukupuoleen perustuvat painoindeksin keskihajontapistemäärä (body mass index standard deviation score, BMI-SD) ja painoindeksi prosentti (body mass index percentile, BMI%). BMI-SD laskee, kuinka monta keskihajontaa (standard deviation, SD) lapsen paino poikkeaa samanikäisten ja samaa sukupuolta olevien lasten keskimääräisestä painosta. WHO määrittelee ylipainon olevan >+1SD ja lihavuuden >+2SD.¹⁰ BMI%:ssa on sama periaate, mutta painoluokat ilmoitetaan prosentteina. Normaalipainoiset lapset ovat välillä 5-85%. Mikäli paino on suurempi kuin 85% samaan kategoriaan osuvista lapsista, ollaan ylipainon puolella. Yli 95% tarkoittaa lihavuutta.¹¹ Tämän katsauksen tutkimuksissa esiintyy myös japanilainen ylipainoprosentti (percentage of overweight, POW). Laskurissa verrataan lapsen painoa samanpituisten lasten keskimääräiseen painoon. Ylipainon määritelmä tässä laskurissa on POW ≥ 20%.¹²

BMI:n rajoitteena sekä aikuisilla että lapsilla on se, että se ei erottele rasva- ja lihasmassaa toisistaan eikä tunnista rasvan sijaintia vartalolla.¹³ Erään tutkimuksen mukaan normaalipainoisilla mutta huonossa lihaskunnossa olevilla aikuisilla naisilla oli suurempi kuolleisuus kuin ylipainoisilla

mutta hyvässä lihaskunnossa olevilla naisilla.¹⁴ Tämä kertoo siitä, että BMI yksinään ei sovellu arvioimaan yksilön terveyttä. Suuret lihakset lisäävät painoa, vaikka rasvakudosta ei olisi ylimäärin.⁷ Terveyden kannalta onkin merkittävää rasvan määrä sekä sen sijainti vartalolla. Vyötärölihavuus kertoo suurentuneesta terveysriskistä, sillä vyötäröllä rasvaa on sekä ihon alla että sisäelinten ympärillä. Lisäksi rasva voi kertyä myös sisäelimiin, kuten maksaan.

Vyötärönympäryksen mittaaminen on varsin yleisessä käytössä oleva tapa mitata kehonkoostumusta. Suomessa vyötärölihavuuden rajana pidetään aikuisilla naisilla ≥ 90 cm ja miehillä ≥ 100 cm.¹⁵ Lapsilla näitä arvoja ei kuitenkaan voida käyttää, sillä lapsilla vyötärönympäryys kasvaa pituuden myötä ja kehon mittasuhteet muuttuvat. Lapsilla vyötärönympärystä verrataan BMI:n tapaan iän ja sukupuolen mukaisiin viitearvoihin.¹⁶ Sekä aikuisilla että lapsilla voidaan hyödyntää mittana vyötärön ympäryksen suhdetta pituuteen (waist-to-height-ratio, WtHr). Tässä periaatteena on, että vyötärön ympäryksen tulisi olla alle puolet pituudesta. Yhdistyneen kuningaskunnan kansallisen terveyspalvelun (National Health Service, NHS) mukaan mitta ei kuitenkaan sovi alle 5-vuotiaille.¹⁷ Muiden ympärysmittojen, kuten pään- ja käsivarrenympäryys, avulla voidaan myös arvioida kehonkoostumusta. Mittoja verrataan ikä- ja sukupuolikohtaisiin keskiarvoihin, jotka löytyvät esimerkiksi WHO:n sivuilta.¹⁸

Kehonkoostumusta ja rasvapitoisuutta voidaan arvioida lisäksi mittaamalla ihopoimujen paksuutta. Tyypillisiä mittauspaiikkoja ovat subskapulaarinen ihopoimu ja käsivarren ihopoimu, joille on esimerkiksi WHO:n sivuilla määritelty ikäkohtaiset vertailuarvot.¹⁸ Ihopoimun mittauksen heikkoutena on mahdolliset mittausriveet, mutta siitä huolimatta mittaus on yleisessä käytössä. Joidenkin tutkimusten perusteella ihopoimun mittaus saattaa olla lapsilla BMI:tä tarkempi mitta kehon rasvapitoisuutta arvioidessa.¹⁹

2.2 Omiikkatutkimukset ja -tekniikat

Omiikka tarkoittaa erilaisten biologisten systeemien rakenteen ja toiminnan kokonaisvaltaista tutkimista. Teknologiaan perustuvat omiikkatutkimukset voidaan jakaa neljään pääkategoriaan, joita ovat genomiikka, transkriptomiikka, proteomiikka ja metabolomiikka.²⁰ Tässä katsauksessa keskitytään proteomiikkaan ja metabolomiikkaan, joista jälkimmäiseen sisältyy myös lipidomiikka. Proteomiikka tutkii elimistön proteiinien, eli proteomin, toimintaa. Metabolomiikka sen sijaan tutkii laajasti aineenvaihdunnassa muodostuvia pieniä molekyyliä, kuten lipidejä, aminohappoja, rasvahappoja ja sokereita. Metabolomiikan tutkimusten avulla voidaan nähdä hetkellinen kokonaiskuva yksilön aineenvaihdunnasta. Metabolomiikan tutkimus voidaan suorittaa kohdennetusti tai kohdentamattomasti. Kohdennetussa tutkimuksessa valitaan tutkittavat metaboliitit hypoteesin vahvistamiseksi, kun taas kohdentamattomassa tutkimuksessa pyritään tunnistamaan näytteestä mahdollisimman monta metaboliittia.²⁰ Omiikkatutkimuksissa käytettävät tyypilliset tekniikat ovat ydinmagneettinen

resonanssispektroskopia (nuclear magnetic resonance, NMR) ja massaspektrometria (mass spectrometry, MS).⁵

MS:aan perustuvat tekniikat ovat laajalti käytössä omiikkatutkimuksissa niiden hyvän sensitiivisyyden vuoksi.²¹ Massaspektrometri on laite, joka mittaa molekyylien massa-varaus-suhdetta. Laitteen avulla saadaan mitattua molekyylin paino ja näin tunnistettua eri molekyyliä. MS:n tarkkuutta voidaan parantaa yhdistelemällä siihen lisämenetelmiä. MS/MS:ssä molekyyliä tutkitaan kahdessa MS:ssä peräkkäin. Nestekromatografia-massaspektrometriassa (liquid chromatography mass spectrometry, LC-MS) ja kaasukromatografia-massaspektrometriassa (gas chromatography mass spectrometry, GC-MS) MS:ään yhdistetään kromatografiaan perustuvat molekyylien erottelumenetelmät, jotka vähentävät analyysiin aiheutuvia häiriöitä.²⁰

Toinen yleisessä käytössä oleva tekniikka omiikkatutkimuksissa on NMR, joka perustuu molekyylien atomiytimien ja magneettikentän väliseen vuorovaikutukseen.²² Siinä tietyillä aallonpituuksilla mitattujen absorptiospektrien avulla voidaan määrittää tuntemattomien metaboliittien rakenne ja määrä.²⁰

Proteomiikassa MS on ensisijainen mittaustekniikka. LC-MS:ää käytetään laajasti erilaisten proteiinien tutkimiseen, kun taas GC-MS on rajoittunut pienemmän molekyylipainon omaaviin proteiineihin. MS:n etuna on, että se mahdollistaa monimutkaisten molekyylikokonaisuuksien tunnistamisen ja tutkimisen. Menetelmän huonona puolena on, että tutkimus on vaikeasti toistettavissa, sillä näytettä ei saada kerättyä analysoimisen jälkeen talteen. Myös metabolomiikassa MS on suositeltavin tekniikka sen laajan metaboliittien tunnistamiskyvyn vuoksi. Metabolomiikassa käytetään myös NMR:ää sekä muita spektroskopiaan perustuvia menetelmiä. NMR:n etuna on, että se on nopea eikä näyte tuhoudu prosessissa. Verrattaessa MS:ään, NMR:n sensitiivisyys ja selektiivisyys ovat heikompia.²⁰

3 Tutkimuksen tavoite ja tutkimuskysymykset

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on tunnistaa proteiini- ja lipidimarkkereita, jotka ovat muuttuneet lapsuusajan lihavuudessa ja jotka on löydetty omiikka-teknologioita (proteomiikka, lipidomiikka, metabolomiikka) hyödyntävissä tutkimuksissa. Lisäksi tarkastellaan näiden markkereiden mahdollisia yhteyksiä metabolisten häiriöiden/sairauksien syntymekanismeihin.

Tutkimuskysymykset:

1. Mitä proteiinimarkkereita on yhdistetty lapsuusajan lihavuuteen omiikka-tutkimusten perusteella?
2. Mitä lipidimarkkereita on yhdistetty lapsuusajan lihavuuteen omiikka-tutkimusten perusteella?
3. Mitä yhteyksiä näillä proteiini- ja lipidimarkkereilla on metabolisiin muutoksiin/häiriöihin ja matala-asteiseen tulehdukseen lapsuusajan lihavuudessa?

4 Tutkimusaineisto ja menetelmät

Aineiston keruu on aloitettu PubMediin tehtävällä haulla. Hakusanoina on käytetty: “childhood obesity”, “pediatric obesity”, “lipidomics”, “proteomics”, “metabolomics”, “lipid marker”, “protein marker” sekä “low grade inflammation”. Lisäksi tutkimuksia on etsitty alkuperäisestä hausta löytyneiden tutkimusten ja aiempien katsausten viitteistä. Aikarajana tutkimuksille oli viimeiset 10 vuotta. Kirjallisuuskatsauksen kohteena oli alle 12-vuotiailla lapsilla tehtyt ja omiikkateknologioiden käyttöön/hyödyntämiseen perustuvat tutkimukset. Osasta tutkimuksista ei ollut saatavilla koko tekstiä tai teksti oli muulla kielellä kuin englanti, minkä vuoksi ne rajattiin pois. Tähän katsaukseen mukaan otettavia tutkimuksia löytyi lopulta 13 kappaletta.

Taulukossa 1 on esitetty tutkimusaineisto ja tiivistetysti tutkimusten löydökset. Tutkimuksissa eniten käytetty omiikkatekniikka oli MS ja siihen yhdistettävät aputekniikat (LC ja GC). Vain yhdessä tutkimuksessa hyödynnettiin NMR:ää. Tutkimuksissa havaittujen metaboliittien määrä vaihteli suuresti tutkimusten välillä, vaihteluvälinä ollen 7-1379 metaboliittia. Suurimmassa osassa tutkimuksista metaboliittien määrä oli kuitenkin muutamista kymmenistä muutamaan sataan (Taulukko 1). Neljä tutkimusta suoritti kohdentamattoman metabolomiikkatutkimuksen ja kohdennetusti metaboliitteja tutkittiin kuudessa tutkimuksessa. Molempia tapoja hyödynnettiin kolmessa tutkimuksessa. Metaboliitteja tutkittiin 11:ssä tutkimuksessa verestä, yhdessä ulosteesta ja yhdessä virtsasta. Lisäksi kahdessa tutkimuksessa otettiin ulostenäytteet osana tutkimusta, mutta näytteistä tutkittiin mikrobistoa metaboliittien sijaan. Omiikkatekniikoiden lisäksi lähes kaikissa tutkimuksissa mitattiin myös muita terveydentilaa kuvaavia arvoja, kuten verenpainetta sekä perinteisiä veren lipidiarvoja. Nämä eivät kuitenkaan ole katsauksessa huomion keskipisteessä, minkä vuoksi ne on jätetty tämän katsauksen ulkopuolelle.

Taulukko 1. Tutkimusaineisto ja löydökset.

Tutkimus	Tutkijat ja vuosi	Tutkimusasetelma	Käytetyt tekniikat ja tutkittujen metaboliittien määrä	Löydökset	Johtopäätökset
Multi-omics architecture of childhood obesity and metabolic dysfunction uncovers biological pathways and prenatal determinants	Stratakis, N. et al., 2025	Eurooppalainen poikkileikkaustutkimus, 6-9-vuotiaat lapset, n = 863, seeruminäyte	kohdennettu ja kohdentamaton LC-MS/MS, 1379 metaboliittia BMI-SD, vyötärönympäryys	↑: HGF, CRP, TNF-a, IL-6, IL-8, IL-1b, IL-1RA, BAFF, MCP-1, valiini ↓: glysiini, LPC(18:1), LPC(18:2)	Tutkimuksessa selvisi korkeamman adipositeetin ryhmässä esiintyvän enemmän metabolisia häiriöitä. Ryhmässä todettiin myös tulehdusmarkkereiden nousua sekä muutoksia aminohappo- ja lipidiprofiilissa.
Early sex-dependent differences in metabolic profiles of overweight and adiposity in young children: a cross-sectional analysis	Azab, S. et al., 2023	Kanadalainen poikkileikkaustutkimus, 5-vuotiaat lapset, n = 1345, seeruminäyte	kohdentamaton MSI-CE-MS, 51 metaboliittia, BMI-SD, vyötärönympäryys, ihopoimu	↑: leusiini, valiini, isoleusiini, tyrosiini, fenyylyalaniini, glutamaatti, treoniini ↓: glutamiini/glutamaatti-suhde	5-vuotiailla lapsilla lihavuuteen liittyi muuttunut aminohappoprofiili, johon kuului BCAA:t, AAA:t, glutamaatti sekä glutamiini/glutamaatti-suhde. Muutokset olivat tytöillä selkeämpiä kuin pojilla.
Association between Childhood Overweight and Altered Concentrations of Circulating Amino Acids	Campos, J. et al., 2024	Brasilialainen poikkileikkaustutkimus, 7-12-vuotiaat lapset, n = 36, seeruminäyte	kohdennettu LC-MS, >400 metaboliittia BMI-SD, vyötärönympäryys,	↑: leusiini, valiini, isoleusiini ↓: glysiini	Matala glysiinipitoisuus ja kohonnut BCAA-pitoisuus korreloi BMI-SD:n, kokonaiskolesterolin ja TG:iden kanssa ylipainoisilla 7-12-vuotiailla lapsilla. Aminohappometabolian häiriintyminen saattaa ilmetä ennen muita metabolisia

			rasvaprosentti, ihopoimu		häiriöitä, jonka vuoksi voisi toimia metabolisten häiriöiden ennustajana.
An Amino Acid Signature Associated with Obesity Predicts 2-Year Risk of Hypertriglyceridemia in School-Age Children	Moran-Ramos, S. et al., 2017	Meksikolainen tapaus-verrokki-, poikkileikkaus- ja pitkittäistutkimus, 6-12-vuotiaat lapset, n = 1674, seeruminäyte	kohdennettu MS/MS, 42 metaboliittia BMI-SD	↑: arginiini, leusiini, isoleusiini, fenyyialaniini, tyrosiini, valiini, proliini	Lihavuudelle tyypilliseen aminohappoprofiiliin kuului BCAA:t, arginiini, fenyyialaniini, tyrosiini ja proliini. Tämä profiili voi toimia lapsilla itsenäisenä riskitekijänä ja ennustajana hypertriglyceridemialle.
Urinary amino acid metabolomic profiling and its association with childhood obesity in prepubescent individuals	Passadore, M. et al., 2025	Brasilialainen retrospektiivinen poikkileikkaustutkimus, 9-10-vuotiaat lapset, n = 110, virtsanäyte	kohdennettu LC-MS/MS, 39 metaboliittia BMI-SD, vyötärönympäryys, lantionympäryys	↑: tyrosiini, alfa-aminodipihappo, asparagiini, kystationiini, 1-metyylihistidiini, seriini, tryptofaani, fenyyialaniini ↓: alfa-diaminopilemi, sarkosiini	Lihavuudelle tyypillinen aminohappoprofiili on huomattavissa myös virtsatutkimuksessa. Aminohapoista erityisesti tyrosiini vaikuttaa lupaavalta lihavuuden biomarkerilta.
Integrative multiomics analysis of infant gut microbiome and serum metabolome reveals key molecular biomarkers of early onset childhood obesity	Rafiq, T. et al., 2023	Kanadalainen prospektiivinen analyysi, 1-3-vuotiaat lapset, n = 50, seerumi- ja ulostenäytteet	kohdennettu ja kohdentamaton MSI-CE-MS, 73 metaboliittia BMI-SD, ihopoimu	↑: glutamaatti, asetyylikarnitiini, karnitiini, treoniini ↓: GABA, SDMA, ADMA	Seerumin metabolomissa sekä ulosten mikrobiomissa huomataan muutoksia jo taaperoikäisillä ylipainoisilla lapsilla verrattuna normaalipainoisiin.
Integrating Metabolomics and Gut Microbiota to Identify Key Biomarkers and Regulatory	Xia, Z. et al., 2025	Kiinalainen poikkileikkaustutkimus, 5-7-vuotiaat lapset,	kohdentamaton MS, 225 metaboliittia	↑: LPC (18:4), LPC(14:1), LPC(20:5), PS(17:0/0:0), PS(16:0/16:0)	Metabolisesti epäterveessä fenotyypissä on huomattavissa muutoksia lipidimetaboliassa, jotka näkyvät

Pathways Underlying Metabolic Heterogeneity in Childhood Obesity		n = 285, seerumi- ja ulostenäytteet	BMI-SD	↓: PE(24:0/14:0), PE(16:0/16:0), inositoli 1,3,4-trisfosfaatti, inositoli 1,4,5-trisfosfaatti	esimerkiksi kohonniena LPC-pitoisuuksina ja matalina PE- ja PI-pitoisuuksina.
Metabolomic profiling of stool of two-year old children from the INSIGHT study reveals links between butyrate and child weight outcomes	Nandy, D. et al., 2022	Yhdysvaltalainen poikkileikkaustutkimus, 2-vuotiaat lapset, n = 170, ulostenäyte	kohdennettu NMR, 30 metaboliittia BMI-SD	↑: butyraatti	2-vuotiaiden lasten ulosteen butyraattipitoisuus on yhteydessä lihavuuteen.
Determination of plasma lysophosphatidylethanolamines (lyso-PE) by LC-MS/MS revealed a possible relation between obesity and lyso-PE in Japanese preadolescent children : The Hokkaido study	Inoue, N. et al., 2024	Japanilainen oikkileikkaustutkimus, 9-12-vuotiaat lapset, n = 342, plasmanäyte	kohdennettu LC-MS, 7 metaboliittia POW	↑: LPE (22:6) ↓: LPE (16:0)	Tutkimuksessa huomattiin yhteyksiä LPE-pitoisuuksissa suhteessa lapsen painoon.
Jayaprakash, J. et al. Plasma Lipidomics of Preadolescent Children: A Hokkaido Study	Jayaprakash, J. et al., 2025	Japanilainen poikkileikkaustutkimus, 9-12-vuotiaat lapset, n = 342, plasmanäyte	kohdentamaton LC-MS, 219 metaboliittia POW	↑: TG (10:0/10:0/18:1)	TG (10:0/10:0/18:1) näyttäisi olevan potentiaalinen biomarkkeri lapsen lihavuudessa.
Insulin resistance in prepubertal obese children correlates with	Mastrangelo, A. et al., 2016	Espanjalainen poikkileikkaustutkimus	kohdentamaton ja kohdennettu LC-MS, GC-MS, CE-	↑: alaniini, proliini, fenyylialaniini, tyrosiini, tryptofaani, leusiini, isoleusiini,	Lihavilla lapsilla, joilla on insuliiniresistenssiä, huomattiin keskeisen

sex-dependent early onset metabolomic alterations		s, 5-10-vuotiaat lapset, n = 60, seeruminäyte	MS, 818 metaboliittia BMI-SD	valiini, C03 ja C04, piperidiini, sappihapot, LP:t ↓: C00, bilirubiini, 3-hydroksibutyraatti, pyroglutamaatti	hiiliaineenvaihdunnan häiriintyminen sekä matala-asteinen tulehdus.
Simultaneous evaluation of metabolomic and inflammatory biomarkers in children with different body mass index (BMI) and waist-to-height ratio (WHtR)	Chavira-Suarez, E. et al., 2020	Meksikolainen poikkileikkaus, 6-10-vuotiaat lapset, n = 168, seeruminäyte	kohdennettu MS, 33 metaboliittia BMI-SD, vyötärön ympärys	↑: TG, C16, C00, valiini, fenyylialaniini, ornitiini ↓: glysiini	Lihavuuteen liittyviin metabolisiin häiriöihin yhdistettiin tiettyjen aminohappojen ja lipidipitoisuuksien muuttuminen, mutta ei tulehdustilaa.
Metabolite profiles and the risk of metabolic syndrome in early childhood: a case-control study	Azab, SM. et al., 2021	Kanadalainen poikkileikkaustutkimus, 5-vuotiaat lapset, n = 456, seeruminäyte	kohdentamaton MSI-CE-MS, 60 metaboliittia BMI-SD, vyötärön ympärys, ihopoimu	↑: glukoosi, tyrosiini, alaniini, lysyiini, karnitiini, monometyyliarginiini, metioniini, proliini, arginiini ↓: tryptofaani, glutamiini/glutamaatti-suhde, asetyylikarnitiini, hydroksibutyraatti, 3-metyyli-2-okovalriitti, tuntematon kationi	Metabolisen oireyhtymän riskiin yhdistyy selkeä metabolinen profiili 5-vuotiailla lapsilla.

Lyhenteet: n, lukumäärä; MS, massaspektrometria; LC-MS, nestekromatografia-massaspektrometria; MSI-CE-MS, multisegmentti-kapillaarielektroforeesi-massaspektrometria; CE-MS, kapillaarielektroforeesi-massaspektrometria; GC-MS, kaasukromatografia-massaspektrometria; NMR, ydinmagneettinen resonanssispektroskopia; BMI, painoindeksi; BMI-SD, painoindeksin keskihajontapistemäärä; POW, ylipainoprosentti; HGF, hepatosyyttikasvutekijä; CRP, c-reaktiivinen proteiini; TNF- α , tuumorinekroositekijä alfa; IL, interleukiini; IL-1RA, interleukiini-1 reseptori antagonistti; BAFF, B-soluja aktivoiva tekijä; MCP-

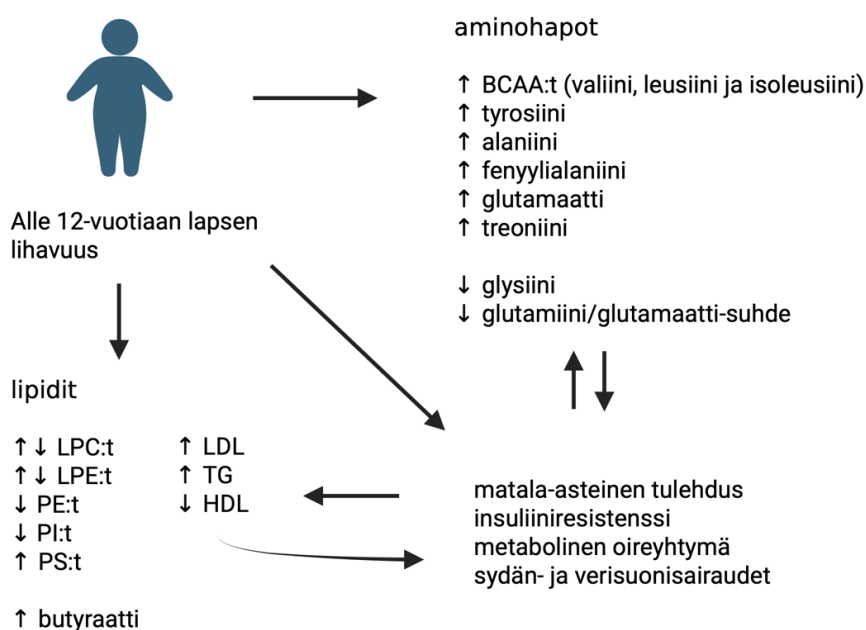
1, monosyyttejä houkutteleva proteiini-1; LPC, lysofosfatidyylikoliini; GABA, gamma-aminovoihappo; SDMA, symmetrinen dimetyyliarginiini; ADMA, asymmetrinen dimetyyliarginiini; PS, fosfatidyyliiseriini; PE, fosfatidyylietanoliamiini; LPE, lysofosfatidyylietanoliamiini; TG, triglyseridi; C, karnitiini, BCAA, haaraketjuiset aminohapot; AAA, aromaattiset aminohapot; WHtR, vyötärö-pituus-suhde.

5 Tutkimukset

Lihavuutta ja siihen liittyviä metabolisia muutoksia on tutkittu aikuisilla jo enemmän, mutta lapsilla ja nuorilla tehty tutkimus on vielä varsin vähäistä. Muutama aiempi kirjallisuuskatsaus aiheesta kuitenkin löytyy. Handakaas, E. et al.⁵ tekemässä systemaattisessa katsauksessa tutkittiin aminohappojen, karnitiinien, lipidien ja steroidien muodostaman metabolisen profiilin yhteyttä lapsen lihavuuteen. Hypoteesina oli, että lyhyempi lihavuuden kesto, lapsen kasvu sekä murrosiän hormonitoiminta vaikuttaisivat metaboliseen profiiliin. Katsauksessa selvisi kuitenkin lapsilla esiintyvän pitkälti yhdenmukaisia tuloksia aikuisilla tehtyjen tutkimusten kanssa ja niissä havaittiin metabolinen profiili, joka on yhdistettävissä lapsen lihavuuteen. De Spiegeleer, M. et al.²³ katsauksessa todettiin lapsuuden lihavuuteen liittyvien metabolisten häiriöiden liittyvän keskeisesti kehittymässä olevaan insuliiniresistenssiin.

Lipidit on jaoteltu LIPID MAPS -luokituksen mukaisesti seuraaviin ryhmiin: rasvahapot (FA), glyserolipidit (GL), glyserofosfolipidit (GP), sfingolipidit (SP), steroli-lipidit (ST), prenoli-lipidit (PR), sakkarolipidit (SL) ja polyketidit (PK). GP-ryhmään kuuluvat fosfatidyylikoliinit (PC), fosfatidyyliinositolit (PI), fosfatidyylietanoliamiinit (PE) ja fosfatidyyliiseriinit (PS).²⁴ Lisäksi tutkimuksissa esiintyy löydöksinä lysofosfolipidejä (LP), jotka ovat fosfolipidien hydrolyysissä syntyviä metaboliitteja.²⁵ Näistä tutkimuksissa on mainittu lysofosfatidyylikoliinit (LPC) sekä lysofosfatidyylietanoliamiinit (LPE).

Kuva 1 havainnollistaa yksinkertaistetusti katsauksen keskeiset löydökset, jotka käydään läpi tarkemmin seuraavissa kappaleissa.



Kuva 1. Havainnollistava kuva löydöksistä. Kuvassa esitetty katsauksessa vähintään kahdesti mainitut lapsen lihavuudessa muuttuneet metaboliitit. Lihavuudessa seuraavien metaboliittien pitoisuudet olivat koholla: BCAA:t, tyrosiini, alaniini, fenyylialaniini, glutamaatti, treoniini, LDL, TG, PS:t ja butyraatti. Lihavuudessa seuraavien metaboliittien pitoisuudet olivat matalalla: Glysiini, PE:t, PI:t ja HDL. Lisäksi glutamiini/glutamaatti-suhde on matala. Lihavuudessa todettiin LPC:iden ja LPE:iden sekä matalia että koholla olevia pitoisuuksia. Mainittujen metaboliittien pitoisuuksien huomattiin lapsilla muuttuvan myös matala-asteisessa tulehduksessa ja insuliiniresistenssissä sekä suurentavan riskiä metaboliseen oireyhtymään ja sydän- ja verisuonisairauksiin. Lyhenteet: BCAA, haaraketjuinen aminohappo; LDL, matalatiheksinen lipoproteiini; HDL, korkeatiheksinen lipoproteiini; TG, triglyseridi; LPC, lysofosfatidyylkoliini; LPE, lysofosfatidyylitanoliamiini; PE, fosfatidyylitanoliamiini; PI, fosfatidyyli-inositoli; PS, fosfatidyyliseriini. Kuva tehty <https://BioRender.com>.

5.1 Proteiinimarkkereihin keskittyvät tutkimukset

Stratakis, N. et al.²⁶ tutkivat metabolisesti epäterveiden ja terveiden lasten molekyyliprofiilia. Tutkimukseen kerättiin verinäytteet 863:sta 6-9-vuotiaasta HELIX-projektia osana olleesta lapsesta. Lapset jaettiin kolmeen ryhmään A, B ja C erilaisten metaboliittiprofiilien mukaan. Profiilit perustettiin aiempaan tutkimustietoon adipositeettiin liitetystä metaboliiteista ja näistä C-ryhmässä oli sekä korkein BMI ja vyötärön ympäryys että eniten metabolisia häiriöitä. Ryhmässä lisäksi verenpaine ja insuliini olivat merkitsevästi (tilastollisen merkitsevyyden rajana $p < 0.05$) muihin ryhmiin verrattuna koholla, kun taas korkeatiheksinen lipoproteiini (HDL) oli matalampi. Omiikkateknikoiden avulla todettiin merkitsevästi korkeammat tasot seuraavissa: hepatosyyttikasvutekijä (HGF), c-reaktiivinen proteiini (CRP), tuumorinekroositekijä alfa (TNF- α), interleukiini-6 (IL-6), interleukiini-8 (IL-8), interleukiini-1b (IL-1b), interleukiini-1 reseptori antagonisti (IL-1RA), B-soluja aktivoiva tekijä (BAFF) ja monosyyttejä houkutteleva proteiini-1 (MCP-1). Aminohapoista valiinipitoisuus oli koholla ja glysiinipitoisuus matalalla ryhmässä C. Lipidien suhteen huomattiin matalammat LPC (18:1) ja LPC (18:2) arvot. Näillä molekyyleillä huomattiin olevan vaikutuksia eri metaboliareitteihin, jotka lopulta voivat johtaa insuliiniresistenssin ja kroonisen tulehduksen kehittymiseen. Ryhmässä C koholla olevat sytokiinit ja CRP yhdistettiin myös aiemman tutkimustiedon perusteella korkeampaan sydän- ja verisuonisairauksien riskiin.

Azab, S. et al.¹⁶ tekemässä kanadalaisessa poikkileikkaustutkimuksessa tutkittiin 900:n 5-vuotiaan lapsen seerumin metaboliittien yhteyttä ylipainoon. Tutkimuksessa luokiteltiin lapset ylipainoisten/lihavien ja normaalipainoisten ryhmiin. Seerumin metaboliitteja tutkittiin MS-tekniikalla ja tuloksia vertailtiin ryhmien välillä. Tuloksissa havaittiin metaboliitteja, jotka liittyivät merkitsevästi taipumukseen olla ylipainoinen. Muutokset olivat selkeämpiä tytöillä verrattuna poikiin. Tilastollisesti merkitsevinä ($p < 0.05$) muutoksina haaraketjuisten aminohappojen (BCAA) (leusiini, valiini ja isoleusiini), aromaattisten aminohappojen (AAA) (tyrosiini ja fenyylialaniini), glutamaatin ja treoniinin korkeammat pitoisuudet yhdistettiin korkeampaan ylipainon riskiin. Lisäksi glutamiini/glutamaatti-suhteen kasvu yhdistettiin pienempään ylipainon riskiin.

Campos, J. et al.²⁷ tulokset tukevat edellä mainittuja löydöksiä. Tutkimuksessa vertailtiin aminohappopitoisuuksien korrelaatiota suhteessa BMI-SD:hin. Lisäksi lapset jaettiin ylipainoisten/lihavien- ja normaalipainoisten ryhmiin ja metaboliitteja vertailtiin näiden välillä. Merkitsevinä löydöksinä ($p < 0.05$) seerumin BCAA-pitoisuuksien (leusiini, valiini ja isoleusiini) todettiin korreloivan positiivisesti ja glysiinipitoisuuden negatiivisesti BMI-SD:hin verrattuna. Ylipainoisilla todettiin siis BCAA-pitoisuuksien olevan koholla ja glysiinipitoisuuden matala. Kolesteroliarvoissa, verenpaineessa tai veren glukoosipitoisuudessa ei löytynyt merkitseviä eroja painoryhmien välillä. Aminohappojen ja lipidien välillä huomattiin kuitenkin merkitseviä positiivisia korrelaatioita; glutamiini/glutamaatti-suhteen huomattiin korreloivan korkeamman HDL:n kanssa ja BCAA:iden huomattiin korreloivan korkeamman triglyseridipitoisuuden (TG) kanssa.

Moran-Ramos, S. et al.²⁸ tutkivat lihavuuteen liittyvää aminohappoprofiilia ja tämän vaikutusta dyslipidemian kehittymisen riskiin. Verinäytteet kerättiin 1120:sta 6-12-vuotiasta lapsesta, joista 514 oli lihavia. Metaboliittiprofiileja vertailtiin lihavien ja normaalipainoisten välillä. Tulokset ovat johdonmukaisia edeltävien tutkimusten kanssa: lihavuuteen merkitsevästi ($p < 0.05$) liittyvään aminohappoprofiiliin kuului arginiini, leusiini, isoleusiini, fenyylialaniini, tyrosiini, valiini ja proliini. Tämä aminohappoprofiili korreloi merkitsevästi myös seerumin insuliinitasojen, insuliiniresistenssin homeostaasimallin (HOMA-IR), glukoosin, kokonaiskolesterolitason ja TG-tasojen kanssa. Osana tutkimusta todettiin kahden vuoden seurannan jälkeen lihavuudelle tyypillisen aminohappoprofiilin olevan merkitsevästi yhteydessä hypertriglyseridemian riskiin. Aminohapoista erikseen tarkasteltuna fenyylialaniinilla oli merkitsevin yhteys hypertriglyseridemian riskiin. Tutkimuksessa huomattiin myös aminohappoprofiilin liittyvän maksa-arvojen (alaniiniaminotransferaasi (ALAT), asparaattiaminotransferaasi (ASAT), glutamyyliaminiotransferaasi (GT)) kohoamiseen, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. BCAA-pitoisuuksien on aiemmin todettu aikuisilla kohoavan rasvamaksassa, minkä vuoksi tutkijat ehdottavat tulevaisuudessa tehtävän tutkimusta tämän aminohappoprofiilin mahdollisuudesta ennustaa maksasairauksien kehittymistä jo lapsilla.

Virtsan aminohappoprofiilia tutkivat Passadore, M. et al.²⁹. Tutkimukseen osallistui 110 9-10-vuotiasta lasta, jotka jaettiin normaalipainoisten, ylipainoisten ja lihavien ryhmiin. Löydökset olivat samankaltaisia plasmatutkimusten kanssa. Lihavuudessa merkitsevästi ($p < 0.05$) koholla olivat tryptofaani, fenyylialaniini ja erityisesti tyrosiini. Lisäksi merkitsevästi koholla olevia pitoisuuksia saatiin alfa-aminodipihaposta, asparagiinista, kystationiinista, 1-metyylihistidiinista ja seriinistä. Ylipainoisten ryhmässä merkitsevinä löydöksinä oli korkeimmat glutamiini, alfa-diaminopilemi ja sarkosiini-tasot verrattuna normaalipainoisten ja lihavien ryhmiin. Erityisesti tyrosiini on yhdistetty jo aiemmissa tutkimuksissa glukoosiainenvaihdunnan häiriöihin, insuliiniresistenssiin sekä tyypin 2 diabetekseen. Tutkijat ehdottavatkin tyrosiinia potentiaalisesti lihavuuden biomarkeriksi. Samassa tutkimuksessa mitattiin myös verestä kolesteroliarvot, joista lihavilla keskimääräisesti koholla olivat matalatiheysinen lipoproteiini (LDL), kokonaiskolesteroli, TG sekä erittäin matalatiheysinen lipoproteiini (VLDL), kun taas HDL oli matalampi normaalipainoisiin verrattuna. Erot eivät kuitenkaan

olleet tilastollisesti merkitseviä. Verenpaine sen sijaan oli lihavien ja ylipainoisten ryhmissä merkitsevästi korkeammalla.

Prospektiivisessa tutkimuksessa Rafiq, T. et al.³⁰ tutkivat 1-3-vuotiaiden lasten seerumin metaboliitteja sekä suoliston mikrobiomia. Lapset jaettiin lihavien ja normaalipainoisten ryhmiin. Lihavilla tilastollisesti merkitsevinä löydöksinä seerumin glutamaatti-, asetyylikarnitiini-, karnitiini- ja treoniinipitoisuudet olivat koholla, kun taas gamma-aminovoihapon (GABA), symmetrisen dimetyyliarginiinin (SDMA) ja asymmetrisen dimetyyliarginiinin (ADMA) pitoisuudet olivat alhaisia. Tryptofaani- ja asparagiiniarvot olivat korkeampia lihavilla, mutta erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Tässä tutkimuksessa myöskään BCAA:t ja AAA:t eivät eronneet ryhmien välillä merkitsevästi. Mikrobiomissa oli havaittavissa ryhmien välillä eroja.

5.2 Lipidimarkkereihin keskittyvät tutkimukset

Xia, Z. et al.³¹ tutkivat kiinalaisten 5-7-vuotiaiden lasten seerumin metaboliitteja sekä suoliston mikrobiomia. Tutkittavat jaettiin metabolisen profiilin perusteella MHO- ja MUO-ryhmiin sekä normaali- ja ylipainoisten ryhmiin. MUO-ryhmässä todettiin merkitsevästi ($p < 0.05$) kohonneita TG, LDL ja glukoositasoja metabolisesti terveisiin ryhmiin verrattuna. Lihavilla ALAT ja CRP olivat merkitsevästi koholla normaalipainoisiin verrattuna. Metabolomiikan tutkimuksessa lipidiprofiileissa huomattiin merkitseviä eroja ryhmien välillä. Lihavilla todettiin steroidien ja niiden johdannaisten sekä terpeenien ryhmissä matalampia arvoja normaalipainoisiin verrattuna. Ylipainoisten ja lihavien ryhmässä tietyt GP:t (LPC(18:4), LPC(14:1), LPC(20:5), PS(17:0/0:0), PS(16:0/16:0)) olivat koholla kun taas toiset (PE(24:0/14:0), PE(16:0/16:0), inositoli 1,3,4-trisfosfaatti, inositoli 1,4,5-trisfosfaatti) olivat alhaisia. MUO verrattaessa MHO-ryhmään koholla olivat eräät sfingolipidit ja LPC:t (LPC(O-18:0/0:0), LPC(16:1), C16-sfinganiini, sfinganiini, fyto sfingosiini, neuriini ja aminoadipiinihappo). Tietyt PI:t ja PE:t (PE(16:0/20:4), PI(P-16:0/15:0) ja PI(16:0/14:1)) sen sijaan olivat alhaisia. Lihavilla huomattiin lisäksi kohonneita A-vitamiinin sekä tämän johdannaisten arvoja. Mikrobiomin suhteen huomattiin mikrobiomin monimuotoisuuden alentuneen ylipainoisilla. Lisäksi joidenkin suolistobakteerien huomattiin olevan yhteydessä lipiditasoihin viitaten mikrobiomin ja yksilön aineenvaihdunnan väliseen yhteyteen. Tutkimuksessa määriteltiin myös ylipainoa ja lihavuutta sekä MUO-fenotyyppiä parhaiten ennustavat markkerit. Ylipainoa ja lihavuutta ennustivat parhaiten CRP sekä lipideistä korolosidi, kortisoniasetaatti, kolesteryyliesteri (17:0) (CE(17:0)), LPC(14:1) ja A-vitamiini ja tämän johdannainen retinyyli-b-glukuronidi. MUO-fenotyyppin biomarkkereiksi tutkijat ehdottavat seuraavia: proteiineista ALAT ja CRP sekä lipideistä PI(16:0/14:1) ja PS(P-20:0/0:0). Mainitut biomarkkerit erosivat merkitsevästi ryhmien välillä.

Mikrobiomin ja aineenvaihdunnan välistä yhteyttä käsiteltiin myös Nandy, D. et al.³² tutkimuksessa, jossa 2-vuotiaiden lasten ulostenäytteistä tutkittiin metaboliitteja suhteessa painoindeksiin. Näytteistä tutkittiin kohdennetusti 30 metaboliittia. Metaboliittien ja BMI:n yhteyttä

vertailtiin regressiomallien avulla. Ensimmäisessä analyysissä butyraattipitoisuus osoittautui kohoavan ja glysiinipitoisuus laskevan BMI:n kasvessa, mutta näistä tilastollisesti merkitseväenä löydöksenä ainoastaan butyraatin korkeampi taso yhdistettiin lihavuuteen. Toisessa analyysissä ikään ja sukupuoleen suhteutettuun BMI-SD-arvoon vertailtaessa butyraattipitoisuus oli koholla ja glysiini- ja laktaattipitoisuudet matalalla, mutta jälleen vain butyraattipitoisuuden muutos oli tilastollisesti merkitsevä. Kolmannessa analyysissä tutkittiin metaboliitteja suhteessa kasvuindeksiin ja tässä asetaatti- ja butyraattipitoisuudet olivat koholla. Jälleen muutokset olivat merkitseviä vain butyraattipitoisuuksien kohdalla. Butyraattia syntyy osan Faecalibacterium-suvun bakteerien toiminnan seurauksena. Tämä tukee ajatusta siitä, että suoliston mikrobiomi on yhteydessä aineenvaihduntaan ja lihavuuden riskiin. Tässä tutkimuksessa ei löydetty muilla tutkituilla metaboliiteilla (mukana esimerkiksi BCAA:t, jotka muissa tutkimuksissa yhdistetty lihavuuteen) olevan yhteyksiä lihavuuteen.

Osana japanilaista Hokkaido-tutkimusta Inoue, N. et al.³³ tutkivat seitsemän merkittävän LPE-tyypin pitoisuuksien eroja eri painoryhmien, ikäryhmien sekä sukupuolten välillä. Tutkijat tutkivat kvantitatiivisen, LC-MS:ään perustuvan, menetelmän avulla LPE-lajeja. Tutkimuksen kohderyhmänä oli 9-12-vuotiaat japanilaiset lapset. Painoryhmien perusteella tutkittavat jaettiin ylipainoisten ja normaalipainoisten ryhmiin. Tuloksia tarkastellessa huomioitavaa on tutkimukseen osallistuneiden ylipainoisten lasten pieni määrä (n = 38) sekä ylipainon määrittelemisen japanilaisen POW:n mukaan BMI:n sijasta. Tilastollisesti merkitsevinä (p < 0.05) löydöksinä ylipainoisilla lapsilla esiintyi matalampia LPE (16:0) arvoja ja korkeampia LPE (22:6) arvoja normaalipainoisiin nähden. Pojilla huomattiin LPE-tasojen olevan tyttöjä korkeammalla. Ikäryhmien välillä merkitseviä eroja ei esiintynyt.

Hokkaido-tutkimukseen kuului myös Jayaprakash, J. et al.³⁴ tutkimus japanilaisten 9-12-vuotiaiden lasten plasman lipidomista. Edeltävän tutkimuksen tavoin tässä selviteltiin painoryhmien, ikäryhmien ja sukupuolten välisiä eroja. Tutkimuksessa ei ollut mukana merkittävästi lihavia lapsia, mutta ylipainoon (määritelty POW:n mukaan) liittyvänä löydöksenä huomattiin merkitsevästi (p < 0.05) korkeampia TG-tasoja. TG-tyypeistä erityisesti TG(10:0/10:0/18:1) oli merkitsevästi koholla ja sitä ehdotettiin potentiaaliseksi lihavuuden lipidimarkkeriksi. Tämä ja muut TG:t olivat korkeampia pojilla kuin tytöillä. Lisäksi tutkimuksessa tarkasteltiin eri ikäryhmien välisiä lipidomien eroja, mutta näissä vertailuissa ei otettu ylipainoa huomioon, minkä vuoksi niitä ei oteta tässä katsauksessa huomioon.

5.3 Metabolisiin häiriöihin liittyvät proteiini- ja lipidimarkkerit

Insuliiniresistenssin yhteyttä metabolisiin muutoksiin käsitellään Mastrangelo, A. et al.³⁵ tutkimuksessa. Seeruminäytteet kerättiin 60 prepubertaaliselta lihavalta lapselta, joista puolella oli insuliiniresistenssi. Kohdentamattomassa tutkimuksessa 47 metaboliitilla todettiin tilastollisesti merkitseviä (p < 0.05) eroja ryhmien välillä. Näistä suurimmat erot huomattiin sappihapoissa ja LP:issä. Edustavimmat metaboliitit tutkittiin vielä kohdennetusti validaatiotutkimuksessa. Löydöksenä insuliiniresistenssissä koholla todettiin olevan tietyt aminohapot (leusiini, isoleusiini, valiini, fenyyialaniini, alaniini, tryptofaani,

tyrosiini, proliini), asyylikarnitiinit (C03 ja C04), puryvaatti, piperidiini sekä eräät sappihapot (taurodeoksykolaatti, glykodeoksykolaatti). Insuliiniresistenssissä matalia sen sijaan olivat vapaa karnitiini (C00), 3-hydroksybutyraatti sekä pyroglutamaatti. Tulehdustilaan ja insuliiniresistenssiin yhdistettiin myös korkeat LP:t sekä muun muassa matala bilirubiini. Muutosten taustalla ajateltiin olevan hyperinsulinemiaan liittyvä matala-asteinen tulehdus ja häiriintynyt keskeinen hiilimetabolia. Näiden lisäksi sappihappopitoisuuksien nousun perusteella suoliston mikrobiomilla arveltiin vaikuttavan metaboliittiprofiiliin. Muutosten huomattiin olevan selkeämpiä, kun analysoitiin pelkästään tyttöjen näytteitä, minkä perusteella muutosten todettiin korostuvan tytöillä.

Chavira-Suarez, E. et al.³⁶ tutkivat 6-10-vuotiaiden lasten metaboliitteja ja tulehdusmarkkereita adipositeettiin verrattuna. Lapset jaettiin lihavien ja normaalipainoisten ryhmiin BMI:tä ja vyötärön ympärysmittaa hyödyntäen. Löydöksiä tarkasteltiin suhteessa kumpaankin mittaan. Löydöksenä lihavuuteen liittyi merkitsevästi korkeampi glukoosipitoisuus, johon yhdistettiin myös tietyt aminohappo- ja lipidiprofiilin muutokset. Lihavien ja normaalipainoisten lasten välillä poikkeavuuksia oli seuraavissa metaboliiteissa: glukoosi, TG, kokonaiskolesteroli, LDL, C0, C3, C5, C14, C16, glysiini, valiini sekä tyrosiini. Tilastollisesti merkitsevinä löydöksinä ($p < 0.05$, vertailtaessa joko BMI:hin tai vyötärön ympärykseen) lipideistä lihavuuteen liittyi kuitenkin vain korkeampi LDL. Aminohapoista lihavilla merkitsevästi koholla olivat valiini, fenyylialaniini ja ornitiini, ja glysiini sen sijaan oli matalampi. Tulehdusmarkkereissa ei huomattu tässä tutkimuksessa merkitseviä eroja ryhmien välillä.

Azab, SM. et al.³⁷ tutkivat metaboliseen oireyhtymään liittyvää metaboliittiprofiilia. Tutkimus kohdistui 5-vuotiaisiin lapsiin, joilta määritettiin metabolisen oireyhtymän riski metabolisen oireyhtymän riskipistemäärän avulla. Riskiä arvioitiin lapsen adipositeetin, verenpaineen, hyperglykemian sekä veren lipidiarvojen avulla. Lisäksi huomioitiin äidin mahdollinen raskausdiabetes. Löydöksenä 12 metaboliitilla huomattiin korrelaatiota riskipistemäärän kanssa. Tilastollisesti merkitsevinä löydöksinä ($p < 0.05$) positiivinen korrelaatio riskipistemäärään oli glukoosilla, tyrosiinilla, alaniinilla, lysiinilla, karnitiinilla ja monometyyliarginiinilla, kun taas tryptofaani ja glutamiini/glutamaatti-suhde ($p = 0.053$) korreloivat käänteisesti riskipistemäärän kanssa. Lisäksi tutkimuksen toisessa vertailussa näiden lisäksi merkitsevää positiivista korrelaatiota riskipistemäärään huomattiin metioniinilla, proliinilla ja arginiinilla ja negatiivista korrelaatiota asetyylikarnitiinilla, hydroksybutyraatilla, 3-metyyli-2-okovalriitilla ja eräällä tuntemattomalla kationilla.

6 Pohdinta

Tämän katsauksen tavoitteena oli löytää lapsen lihavuuteen liittyviä proteiini- ja lipidimarkkereita sekä selvittää näiden yhteyksiä metabolisiin häiriöihin. Prepubertaalisten lasten tutkiminen omiikkatekniikoiden avulla on vielä varsin nuori ala, ja aiheeseen sopivia tutkimuksia löytyi vähäinen määrä. Katsauksessa mukana olleesta 13:sta kriteerit täyttävästä tutkimuksesta löytyi 15 lipidiaineenvaihduntaan ja 32 proteiiniaineenvaihduntaan liittyvää metaboliittia, jotka olivat muuttuneita lihavuudessa. Lihavuuteen liittyviä metabolisia häiriöitä, kuten insuliiniresistenssiä ja metabolista oireyhtymää käsiteltiin kolmessa tutkimuksessa, ja näissä havaittiin poikkeavuuksia 29:ssä metaboliitissa. Suppean tutkimusaineiston vuoksi suurin osa metaboliiteista mainittiin vain kertaalleen. Poikkeuksena oli aminohapot, joiden poikkeavia arvoja raportoitiin useammassa tutkimuksessa.

Tutkimuksissa lihavuuden määrittämiseen käytettiin BMI:tä ja tämän tukena osassa tutkimuksista vyötärön ympärysmittaa sekä ihopainojen paksuutta. Neljässä tutkimuksessa on käytetty BMI%:a ylipainon määrittämisessä. Kahdessa näistä ylipainoisiksi/lihaviksi luokitellaan ≥ 85 %:n^{16,30} painoluokkaan ja kahdessa ≥ 95 %:n^{28,29} painoluokkaan sijoittuvat lapset. Yhdeksässä tutkimuksessa käytettiin BMI-SD-arvoa. Kolmessa tutkimuksessa^{26,27,31} ylipainon/lihavuuden rajaksi ilmoitettiin + 1 SD ja yhdessä³⁶ + 2 SD. Kuudessa tutkimuksessa, joissa BMI-SD:n keskimääräiset arvot on ilmoitettu, sijoittuivat ne välille + 1.69 SD - +5.37 SD.^{16,27,29-31,35} Metabolisen oireyhtymän riskiä tutkivassa tutkimuksessa keskiarvo oli +0.84 SD³⁷, mutta tässä tutkimuksessa huomioitiin myös muita riskitekijöitä ja tuloksia tarkastellessa tähän on kiinnitetty huomiota. Ylipainon/lihavuuden asteessa on siis tutkimusten välillä ollut jonkin verran vaihtelua. Lapsilta tutkittiin mittojen lisäksi lähes kaikissa tutkimuksissa verenpaine, jonka huomattiin olevan keskimäärin korkeampi lihavilla.^{16,26-29,31,36,37}

6.1 Lihavuuden proteiinimarkkerit

Ensimmäisenä tavoitteena katsaukselle oli löytää lasten lihavuuteen liittyviä proteiinimarkkereita. Useissa katsauksen tutkimuksissa todettiin glukoosiaineenvaihduntaan liittyen seerumissa korkeampia glukoosi-^{27-29,31,35-37} sekä insuliiniarvoja^{26,28,35}. Näiden lisäksi omiikkatekniikoita hyödyntäneissä tutkimuksissa selkeimpänä löydöksenä lapsilla näkyi aminohappopitoisuuksien muutokset lihavuudessa.

BCAA:iden yhteys lihavuuteen on ollut tiedossa jo vuosikymmeniä aikuisilla. Viime vuosina on perehdytty myös lasten lihavuuteen liittyvään aminohappoprofiiliin. Aiemmissä katsauksissa aminohapot, erityisesti BCAA:t, sekä niiden yhteys insuliiniresistenssiin sekä tyypin 2 diabeteksen riskiin ovat tulleet lapsilla ja nuorilla esiin.^{5,38} Aiempaa tietoa vahvistaen tämän katsauksen tutkimusaineistossa BCAA:ista leusiinin ja isoleusiinin seerumipitoisuuksien kohoaminen lihavuudessa raportoitiin kolmessa^{16,27,28} ja valiinin viidessä^{16,26-28,36} tutkimuksessa. Lisäksi näiden pitoisuuksien osoitettiin olevan koholla insuliiniresistenssiin liittyen.³⁵ Insuliiniresistenssin lisäksi koholla olevien

BCAA-pitoisuuksien on todettu liittyvän kardiovaskulaaririskitekijöihin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa. Tämä on nähtävissä myös lapsilla: BCAA-tasojen todettiin korreloivan systolisen verenpaineen sekä kohonneen TG- ja LDL-pitoisuuden sekä alhaisemman HDL-pitoisuuden kanssa.²⁷ Yhden tutkimuksen mukaan aminohappoprofiili, johon kuuluu muun muassa koholla oleva leusiini, voi myös ennustaa kehittyvää hypertriglyseridemiaa.²⁸

Kolmessa tutkimuksessa BCAA:illa ei todettu olevan erityistä yhteyttä lihavuuteen.^{30,32,37} Mielenkiintoista on, että kaksi näistä ovat aineiston ainoat taaperoikäisillä tehdyt tutkimukset. Näistä ensimmäisessä, 1-3-vuotiailla tehdyssä tutkimuksessa, löydöksen ajatellaan mahdollisesti osittain johtuvan väestöjen välisistä poikkeavuuksista geenitaustassa (populaationa Kanadassa asuvat Etelä-Aasialaiset lapset), mutta toisaalta myös taaperoiden poikkeavasta elämäntyylistä ja ruokavaliosta verrattuna vanhempiin lapsiin.³⁰ Toisessa, 2-vuotiailla tehdyssä tutkimuksessa³² tutkimuskohteena oli uloste ja käytetty tekniikka NMR, mikä erottaa sen katsauksen muista tutkimuksista, jotka on pääosin tehty seerumilla ja joissa on käytetty MS-tekniikkaa. Kolmas tutkimuksista kohdistui 5-vuotiaisiin lapsiin.³⁷ Tässä tutkimuksessa tutkittavien keskimääräinen BMI-SD oli kuitenkin pienempi muihin tutkimuksiin verrattuna (+0.84 SD), mikä saattaa vaikuttaa löydökseen.

BCAA:iden lisäksi myös muiden aminohappojen pitoisuudet osoittautuivat muuttuneiksi lihavuudessa. Tyrosiinin ja alaniinin kohonneita seerumiarvoja lihavuuteen ja metabolisen oireyhtymän riskiin liittyen todettiin yhdessä tutkimuksessa.³⁷ Tyrosiini, fenyylialaniini ja alaniini todettiin olevan koholla myös insuliiniresistenssissä³⁵. Lisäksi tyrosiinin kohonneita seerumipitoisuuksia lihavuudessa todettiin kahdessa^{16,28} ja fenyylialaniinin kolmessa^{16,28,36} tutkimuksessa. Molemmat todettiin kohonneiksi myös virtsalla tehdyssä tutkimuksessa²⁹. Erityisesti tyrosiinin rooli lihavuuden potentiaalisena varhaisena biomarkkerina nousi esille.^{29,37} Insuliiniresistenssissä tyrosiinin hajoaminen häiriintyy, mikä voi näkyä jo ennen BCAA-pitoisuuksien muuttumista.³⁹

Glutamaatin ja treoniinin kohonneita seerumipitoisuuksia todettiin kahdessa tutkimuksessa.^{16,30} Glutamaattiin liittyen alhaisempi glutamiini/glutamaatti-suhde yhdistettiin lihavuuteen yhdessä tutkimuksessa¹⁶ sekä pienempään metabolisen oireyhtymän riskiin toisessa³⁷. Jälkimmäisessä tutkimuksessa ehdotetaan, että tyrosiini, treoniini, alaniini ja glutamiini/glutamaatti-suhde voisivat toimia potentiaalisina biomarkkereina kardiovaskulaaristen ja metabolisten sairauksien riskille. Glutamiini/glutamaatti-suhde korreloi yhdessä tutkimuksessa myös HDL-pitoisuuden kanssa ja tutkijoiden mukaan suhteen suurentuminen voisi pienentää kardiovaskulaaristen sairauksien riskiä.²⁷ Suhteen laskun taustalla spekuloidaan olevan se, että glutamaatti osaltaan edistää glukoneogeneesiä, kun taas glutamiinilla on anti-inflammatorisia vaikutuksia.³⁷ Toisin sanoen glukoosia tuotettaisiin enemmän ja anti-inflammatorinen vaikutus olisi pienempi, mikä edistäisi insuliiniresistenssin ja matala-asteisen tulehduksen kehittymistä.

Lihavuuteen liittyviä kohonneita arvoja todettiin myös muiden aminohappojen suhteen yksittäisissä tutkimuksissa. Yhdessä tutkimuksessa todettiin proliinin²⁸ ja yhdessä ornitiinin³⁶ kohonnut seerumipitoisuus. Katsauksen ainoassa virtsatutkimuksessa lihavuuteen liitettiin kohonneet alfa-

aminodipihappo, asparagiini, kystationiini, 1-metyylihistidiini, seriini ja tryptofaani²⁹. Tryptofaanin suhteen löytyi hieman ristiriitaista tietoa, sillä yhdessä seerumitutkimuksessa todettiin tryptofaanin laskevan metabolisen oireyhtymän riskin noustessa.³⁷ Tätä perusteltiin siten, että matala-asteinen tulehdus lisää tryptofaanin hajoamista. Lihavuus on yksi tutkimuksessa huomioitu tekijä, mutta tulokset eivät ole suoraan verrattavissa, sillä tryptofaania ei suoraan verrata lihavuuteen, toisin kuin virtsalla tehdyssä tutkimuksessa.

Suurin osa aminohapoista näytti olevan koholla lihavuudessa, mutta joidenkin pitoisuuksien huomattiin kuitenkin laskevan adipositeetin lisääntyessä. Useimmin mainittuna löydöksenä tämän suhteen glysiini raportoitiin alhaiseksi kolmessa tutkimuksessa.^{26,27,36} Glysiinin alhaisia pitoisuuksia ja potentiaalia insuliiniresistenssin ennustajana on raportoitu aiemmin myös aikuisten lihavuuteen liittyvissä tutkimuksissa. Glysiinin laskun ja BCAA:iden nousun välisen suhteen taustalla pohditaan olevan se, että BCAA:t suosivat glysiiniä hiilen luovuttajana aineenvaihdunnassaan.^{26,27} Tämä selittäisi glysiinin alhaiset pitoisuudet, sillä lihavuudessa BCAA:t ovat koholla, kuten aiemmin todettiin. Yksittäisenä löydöksenä GABA, SDMA sekä ADMA todettiin alhaisiksi yhdessä tutkimuksessa³⁰.

Lasten aminohappopitoisuuksia verrattaessa aikuisiin huomattiin pitoisuuksien nousevan ikääntyessä glutamaattia lukuun ottamatta. Lihavuus näytti kuitenkin vaikuttavan lasten aminohappoprofiilin samoin kuin aikuisilla.²⁷ Tämän katsauksen mielenkiinnon kohteena ei ollut sukupuolten väliset erot, mutta mielenkiintoisesti kahdessa tutkimuksessa huomattiin tytöillä aminohappoprofiilin muutosten olevan merkittävämpiä kuin pojilla.^{16,35} Tämän taustalla ajatellaan olevan tyttöjen varhaisempi kehitys.¹⁶

Aminohappojen lisäksi yhdessä tutkimuksessa todettiin omiikkatekniikoita hyödyntäen proteiineista HGF, TNF-a, IL-6, IL-8, IL-1b, IL-1RA, BAFF ja MCP-1 kohonneiksi lihavuudessa.²⁶ Nämä molekyylit toimivat esimerkiksi välittäjäaineina tulehduksesta säätelevissä ketjuissa, joten näiden häiriintyminen voi johtaa matala-asteisen tulehduksen ja insuliiniresistenssin kehittymiseen. Tutkimuksessa todettiin myös kohonnut CRP, joka on ollut aikuisilla jo pitkään ja hyvin tunnettu tulehduksen markkeri sekä sydän- ja verisuonitapahtumien ennustaja.⁴⁰ CRP:n nousua todettiin myös toisessa tutkimuksessa, jossa tämän ajatellaan potentiaalisesti sopivan MUO-fenotyypin biomarkkeriksi yhdessä ALAT:n ja tiettyjen GP:iden kanssa.³¹ CRP:n arvoa lihavuuden spesifisenä biomarkkerina tai metabolisten häiriöiden ennustamisessa ei aineistossa kuitenkaan näitä enempää käsitelty. Yhdessä tutkimuksessa ei huomattu tulehdusmarkkereissa eroa lihaviiden ja normaalipainoisten lasten välillä, mukaan lukien aiemmin kohonneiksi raportoidut proteiinit, kuten TNF-a, IL-6 ja IL-1RA.³⁶ Tämä viittaa tutkijoiden mukaan siihen, että adipositeettiin liittyvät metaboliset häiriöt saattavat ilmetä jo ennen tulehdusmarkkereiden nousua.

6.2 Lihavuuden lipidimarkkerit

Perinteiset plasman lipidit, kuten kokonaiskolesteroli, TG, HDL ja LDL, ovat laajalti käytössä lihavuuden liittännäissairauksien, kuten sydän- ja verisuonisairauksien, riskin arvioinnin apuna.³⁴ Kahdeksassa tämän katsauksen tutkimuksista mitattiin perinteisiä lipidipitoisuuksia omiikkatekniikoita käyttämättä. Tutkimusten perusteella lihavilla lapsilla LDL^{27–29,31,35,37} ja TG^{26–29,31,33,35,37} olivat koholla, kun taas HDL oli pääsääntöisesti matala^{26,27,29,35}. Poikkeuksena löytyi yksi tutkimus, jossa HDL oli koholla.³⁷ Muutokset lipidipitoisuuksissa kertovat sairastumisriskin lähtevän kohoamaan jo lapsuudessa. Tämän katsauksen viidessä lipidomiikkaa hyödyntäneessä tutkimuksessa lihavuuden osoitettiin vaikuttavan myös muihin, vähemmän yleisessä käytössä oleviin lipideihin.^{26,31–34} Potentiaalisia biomarkkereita lihavuutta tai siihen liittyviä metabolisia häiriöitä ennustamaan ei kuitenkaan pysty pelkästään tämän aineiston perusteella ehdottamaan, sillä tutkimustietoa löytyi varsin vähän, eikä tuloksissa mainittu yhtäkään yksittäistä lipidiä toistetusti. Tietyt lipidiryhmät mainittiin kuitenkin muuttuneiksi useammassa tutkimuksessa.

Lihavilla huomattiin lipidiryhmistä eniten muutoksia GP:issä (erityisesti PE:t, PI:t ja PS:t). Lisäksi LP:issä (LPC, LPE) havaittiin muutoksia. Koholla olevia arvoja saatiin yhdessä tutkimuksessa lihavilla sekä MUO-fenotyyppiin liittyen lähinnä LPC:stä ja PS:stä kun taas matalia arvoja saatiin PE:stä ja PI:stä.³¹ Laajassa multiomiikkatutkimuksessa saatiin lihavuuteen liittyen matalia LPC-tyyppien arvoja.²⁶ Yhdessä tutkimuksessa saatiin sekä kohonneita että matalia eri LPE-tyyppien arvoja.³³ Yhtäkään lipidiä ei kuitenkaan mainittu aineistossa kahdesti, joten ristiriitaisia tuloksia ei ilmennyt, mutta ei myöskään toisiaan vahvistavia löydöksiä. Näiden tulosten perusteella voidaan todeta, että lihavuus vaikuttaa GP:ihin sekä nostamalla että laskemalla näiden pitoisuuksia. Lipidityyppien ja metabolisten sairauksien, kuten tyypin 2 diabeteksen ja rasvamaksan, välisiä mahdollisia yhteyksiä hypotetisoidaan, mutta todetaan myös, että jatkotutkimusta aiheeseen liittyen tarvitaan.³³

TG-pitoisuuksien havaittiin olevan lihavilla koholla kaikissa tutkimuksessa, joissa ne mitattiin.^{26–29,31,33,35–37} Yhdessä tutkimuksessa³⁴ hyödynnettiin lipidomiikan tekniikoita TG-pitoisuuksien mittaamiseen ja siinä selvisi useiden TG-lajien olevan lihavilla koholla. Erityisesti TG (10:0/10:0/18:1) huomattiin merkittävästi kohonneeksi. Tutkijat ehdottavat tätä lihavuuden potentiaalisesti biomarkkeriksi. Tutkijoiden mukaan lipidilajien rooli lihavuuteen liittyvissä metabolisissa muutoksissa on kuitenkin edelleen epäselvä. Aiemman tutkimustiedon mukaan TG-pitoisuuden nousun taustalla on useita mekanismeja. Lihavuudessa FA:iden vapautuminen rasvakudoksesta lisääntyy. Lisääntyneet FA:t kulkeutuvat maksaan, jossa TG:n ja TG-pitoisen VLDL:n tuotanto lisääntyy. Lisäksi TG-pitoisten proteiinien lipolyysi häiriintyy, mikä johtaa TG:n kertymiseen verenkiertoon.⁴¹

Tämä katsaus ei keskittynyt mikrobiomin tutkimiseen, mutta osassa tutkimuksista sivuttiin aihetta ja löydösten perusteella myös suoliston mikrobiomilla on oma osansa lihavuuteen liittyvässä aineenvaihduntaprofiilissa. Yhdessä tutkimuksessa huomattiin butyraatin ulostepitoisuuksien olevan koholla lihavuudessa.³² Tässä tutkimuksessa todettiin butyraattia tuottavien *Faecalibacterium-*

bakteerien määrä kohonneeksi lihavilla lapsilla, minkä perusteella tutkimuksessa päätellään suoliston mikrobiomin olevan yhteydessä aineenvaihduntaan ja lihavuuteen. Tutkijoiden mukaan aiempi tutkimustieto butyraatin ja lihavuuden välisestä yhteydestä on kuitenkin ollut ristiriitaista. Butyraatti on lyhytketjuinen rasvahappo (SCFA) jonka ajatellaan suoli-aivoakselin kautta vaikuttavan esimerkiksi kylläisyysignaaleihin ja energiankulutukseen, ja tätä kautta ylipainon/lihavuuden syntyyn.³¹ Toisessa tutkimuksessa huomattiin lihavuuteen liittyvän suoliston mikrobiomin dysbioosi, joka näkyi alentuneena monimuotoisuutena.³¹ Lisäksi huomattiin SCFA:ita tuottavien bakteerien määrän olevan alentunut. Tutkijat kertovat, että aiemman tutkimustiedon mukaan SCFA:ita tuottavat bakteerit osallistuvat suoliston tasapainon säätelyyn ja näiden bakteerien vähäyden on ajateltu aiheuttavan lapsilla häiriöitä ruuansulatuskanavassa sekä energiansäätelyssä. Mikrobiomin häiriintyminen lihavuuteen ja insuliiniresistenssiin liittyen huomattiin myös kolmannessa tutkimuksessa. Tutkimuksessa todettiin tiettyjen bakteerien toiminnan seurauksena syntyvien sappihappojen sekä piperidiinin nousua insuliiniresistenssissä.³⁵

6.3 Lihavuuteen liittyvien metabolisten häiriöiden markerit

Lihavuuden tiedetään lisäävän riskiä lukuisiin liitännäissairauksiin. Näihin kuuluvat esimerkiksi tyypin 2 diabetes, sydän- ja verisuonisairaudet, rasvamaksa, uniapnea sekä useat syövät. Lasten lihavuuden esiintyvyyden lisääntymisen myötä myös nämä sairauden sekä niiden riskitekijät ovat paljastuneet esiintyvän jo lapsuudessa.⁴² Ennen varsinaisten sairauksien puhkeamista voidaan todeta metabolisista häiriöistä kertovia muutoksia, joista tämän katsauksen tutkimusaineistossa käsiteltiin lähinnä insuliiniresistenssiä ja matala-asteista tulehdusta sekä metabolisen oireyhtymän riskiä.

Insuliiniresistenssi nousi aineistossa esiin merkittävänä lasten lihavuuteen liittyvänä metabolisena häiriönä. Kuten jo aiemmin todettiin, insuliiniresistenssissä tiettyjen aminohappojen pitoisuudet ovat koholla. Näitä ovat BCAA:t, tyrosiini, fenyyialaniini, alaniini, proliini ja tryptofaani. Erityisesti BCAA:t ja tyrosiini nousivat eräässä tutkimuksessa esiin potentiaalisina insuliiniresistenssin biomarkkereina.³⁵ Tässä tutkimuksessa huomattiin, että aineenvaihduntareiteistä keskeinen hiilimetabolia (engl. central carbon metabolism) häiriintyy eniten insuliiniresistenssin seurauksena. Aiemmin mainitut aminohapot ovat osana tätä aineenvaihduntareittiä, mikä selittää pitoisuuksien muutosta. Tutkijat toteavat, että aiemman tutkimustiedon perusteella aminohappopitoisuuksien nousua selittää myös hyperinsulinemian aiheuttama lisääntynyt proteolyysi ja vähentynyt aminohappojen hajoaminen.

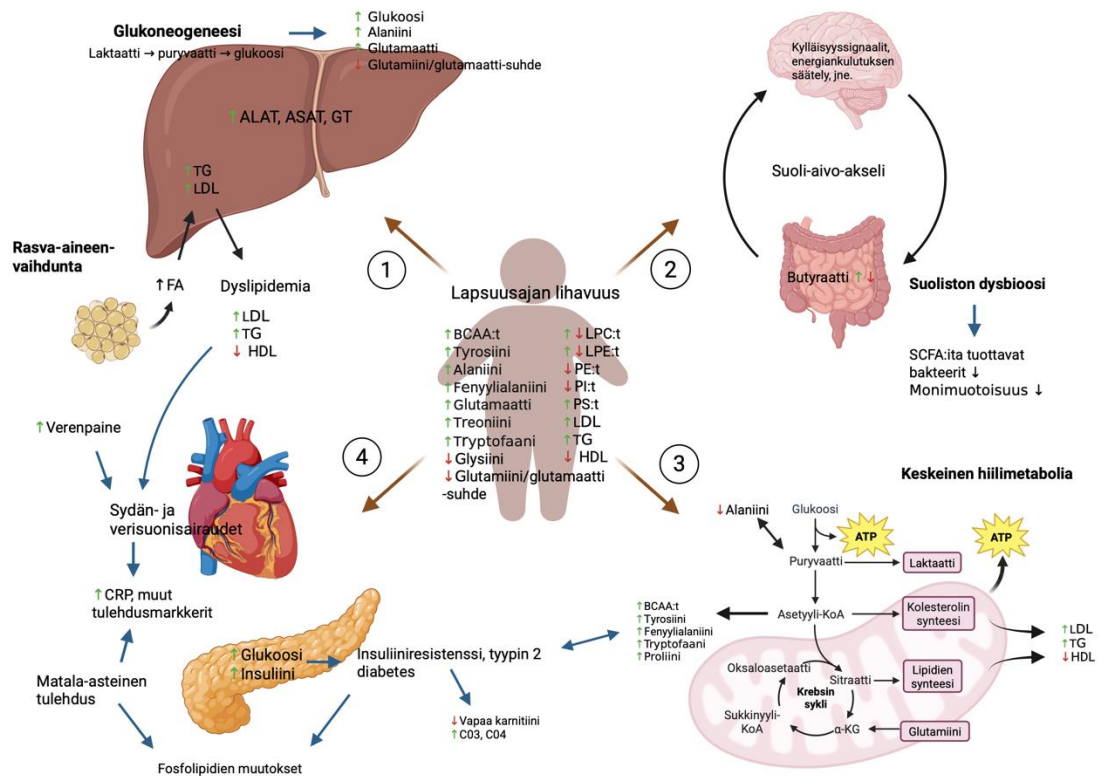
Metabolisen oireyhtymän riskiin liittyi sen sijaan eräässä tutkimuksessa aineenvaihduntaprofiili, johon BCAA:t eivät kuuluneet.³⁷ Riskin arvioinnissa huomioitiin hyperglykemia, joten tulos on hieman ristiriidassa aiemman kanssa. Tutkittavien keskimääräinen BMI-SD oli kuitenkin pienempi kuin muissa tutkimuksissa (+ 0.84 SD), mikä voi vaikuttaa löydökseen. Poikkeavuuksia huomattiin metaboliiteissa, jotka liittyivät glukoneogeneesiin,

aminohappoaineenvaihduntaan sekä rasvahappoaineenvaihduntaan. Aminohapoista tyrosiini ja alaniini todettiin parhaiksi metabolisten häiriöiden biomarkkereiksi. Lisäksi glutamiini/glutamaatti-suhde oli matala korkean riskin lapsilla, kuten myös tryptofaani-pitoisuus. Taustalla ajateltiin olevan matala-asteisen tulehduksen aiheuttama tryptofaenin hajoamisen lisääntyminen.

Matala-asteisen tulehduksen, insuliiniresistenssin ja lihavuuden välistä yhteyttä on aikuisilla tutkittu paljon. On selvinnyt, että lihavuudessa ja insuliiniresistenssissä rasvakudoksesta vapautuu rasvahappoja ja sytokiineja, jotka aiheuttavat tulehdusta. Toisaalta myös tulehduksen on todettu johtavan insuliinisignaloinnin häiriintymiseen, joten yhteys on nähtävissä myös toiseen suuntaan.³⁵ Lipidiaineenvaihduntaan liittyen insuliiniresistenssissä todettiin kohonneet LP:t sekä alhaisia anti-inflammatoristen metaboliittien, kuten bilirubiinin, pitoisuuksia. LP:istä erityisesti LPC:t todettiin vaikuttavan tulehdukseen niiden pro-inflammatorisen sekä insuliinisignointiin vaikuttavan ominaisuuden vuoksi.³⁵ Kohonneet LPC:t todettiin myös lihavuuteen ja MUO-fenotyyppiin liittyen toisessa tutkimuksessa.³¹ Tässä tutkimuksessa todettiin toisena löydöksenä PI:en ja PE:en lasku MUO:ssa. Erityisen tärkeänä pidettiin PI(16:0/14:1):n laskua. Tämän anti-inflammatorisen metaboliitin todettiin olevan yhteydessä insuliiniresistenssiin ja tätä ehdotettiin toimimaan potentiaalisena MUO-fenotyypin biomarkkerina yhdessä maksan toiminnasta kertovan ALAT:n kanssa.

Karnitiinin sekä asyylikarnitiinien yhteyttä lihavuuteen ja metaboliisiin häiriöihin käsiteltiin kolmessa tutkimuksessa. Karnitiini todettiin metabolisen oireyhtymän riskiä tutkivassa tutkimuksessa olevan koholla korkean riskin lapsilla, mikä on ristiriidassa aikuisten tutkimuslöydösten kanssa.³⁷ Karnitiinin tehtävä on kuljettaa rasvahappoja lihaksiin ja maksaan energiantuottoa varten. Toisessa, insuliiniresistenssiä käsittelevässä, tutkimuksessa vapaa karnitiini todettiin alhaiseksi. Tässä tutkimuksessa todettiin lisäksi asyylikarnitiinit C03 ja C04 kohonneiksi.³⁵ Tämän todetaan tukevan aiempaa aikuisia koskevaa tutkimustietoa, jossa C03 ja C05 asyylikarnitiineja on ehdotettu insuliiniresistenssin ja lihavuuden biomarkkereiksi. Kolmannessa tutkimuksessa vapaa karnitiini sekä asyylikarnitiini C16 todettiin kohonneiksi insuliiniresistenssiin liittyen, mutta muutokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.³⁶

Keskeisimmät aineenvaihduntareitit ja metaboliitit sekä niihin liittyvät metabolian häiriöt lapsen lihavuudessa on esitetty yksinkertaistetusti kuvassa 2.



Kuva 2. Yksinkertaistettu kuva lapsen lihavuudessa muuttuvista metaboliiteista ja aineenvaihduntareiteistä sekä metabolisista häiriöistä. Keskellä on esitetty katsauksessa vähintään kahdesti mainittuja lapsen lihavuudessa muuttuneita metaboliittipitoisuuksia. Vihreä nuoli tarkoittaa pitoisuuden kasvua ja punainen laskua. Sinisillä nuolilla viitataan syy-seuraussuhteeseen ja mustat nuolet kuvaavat aineenvaihduntareitteitä. Ruskeat nuolet tarkoittavat lapsen lihavuudesta seuraavia muutoksia. 1) Lihavuuden seurauksena glukoneogeneesi kiihtyy, mikä johtaa kuvassa esitettyjen metaboliittien pitoisuuksien muutoksiin. Lisäksi vapaasta rasvakudoksesta vapautuu enemmän rasvahappoja, jotka kulkeutuvat maksaan, jonka myötä esimerkiksi LDL:n tuotanto lisääntyy. Lisäksi lihavuudessa todettiin maksa-arvojen kohoamista. 2) Lihavuuden seurauksena aiheutuu suoliston dysbioosi, joka puolestaan vaikuttaa myös suoli-aivo-akseliin esimerkiksi butyraatin tuotannon kautta. 3) Yksi merkittävä lihavuudessa (ja insuliiniresistenssissä) häiriintynyt aineenvaihduntareitti on keskeinen hiilimetabolia. Tämän seurauksena esimerkiksi kuvassa esitettyjen metaboliittien, jotka ovat osallisena tätä aineenvaihduntaa, pitoisuudet muuttuvat. 4) Lihavuuteen liittyviä metabolisia häiriöitä, joita tässä katsauksessa ilmeni, ovat insuliiniresistenssi, matala-asteinen tulehdus, sekä sydän- ja verisuonisairauksien riskin kasvu. Lyhenteet: LDL, matalatiheyksinen lipoproteiini; HDL, korkeatiheyksinen lipoproteiini; TG, triglyseridi; BCAA, haaraketjuinen aminohappo (leusiini, isoleusiini ja valiini); LPC, lysofosfatidyylikoliini; LPE, lysofosfatidyylietanoliamiini; PI, fosfatidyyliinositoli; PE, fosfatidyylietanoliamiini; PS, fosfatidyyliiseriini; SCFA, lyhytketjuinen rasvahappo; CRP, c-reaktiivinen proteiini; C, karnitiini; FA, rasvahappo; ALAT, alaniiniaminotransferaasi; ASAT, asparaattiaminotransferaasi; GT, glutamyyliamino-transferaasi; -KoA, koentsyymi-A; ATP, adenosiniinotriphosfaatti; α -KG, alfa-ketoglutaraatti. Kuva tehty <https://BioRender.com>.

6.4 Lasten lihavuuden hoito

Lasten lihavuuden yleistyessä myös sen liitännäissairaudet, kuten tyypin 2 diabetes, rasvamaksa ja ortopediset vaivat ovat lisääntyneet. Lisäksi lapsena alkanut lihavuus jatkuu usein aikuisuuteen ja lisää riskiä sydän- ja verisuonisairauksiin. Lihavuuden hoidossa lapsilla suhteessa aikuisiin pienempi määrä pudotettua painoa tuo jo merkittäviä terveysvaikutuksia, minkä vuoksi lihavuuteen kannattaa puuttua jo varhaisessa vaiheessa.⁴³ Lihavuutta tutkittaessa ja hoitaessa on huomioitava myös sen taustalla oleva mahdollinen sairaus ja sen liitännäissairaudet. Lisäksi hoitaessa on huomioitava, että kasvavalla lapsella painonnousun pysähtyminen johtaa hoikistumiseen, eli tavoitteena on lihomisen pysäyttäminen. Vaikeassa lihavuudessa (ISO-BMI > 35 kg/m²) pysyvää painonpudotusta kuitenkin suositellaan.⁴⁴

Lapsen alttius lihota on vahvasti periytyvää, mutta ennen kaikkea lihavuuden yleistyminen johtuu lihomista aiheuttavasta ympäristöstä ja elintavoista. Lapsen elintavat muodostuvat pääosin perheen arjessa, minkä vuoksi lapsen lihavuuden hoito on hyvin perhekeskeistä, ja vaatii motivaatiota ja voimavaroja sekä lapselta itseltään että lapsen ympärillä olevilta aikuisilta.⁴⁴ Loveman, E. et al.⁴⁵ kirjallisuuskatsauksen mukaan 5–11-vuotiaiden lasten painonhallinnassa vain vanhempiin kohdistuva interventio saattaakin olla yhtä tehokas kuin sekä lapseen että vanhempiin kohdistuva interventio. Tämä vahvistaa käsitystä siitä, kuinka suuri perheen vaikutus on lapsen painonhallinnassa.

Ensisijainen hoitomuoto lapsen lihavuudessa on koko perheen elintapoihin kohdistuva painonhallintainterventio. Perheen elintavoissa tulisi kiinnittää huomiota esimerkiksi ruokavalioon, fyysiseen aktiivisuuteen, ruutuaikaan ja uneen.⁴³ Keskeistä hoidossa on perheen omahoitovalmiuksien parantaminen, tarvittavan tuen ja ohjauksen saaminen terveydenhuollosta sekä yksilöllisten elintapamuutosten suunnittelu.⁴⁶ Ling, J. et al.⁴⁷ kirjallisuuskatsauksen mukaan tehokkaimmat menetelmät päiväkotikäisten lasten lihavuuden hallintaan ovatkin käyttäytymisterapia, johon kuuluu tavoitteiden asettaminen, sosiaalinen tuki ja käyttäytymisstrategioiden suunnittelu, sekä koulutus vanhemmuustaitojen parantamiseksi. Smith, J. et al.⁴⁸ katsauksen mukaan kodin lisäksi lapsen lihavuuteen voidaan vaikuttaa myös muissa elinympäristöissä, kuten koulussa ruoan laatuun ja aktiivisuuteen panostamalla ja yhteiskuntatasolla lainsäädännön kautta esimerkiksi terveellisen ruoan saavutettavuuteen, terveydenhuoltoon ja ympäristötekijöihin vaikuttamalla.

Elintapahoito on lapsilla ensisijainen hoito, mutta aina se ei kuitenkaan riitä. Lihavuuden Käypä hoito -suosituksessa todetaan, että yli 12-vuotiailla lapsilla lääkehoito voi tulla kyseeseen elintapahoidon lisänä.⁴⁶ Lihavuuden lääkehoidot ovat yleistyneet aikuisilla, mutta lapsilla ja nuorilla lihavuuden lääkehoidosta löytyy edelleen vain vähän pitkäkestoista tutkimustietoa. Lihavuuslääkkeiden käytön on oltava pitkäaikaista toimiakseen, minkä vuoksi pitkäaikaishaittojen tutkiminen on sitä tärkeämpää, mitä nuorempana lääkitys aloitettaisiin.⁴⁹ Erään viimeaikaisen tutkimuksen mukaan kuitenkin aikuisiin verrattuna liraglutidin vaikutus painoon osoittautui 6–12-vuotiailla samankaltaiseksi, eikä haittavaikutuksissa havaittu eroa.⁵⁰ Lääketietokannan mukaan Suomessa liraglutidilla onkin käyttöindikaatio nykyään jo yli kuusivuotiailla lapsilla vaikean lihavuuden hoidossa, mutta

semaglutidista ei edelleenkään ole tarpeeksi näyttöä alle 18-vuotiailla lapsilla.^{51,52} Käypä hoito -suosituksen mukaan metformiinia voidaan käyttää nuorilla tyyppin 2 diabeteksen hoidossa, mutta pelkän lihavuuden hoitoon lääkkeellä ei ole indikaatiota. Lisäksi mainitaan myös orlistaatin olevan mahdollisesti nuorilla toimiva lääke laihtumisen tukena, mutta haittavaikutusten vuoksi lääke keskeytetään usein.⁴⁶ Näiden löydösten perusteella Suomessa ei ole indikaatiota lihavuuslääkkeistä alle 6-vuotiaille lapsille.

Lasten lihavuuslääkkeiden suhteen on otettava huomioon myös eettinen näkökulma. Lihavuuslääkkeiden, kuten kaikkien lääkkeiden, käytössä tulee huomioida lääkkeestä saatu hyöty suhteessa haittaan. Viime vuosina on saatu näyttöä lihavuuslääkkeiden tehosta lapsilla, mutta näyttö pitkäaikaiskäytöstä ja vaikutuksesta lapsen kehitykseen on vielä puutteellista ja toisaalta lääkkeiden käyttö kliinisten tutkimusasetelmien ulkopuolella saattaa erota esimerkiksi painonhallintaa tukevien elintapojen suhteen, jolloin lääkkeen teho ei välttämättä vastaa näyttöä. Tuntemattomien pitkäaikaishaittojen vuoksi lääkkeiden käyttö on kyseenalaista lapsilla. Toisena ongelmakohtana onkin lapsen itsemääräämisoikeus hoitopäätöksien suhteen. Hoidossa on tärkeää huomioida potilaan oma mielipide ja lapsilla tämä tuottaa ongelman, sillä lapset ja nuoret eivät täysin ymmärrä lääkityksen haittoja ja hyötyjä. Tämän vuoksi lasten lääkityksen pohdinnassa vanhempien ja lääkärin ajatukset korostuvat verrattuna lapseen, ja lisäksi esimerkiksi vanhempien väliset erimielisyydet vaikuttavat lapsen hoitoon.⁵³ Eräissä semaglutidin turvallisuutta käsittelevässä tutkimuksessa⁵⁴ tuodaan myös näkökulmana ilmi lihavuuslääkkeiden käyttöön liittyvä paheksunta yhteiskunnassa. Painonpudotus on mahdollista ilman lääkkeitä, ja kuten aiemmin todettu, lapsilla suhteellisen tehokasta. Tämän vuoksi lihavuuden hoidon medikalisaation ajatellaan olevan väärin etenkin lapsilla, sillä tällöin heiltä evätään mahdollisuus tehdä oma valinta sitomalla heidät riippuvaisiksi lääkkeeseen ennen kuin he ymmärtävät terveyttä edistävien elämäntapojen merkityksen.⁵⁴ Lisäksi eettisenä ongelmana voi esiintyä lihavuuden ja lääkityksen tarpeen puheeksi ottaminen aiheen herkkyyden vuoksi sekä lääkkeiden saatavuuden epätasa-arvo.⁵³

Käypä hoito -suosituksen mukaan lihavuuskirurgiaa voidaan harkita vaikeasti lihaville 13-18-vuotiaille nuorille, jos konservatiivinen hoito ei tuota tulosta ja lihavuus heikentää elämänlaatua tai aiheuttaa liitännäissairauksia.⁴⁶ Tällöin on kuitenkin varmistettava, että nuori on riittävän kypsä ymmärtämään leikkauksen jälkiseuraukset ja nuori tulee arvioida kokonaisvaltaisesti moniammatillisen tiimin voimin.⁴⁸

6.5 Katsauksen rajoitukset

Tämän katsauksen rajoitteena on se, että katsauksen on suorittanut yksi henkilö, joten mukaan otetut tutkimukset on yhden arvion perusteella valikoitu mukaan katsaukseen. Toisena rajoitteena on pieni tutkimusaineisto. Tutkimusaineistoa rajasi kriteerit iän ja käytettävien tutkimustekniikoiden suhteen. Tämä on siis varsin suppea katsaus aiheeseen liittyen. Lihavuuteen liittyy lukuisia liitännäissairauksia

ja metabolisia häiriöitä, joista vain muutama on tämän katsauksen aineistossa mainittu. Aineiston tutkimuksista lähes kaikki olivat poikkileikkaustutkimuksia, joten näiden tutkimustulosten perusteella ei voida sanoa, mitkä markerit ennustaisivat riskiä tulevaisuudessa kehittyville metabolisille häiriöille vaan tulokset lähinnä kertovat lihavuuden metabolisista muutoksista sekä jo olemassa olevista häiriöistä. Lisäksi katsauksen aineisto on varsin vaihteleva iän, tutkimusmenetelmän ja tutkittujen metaboliittien/molekyylilien suhteen, minkä vuoksi tutkimusten tuloksia ei voi suoraan vertailla toisiinsa.

6.6 Johtopäätökset

Tämän katsauksen perusteella lihavuuteen liittyviä muutoksia proteiini- ja lipidiprofiilissa on huomattavissa jo alle 12-vuotiailla lapsilla. Lapsuusajan lihavuuteen yhdistetään proteiinimarkkereista erityisesti BCAA:t ja tyrosiini, mutta myös muiden aminohappojen pitoisuudet muuttuvat lihavuudessa. Aminohappopitoisuuksien muutokset saattavat näkyä lihavuudessa jo ennen metabolisten häiriöiden kehittymistä, minkä vuoksi ne ovat lupaava varhainen biomarkkeri häiriöiden tunnistamiseen.²⁷ Lipidiprofiilin huomattiin muuttuvan lihavuudessa, mutta aminohappojen tavoin selkeitä potentiaalisia biomarkkereita ei löytynyt. Lihavuuteen liittyvistä metabolisista häiriöistä insuliiniresistenssin potentiaalisiksi biomarkkereiksi ehdotettiin aminohapoista BCAA:ta sekä tyrosiinia, eli samoja kuin lihavuudessa. Aminohappoprofiilin avulla pohdittiin myös pystyvän ennustamaan dyslipidemian kehittymistä. Matala-asteisen tulehduksen merkinä lihavuudessa todettiin esimerkiksi kohonnut CRP sekä muutoksia fosfolipideissä.

Tämän katsauksen löydökset ovat varsin samassa linjassa vanhempien lasten sekä aikuisten tutkimuksissa saatujen löydösten kanssa, mutta johdonmukaista lihavuuteen liittyvää metabolista profiilia ei voida kuitenkaan vielä pienen tutkimusaineiston vuoksi esittää. Tutkimustieto alle kouluikäisten lasten ja erityisesti taaperoikäisten lasten aineenvaihdunnasta on hyvin vähäistä. Lihavuuden kasvava esiintyvyys ja lasten muuttuvat elämäntavat, kuten lisääntyvä ruutu aika ja liikunnan vähentyminen, huomioiden varhaisen metabolisten häiriöiden riskin tunnistamisen ja siihen puuttumisen merkitys korostuu. Jatkotutkimusta lasten lihavuuteen liittyvistä metabolisista muutoksista sekä esimerkiksi mikrobiston ja ravinnonsaannin yhteydestä muutoksiin tarvitaan.

Lähteet

1. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Lihavuus - Terveyskirjasto. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00042>.
3. Smith, J. D., Fu, E. & Kobayashi, M. A. Prevention and Management of Childhood Obesity and its Psychological and Health Comorbidities. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **16**, 351 (2020).
4. Sommer, A. & Twig, G. The Impact of Childhood and Adolescent Obesity on Cardiovascular Risk in Adulthood: a Systematic Review. *Curr. Diab. Rep.* **18**, (2018).
5. Handakas, E. *et al.* A systematic review of metabolomic studies of childhood obesity: State of the evidence for metabolic determinants and consequences. *Obesity Reviews* **23**, (2022).
6. Anthropometric Measurement - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726000/>.
7. Painoindeksi (BMI) - Terveyskirjasto. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01001/painoindeksi-bmi>.
8. Lasten painoindeksi (ISO-BMI) - Terveyskirjasto. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01073/lasten-painoindeksi-iso-bmi>.
9. Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M. & Dietz, W. H. Papers Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240> doi:10.1136/bmj.320.7244.1240.
10. BMI-for-age (5-19 years). <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>.
11. Hampl, S. E. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents with Obesity. *Pediatrics* **151**, (2024).
12. Dobashi, K. Evaluation of Obesity in School-Age Children.
13. Martin-Calvo, N., Moreno-Galarraga, L. & Angel Martinez-Gonzalez, M. Association between Body Mass Index, Waist-to-Height Ratio and Adiposity in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. <https://doi.org/10.3390/nu8080512> (2016) doi:10.3390/nu8080512.
14. Koolhaas, C. M. *et al.* Impact of physical activity on the association of overweight and obesity with cardiovascular disease: The Rotterdam Study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **24**, 934–941 (2017).
15. Vyötärölihavuus - Terveyskirjasto. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00890/vyotarolihavuus>.
16. Azab, S. M. *et al.* Early sex-dependent differences in metabolic profiles of overweight and adiposity in young children: a cross-sectional analysis. *BMC Med.* **21**, (2023).
17. Calculate your waist to height ratio - NHS. <https://www.nhs.uk/health-assessment-tools/calculate-your-waist-to-height-ratio>.
18. Standards. <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>.

19. Freedman, D. S., Ogden, C. L., Blanck, H. M., Borrud, L. G. & Dietz, W. H. The Abilities of Body Mass Index and Skinfold Thicknesses to Identify Children with Low or Elevated Levels of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry–Determined Body Fatness. *J. Pediatr.* **163**, 160 (2013).
20. Dai, X. & Shen, L. Advances and Trends in Omics Technology Development. *Front. Med. (Lausanne)*. **9**, 911861 (2022).
21. Wang, R., Li, B., Lam, S. M. & Shui, G. Integration of lipidomics and metabolomics for in-depth understanding of cellular mechanism and disease progression. *Journal of Genetics and Genomics* **47**, 69–83 (2020).
22. Rhodes, C. J. Magnetic resonance spectroscopy. **100**, 241–292 (2017).
23. De Spiegeleer, M. *et al.* Paediatric obesity: a systematic review and pathway mapping of metabolic alterations underlying early disease processes. *Molecular Medicine* **27**, 1–20 (2021).
24. LIPID MAPS. <https://www.lipidmaps.org/databases/lmsd>.
25. Lysophospholipid - an overview | ScienceDirect Topics. <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/lysophospholipid#definition>.
26. Stratakis, N. *et al.* Multi-omics architecture of childhood obesity and metabolic dysfunction uncovers biological pathways and prenatal determinants. *Nat. Commun.* **16**, 654 (2025).
27. Campos, J. de O. *et al.* Association between Childhood Overweight and Altered Concentrations of Circulating Amino Acids. *Nutrients* **16**, (2024).
28. Moran-Ramos, S. *et al.* An Amino Acid Signature Associated with Obesity Predicts 2-Year Risk of Hypertriglyceridemia in School-Age Children. *Sci. Rep.* **7**, (2017).
29. Passadore, M. D. *et al.* Urinary amino acid metabolomic profiling and its association with childhood obesity in prepubescent individuals. *Front. Physiol.* **16**, (2025).
30. Rafiq, T. *et al.* Integrative multiomics analysis of infant gut microbiome and serum metabolome reveals key molecular biomarkers of early onset childhood obesity. *Heliyon* **9**, (2023).
31. Xia, Z. *et al.* Integrating Metabolomics and Gut Microbiota to Identify Key Biomarkers and Regulatory Pathways Underlying Metabolic Heterogeneity in Childhood Obesity. *Nutrients* **17**, (2025).
32. Nandy, D. *et al.* Metabolomic profiling of stool of two-year old children from the INSIGHT study reveals links between butyrate and child weight outcomes. *Pediatr. Obes.* **17**, (2022).
33. Inoue, N. *et al.* Determination of plasma lysophosphatidylethanolamines (lyso-PE) by LC-MS/MS revealed a possible relation between obesity and lyso-PE in Japanese preadolescent children : The Hokkaido study. *Ann. Clin. Biochem.* **62**, 1–12 (2024).
34. Jayaprakash, J. *et al.* Plasma Lipidomics of Preadolescent Children: A Hokkaido Study. *J. Lipids* **2025**, (2025).

35. Mastrangelo, A. *et al.* Insulin resistance in prepubertal obese children correlates with sex-dependent early onset metabolomic alterations. *Int. J. Obes. (Lond)*. **40**, 1494–1502 (2016).
36. Chavira-Suárez, E. *et al.* Simultaneous evaluation of metabolomic and inflammatory biomarkers in children with different body mass index (BMI) and waist-to-height ratio (WHtR). *PLoS One* **15**, (2020).
37. Azab, S. M. *et al.* Metabolite profiles and the risk of metabolic syndrome in early childhood: a case-control study. *BMC Med.* **19**, (2021).
38. Zhao, X. *et al.* Using Metabolomic Profiles as Biomarkers for Insulin Resistance in Childhood Obesity: A Systematic Review. *J. Diabetes Res.* **2016**, 8160545 (2016).
39. Hellmuth, C. *et al.* Tyrosine Is Associated with Insulin Resistance in Longitudinal Metabolomic Profiling of Obese Children. <https://doi.org/10.1155/2016/2108909> (2016) doi:10.1155/2016/2108909.
40. Ridker, P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* **107**, 363–369 (2003).
41. Klop, B., Willem, J., Elte, F. & Cabezas, M. C. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients* **5**, 1218–1240 (2013).
42. Güngör, N. K. & Güngör, N. K. Overweight and Obesity in Children and Adolescents. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* **6**, 129–143 (2014).
43. Coppock, J. H., Ridolfi, D. R., Hayes, J. F., St. Paul, M. & Wilfley, D. E. Current Approaches to the Management of Pediatric Overweight and Obesity. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* **16**, 343 (2014).
44. Lääkäriin tietokannat - Duodecim. <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt01843#s7en>.
45. Loveman, E. *et al.* Parent-only interventions for childhood overweight or obesity in children aged 5 to 11 years. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2015**, (2015).
46. Lihavuus (lapset, nuoret ja aikuiset). <https://www.kaypahoito.fi/hoi50124#A10>.
47. Ling, J., Robbins, L. B. & Wen, F. Interventions to prevent and manage overweight or obesity in preschool children: A systematic review. *Int. J. Nurs. Stud.* **53**, 270–289 (2016).
48. Smith, J. D., Fu, E. & Kobayashi, M. A. Prevention and Management of Childhood Obesity and Its Psychological and Health Comorbidities. *Annual Review of Clinical Psychology* Downloaded from www.annualreviews.org. *Guest (guest* **16**, 33 (2026).
49. Jos elintapahoito ei riitä alakouluikäisten lihavuuden hoidossa, löytyykö ratkaisu uusista lihavuuslääkkeistä? <https://www.duodecimlehti.fi/duo19287>.
50. Fox, C. K. *et al.* Liraglutide for Children 6 to <12 Years of Age with Obesity - A Randomized Trial. *N. Engl. J. Med.* **392**, 555–565 (2025).
51. Laaketietokanta. https://www.terveysportti.fi/apps/laake/haku/semaglutidi*/dlo00462/artikkeli.

52. Laaketietokanta.
https://www.terveysportti.fi/apps/laake/haku/liraglutidi*/EU%2F1%2F15%2F992%2F003/start
.
53. Sanaka, S., Damiani, E., Ray, K. N. & Vajravelu, M. E. Ethical Framework for Weight Loss Medication Use in Youth. *JAMA Pediatr.* **179**, 1263–1264 (2025).
54. Ryan, N. & Savulescu, J. The ethics of Wegovy for children: the argument from too many unknowns. *Monash Bioeth. Rev.* 1–17 (2026) doi:10.1007/S40592-025-00280-Z/TABLES/3.