

# КОМОРБІДНІ СТАНИ ПРИ ОЖИРІННІ У ДІТЕЙ

Абатуров О. Є., Нікуліна А. О.

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

anna.nikulina.201381@gmail.com

**Мета дослідження:** виявити внесок коморбідних станів (порушення глікемії натще/толерантності до вуглеводів, дисліпідемії, метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП), артеріальної гіпертензії) у розвиток метаболічно нездорового ожиріння (*metabolically unhealthy obesity* – МУО) у дітей. **Матеріал і методи досліджень:** обстежено 210 дітей з ожирінням віком 6 – 18 років. Основну групу ( $n = 128$ ) представили діти з МУО згідно критеріїв IDEFICS 2014. Контрольну групу ( $n=82$ ) склали діти з метаболічно здоровим ожирінням (*metabolically healthy obesity* – МНО). Всім дітям було проведено загальноклінічне, імунобіохімічне дослідження з електрохемілюмінесцентною детекцією, ферментативно-колориметричного методу в сертифікованій лабораторії «Synevo» (Дніпро, Україна), сонографічне та біоімпедансометричне обстеження. Статичний аналіз включав варіаційний аналіз з розрахунком критерію Стьюдента ( $t$ ); послідовний аналіз Вальда з розрахунком відносного ризику (ВР) і діагностичного коефіцієнта (ДК); кореляційний аналіз Спірмена с розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена ( $\rho$ ). Критичне значення рівня статистичної значущості ( $p$ ) для всіх видів аналізу приймалося на рівні  $p < 0,05$  (5%). **Результати:** У пацієнтів з МУО порушення толерантності до вуглеводів реєструються у 26,7%, дисліпідемія – у 53,3%, МАЖХП – у 66,6%, артеріальна гіпертензія – у 46,6% випадків. Тоді як серед пацієнтів з МНО МАЖХП діагностуються у 10% та дисліпідемія – у 5% випадків. ВР розвитку МУО в найбільшій мірі асоціюється з базальною гіперінсулінемією (9,33); сонографічними критеріями печінкової гетерогенності за Saverymuttu (6,33); екстремальним ожирінням (6); співвідношенням АЛТ/АСТ  $\geq 1$  (3,56); сонографічними критеріями гепатомегалії (3,33); підвищенням діастолічного (3,07) та систолічного артеріального тиску (2,27) й зниження ліпопротеїдів високої щільності. **Висновки:** МАЖХП є найчастішим коморбідним станом, що зустрічається при різних фенотипах ожиріння у дітей.

**Ключові слова:** метаболічно нездорове ожиріння, метаболічно здорове ожиріння, порушення толерантності до вуглеводів, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки

---

## COMORBID CONDITIONS WITH OBESITY IN CHILDREN

Abaturov A., Nikulina A.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

**Background.** The unfavorable demographic situation in Ukraine is due to the spread of diseases of civilization (obesity, diabetes mellitus (DM), dyslipidemia, arterial hypertension, metabolically associated fatty liver disease) and requires early diagnosis, personalized treatment, and improvement of ways to prevent these diseases especially in childhood. About 15 million people die from non-communicable diseases every year. The mortality rate caused by the diseases of civilization is increased in a certain category of people who are included in the group of "high risk" regarding metabolic disorders. **The aim of the study:** to identify the contribution of comorbid conditions (impaired fasting glycemia/carbohydrate tolerance, dyslipidemia, metabolically-associated fatty liver disease (MAFLD), arterial hypertension) to the development of metabolically unhealthy obesity (MUO) in children. **Materials and methods.** 210 obese children aged 6-18 years were examined. The main group ( $n = 128$ ) were children with MUO according to the criteria of IDEFICS 2014. The control group ( $n = 82$ ) were children with metabolically healthy obesity (*metabolically healthy obesity* – МНО). All children underwent a general clinical, immunobiochemical examination with electrochemiluminescence detection, enzymatic colorimetric method in the certified laboratory "Synevo" (Dnipro, Ukraine), sonographic and bioimpedance examination. Static analysis included variational analysis with calculation of Student's test ( $t$ ); sequential Wald analysis with calculation of relative risk (RR); Spearman's correlation analysis by calculating the Spearman's rank correlation coefficient ( $\rho$ ). The critical value of the level of statistical significance ( $p$ ) for all types of analysis was accepted at the level of  $p < 0.05$  (5%). **Results:** In patients with MUO, violations of tolerance to carbohydrates are registered in 26.7%, dyslipidemia – in 53.3%, metabolic-associated fatty liver disease – in 66.6%, arterial hypertension – in 46.6% of cases. Whereas among patients with МНО, metabolic-associated fatty liver disease is diagnosed in 10% and dyslipidemia in 5% of cases. The relative risk of developing MUO is most associated with basal hyperinsulinemia (9.33); sonographic criteria of heterogeneity of liver tissue according to Saverymuttu (6.33); extreme obesity (6); ALT/AST ratio  $\geq 1$  (3.56); sonographic criteria of hepatomegaly (3.33); an increase in diastolic (3.07) and systolic blood pressure (2.27) and a decrease in high-density lipoproteins. **Conclusions:** The metabolic-associated fatty liver disease is the most frequent comorbid condition found in various phenotypes of obesity in children.

**Keywords:** metabolically unhealthy obesity, metabolically healthy obesity, impaired carbohydrate tolerance, arterial hypertension, dyslipidemia, metabolically associated fatty liver disease

## ВСТУП

Ожиріння у дітей, яке визначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я, як надмірне накопичення жиру, що становить ризик для здоров'я, є глобальним захворюванням з потенційно руйнівними наслідками. Ожиріння в дитячому віці значно асоційоване з різноманітними коморбідними станами, а саме розладами вуглеводного обміну (порушенням толерантності до глюкози/глікемії натще, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, апное уві сні, метаболічно-асоційованою хворобою печінки (МАЖХП), синдромом гіперандрогенії та синдромом полікістозних яєчників, протеїнурією й фокальним сегментарним гломерулосклерозом, раннім субклінічним атеросклерозом, порушеннями опорно-рухової системи (хворобою Блаунта, остеоартритом, спондилолістезом, епіфізеолізом голівки стегнової кістки) та психіатричними розладами, ревматоїдним артритом та неалергічним ринітом [1-4].

Щорічно в світі від неінфекційних хвороб гине близько 15 млн осіб [5]. Серед дітей та підлітків з надлишковою масою тіла 19 % мають два або більше серцево-судинних факторів ризику, а 5 % — три або більше. При ожирінні вже 39 % дітей мають два або більше факторів кардіоваскулярного ризику, а 18 % — три або більше. При екстремальному ожирінні у 59 % дітей наявні два або більше, а у 33 % є три або більше серцево-судинних факторів ризику [6], що збільшують летальний наслідок у 2,57 рази (95 % CI; OR 2,41 – 2,74) порівняно з особами, що мають фізіологічну масу тіла [7].

Актуальність даної проблеми зумовлює мету нашого дослідження: виявити внесок коморбідних станів (порушення глікемії натще/толерантності до вуглеводів, дисліпідемії, МАЖХП, артеріальної гіпертензії) у розвиток МУО у дітей.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 1 та медичної генетики ДДМУ «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (державний реєстраційний № 0120U101324).

Клінічне обстеження пацієнтів під час стаціонарного лікування на базі дитячого ендокринологічного відділення КНП «Дніпровська МКЛ № 9» ДМР» проведено у відповідності до Гельсінської декларації. Перелік додаткових параклінічних методів обстеження був складений згідно до Наказу МОЗ України від 24.09.2022 № 1732 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дітей». Для верифікації коморбідних станів, асоційованих з ожирінням у дітей ми застосовували рекомендації Європейського суспільства ендокринологів та Дитячого ендокринологічного суспільства [8].

Антропометричні вимірювання проводили у ди-

тини в білизні та без взуття. Зріст (см) вимірювали за допомогою Heightronic Digital Stadiometer® з точністю до 0,1 см. Масу тіла (кг) вимірювали за допомогою аналізатора складу тіла Tefal Bodysignal (Франція). Систолічний і діастолічний артеріальний тиск (САТ та ДАТ) вимірювали за допомогою цифрового осцилометричного пристрою Dinamar ProCare (GE Healthcare).

Матеріалом для імунобіохімічного обстеження була венозна кров. Для вивчення порушення вуглеводного обміну визначали рівень базальної глікемії та інсулінемії імунохімічним методом тестування з електрохемилюмінісцентною детекцією (ECLIA). Підвищення інсулінорезистентності відзначалося при гіперінсулінемії > 95-й перцентиль відповідно до перцентильних кривих, рекомендованих консорціумом IDEFICS 2014 для європейської популяції відповідно до віку та статі дитини [9].

Для вивчення порушень ліпідного обміну визначали рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) ферментативно – колориметричним методом із використанням наборів фірми Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000. Дослідження рівнів аланінамінотрансамінази (АЛТ) і аспартататрансамінази (АСТ) проводили кінетичним методом і оцінювали згідно з рекомендаціями NASPGHAN [10]. Додатково в групах порівняння оцінювали біохімічні маркери (індекс співвідношення АСТ/АЛТ, де показник більше 1 вважався патологічним).

Всім дітям проводилось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, нирок, наднирників, щитоподібної залози за допомогою апарату Simens Sonoline G 40 (Японія) з використанням конвекційного датчика з частотою 2,5 – 5 МГц.

Статичний аналіз включав варіаційний аналіз з розрахунком критерію Стьюдента (t); послідовний аналіз Вальда з розрахунком відносного ризику (ВР); кореляційний аналіз Спірмена с розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (ρ). Критичне значення рівня статистичної значущості (p) для всіх видів аналізу приймалося на рівні  $p < 0,05$  (5 %).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнтів в основній групі становив  $13,63 \pm 0,4$  років, тоді як у контрольній групі —  $11,95 \pm 1,6$  років,  $p > 0,05$ . Доля хлопчиків в основній групі склала 40 % (51/128), в контрольній групі — 50 % (41/82). У зв'язку з чим, відносний ризик МУО у дівчаток є у 1,2 рази вище, ніж у хлопчиків,  $p < 0,05$ .

У пацієнтів з МУО порушення толерантності до вуглеводів діагностуються у 26,7 %, дисліпідемія — у 53,3 %, МАЖХП — у 66,6 %, артеріальна гіпертензія — у 46,6 % випадків. Тоді як серед пацієнтів з МНО МАЖХП та дисліпідемія діагностуються у 10 % та 5 % випадків відповідно. МАЖХП є найпоширенішим коморбідним станом, що за нашими даними реєстру-

ється частіше у дівчаток (50 %) та рідше у хлопчиків (33 %) з різними фенотипами ожиріння ( $p < 0,05$ ), на відміну від результатів попередніх досліджень, в яких частіше МАЖХП виявлялась у хлопчиків [11].

В основній групі найбільш зустрічаємою клінічною асоціацією з МАЖХП було поєднання абдомінального ожиріння, дисліпідемії та артеріальної

гіпертензії (33,3 %), наявність чотирьох маркерів ускладненого перебігу ожиріння відзначалося у кожного п'ятого пацієнта з МУО (20 %). Гіперглікемія була діагностована лише в основній групі в асоціації абдомінального ожиріння з дисліпідемією (6,7 %) або у поєднанні з абдомінальним ожирінням та артеріальною гіпертензією (6,7 %), рис. 1.

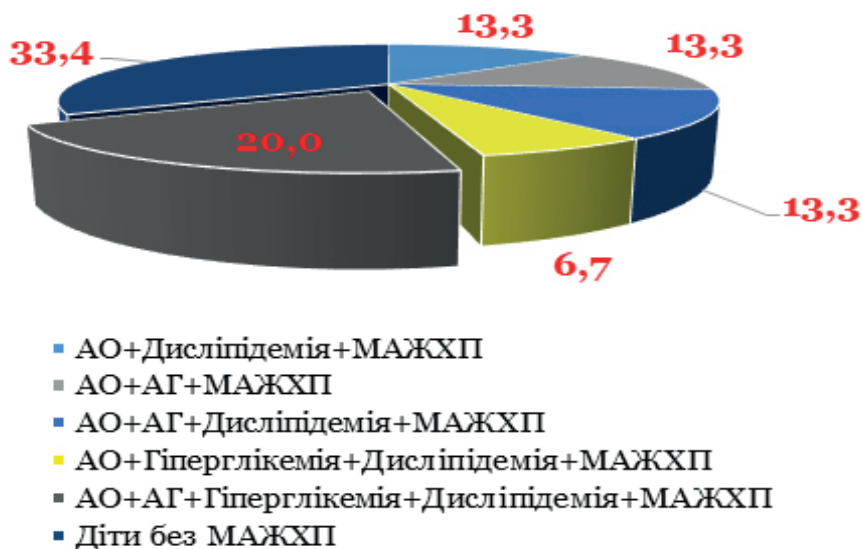


Рисунок 1. Маркери ускладненого перебігу ожиріння у дітей, асоційованого з МАЖХП.

Поширеність серцево-судинних факторів ризику збільшується зі зростанням маси тіла ( $p = 0,59$ ); ІМТ ( $p = 0,59$ ); наявністю екстремального ожиріння ( $p = 0,47$ ); гепатомегалії при ультразвуковому обстеженні ( $p = 0,45$ ); порушення глікемії натще ( $p = 0,44$ ); окружності талії ( $p = 0,43$ ); окружності стегон ( $p = 0,43$ ); порушенням толерантності до вуглеводів ( $p = 0,35$ ); зростом ( $p = 0,3$ ); артеріальною гіпертензією ( $p = 0,28$ ) і віком ( $p = 0,28$ ) та зменшується при співвідношенні АСТ/АЛТ  $< 1$  ( $p = -0,37$ ).

Ризик розвитку прогредієнтного перебігу МУО за наявності МАЖХП в найбільшій мірі асоціюється з базальною гіперінсулінемією (ВР = 9,33); сонографічними критеріями печінкової гетерогенності за Saverymuttu (ВР = 6,33); екстремальним ожирінням (ВР = 6); співвідношенням АЛТ/АСТ  $\geq 1$  (ВР = 3,56); гепатомегалією (ВР = 3,33); підвищенням ДАТ (ВР = 3,07) та САТ  $\geq 90$ -й перцентиль (ВР = 2,27) й зниженням ЛПВЩ  $\geq 25$ -й перцентиль (ВР = 1,87).

Дані попередніх авторів також демонструють підвищення кардіоваскулярного ризику в осіб зі збільшенням ІМТ, абдомінальним та екстремальним ожирінням, але на відміну від нашої роботи не містять інформації щодо прогнозування ризику МУО серед дітей [8, 12].

## ВИСНОВКИ

Метаболічно нездорове ожиріння діагностується в 1,2 рази частіше серед дівчаток, ніж у хлопчиків.

МАЖХП є найпоширенішим коморбідним станом при різних фенотипах ожиріння у дітей віком 6-18 років.

Ризик розвитку прогредієнтного перебігу МУО за наявності МАЖХП збільшується при гіперінсулінемії в 9 разів; при сонографічних даних печінкової гетерогенності за Saverymuttu – в 6,33 рази; при екстремальному ожирінні – в 6 разів; при співвідношенні АСТ/АЛТ  $\geq 1$  – в 3,56 рази; при гепатомегалії – в 3,33 рази; при підвищенні ДАТ – в 3,07 рази; при підвищенні САТ – в 2,27 рази та при зниженні рівня ЛПВЩ – в 1,87 рази.

Враховуючи значний внесок МАЖХП при МУО серед дітей, перспективним етапом нашої науково-дослідної роботи стане визначення вкладу генів-кандидатів в її розвиток.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

---

---

## БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Smith JD, Fu E, Kobayashi MA. Prevention and Management of Childhood Obesity and Its Psychological and Health Comorbidities. *Annu Rev Clin Psychol.* 2020;16:351-378. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-100219-060201
2. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, et al. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Ann Hepatol.* 2020;S1665-2681(20)30023-5. doi: 10.1016/j.aohep.2020.03.001
3. Abaturov A, Nikulina A. Genotype C/C 13910 of the Lactase Gene as a Risk Factor for the Formation of Insulin-Resistant Obesity in Children. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2019;62(4):150-155. doi: 10.14712/18059694.2020.4
4. Sagar R, Gupta T. Psychological Aspects of Obesity in Children and Adolescents. *Indian J Pediatr.* 2018;85(7):554-559. doi: 10.1007/s12098-017-2539-2
5. Davies MJ, Aroda V, Collins BS et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2
6. Ruiz LD, Zuelch ML, Dimitratos SM, et al. Adolescent Obesity: Diet Quality, Psychosocial Health, and Cardiometabolic Risk Factors. *Nutrients.* 2019;12(1):43. doi: 10.3390/nu12010043.
7. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):251-265. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.09.017
8. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):709-757. doi: 10.1210/je.2016-2573
9. Peplies J, Jiménez-Pavón D, Savva SC, et al. IDEFICS consortium. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond).* 2014 Sep;38 (2):39-47. doi: 10.1038/ijo.2014.134
10. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319-334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482
11. Lee KJ, Moon JS, Kim NY, et al. Effects of PNPLA3, TM6SF2 and SAMM50 on the development and severity of non-alcoholic fatty liver disease in children. *Pediatr Obes.* 2022;17(2):e12852. doi: 10.1111/ijpo.12852
12. Ruiz LD, Zuelch ML, Dimitratos SM, et al. Adolescent Obesity: Diet Quality, Psychosocial Health, and Cardiometabolic Risk Factors. *Nutrients.* 2019;12(1):43. doi: 10.3390/nu1201004