

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ДЕЦА С ВИСОКОСТЕПЕННО
ЗАТЛЪСТЯВАНЕ В ДОБОЛНИЧНАТА ПОМОЩ**

Р. Колева¹, А. Желязкова²

¹ДКЦ I гр., бул. „Руски 62, Ст. Загора, 6000, България, dearreni@abv.bg

²Pettenkofer School of Public Health, Ludwig-Maximilians-Universität München,
azhelyazkova@ibe.med.uni-muenchen.de

**CLINICAL-LABORATORY INDICATORS IN CHILDREN WITH MORBID OBESITY IN
PRIMARY CARE**

R. Koleva¹, A. Zhelyazkova²

¹First Diagnostic and Consultation Center Stara Zagora, „Russki“ str. 62, Stara Zagora, Bulgaria,
dearreni@abv.bg

²Pettenkofer School of Public Health, Ludwig-Maximilians-Universität München,
Marchioninistrasse 17, 81377 Munich, Germany, azhelyazkova@ibe.med.uni-muenchen.de

Summary

Introduction: Obesity is the second most frequent chronic disease among children and adolescents in the world. More than 80% of the obese adolescents remain so in their adulthood.

Aim: To make an analysis of the morbidly obese patients who have, visited the Children's endocrinology office, located at 1st polyclinic, Stara Zagora.

Materials and methods: Investigation of 66 children between the ages of 58/12-179/12. In outpatient conditions, several markers of metabolism of lipids and carbohydrates were tested. The following measurements for the risk of obesity were collected: anthropometric data of height, weight and waist measurement at birth were estimated. The following indices were calculated – Body Mass Index (BMI), Waist/Height Ratio (W/H), Indices of insulin sensitivity/ resistance (HOMA-IR) and Index of abnormal obesity (VAI). The differences in HOMA-IR, systolic blood pressure and waist circumference between the groups were tested with a Welch Two Sample t-test. Multiple regression models were used to analyse the link between HOMA-IR and waist circumference.

Results: With identified risk of obesity due to being small for gestational age (SGA) or large for gestational age (LGA) were 16.6%. The most common deviation in lipid metabolism were the low levels of HDL – cholesterol (60.1%). After performing an oral glucose tolerance test (OGTT), it was estimated that almost half of the patients have abnormalities in carbohydrate metabolism. The index of insulin resistance (HOMA-IR-IR) was pathological in 70%, and that of insulin sensitivity (QUICKI) was close to 100%. According to the VIA index, a metabolic syndrome could be observed in all examined patients. The multiple regression models demonstrated a significant outcome only for the male group with the waist circumference being a significant predictor for HOMA-IR ($p=0.0096$).

Conclusion: The basic parameters for assessing obesity can be investigated in outpatient care. It is advisable to reconsider the regulatory installations for work in outpatient care in order to facilitate the access of families to highly-qualified physicians and to increase the efficacy and accuracy of early diagnostic measures.

Key words: *obesity, primary care, anthropometric indicators, metabolism of lipids and carbohydrates*

Увод: Затлъстяването е най-често срещаното обменно заболяване у възрастното население и второто по честота хронично заболяване в детската популация (17, 12). При над 80% от подрастващите с диагностицирано затлъстяване, състоянието се задържа и след 18 г.в.. Деца, които са били с наднормено тегло и са успели да го нормализират до навършване на пълнолетие, също както и възрастни със затлъстяване, имат повишен риск от захарен диабет тип 2 (ЗД2Т), артериална хипертония (АХ), дислипидемия и атеросклероза. Въпреки това загубата на 5% от теглото у деца намалява здравния им риск като възрастни. Все по-често

срещани са съпътстващите затлъстяването състояния: ЗД2Т, АХ, дислипидемия, акцелерация на растежа и костното съзряване, овариална хиперандрогенемия, холецистит, панкреатит и псевдотумор церебри. Последствията от детското затлъстяване са повишен риск от затлъстяване и след пълнолетие, особено при мъжкия пол, ЗД2Т, кардиоваскуларни болести, подагра, 11 вида карциноми (10) психосоциална дисфункция (10, 17). Счита се, че патогенетичните механизми затлъстяването и неопластични заболявания са свързани с хроничното възпаление и нарушената регулация на гонадотропините в резултат от наднормено натрупаната мастна тъкан (10, 13).

Цел: Да се направи анализ на пациентите със затлъстяване, посетили кабинета по Детска ендокринология на ДКЦ I гр. Ст. Загора като в амбулаторни условия се оценят някои показатели на мастната и въглехидратна обмяна.

Материал и методи: Изследвани са 66 деца на средна възраст от 12.42 г.в. ($SD \pm 2.95$) с високостепенно затлъстяване – индекс на телесна маса при изследваната популация е средно 33.59 ($SD \pm 6.3$) kg/m^2 (12). Прегледите са провеждани след предварително записване по телефона и молба за представяне на ауксологичните данни през миналите години както и хранителен протокол. Консултациите и изследванията са проведени сутрин между 7.30-8.00 ч. При всеки пациент е снета подробна анамнеза: ръст и тегло при раждане, давност на затлъстяването, евентуална причина за затлъстяване (стрес, операция, предходно боледуване), обичайна двигателна активност, лекота в усвояване на учебния материал, минали заболявания. Фамилна анамнеза е насочена към затлъстяване, артериална хипертония, ЗД2Т, дислипидемия и ранни сърдечно-съдови инциденти по бащина и майчина линия. Клиничният преглед е с акцент акантозис нигриканс по врата, аксилни или други ставни повърхности. Артериално налягане е 3-кратно измервано след 5-минутен покой на легло на двете ръце (9). Пубертетното развитие е оценявано по критериите на Tanner.

Като рискови за затлъстяване антропометрични показатели при раждане са дефинирани (3):

1. Малки за гестационната възраст (МГВ): тегло момчета $\leq 2\ 760$ г, тегло момичета $\leq 2\ 570$ г и съответно дължина ≤ 47.7 см и ≤ 47.5 см
2. Високо тегло при раждане (ВТР) $\geq 4\ 000$ г.

Проведени са следните изследвания:

1. Антропометрични:

- Ръст (с точност до 0.1 см) според протокола на СЗО чрез монтиран на стената ръстомер.
- Телесна маса (с точност до 0.1 кг) с медицинска везна и леко облекло.
- Обиколка талия (измерена по критериите на СЗО) - по средата между горната граница на илиачната кост и долната граница на 10^{то} ребро в края на нормално спокойно издишване) с неразтеглив сантиметър с точност до 0.1 см без облекло. Критерий за централен тип затлъстяване е 90^{ти} р според националните норми на България, съобразени с пол и възраст (4).

2. Биохимични:

Анализът на биохимични показатели е чрез термостатичен селективен автоматичен клинично-химичен анализатор Lisa 300 на фирма Hysel, Франция и имунологичен анализатор

AxSYM на фирма Abbot, САЩ. Нивото на инсулин е изследвано чрез метод ECLIA (норма за кита 2 - 29,1 $\mu\text{IU/ml}$).

- Стандартен орален глюкозо-толерантен тест (ОГТТ, OGTT) с измерване на плазмена глюкоза на 0, 30, 60, 90 и 120 мин. и нива на инсулинова секреция на 0 и 120 мин. Спазени са условията за обичаен хранителен режим в предходните 3 дни, 12-часов глад преди теста, почивка на легло 30 мин. преди приема на глюкоза, както и лежачо положение по време на цялото изследване (1). Количеството глюкозата е изчислено $\times 1.75$ г/ кг.т. (максимум 75 г), разтворена в 200 ml топла вода с прибавен сок от изцеден лимон според вкуса. Намален глюкозен толеранс е дефиниран според консенсуса на ISPAD от 2014 г. (2, 15)
- На 0 мин. общ холестерол, HDL-холестерол, триглицериди (Cholesterol, HDL-chol, TGL) и серумна аланин аминотрансфераза (ALAT). За норми приехме (5): общ холестерол < 5.2 mmol/L, HDL-холестерол > 1.03 mmol/L за мъже и > 1.3 mmol/L за жени, триглицериди < 1.7 mmol/l.
- LDL- холестерол (LDL-chol) е изчислен по формулата = Cholesterol – (HDL-Cholesterol) – (0.27 \times TGL). Норма < 2.6 mmol/l (15).

Всички прегледи и изследвания, с изключение на нивото на инсулин, са провеждани по линия на Националната Здравноосигурителна Каса (7).

Изчислени са следните индекси по съответните формули (5,8,9):

- Индекс на телесно маса (ИТМ, BMI) = Тегло(кг) / Ръст² (м). За затлъстяване се приема ИТМ над 97^{ми} персантил (1)

- Индекс Талия/Ръст (Т/Р) – норма до 0.48 (5)

- Индекси на инсулинова чувствителност / резистентност

o НОМА-IR = кр. гл. на гладно (mmol/l) \times инсулин на гладно (mIU/l) / 22.5.

В известната ни литература са съобщени следните норми за деца (14,16):

- Здрави предпубертетни деца без обезитет, независимо от пола 2.45 ± 1.26 (16)
- Предпубертетни момчета и момичета без хиперинсулинизъм съответно 2.9 ± 2.0 и 3.3 ± 2.1 (17)
- Пубертетни момчета и момичета без хиперинсуринизъм съответно 3.4 ± 1.7 и 3.2 ± 1.7 (17)
 - o QUICKI = $1 / (\log \{ \text{инсулин mU/l} \} + \log \{ \text{кр. гл. mg/dl} \})$
- Индекс на абдоминално затлъстяване (VAI) по формули, специфични за двата пола и норма за мъже > 1.45 и за жени > 1.64 :

$$\bullet \quad \frac{\text{Талия(см)}}{39.68 + 1.88 \cdot \text{BMI}} \cdot \frac{\text{TGL}}{1.03} \cdot \frac{1.31}{\text{HDL-chol}} = \text{VAI (м)} \quad * \quad *$$

$$\bullet \quad \frac{\text{Талия(см)}}{36.58+1.89*\text{BMI}} \quad \frac{\text{TGL}}{0.81} \quad \frac{1.52}{\text{HDL- chol}} \quad \text{VAI(ж)} = \frac{\text{---}}{\text{---}} * *$$

На всички пациенти е проведена ехография на коремни органи с апарат Siemens с цел обективизиране на стеатоза на черния дроб. Интерпретацията на данните и по-нататъшното поведение са обсъждани със семействата обикновено по електронна поща и по-рядко при вторично посещение в кабинета. Данните са анализирани чрез методи на дескриптивна и индуктивна статистика, Welch Two Sample t-test, мултиплен регресионен анализ с R version 3.2.2.

Резултати и обсъждане

Табл.1: Разпределение по обща група и пол на антропометричните и биохимични показатели и индекси.

Variable	Min.	Median	Mean	St. dev.	Max.	p-value
Age, y	5,80	12,84	12,42	2,959403	17,72	
HOMA-IR-IR	0,612	3,952	5,328	4,10299	21,850	
Obesity_period, y	1,000	5,000	5,318	2817212	14,000	
BMI	22,50	33,35	33,59	6,272937	49,50	
SBP*, mmHg	90,0	110,0	115,2	13,30037	150,0	
Waist*, cm	70,50	95,50	96,33	11,10331	119,0	
Blood sugar (0 min)	3,410	4,915	4,944	0,6480144	6,300	
QUICKI	0,253	0,3117	0,3114	0,02928775	0,4169	
	1					
HDL-chol, mmol/L	0,59	1,09	1,12	0,2948347	1,97	
Triglycerides, mmol/L	0,440	1,005	1,458	1,372753	10,000	
Cholesterol, mmol/L	2,400	4,570	4,518	1,037305	8,320	
N = 35 Female						
Age, y	5,80	13,80	13,43	2,808309	17,72	
HOMA-IR-IR	1,347	3,847	5,572	4,152092	20,890	0,6118** ¹
Obesity_period, y	1,000	5,000	5,128	2,763507	12,00	
BMI	22,80	33,48	34,08	6,126875	49,50	
SBP*, mmHg	100,0	110,0	115,9	12,1562	150,0	0,6543** ²
	0					

Science & Technologies

Waist*, cm	70,50	94,70	95,14	10,32587	119,00	0,3651** ³
Blood sugar (0 min)	3,410	5,100	4,936	0,6890454	5,910	
QUICKI	0,254 3	0,3128	0,3076	0,02416486	0,3648	
HDL-chol, mmol/L	0,620	1,120	1,145	0,311414	1,970	
Triglycerides, mmol/L	0,440	1,000	1,481	1,671403	10,000	
Cholesterol, mmol/L	2,980	4,490	4,522	1,124824	8,320	
<i>N = 31 Male</i>						
Age, y	5,88	11,24	11,27	2,73488	16,08	
HOMA-IR-IR	0,612	4,011	5,053	4,097418	21,850	0,6118** ¹
Obesity_period, y	1,000	5,000	5,532	2,907172	14,000	
BMI	22,50	31,90	33,04	6,490123	48,50	
SBP*, mmHg	90,0	110,0	114,0	14,6482	150,0	0,6543** ²
Waist*, cm	75,50	95,80	97,66	11,94913	118,60	0,3651** ³
Blood sugar (0 min)	3,880	4,840	4,953	0,6095801	6,300	
QUICKI	0,253 1	0,3110	0,3156	0,03408012	0,4169	
HDL-chol, mmol/L	0,590	1,010	1,093	0,2773442	1,600	
Triglycerides, mmol/L	0,500	1,090	1,433	0,9568942	4,540	
Cholesterol, mmol/L	2,400	4,600	4,513	0,9472951	6,400	

*Систолично кръвно налягане (SBP) и обиколка на талията (Waist) са идентифицирани като сигнификантни показатели

**Welch Two Sample t-test (two-sided) - Male_HOMA-IR-IR, Female_HOMA-IR-IR (1), Female_SBP, Male_SBP (2), Female_Waist, Male_Waist (3)

Табл 2.: Разпределение на антропометрични, биохимични показатели и индекси в пубертетната популация.

Variable	Min.	Median	Mean	St. dev.	Max.	p-value
<i>N</i> = 52 Puberty						
Age, y	9,08	13,44	13,58	2,02996	17,72	
HOMA-IR-IR	0,915 2	4,6790	5,3050	3,083109	13,9800	0,954*** ¹
Obesity_period, y	1,000	5,000	5,605	3,087524	14,000	
BMI	22,50	34,48	34,81	6,285636	49,50	
SBP*, mmHg	100,0	120,0	118,7	12,56807	150,0	5,795e-09*** ²
Waist*, cm	70, 50	97,15	98,30	11,02536	119,00	0,001569*** ³
Blood sugar (0 min)	3,140	5,045	4,981	0,684420 5	6,300	
QUICKI	0,266 1	0,3047	0,3080	0,024567 95	0,3886	
HDL-chol, mmol/L	0,620	1,080	1,123	0,297713 8	1,970	
Triglycerides, mmol/L	0,440 0	1,0400	1,4900	1,441662	10,000	
Cholesterol, mmol/L	2,860	4,600	4,562	1,012304	8,320	

*** Welch Two Sample t-test (two-sided) – Puberty_HOMA-IR-IR, No_puberty_HOMA-IR-IR (1), Puberty_SBP, No_puberty_SBP (2), Puberty_Waist, No_puberty_Waist (3)

Обсъждане:

- Изследваната група деца е равномерно разпределена по пол и възраст. Групата на пубертетните деца е значимо по-голяма отколкото предпубертетните. Популацията в предпубертетно развитие е твърде малка, поради което валидността на статистическите методи не може да бъде гарантирана. Средната възраст на групата е 12.42 год, по-висока средноаритметична стойност при момчетата.
- Средната давност на затлъстяването е 5.318 г., идентична за двата пола-подобна както и при други български проучвания (табл.1) (3, 5, 11).
- Рискови деца по отношение на антропометрични показатели при раждане са 16.6%, като родените с високо тегло са само момчета. Над 80% от децата са фамилно обременени за затлъстяване, артериална хипертония, захарен диабет, ранни сърдечно-съдони инциденти и дислипидемия.
- Средната обиколка на талията е 96.33 см, по-висока в групата на момчетата. Обиколката на талия е статистически сигнификантен маркер за прогнозиране на

НОМА-IR-индекса. Всяко увеличение на обиколката на талията с 1см, абсолютната стойност на НОМА-IR-индекса се повишава с 0.1307. Талия над 90th p е обективен критерий за абдоминално затлъстяване и един от критериите за метаболитен синдром. Средната обиколка и по-висока при момчетата в сравнение с тази при момичетата. Интерпретацията ѝ отнема време, защото е според националните норми, разпределени по пол и възраст (4, 8,9). Това е причината през последните години за оценка на типа затлъстяване да се налага съотношението Талия/Ръст (Т/Р). За детска възраст се приема граница до 0.48 (6). При нашата група средната стойност е 0.616, съответно при момчетата 0.63 и при момичетата 0.602. Предишни български проучвания доказват (5), че съотношение Т/Р над 0.61 е свързано с висок риск от артериална хипертония, следователно при нашата група още ауксологичните данни подсказват усложнено затлъстяване.

- Към момента на прегледите пациентите с нормално артериално налягане са значимо по-висок брой (табл.1,2) отколкото представените в предишни български проучвания (5).
- Не установихме корелация между липидните нива, НОМА-IR и обиколката на талията в общата група. Най-честите отклонения в мастния профил са високите нива на LDL-cholesterol (70%), ниските нива на HDL- cholesterol (60.1%) и високите нива на триглицериди (22.8%) – резултати, които са по-неблагоприятни от тези в известната ни литературата (1, 6, 5). По аналогия с предишни български изследвания индексите LDL- cholesterol/HDL- cholesterol и общ cholesterol/HDL- cholesterol също са патологично отклонени в около 25% от пациентите (1, 5).
- Показателят VAI се свързва с метаболитните ефекти на абдоминалната мастна тъкан и е според някои автори в най-силна корелация с кардиоваскуларния риск. Значително повишените нива особено при женския пол поставят диагнозата метаболитен синдром с много голяма сигурност.
- Липсва сигнификантна разлика между нивата на НОМА-IR при жени и мъже (съответно средноаритметична стойност 5.572 и 5.053)
- От функционалната ендокринна диагностика, проведена чрез ОГТТ се установяват нарушения на въглехидратната обмяна в близо половината от пациентите. Индексът на инсулинова резистентност (НОМА-IR) е патологичен в 70%, а на инсулинова чувствителност (QUICKI) в близо 100%. (5,6)

Изводи:

1. Сигнификантна връзка се установява в групата на пубертетните момчета между обиколката на талията и систолното артериално налягане, като обиколката на талията е предиктор за увеличена НОМА-IR (0.0963)
2. Изследваната група деца не е репрезентативна за общата популация и поради ограничения брой на изследвани пациенти, резултатите не могат да бъдат възприема като общовалидни.

Заклучение:

Затлъстяването в детска възраст се увеличава поради комбинацията от живот в нездравословна/обезогенна околна среда и влошени навици на живот и хранене. Рискът от затлъстяване може да премине и в следващата генерация поради поведенчески, културни и

биологични фактори. Промяната в храненето и физическата активност е резултат от промяна в околната среда и социалните фактори, асоциирани с развитието или липсата на подкрепяща политика в различни сектори като здравеопазване, селско стопанство, транспорт, урбанизация, както и процеси свързани с изхранването като дистрибуция, маркетинг и обучение (10, 18). Затлъстяването при децата влияе върху здравословното им състояние, обучителните възможности, качеството на живот и самочувствието на засегнатите индивиди. То е силен предразполагащ фактор за затлъстяване у възрастни, свързано както със здравни, така и с редица социално-икономически проблеми. Въпреки лимитираните финанси и време, доболничната помощ в лицето на семейните лекари, педиатри и детски ендокринолози е достъпно и добре подготвено звено за профилактика, диагностика и лечение на затлъстяването. Преосмислянето на нормативната уредба за работа в амбулатория (7) може да улесни достъпа на семействата до висококвалифициран лекар и възможността за адекватна оценка на здравословния проблем, осъществявайки по-ефективното оползотворяване на времеви и финансови ресурси в доболничната помощ.

Литература:

1. Дамянова М и сътр. Затлъстяване у децата: Болести на обмяната на веществата в детската възраст. Под редакцията на М. Дамянова, С, Мед и физик. 1982
2. Дамянова М и сътр Захарен диабет у деца и юноши – теоретически и практически основи. Под ред. на М. Дамянова, ИПС „Рекол”, Хасково 2000
3. Йотова В. Ефект от ниското тегло и ръст при раждане върху постнаталния растеж и някои маркер на повишен кардиоваскуларен и метаболитен риск у юноши Дис.Доктор, Варна 2002
4. Константинова М и сътр. Норми за обиколка на талия при български деца от 1-18 годишна възраст, Педиатрия, 2010;4:32-35
5. Константинова М. Тенденции в разпространението на поднормено, наднормено тегло и затлъстяване сред детското население в България през последните 40 години. Дис. Доктор на науките, С, 2015
6. Колева Р, В. Георгиева, Зл. Желевска. Инсулинова резистентност-клинични и лаболаротни прояви, постер, 13ти конгрес по педиатрия, 2015 г
7. НЗОК Национален рамков договор, 2015 г
8. Станимирова Н., Пенева Л., Балтова Ц. Физическо и пубертетно развитие на български деца от 0-18 годишна възраст, монография, София 2007
9. Banker A, Bell C, Gupta-Malhotra M, Samuels J Blood pressure percentile charts to identify high or low blood pressure in children. *BMJ Pediatr.* 2016 Jul 19;16:98. doi: 10.1186/s12887-016-0633-7.
10. Beatrice Lauby-Secretan at all Body Fatness and Cancer-Viewpoint of the IARC. *N Engl J Med* 2016;375:794-798, August 25.2016
11. Brook (ed.) Children endocrinology, Chapter 36 Lipid Disorders, 694-710
12. Cole T, MC Bellizi, K M Flegal, W H Diet. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMI* 2000;6:124-124

13. Gallagher EJ, D LeRoth. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes and the metabolic syndrome with cancer. *DiabetesCare* 2013;36:Suppl 2:S233-S239
14. Jiří Hřebiček et al Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* January 2002, 87(1):144-147
15. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 PEDIATRIC DIABETES Volume 15, Supplement 20, September 2014
16. Selim Kurtoğlu et al Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA-IR-IR Cut-Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods *J Clin Res Ped Endo* 2010; 2(3); 100-106
17. Schwarz, S. Obesity in Children. [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug 09]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/985333-overview>
18. WHO - Report of the commission on ending childhood obesity, 2016