

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ
РЪКОВОДИТЕЛ: ПРОФ. ИВАН ЛИТВИНЕНКО, ДМ

Доц. Д-р Мая Минчева Константинова, дм

**ТЕНДЕНЦИИ В РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО НА ПОДНОРМЕНО, НАДНОРМЕНО
ТЕГЛО И ЗАТЛЪСТЯВАНЕ СРЕД ДЕТСКОТО НАСЕЛЕНИЕ В БЪЛГАРИЯ
ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ 40 ГОДИНИ**

**АНТРОПОМЕТРИЧНИ, МЕТАБОЛИТНИ И ХОРМОНАЛНИ
ХАРАКТЕРИСТИКИ НА КЛИНИЧНИТЕ ТИПОВЕ ЗАТЛЪСТЯВАНЕ В
ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ**

ДИСЕРТАЦИЯ

**ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА НАУЧНАТА СТЕПЕН
„ДОКТОР НА МЕДИЦИНСКИТЕ НАУКИ“**

СОФИЯ, 2015 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. УВОД

2. НАУЧЕН ОБЗОР

2.1. Връзка на наднорменото тегло и затлъстяването със сърдечно – съдовия риск: данни от световни епидемиологични проучвания.

2.2. Други свързани със затлъстяването патологични отклонения, повлияващи качеството и продължителността на живота /неалкохолна чернодробна стеатоза, поликистоза на яйчниците, анемия, психологични проблеми, нощно напикаване/.

2.3. Епидемиология на затлъстяването сред деца и подрастващи

2.3.1. Епидемиология на затлъстяването в световен мащаб

2.3.2. Епидемиология на затлъстяването сред детското население в България

2.3.3. Фактори свързани с епидемията от затлъстяване

2.4. Метаболитен синдром – патофизиология и критерии за оценка на рисковите контингенти деца и подрастващи:

2.4.1. Антропометрични критерии за наднормено тегло, затлъстяване и абдоминално затлъстяване:

- Индекс на телесна маса /ИТМ/ Body mass index /BMI/; % телесна мастна тъкан;
- Обиколка на талията
- Индекс Талия/Ръст
- Индекс за висцерално/абдоминално/ затлъстяване /VAI – Visceral adiposity index/

2.4.2. Маркери за нарушение в инсулиновата секреция и инсулиновата чувствителност /резистентност.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

4.1. Национално проучване върху хранителния статус на ученици от 7 до 18 години в България 2010 – 2011 г.

4.2. Анализ на данните на хоспитализирани пациенти със затлъстяване за периода 2009 – 2013 г. в Клиниката по диабет, СБАЛДБ – София – антропометрични, биохимични и хормонални показатели.

5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ:

5.1. Анализ на данните от Националното проучване на хранителния статус на ученици на възраст от 7 -18 г. В България.

5.1.1. Разпределение на извадката по възраст и пол.

5.1.2. Разпределение на извадката по възраст, пол и местоживееене.

5.1.3. Анализ на честотата на нисък, нормален и наднормен ИТМ за възрастта, пола и местоживееене.

5.1.4. Анализ на честотата на нисък, нормален и наднормен ИТМ според възрастта и пола. Сравняване на българските данни с тези от други страни в Европа, САЩ и други страни на света.

5.1.4.1. Анализ на честотата на нисък ИТМ за възрастта /thinness/.

5.1.4.2. Анализ на честотата на наднормено тегло и затлъстяване според възрастта и пола.

5.1.4.3. Сравняване честотата на наднормено тегло и затлъстяване при българските деца при използване на два различни стандарта: по Cole /2000/ и на СЗО /2007/.

5.1.4.4. Сравняване честотата нисък, нормален и наднормен ИТМ при използване на стандартите на СЗО, Cole /2000/ и български референтни стойности за ИТМ по Станимирова и сътр. /2007 г./.

5.1.5. Референтни стойности за отношение на Талия/Ръст за българските ученици на възраст 7 – 18 години.

5.1.5.1. Индексът Талия/Ръст като критерий за поднормена, нормална, наднормена телесна маса и затлъстяване при българските ученици от 7 – 18 г. възраст.

5.1.6. Сравняване на перцентилните стойности за размера на талията при български деца, създадени през 2006-2008 г. и изработените в настоящото проучване.

5.1.6.1. Размерът на талията като индекс за абдоминално натрупване на мастна тъкан/затлъстяване.

5.1.7. Анализ на факторите: Хранителни навици и Физическа активност върху честотата на наднорменото тегло и затлъстяването при българските ученици.

5.1.7.1. Анализ на данните за честота на консумация на групи храни при изследваните деца на възраст 7 – 18 г.

5.1.7.2. Зависимост между ИТМ и честотата на консумация на определени групи храни.

5.1.7.3. Зависимост между физическата активност и честотата на наднорменото тегло/затлъстяването.

5.1.7.4. Анализ на данните от анкетата за хранително поведение.

5.2. Анализ на данните на хоспитализирани пациенти с наднормено тегло и затлъстяване за периода 01.01.2009 - 31.12.2013 г. в Клиниката по диабет, СБАЛДБ – София: антропометрични, биохимични и хормонални показатели.

5.2.1. Анализ на данните от антропометричните изследвания, определящи степента и типа на затлъстяване.

5.2.2. Анализ на данните от: глюкозния толеранс, инсулиновата секреция и резистентност/чувствителност; функцията на щитовидната жлеза, липидния статус, функционалните проби за чернодробна функция и бъбречната функция.

5.2.2.1. Индивидуален анализ.

5.2.2.2. Анализ на данните за степен на инсулинова резистентност, дефинирана чрез индекса НОМА-IR и останалите изследвани индекси.

5.2.2.3. Анализ на данните за степен на инсулинова резистентност, дефинирана чрез индекса НОМА-IR.

5.2.2.4. Анализ на връзката между инсулинова резистентност, дефинирана чрез индекса HOMA-IR и различните степени на глюкозен интолеранс.

5.2.2.5. Корелационен анализ на изследваните показатели свързани с анамнестични, антропометрични, клинични, биохимични и хормонални показатели при групата затлъстели деца.

5.2.2.5.1. Обикновен корелационен анализ.

5.2.2.5.2. Множествен регресионен анализ.

5.2.2.6. Анализ на влиянието на някои фактори върху показателите за инсулинова чувствителност/резистентност и някои лабораторни показатели.

5.2.2.6.1. Значение на фактора тегло при раждане.

5.2.2.6.2. Влияние на Acanthosis nigricans върху показателите, свързани с инсулиновата резистентност.

5.2.2.6.3. Влияние на PCOS към всички изследвани фактори.

5.2.2.7. Метаболитен синдром - Логистичен анализ.

5.2.2.7.1. ROC криви.

6. ОБЩИ ИЗВОДИ

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

8. ПРЕПОРЪКИ

9. НАУЧНИ ПРИНОСИ

10. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

11. БИБЛИОГРАФИЯ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БМТ – бяла мастна тъкан

Зт – затлъстяване

ИБС – исхемична болест на сърцето

ИТМ – индекс на телесна маса /BMI-body mass index/

КМТ – кафява мастна тъкан

Кр. гл. – кръвна глюкоза

НГТ – нарушен глюкозен толеранс

НЕМК – неестерифицирани мастни киселини

НТ – наднормено тегло

ОГТТ – орален глюкозо-толерансен тест

СПЯ /PCOS/– синдром на яйчникова поликистоза

Т/Р – отношение талия /ръст

Тр – триглицериди

ТРХ /TRH/ – Тирео-релизинг хормон

AIR – acute insulin response / бърз инсулинов отговор/

CRP – С - реактивен протеин

FSIVGTT – Frequently sampled intravenous glucose tolerance

GIP – glucose-dependent insulinotropic polypeptide, или gastric inhibitory peptide

GLP-1 – глюкагоноподобен пептид 1 - /glucagon-like peptide 1/

HDL – холестерол – холестерол от липопротеини с висока плътност

НОМА –IR / НОМА / - индекс за инсулинова резистентност

IL-6 – интерлевкин - 6

NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease /Неалкохолна чернодробна стеатозна болест/

OSAS – Синдром на обструктивна сънна апнея

PAI-1 – plasminogen activator inhibitor -1

QUICKI – Quantitative Insulin Sensitivity Index –индекс за инсулинова чувствителност

TNF α – tumor necrosis factor α

UCPI – uncoupling protein 1

VAI – Visceral Adiposity Index / индекс за висцерално затлъстяване/

WHtR – waist to height ratio – отношение талия/ръст

WBISI – whole-body insulin sensitivity index / индекс за тотална телесна инсулинова чувствителност/

1. УВОД

Епидемията от затлъстяване обхваща все повече страни на света през последните 30 години паралелно с намаляване на възрастовата граница, като засяга децата от най-ранна възраст. Нашата страна не прави изключение в това направление. В българската медицинска литература има данни за голям интерес към проблема на детското затлъстяване от втората половина на миналия век. Макар и трудно сравними поради различните подходи за оценка, обхващаните възрастови групи, както и типове население – градско и/или селско, проучванията насочени към честотата на детското затлъстяване, потвърждават несъмненото му нарастване с десетилетията /4,7,8,12,14,20,21,25,28,30,33, 34/.

Изявите на метаболитен синдром, един от чиито съществени критерии е затлъстяването, започват да се диагностицират все повече при все по-млади хора и деца /5,7,9,10,11,16,18,31/. Несъмнена е връзката между детското затлъстяване и това при възрастното население. Значителна част - около 50% от хората със затлъстяване в детска възраст, остават такива в следващите десетилетия, когато започват да се появяват неблагоприятните му последици. Следователно, предпазването от наднормено тегло и затлъстяване в детската възраст е важно стъпало към намаляване на заболяемостта и смъртността от свързаните с метаболитния синдром сърдечно-съдови, чернодробни и бъбречни усложнения, както и от злокачествени заболявания, които също се срещат значително по-често при затлъстяване, хиперинсулинемия и инсулинова резистентност /143/. Не на последно място са и психологичните проблеми, които влошават качеството на живот на пациентите със затлъстяване още от детството.

Тези факти от съвременната медицинска литература правят проблема на детското затлъстяване все още изключително актуален. Анализът на неговата честота, тежест, възрастово и полово разпределение, зависимост от населеното място и стила на живот могат да подскажат начините за справяне с този проблем в нашата страна.

Освен това промените в икономическия статус на българското население през последните 20 – 30 години доведе до значително нарастване на частта население с нисък социален статус. Това поставя пред педиатрите и обществото ни още един проблем – недохранването. Недохранването и ниското тегло на подрастващите представлява друг неблагоприятен фактор и е свързан с по-често боледуване от респираторни инфекции и анемии в резултат на дефицит на желязо /26/. Анализът на

неговата честота и характеризирание на рисковите групи деца, може да даде насоки за овладяването му.

Тези данни ни накараха да определим целта и задачите на настоящата работа: да направим анализ на реалната честота на наднормено и поднормено тегло сред учениците в нашата страна, да я съпоставим с изследванията през предходните десетилетия и с данните от други страни в света и да очертаем възможностите за преодоляване на тези проблеми, свързани със здравето на нацията ни.

2. НАУЧЕН ОБЗОР

2.1. Връзка на наднорменото тегло и затлъстяването със сърдечно съдовия риск – данни от световни епидемиологични проучвания.

Проблемът „затлъстяване” остава изключително актуален за последните 40 години, от когато научни изследвания доказаха несъмнената му връзка с повишената заболяемост и смъртност от сърдечно-съдови заболявания /120,243/. Класическо доказателство е Фрамингамското проспективно епидемиологично изследване, анализиращо ролята на рисковите фактори за сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Авторите установяват, че рисковите фактори /затлъстяване, артериална хипертония, хипергликемия и захарен диабет, хипер-дислипидемия, тютюнопушене/, действат синергично през живота на засегнатите пациенти, могат да се появяват последователно, но и взаимно да се потенцират /164,172/. Последваха сериозни научни потвърждения /136,137,204,266,287/. Фрамингамското проучване доведе до създаване на критерии за определяне на сърдечно-съдовия риск, както и до мощен тласък в борбата с рисковите фактори. Усилията да се ограничи тютюнопушенето се считат за възнаградени, но по отношение на наднорменото тегло и затлъстяването – все още успехите са единични. Все пак опитът със забраната на тютюнопушенето показва, че обединените усилия на медицинското съсловие, гражданското общество и политическата класа, която взема крайните решения са твърде обнадеждаващи.

Рисковата роля на настъпилото в ранните години от живота, затлъстяване се доказва от Bogalusa Heart Study /60,138,268/. Наличието на рискови фактори /сред които е затлъстяването/ през детството ускорява атеросклеротичния процес през следващите

години от живота. Това се потвърждава от аутопсионните находки на 93^{-ма} пациенти, починали внезапно на средна възраст 19.6±5.7 години, участвали в проучването Bogalusa Heart Study. Berenson G. и сътр. установяват силна връзка между броя на специфичните рискови фактори преди смъртта и размера и тежестта на съдовите лезии, видими в тази много млада възраст /69/. Следователно при достатъчно предразполагащи фактори, атеросклеротичният процес стартира още в детската възраст. Следват нови доказателства: JJ Reilly, който проучва достъпните източници в световната литература публикувани между 2002 и 2010 г., съдържащи данни за ефекта на детското и юношеско затлъстяване върху заболеваемостта и смъртността в по-късна възраст установява, че четири от петте публикувани изследвания доказват значително повишен риск от преждевременна смърт в кохортата с наднормено тегло и/или затлъстяване през детството. Освен това всичките 11 публикувани проучвания посветени на сърдечно-съдовата заболеваемост потвърждават, че наднорменото тегло и затлъстяването повишават риска от сърдечно съдови и метаболитни заболявания /диабет, артериална хипертония, исхемична болест на сърцето /ИБС/ и мозъчен инсулт/ в по-късна възраст, като рискът се повишава между 1.1 и 5.1 пъти /246/.

През последните две десетилетия стана възможно чрез неинвазивни процедури да се установяват ранни промени в артериалната структура и/или функция, показателна за съдово увреждане. Функцията на съдовия ендотел може да се изследва чрез азотен-окис медирана вазодилатация при ултразвуково изследване /Flow mediated dilatation – FMD/, дебелината на интима-медиа и намалената податливост на артериалната стена /stiffness/ и в детската възраст /244/. Проучванията при деца с наднормено тегло и затлъстяване установяват нарушена ендотелна функция и намалена податливост на артериалните съдове още в тази ранна възраст /279,308/.

Но не само затлъстяването, а и ИТМ в горните граници на приетите норми през детско-юношеската възраст, също влияе върху риска от сърдечно-съдови инциденти. Това се установява от анализа на голяма база данни /за 276 835 жители на Копенхаген за тегло и ръст между 1930 г. и 1976 г./, публикуван от J. Vaker и сътр. през 2007 г. Установена е статистически значима зависимост между стойността на ИТМ за възрастта между 7 и 13 години и риска от сърдечно-съдови инциденти между 25-та и 60-та година от живота. Всяка 1. единица повишаване на ИТМ – z-score е довела до повишаване на този риск, дори и в рамките на средните за възрастта и пола стойности на ИТМ. Тъй като все повече деца в света имат все по-високо тегло, респективно ИТМ,

се очертава вероятността все повече възрастни да имат сърдечно-съдови инциденти /58/. Подобни са данните и от друго проспективно проучване на А. Tirosh и сътр. /Израел/ проследяващо 37 674 мъже – военнослужещи в продължение на 17.4 години, които показват, че по-високият ИТМ по време на пубертета, дори в рамките на горните граници на считания за норма, представлява независим рисков фактор за коронарна болест. За разлика от риска за сърдечно-съдова патология, рискът от тип 2 диабет е бил свързан с ИТМ над 80-ия перцентил при подрастващите, при който се е увеличил близо три пъти спрямо този при ИТМ, намиращ се в долната граница на нормата /278/.

М. Juonala и сътр. са провели 23-годишно проспективно проучване на 6 328 души от Финландия, Австралия и САЩ, на които са проследявали ИТМ, кръвна глюкоза, липидни фракции и дебелината на интима-медиа на каротидната артерия. При сравнение на групата с трайно повишен ИТМ спрямо тази с нормален ИТМ, се установяват значимо $p < 0.002$ за всички сравнения/ повишен риск за: тип 2 диабет, с релативен риск 5.4; артериална хипертония с релативен риск 2.7; повишени нива на LDL-холестерол и триглицериди – съответно релативен риск 1.8 и 3.0; намалени нива на HDL-холестерол – с релативен риск 1.7, както и увеличена дебелина на интима-медиа на каротидната артерия с релативен риск 1.7. Обнадеждаващ е фактът че тези, които са възстановили нормалния си ИТМ след периода на детството, са намалили значително риска си /170/. Ултразвуково изследване на дебелината на интима медиа на каротидната артерия от М. Yilmazer /2010/ при 77 затлъстели деца и 40 здрави контроли установява зависимост на този маркер за промени на съдовата стена от размера на талията, ИТМ, нивата на триглицеридите. Тъй като групата затлъстели пациенти са имали и повишено систолно и диастолно артериално налягане, се обсъжда възможността увеличената дебелина на каротидната артерия да е резултат от хипертензивното състояние. Не са установени атеросклеротични плаки при нито един участник в изследването, но асоциацията с хипертриглицеридемията е основание авторите да правят аналогия с данните на GS Berenson и сътр. от Bogalusa Heart Study, при които е установена зависимост между атеросклеротичните лезии и нивото на липидите преди смъртта /69,314/.

Увеличеният сърдечно-съдов риск при затлъстяване се свързва и с повишения оксидативен стрес, налице още от детска възраст при затлъстели деца. Независимо, че не се установяват значими различия в нивото на оксидативния стрес при подгрупите с и без метаболитен синдром, самото наднормено натрупване на мастна тъкан при

затлъстяване още в детската възраст предизвиква значително повишен оксидативен стрес /126/.

Нарушенията във въглехидратния толеранс /нарушена глюкоза на гладно и/или нарушен глюкозен толеранс/, които постепенно преминават в Тип 2 диабет зачестяват сред все по-млади хора и деца, като резултат от епидемията от затлъстяване при децата. Съвсем нови проучвания установяват изключително неблагоприятна прогноза за живота на младите пациенти, заболели от тип 2 ЗД между 15 и 30 годишна възраст, свързана с честотата на хроничните усложнения на захарния диабет, най-вече сърдечно-съдовите макроваскуларни усложнения. Анализирайки данните от диабетния регистър на Royal Alfred Hospital /Сидни, Австралия/ на две групи пациенти - с тип 1ЗД и тип 2 ЗД, заболели на възраст между 15 и 30 години за периода 1986 – 2011 г., M Konstantino и сътр. /2013/ доказват значително по-неблагоприятна прогноза за живота на пациентите с тип 2 ЗД в сравнение с тази на тип 1 ЗД. Тази по-лоша прогноза се асоциира със значими различия в ИТМ, липидния профил, артериалното налягане /систолично и диастолично/, съотношението микроалбуминурия/креатинин и z-score за прага на вибрационния усет, въпреки, че пациентите с тип 2 ЗД са лекувани значително по-често с антихипертензивни средства и статини. Не е установена разлика в нивото на гликирания хемоглобин /8.1% за двете подгрупи/ и честотата на ретинопатията. Анализът на Kaplan-Meier за продължителността на живота след поставената диагноза показва преживяемост до 50-годишна възраст при 30.3% от пациентите с тип 2 ЗД, докато тези с тип 1 ЗД преживяват до тази възраст в 50% / $p < 0.053$ /. Нещо повече, рисковите сърдечно-съдови фактори са били налице много рано – още през първите години 2 – 5 години след поставената диагноза. Следователно ранното начало на тип 2 ЗД представлява рисков фенотип на диабета и налага системно и интензивно лечение не само на хипергликемията, но и на сърдечно-съдовите рискови фактори, които се появяват значително по - рано в еволюцията му. /177/.

Превенцията на тип 2 ЗД е свързана с тази на затлъстяването.

Честотата на тип 2 ЗД в детската и млада възраст варира значително сред отделните групи население, разделени на расов или етнически принцип. Проучване на S. Amed и сътр. /2012 г./ установява значими различия в годишната заболеваемост от тип 2 ЗД на децата под 18 год. възраст между Канадските аборигени и децата от бялата /кавказка/ раса, съответно 23.2/100 000/ годишно спрямо 0.54/100 000/ годишно – 40 пъти по-висок риск за коренното население на Канада. По-високата годишна

заболеваемост е свързана и с известно различие в клиничната изява на заболяването: по-ранна средна възраст при диагнозата /12.2 г. спрямо 14.4 г./, фамилна обремененост за тип 2 диабет /в 94.7% спрямо 78.3%/ , при по-нисък ИТМ – z-score за аборигените - 1.96 /1.81 – 2.10/ спрямо 2.16 /2.02 – 2.30/ за бялата раса. Установени са и различия в съпътстващите тип 2 диабета състояния, като поликистоза на яйчниците и дислипидемията са значително по-чести сред бялата раса, докато микроалбуминурията, артериалната хипертония и повишение на АЛАТ над 90Е/л. не се различават по честота между сравняваните групи. Следователно честотата и фенотипа на заболяването сред деца и подрастващи се различава според расовия и/или етнически произхода на пациентите, което несъмнено има значение и за тяхното лечение и прогноза /48/. Много е вероятно в основата на различията в риска за развитие на нарушение във въглехидратния толеранс да стоят предразполагащи гени. С Giannini и сътр. /2014/ са изследвали 714 пациенти със затлъстяване /290 момчета и 424 момичета на средна възраст 13.6 ± 3.1 г., чрез ОГТТ и хипергликемична инсулинова клампа, за да установят инсулиновата секреция и инсулиновата чувствителност. Паралелно с това са провели детайлни генетични изследвания на пет гена с доказана връзка с тип 2 диабет и имащи отношение към ранната фаза на инсулиновата секреция. Авторите за първи път доказват, че носителството едновременно на няколко предразполагащи гени е свързано с повишен риск за развитие на Нарушен глюкозен толеранс /НГТ/ - между 1.454 и 1.551 пъти, независимо от възрастта, пола и ИТМ. Така се доказва, че затлъстелите деца, които носят генни варианти, засягащи ранната фаза на инсулиновата секреция, са по-склонни да развият НГТ, както и тип 2 ЗД /145/.

Друго хронично състояние свързано с наднорменото тегло и затлъстяване при момичета е **синдромът на яйчникова поликистоза** /PCOS, СПЯ/, характеризиращ се с: клинично или биохимично доказана хиперандрогенемия, овариална дисфункция /овулаторна дисфункция и/или морфология на поликистични оварии /197/. Диагнозата му обаче често остава извън обсега на клиничното мислене в детската възраст и възниква най-често по-късно при проблем с инфертилитет. Проучвания върху жени със СПЯ установява нарушение в глюкозната хомеостаза при 1/3 от тях /123,193/. Жените с яйчникова поликистоза имат неблагоприятна прогноза по отношение на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност и атерогенна метаболитна констелация /264,306,307/. Висцералното затлъстяване е характерно за жените с СПЯ, свързано с хиперандрогенизма и инсулиновата резистентност /264/. Сравнително нов индекс,

базиран на нивото на триглицеридите, ИТМ, талията и HDL-холестерола – Visceral Adiposity Index /VAI/ показва добра корелационна зависимост с измерената висцерална мастна тъкан с компютърна томография и с нивото на свободния тестостерон, но не и на общия тестостерон. В същото време VAI е в обратна корелационна зависимост с показателите за инсулинова чувствителност, изследвани чрез еугликемична хиперинсулинемична клампираща техника – златен стандарт за изследване на инсулиновата чувствителност. По този начин авторите доказват, че висцералното затлъстяване и инсулиновата резистентност при СПЯ се асоциират с нивата на свободния тестостерон /229/. На въпроса кой е свързващият елемент между СПЯ и инсулиновата резистентност още няма сигурен отговор. Хиперандрогенемията се счита за една от основните причини за инсулинова резистентност при това състояние /116,229/. L Ibáñez и сътр. обаче като че ли опровергават това мнение: те третират с flutamide /блокатор на андрогенните рецептори/ пациентки с СПЯ без затлъстяване в продължение на 18 месеца. Въпреки значителното намаляване на тестостероновите нива, това не е довело до промяна в нивата на глюкозата или инсулина по време на ОГТТ. /165/. Обсъжда се и тезата за повишена чувствителност на овариалните тека-клетки към LH, с резултат повишена андрогенна продукция и повишено ниво на свободните андрогени, които от своя страна предизвикват инсулинова резистентност /12/. В българската медицинска литература има подробни изследвания върху глюкозната обмяна и инсулиновата секреция при млади жени със СПЯ. По данни на Орбецова и сътр., които изследват 94 млади жени със СПЯ, диагнозата на нарушенията във въглехидратната обмяна е могла да се постави само след ОГТТ – при 7.4%. При изследване само на базалната гликемия тези нарушения са диагностицирани едва при 1.1% от изследваните пациентки /27/.

Много детайлно е изследвана група от 66 момичета потърсили специалист поради нередовен менструален цикъл и диагностицирани с PCOS от CA Flannery и сътр. /2013/. Групата е разделена на две подгрупи според ИТМ – без затлъстяване /ИТМ 24.5 ± 0.6 кг/м²/ и със затлъстяване /ИТМ 36.9 ± 0.8 кг/м²/ . Двете подгрупи момичета с PCOS показват сходни: честота на PCOS, честота на абнормен глюкозен метаболизъм - обща честота 18.2%, като най-чест е бил НГТ /15.2%, 3% - с нарушена глюкоза на гладно и 1 пациентка – с тип 2 диабет /с ИТМ 39 кг/м²/ . Последната е била с нормално ниво на базална глюкоза, но с повишаване на глюкозата над 11.1 ммол/л. на 2-ия час след глюкозното обременяване. Двете подгрупи не се различавали и по нивата на HDL-

холестерол, кръвната глюкоза на гладно, С-реактивен протеин и тестостерон. Установени са значими различия обаче в нивата на базалния инсулин, стимулираната инсулинова секреция на 2-ия час след глюкозното обременяване и НОМА –IR индекса, които са значимо по-високи при подгрупата със затлъстяване /126/. Авторите правят извод, че PCOS се среща в целия спектър на ИТМ при момичета, като нормалният ИТМ не изключва нарушения в глюкозната хомеостаза, предизвикана от инсулиновата резистентност, която съпровожда синдрома. Затлъстелите момичета с PCOS имат значително по-изразени показатели за инсулинова резистентност, потвърдено и при изследвания на български момичета със СПЯ от С.Кедикова /15/. Все още няма единно становище за патогенезата на инсулиновата резистентност при PCOS, но е необходимо да се подозира наличие на PCOS, при пациентки с предполагаема инсулинова резистентност, както при тези със затлъстяване, така и без затлъстяване /27/. Рискови групи пациентки са тези с клинични признаци на хиперандрогенемия /от надбъбречен или овариален произход/ - най-често преждевременно пубархе и хирзутизъм. Хиперандрогенемията се преплита и потенцира от инсулиновата резистентност, която може да води началото си още от вътреутробното развитие при наличие на неблагоприятни фактори, с изява - ниско тегло при раждането. Обединяването на двата патологични компонента на СПЯ чрез общо интраутеринно програмиране остава за сега недоказано /12,188/. Еволюцията на хормоналните и последващите ги метаболитни отклонения при момичета и жени с СПЯ към промени метаболитен синдром, налагат скрининг на рисковите групи момичета и млади жени за своевременна диагноза и лечение с цел – превенция на сърдечно-съдовия риск в по-късна възраст /28,32,231/.

2.2. Други свързани със затлъстяването патологични отклонения, повлияващи качеството и продължителността на живота /неалкохолна чернодробна стеатоза, поликистоза на яйчниците, анемия, мозъчни усложнения, психологични проблеми, нощно напикаване/.

Неалкохолната чернодробна стеатоза /Non-Alcoholic Fatty Liver Disease NAFLD/ стана водеща причина за хронично чернодробно заболяване в детската възраст, паралелно с епидемията от затлъстяване /42,190/. Въпреки, че патогенезата все още не е напълно изяснена, връзката и с инсулиновата резистентност при

затлъстяването е несъмнена, тъй като се асоциира с хиперинсулинемия и показателите за инсулинова резистентност /НОМА-IR/, както и с коронарната болест /99,127,181,258,260/. MF Faienza и сътр. /2013/ установяват ехографски данни за чернодробна стеатоза при значителен брой деца /8 от 23/ в предпубертетна възраст, родени с ниско за гестационната си възраст тегло. Склонните към чернодробна стеатоза деца са имали по-рязко повишаване на теглото след раждането. Проследявайки ги до 10-годишна възраст, авторите анализират рисковите фактори като сравняват двете групи с и без данни за чернодробна стеатоза. Доказват се значими зависимости само с бързото наддаване на тегло в постнаталния период, количеството на висцералната мастна тъкан и НОМА-IR индекса. Това е още едно доказателство за значението на инсулиновата резистентност в патогенезата на чернодробната стеатоза. Освен това авторите доказват голямото значението на натрупаната висцерална мастна тъкан за промените в чернодробната функция. По този начин родените с ниско тегло и особено тези, които бързо наддават на тегло в постнаталния период представляват особена рискова група за развитие на чернодробна стеатоза и на метаболитен синдром / MF Faienza 127/.

Повишаването на серумната аланин-аминотрансфераза /АЛТ/ се счита за ранен маркер за NAFLD. Данните от Bogalusa Heart Study върху деца и подрастващи на възраст между 4 и 18 години /1524 на възраст 4 – 11 год. и 1060 на възраст 12 – 18 години/ показват по-високи нива, въпреки, че са в границите на нормата за АЛТ, в зависимост от наличието на останалите фактори, свързани с метаболитен синдром: ИТМ, систолно артериално налягане, отношение общ холестерол/HDL-холестерол и НОМА-IR. /114/.

В българската педиатрична литература има данни, някои от тях с давност над 30 години, които също потвърждават рисковия метаболитен профил на детското затлъстяване: нарушен глюкозен толеранс, хиперинсулинемия, артериална хипетония, липидни отклонения, хиперурикемия /2,5,8,10,11,13,16,19,20,21,31/. Има публикувани данни и за нарушения в дихателната функция и патология при деца със затлъстяване /1,22,23/. L. Sangeeta установява обратна корелация на размера на талията с параметри на дихателната функция /форсиран витален капацитет, форсиран експираторен обем за 1 секунда, пиков експираторен обем/ при 60 затлъстели деца на възраст 7 – 15 г. /256/. Синдромът на обструктивна сънна апнея /OSAS/ се наблюдава при около 3% от децата на възраст от 2 до 8 години и между 1 – 6% при децата на възраст между 8 и 11 години

/98, 251/. Изразява се с повтарящи се епизоди на частична или пълна обструкция на горните дихателни пътища по време на сън с кулминация, оценявана с промяна в параметрите на газовия анализ /хипоксемия с хиперкапния/, предизвикваща нарушение в съня /46/. За разлика от предишните десетилетия, когато подлежаща аденоидна вегетация беше основна причина, сега OSAS се свързва най-вече със затлъстяването. Двете състояния взаимно се потенцират. Тежките случаи на сънна апнеа водят до пулмонална хипертония и белодробно сърце, системна хипертония и влошават прогнозата на живота /274/.

Детското затлъстяване се отразява и върху костно-ставния апарат, като се установяват по-чести ортопедични проблеми /Blounts disease/ /97,300,302/.

През последните години се появиха и съобщения в литературата за асоциация на затлъстяването с желязо-дефицитни състояния /221,241,262,301/. Малки епидемиологични проучвания проведени през 1962 и 1963 г. от Wenzel VJ и сътр. и Seltzer CC и сътр. за кохорти на възраст 11 – 21 години установяват за първи път значимо по-ниски нива на серумното желязо /респективно за двете изследвания - $p < 0.01$ и < 0.001 / при групите с наднормено тегло и затлъстяване спрямо тези с нормално тегло за възрастта /262,301/. След 20 години изследване на Scheer JC и HA Guthrie потвърждава, че желязният дефицит се среща значително по-често при деца с наднормено тегло, но това състояние не може да се удостовери с изследване само на хемоглобиновото ниво /257/. При анализ на данните от 9 698 деца на възраст между 2 и 16 години /от базата данни на Националния Здравен институт на САЩ за контрол и превенция на заболяванията/, се установяват значими различия в честотата на желязен дефицит, свързани с ИТМ. Нарастването на ИТМ от състояние на нормален /под 85 перцентил /85P/, повишен в рамките на наднормено тегло /над 85P/ и затлъстяване – ИТМ над 95P/, е свързано със значимо нарастване на честотата на желязен дефицит, съответно – от 2.1% , 5.3% и 5.5% / $p < 0.05$ за ИТМ $> 85P$ и $p < 0.01$ за ИТМ $> 95P$ спрямо участниците с ИТМ под 85P. Логистичният регресионен анализ показва, че рискът за желязен дефицит се увеличава 2 пъти /95% доверителен интервал 1.2 – 3.5/ при участниците с ИТМ над 85P и 2.3 пъти /95% доверителен интервал 1.4 – 3.9/ при ИТМ над 95P. Установени са и възрастови, полови и расови различия като най-уязвими са: момичетата на възраст между 11 и 16 години, афроамериканците и мексиканските американци. /221/.

Вероятна причина за установения железен дефицит при наднормено тегло и затлъстяване се счита повишеното ниво на белтъчния хормон хепцидин – главен регулатор на хомеостазата на желязото в организма, инхибиращ чревната му абсорбция. При възрастни и деца със затлъстяване са установени повишени нива на хепцидин, корелиращи със степента на затлъстяване и в обратна корелация с нивото на серумното желязо. /33,142,266/. Изследваните показатели: тотален желязо-свързващ капацитет, трансферинова сатурация, феритин и разтворими трансферинови рецептори, потвърждават железния дефицит при затлъстели деца, като едновременно с това е изключен намален внос на желязо с храната. Изразява се мнение, че повишеният хепцидин е свързан с процеса на хронично възпаление, характеризиращ затлъстяването /142/.

Затлъстяването и наднорменото тегло се отразяват и върху развитието на общата двигателната функция и координацията на децата и подрастващите. Няколко еднопосочни публикации хвърлят светлина и върху това състояние. Единственото по рода си до сега е лонгитудиналното проследяване /от 2007 г. до 2009 г. на 100 деца на възраст 8 – 14 години, разделени по равно на групи – с наднормено тегло/затлъстяване и с нормално тегло/ на двигателното развитие и координация чрез стандартизиран тест /Koerperkoordinationstest fuër Kinder (КТК)/. Е D’Hondt и сътр. посочват неблагоприятното влияние на затлъстяването и наднорменото тегло върху тази функция. Прави се освен това извод, че намалените двигателни и координационни умения на засегнатите от затлъстяване/ наднормено тегло деца е причина те да участват по-малко в спортни занимания, с което се затваря кръгът на намалена двигателна активност и наднормено тегло. Набляга се на необходимостта тези деца да се включват в структурирани програми за усъвършенстване на двигателните им умения, за да се повиши участието им в редовни двигателни натоварвания - неотделима част от лечението и превенцията на затлъстяването /115/.

Има и единични изследвания за успеха на учениците с наднормено тегло и или затлъстяване в часовете по математика. Канадско проучване посочва, че успехът по математика се подобрява при ученици, които са били със затлъстяване преди постъпване в училище, след което са нормализирали теглото си. Те са показали с 11 пункта по-висок успех при стандартизиран тест по математика, приложен при деца, които никога не са били пълни, и тези, които в момента на изследването са с наднормено тегло или затлъстяване /82/.

Налице са и предварителни данни за мозъчни усложнения при затлъстели подрастващи с тип 2 ЗД, изявяващи се с когнитивни нарушения и нарушения в обема и микроструктурата на бялото и сиво мозъчно вещество. PL Yau и сътр. сравняват 18 затлъстели пациенти с тип 2 ЗД /BMI 37.7±7.36/ на възраст 16 – 18 г. с данни за инсулинова резистентност /HOMA-IR 10.05 ± 8.00/ с 18 техни връстници също със затлъстяване /BMI 36.8 ± 7.22/, но без данни за тежка инсулинова резистентност /HOMA –IR 1.59 ±0.65/ чрез стандартизирани тестове за невропсихологична оценка и интелектуално развитие, както и чрез магнитен резонанс със специфична техника /Diffusion tensor imaging assessment of brain tissue/. Сравнението на общия коефициент на интелигентност показва значимо по-ниско ниво при пациентите със затлъстяване и тип 2 ЗД, в сравнение с тези със затлъстяване, но без тип 2 ЗД. Анализът на обема на бялото и сиво вещество в определени сегменти на мозъка показва значимо по-малък общ обем на бялото мозъчно вещество и особено във фронталните отдели и по-голям обем на ликвор при пациентите с тип 2 ЗД. Освен това се установяват дифузни микроструктурни аномалии както в сивото, така и в бялото мозъчно вещество. Авторите са изключили това да са ефекти от клинично значимо съдово заболяване или от честотата и тежестта на сънна апнея. Обсъждат се вероятните причини за тези различия, като най-вероятно това са комбинация от функционални съдови аномалии с тези на глюкозия и липиден метаболизъм, без да се касае за изявено съдово заболяване. При изследваните пациенти с тип 2 ЗД се установяват значимо по-високи нива на HbA1c /8.32 ±2.87%/, триглицеридите, базалния инсулин, както и значимо по-ниско ниво на HDL-холестерола. Тип 2 ЗД се свързва с нарушаване на съдовата физиология, като намаление в ендотел – зависимата вазодилатация, както и намалената съдова реактивност към въглероден диоксид, за които има потвърждение в литературата /222, 312/.

Ношното напикаване се оказва също значително по-често сред децата с наднормено тегло и затлъстяване. Представително проучване на колектив от Израел анализиращо честота на ношното напикаване сред хоспитализираните 281 деца в тяхната болница за период от 2 години между 2008 и 2010 година показва значително по-висока честота /30%/ при затлъстелите деца, в сравнение с тези с наднормено тегло /16%/ и с нормално тегло /8.8%/. Авторите установяват, че с всяко повишаване на z-score на ИТМ с 1. предизвиква повишаване на риска от ношно напикаване повече от 2 пъти /OR 2.14, 95% CI (1.46-3.12); Мъжкият пол, родственик с анамнеза за енурезис

ноктурна и функционални нарушения на пикочния мехур също повишават значително риска от нощно напикаване. Авторите правят извод, че тази част от анамнезата трябва да присъства задължително при всяко дете с наднормено тегло или затлъстяване, тъй като то може да е допълнителна причина за психологични проблеми, които и без това са твърде чести при тези деца /299/.

Затлъстяването /с и без нощно напикаване/ води и до психологични проблеми още от детската възраст - нерядко тези деца стават жертва на подигравка от страна на връстниците им, имат ниска самооценка, изявяват депресивни симптоми. Важен фактор за тези последствия е стигматизирането на затлъстяването в обществото /189/.

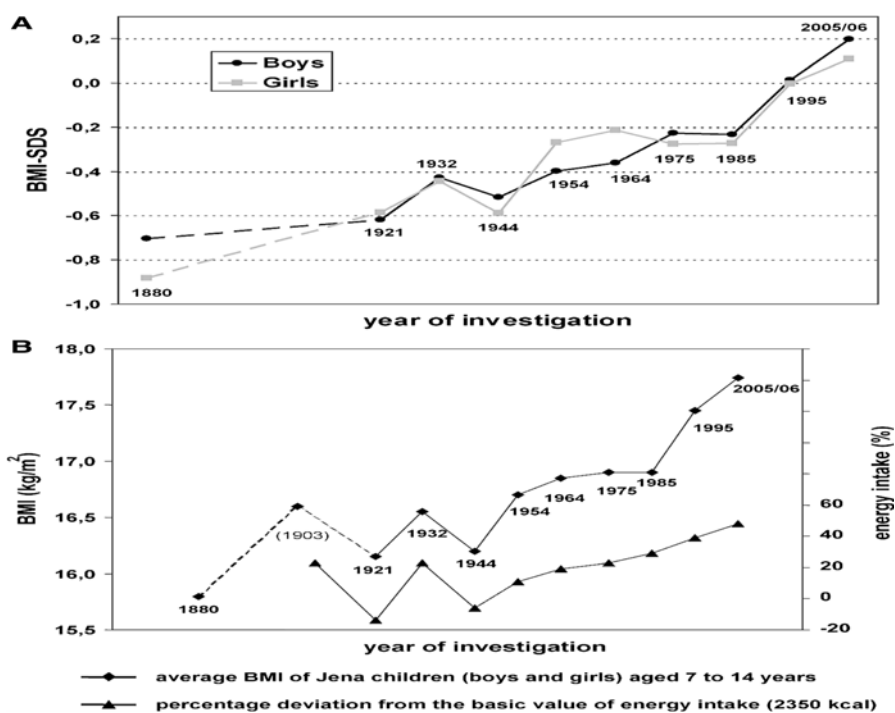
Тези факти са основание за целенасочени действия на популационно ниво за ограничаване разпространението на затлъстяването сред децата, неговата своевременна диагноза и търсене на ефективни стратегии за преодоляването му.

2.3. Епидемиология на затлъстяването сред деца и подрастващи

2.3.1. Епидемиология на затлъстяването в световен мащаб

За първи път затлъстяването се включва в Международната класификация на болестите през 1948 г. От тогава стартира епидемията от затлъстяване в целия свят, като засяга всички възрастови групи. Затлъстяването в детската възраст продължава да е сериозен проблем за здравните системи на голяма част от страните в света и въпреки, че има данни за стабилизиране на честотата му през последното десетилетие, тя все още е твърде висока – говори се за епидемия /180, 217/. Прогресивното увеличаване на BMI - SDS паралелно с увеличаване на калорийния внос от края на 19–ти век и през целия 20-ти век документира основната причина за тази епидемия. По данни на M. Wabisch 2014г. нарастването на ИТМ върви паралелно с това на калорийния внос при децата от Йена след 1880 г. до 2006 г. /291/.

Фиг. 1. Паралелно нарастване на ИТМ и калорийния внос при децата от Йена след 1880 г. до 2006 г./ М. Wabisch 2014г/.

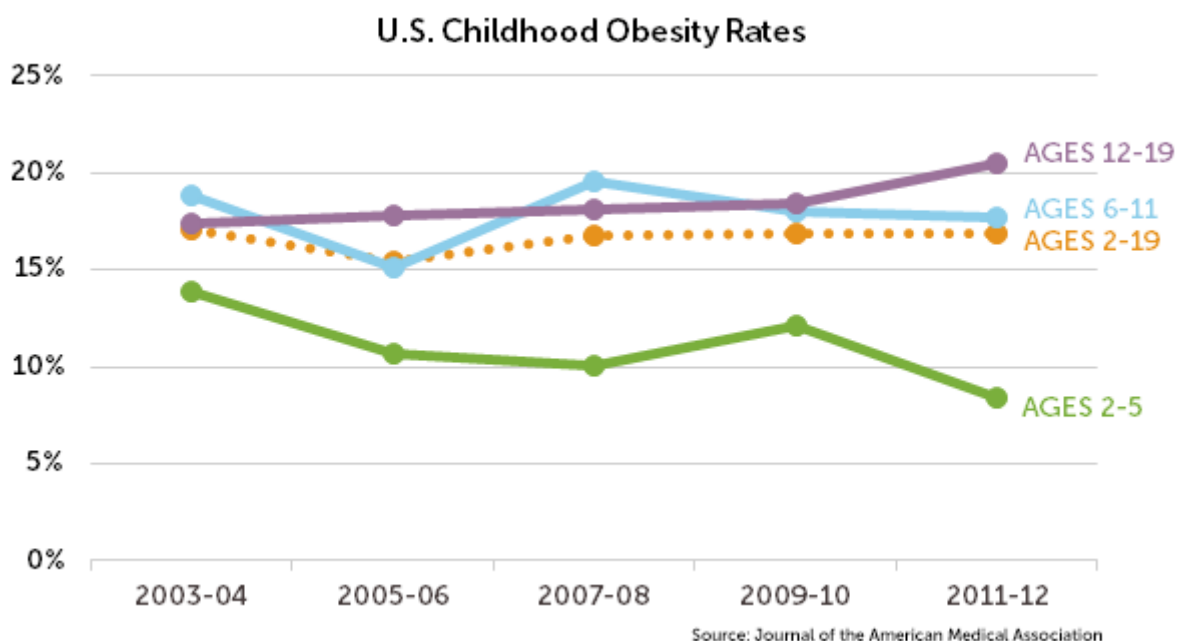


През 2007 г. СЗО публикува информация, че 43 000 000 деца под 5-годишна възраст са със затлъстяване и наднормено тегло, от които 22 000 000 деца - с наднормено тегло. 75% от тях живеят в страните със средни и ниски доходи. Обръща се внимание не само на размера на този проблем, но и на бързината, с която нараства всяка година /305/.

Проучване на Wang Y. и T. Lobstein през 2006 г. за разпространението на затлъстяването сред 42 страни /с включени публикувани данни между 1980 и 2005 г. показва, че има глобална епидемия от затлъстяване в детската възраст, най-изразена във високоразвитите страни, с големи вариации сред отделните държави. Изключение правят Русия и Полша през 90-те години на 20-ия век, както и малките деца в предучилищна възраст в страните с ниски доходи /294/. Най-новите проучвания в САЩ показват, че 35.7% от възрастните американци са със затлъстяване /и сериозни здравни рискове/. Последните данни от международната асоциация за изучаване на затлъстяването – IASO /2012 г/ показват следната честота общо на затлъстяване и наднормено тегло, съответно за момчета и момичета: 1.9% и 2.6% в Африка; 27.3% и 26.3% в Америка, 15.2% и 16.6% в Източния Средиземноморски район, 22.1% и 20.3% в Европа, 14.2 и 7.0% в района Югоизточна Азия и 17.7 % и 12.7% в Западно-тихоокеанския регион /199/.

Затлъстяването не обхваща равномерно всички възрасти или социални слоеве на едно общество - най-засегнати са хората с нисък социален статус. Обезпокояващи са данните за честотата на затлъстяването сред най-малките деца – в предучилищна възраст. Според последните анализи на CDC /Centers for Disease Control в САЩ/ в изследвана популация от 27.5 милиона деца на 2 - 4 годишна възраст, произхождащи от семейства с ниски доходи от 30 щата в САЩ, за които има данни за периода 1998 – 2010 г. се установява, че общата честота на затлъстяването в тази възрастова и социална група се е повишавала през периода 1998 – 2003 г. от 13.05% до 15.21%, паралелно с увеличаване честотата на екстремното затлъстяване от 1.75% до 2.22%. Екстремното затлъстяване се определя чрез стойността на ИТМ, която е на или над 120% от 95^{-ия} перцентил за съответната възраст и пол. Следва лек спад в честотата на общото и екстремно затлъстяване, съответно 14.94% за общото и 2.07% за екстремното затлъстяване за периода след 2003 г. до 2010 г. Анализът на последните 2 години от това наблюдение – 2011-2012 година дават основание за известна надежда: задържа се честотата на общото и екстремно затлъстяване, а тази сред най-малките /2 -5 г./ е намаляла от 14% през 2003-2004 г. на 8.4% през 2011-2012 г./84, 85/.

Фиг. 2. Тенденции в честотата на екстремното затлъстяване сред децата от предучилищна възраст в САЩ, живеещи в семейства с нисък доход /79/.



По отношение на затлъстяването в цялата детско-юношеска възрастова група /2 – 19г./, за 2009 – 2010 г. с наднормено тегло и затлъстяване са 31.8%, а със затлъстяване – 16.7%. Анализът показва наличие на полови различия – при момчетата има леко повишаване до 18.6%, докато при момичетата такова повишаване не се наблюдава – 15% от тях са със затлъстяване. Положителен е фактът, че между 2000 и 2010 г. не се наблюдава повишаване на честотата.

Съществуват расови и етнически различия, които поставят в най-неблагоприятна позиция афро-американците, при които честотата на затлъстяване е 24.3%, както и американците с испанско потекло – с 21.2% затлъстяване, докато при белите /кавказоидна/ раса честота е най-ниска – 14.0%. /227, 228/. Освен това са налице полови различия не само в телесните пропорции, но и във физическата активност и предпочитанията към хранителните източници. М. Govindan и сътр. /2013/ са наблюдавали 1714 ученици от 6-ти клас за начин на хранене и предпочитания, ниво на физическа активност, както и липидни маркери, кръвна глюкоза, артериално налягане и възстановяване на пулсовата честота след покой, по проект Healthy Schools /Здравословни училища/. Данните за 1714-те ученици показват, че участниците с нормално тегло имат значително по-здравословни хранителни навици и физиологични параметри, в сравнение с участниците с по-високо тегло. Половите различия се изразяват в силно предпазващ ефект срещу затлъстяване за момчетата, участници в спортните тимове на училищата, докато при момичетата такъв фактор се оказва приема на мляко /147/.

Интересни данни за влиянието на урбанизацията и на надморската височина върху честотата на затлъстяване установяват JD Voss и сътр. /2013 г./. Живеещите на по-високо надморско равнище имат значително по-малка честота на затлъстяване и наднормено тегло спрямо тези, живеещи в равнините близо до морското равнище. Обсъждат се вероятни фактори за тази зависимост, като хипоксията, повлияваща нивата на лептина, повишените метаболитни нужди, повишено ниво на норадреналин и по-ниско средно тегло при раждане /289/.

Програмата на Националната Здравна Служба в Англия за ежегодно измерване на децата на възраст 2 – 15 години, стартирала през 1995 г. също установява постепенно нарастване в средната честота за наднормено тегло и затлъстяване за цялата възрастова група: при момчетата от 11% през 1995 г. става 17% през 2008 г.; при момичетата нарастването е сходно – от 12% до 15%. Общата честота на наднормено

тегло и затлъстяване от 25% през 1995 г. (за общата група момчета и момичета на възраст 2 – 15 г.) става 27.3% през 2008 г.. След 2006 г. тази програма включва измерване на 2 възрастови групи в публичните училища: при постъпване в училище /обикновено на 4- 5 г. възраст/ и в 6 клас /на около 10-11г. възраст/. В рамките на 7 поредни години се прави анализ на данните за ръст, тегло, ИТМ /спрямо собствени референтни стойности от 1990 г./ и се оценява % на: поднормен /под 2 перцентил /P/ за ИТМ/, нормален /2P – 85P/, наднормен ИТМ /85P– 95P/ и затлъстяване /ИТМ над 95P/. Анализът установява, че се променя и кривата на разпределението на ИТМ за възрастта 10 – 11 г., като тя се измества надясно, където ИТМ е над 20 кг/м². – т.е. не само честотата се е увеличила, но и децата са станали по-тежки в сравнение с тези през 1995 г. /223,224/. Анализът на факторите, свързани със социалния статус е направен въз основа на 10-степенна скала за „лишения” на съответните семейства. Данните за Англия показват, че 71 – 74% от изследваните деца, които живеят в семейства с нормален жизнен стандарт /без лишения/, поддържат нормална телесна маса, респективно ИТМ. Докато децата, живеещи в среда с лишения имат нормална стойност на ИТМ в 57-63% /данните се различават за различните региони на Англия/. Най-голям % затлъстяване имат децата в двете изследвани възрастови групи /4 – 5 г. и 10-11г./, чиито семейства изпитват ограничения в живота си: 12% за малката възрастова група и 23% за възрастта 10-11г. За сравнение децата, живеещи в семейства без лишения имат 7% затлъстяване за възрастта 4 – 5 г. и 13% за възрастовата група 10-11 г. Изследването е проведено през 2008 – 2009 г. /224/.

Данните за последната учебна година – 2012/2013 г. показват леко подобрение на показателите спрямо тези при първите измервания през 2006/2007 г. Актуалните данни са: % затлъстяване и наднормено тегло за възрастта 4 – 5 г. – 22.2% /всяко 5-то дете/, а за възрастта 10 – 11 г. – 33.3% /всяко трето дете е с наднормено тегло или затлъстяване/. Средната честота на затлъстяването е 9.3% за последното измерване, спрямо 9.9% при измерването през 2006/7 г. за малката възрастова група. Разликата в стандарта на семействата е значителна – 6.4% от децата с висок социален статус са със затлъстяване, спрямо 12.1% за ниския социален статус. За възрастта 10 – 11 г. затлъстяването е 18.9% и е увеличено спрямо 2006/2007 г., когато е било 17.5%. При семействата с добър стандарт на живот честотата на затлъстяване е 13%, докато при тези в неблагоприятен социален статус е почти 2 пъти по-висока – 24.2% затлъстяване /225/.

Анализът на данните свързани с типа населено място – градско население в голям промишлен център, по-малък град и село – показват най-висок % затлъстяване сред децата на възраст 4 – 5 г., живеещи в големите градски центрове – 9.6%, спрямо тези в по-малките градове – 8.1%, както и в селски региони, където е 7.5%. Тези стойности за децата на възраст 10 – 11 г. са съответно 19.6%, 16% и 15.4% за големите, малките градове и селата /225/. Подобни са данните на IASO 2012 – за по-висока честота на затлъстяването сред децата, живеещи в големите урбанистични центрове, особено в страните с нисък и среден доход на населението /199/.

Данните за поднормено развитите в същото изследване /ИТМ под 2Р/ показват следните стойности: за децата на възраст 4 – 5 г. – 0.9%, а за 10 – 11 г. – 1.3% са с ИТМ под 2Р. Тези цифри са по-малки спрямо установените през 2006/2007 г., съответно 1.3% и 1.5% с ИТМ под 2Р за малката и по-голямата възрастова група.

Подобни са и данните за Уелс, където програмата започва през 2011/2012 учебна година и за сега са публикувани данни само за възрастовата група 4 – 5 г. С нормални стойности на ИТМ са 71.2% от децата, затлъстяване е установено при 12.2% от изследваните деца. Наднормено тегло и затлъстяване общо имат 28.2%. Спрямо данните за Англия, в Уелс се установява по-висок % затлъстяване и наднормено тегло /28.2%, докато в Англия е 22.2%. В Англия районът с най-висок % затлъстяване и наднормено тегло не надвишава 25% /88/.

2.3.2. Епидемиология на поднорменото тегло и затлъстяването сред детското население в България

По отношение на епидемиологията на затлъстяването сред децата и подрастващите в нашата страна, между 1968 и 1988 г. са публикувани в списание "Педиатрия" или докладвани на конгреси по педиатрия или затлъстяване 26 епидемиологични проучвания. За съжаление не всички данни са сравняеми поради различните методики за изчисляване на затлъстяването, включените възрастови групи, както и части на страната с градско и/или селско население. За първи път Ж. Желев обръща внимание върху затлъстяването като педиатричен проблем в нашата страна през 1968 г., като публикува данните от изследване на 8267 деца на възраст до 14 г. от град Казанлък и околността и установява честота от 0.8%. В следващите години са провеждани изследвания в София, Плевен, Пловдив, Варна, Стара Загора, Хасково,

Шумен, Видин, Михайловград Русе, Бургас /6, 24,25/. Групите изследвани деца наброяват между 400 и 32 472. Най-голям брой деца са изследвани в Стара Загора - 32 472 деца на възраст 0 – 14 г.. Установява се затлъстяване между 1.4% /за възрастта 0 – 3г./ и 2.9% 7-14г. възраст. Данните за Шумен от същата година /върху 9 373 деца на възраст между 7 и 14 г./ показват средна честота на затлъстяването от 10.6% - близо пет пъти по-висока честота спрямо установената в Стара Загора. Очевидно е, че критериите са били различни. Най-прецизни и подробно анализирани са изследванията, проведени в Плевен и региона от Н. Станимирова и сътр. Последователно през 1973 г. /18 240 деца/, 1983 г. /за Плевенски окръг – И. Топузов – 3949 деца/ и отново в Плевен през 1988 г. /5690 деца/. Установяват се значителни различия в честотата на затлъстяването за възрастта 12 г. между децата, живеещи в градовете /15.9% за момчета и 14.1% за момичетата/ и селата, където честотата е съответно 9.2% и 9.8% за момчета и момичета /6,25/. Сравнителните проучвания за град Плевен през 15-годишен интервал показват, че въпреки задържането на средния % затлъстяване за децата на възраст 0 – 18 г. - между 12 и 13%, има значително нарастване на честотата в малката възраст /под 5 години/ – от 5.2% на 7.9% и за възрастта над 15 години – от 10.9% през 1973 г. до 15.5%. през 1988 г. /6/.

След 1998 г. са провеждани няколко национални трансверзални проучвания от НЦОЗА /Националния център по общественото здраве и анализа/ на населението в България над 1-годишна възраст, част от чиито резултати са резюмирани в табл. 1. Данните са изчислени по Cole и сътр. 2000 г. за изследванията през 1998, и 2004 г. и по критериите на СЗО за 2008 г.

Табл. 1. Честота на поднормено, нормално, наднормено тегло и затлъстяване при проучвания на деца между 1 и 18 г. в България публикувани между 1983 г. и 2009 г.

Година	Възраст	Брой/от тях ♂	% под-нормено	% норма	% риск Затл.	% НТ	% Затл.	общо
1983	1-3	4325	5.8	83.1				11.1
1998	7 – 8	♂ 579	3.7	70.6		16.9	8.8	25.7
1998	7- 8	♀ 543	3.4	75.9		15.3	5.4	20.7
1998	10-13	♂ 1231	8.5	71.4		19.2	3.7	22.9
1998	10-13	♀ 1222	10.1	69.6		18.5	3.3	21.8
2001	14-18	5253/2610				10.01	4.89	14.9
2004 общо	1- 4 г.	412/209	5.6	60.8	20.2	9	4.4	13.4
2004 град	1-4	290/149	6.2	64.5	17.9	7.6	3.8	11.4
2004 села	1-4	121/60	4.1	52.1	25.6	12.4	5.8	18.2
2004	5-18	898/453	6	71.8		15.6	6.6	22.2
2008	7 – 8	♂ 1737	2.4	66.8		16.8	14	30.8
2008	7 – 8	♀ 1693	1.6	68.1		17.1	13.2	30.3
2009	5.5-18.5г.	3813 /53.2%♂				20.4	8.5	28.9

По отношение на най-малката възраст под 6 години изследванията в България са единични. Много показателно обаче е изследването на М. Маринова /дисертационен труд 1983г./ за деца в яслена възраст /от 1 – 3 г./, тъй като е при много голям брой деца – 4325 от 18 детски ясли в София. Установява се, че 11.1 % от децата са с наднормено тегло и затлъстяване /21/. За 20-годишния период последвал това проучване - до 2004 г., този процент се задържа за градските деца до 4-годишна възраст, но не и за децата живеещи в селата, където превалява наднорменото тегло и от там – общата му честота със затлъстяването - 18.2%. Докато при първото изследване в норма са над 80% от децата в най-малката възраст, през 2004 г. с норма са само 52.1% от изследваните деца от 1 – 4 г. възраст в селата. Тъй като % на поднормено тегло не се е променил значително за посочения 20-годишен интервал, голямата разлика в % на нормата между 1983 г. и 2004 г. е резултат от значителното нарастване на дела от децата с наднормено тегло и затлъстяване /29/.

За възрастта 7–8 г. за 10-годишния период между 1998 и 2008 г. има известно задържане в честотата на наднорменото тегло, но същевременно – значително нарастване в честотата на затлъстяването при двата пола. При момичетата това повишение е повече от друкратно.

За възрастта 5 – 18 г. има две публикувани проучвания, като едното е национално /2004 г./, а другото – за региона на г. Варна /2009 г./. Въпреки краткия интервал между двете се отбелязва тенденция към повишаване както на наднорменото

тегло, така и на затлъстяването, като общият процент на НТ и Зт нараства до 29% /8,30/.

Още от 1993 г. Serdula МК и сътр. изследват публикуваните епидемиологични данни, за да установят до каква степен детското затлъстяване предопределя продължаването му в по-късната възраст и установява, че в значителна част от пълните възрастни, проблемът започва от детската възраст: една трета /26 до 41%/ от затлъстелите деца в предучилищна възраст остават такива като възрастни, а за училищната възраст – процентът е още по-висок - 50% /42 до 63%/. Всички проучвания изследващи риска от затлъстяване при възрастни показват, че той се увеличава поне два пъти спрямо този при хората, които са имали нормално тегло в детската възраст /263/. Следователно епидемията от детско затлъстяване продължава с епидемия сред възрастното население с всички неблагоприятни тенденции.

От обобщените данни за епидемиологията на детското затлъстяване и наднормено тегло в нашата страна се вижда, че то нараства през последните цитирани години. Продължава зачестяването за възрастта 7 – 8 години, в която всяко 3-то дете има проблем с наднормено тегло или затлъстяване. Дразтична е разликата, установена за най-ранната възраст от 1 – 4 години между градските и селските деца. Тези в селата имат почти два пъти по-висок процент на наднормено тегло или затлъстяване.

Тези данни наложиха провеждането на поредното Национално проучване през 2010/2011 г., чиито данни и анализ са обект на настоящата работа.

2.3.3. Фактори, свързани с епидемията от затлъстяване:

Генетични фактори

Първите данни подсказващи генетична предиспозиция при несиндромното затлъстяване се появяват през втората половина на 70-те години на миналия век въз основа на проучвания върху двойки близнаци. Малко по-късно подозрението се засилва от изследванията на AJ Stuncard и сътр. върху еднояйчни и двужайчни близнаци, които изчисляват индекс на наследственост за теглото в рамките на 0.78 – 0.81. Нещо повече, този индекс се потвърждава и от по-нататъшните проучвания на същите автори върху група осиновени /адоптирани/ деца, при които се оказва, че техните параметри на физическо развитие са много по – близки до тези на биологичните им родители /272,273/. Следват популационни проучвания върху определени групи население със

склонност към затлъстяване и тип 2 диабет, като Pima Indians, които потвърждават съмнението за значително генетично влияние върху полигенното затлъстяване. Голяма роля в изучаването на генетичните основи на затлъстяването играят проучванията върху редките моногенни форми на затлъстяване. Първоначално тези форми на затлъстяване се доказаха при животински миши модели, клонирани с мутантни гени за затлъстяване като кодиращи лептин /ob/, лептинов рецептор /db/, agouti и carboxypeptidase E. По-късно се откриха мутациите в човешките хомоложни гени, предизвикващи редки моногенни форми или рецесивни синдроми в гените за лептин, лептинов рецептор, прохормон конвертаза 1 и про-опиомеланокортин /POMC/ /91,130,131,171,186,216/. Мутациите в тези гени се срещат изключително рядко, с единственото изключение на автозомно-доминантното унаследяване на мутацията в меланокортиновия рецептор – 4 /MC4R/, отговорен за до 6% от затлъстяването в различни етнически групи. Моногенните форми на затлъстяване не биха могли да са основна причина за епидемията от затлъстяване /286/. Това не намалява значението на изследванията върху моногенното затлъстяване, тъй като основната част от знанията ни за патофизиологията на затлъстяването се основава на тези проучвания /131/. Продължават да се появяват данни за асоциация на варианти на лептиновия ген, лептин-рецепторния ген, меланокортин-4-рецепторния ген, Бардет-Бидл синдром – свързаните гени с несиндромно затлъстяване и компоненти на метаболитния синдром /68,72,293/.

Паралелно с търсене на генни мутации, свързани с епидемията от затлъстяване, продължават изследванията върху двойки близнаци /разно- и еднояйчни/, за да се диференцира ролята на генетичните фактори от тази на факторите на околната среда. J. Wardle и сътр. публикуват данни за популационно базирана кохорта от 5092 двойки близнаци в Обединеното Кралство, родени през 1994, 1995 и 1996 г. /1813 еднояйчни и 3279 двуйайчни двойки близнаци/, на възраст 8 – 11 г. по време на изследването. Резултатите показват, че затлъстяването при деца в предпубертетна възраст, родени преди началото на епидемията до голяма степен се наследява. Наследствеността за ИТМ е около 77%, а за размера на талията – около 76%. Трябва да се спомене, че в около 60% от наследствеността за размера на талията се покрива от тази за ИТМ, но 40% остава най-вероятно свързана с други гени /296,297/. Авторите изказват съмнение, че с годините ефектът на наследствената предразположеност към затлъстяване се засилва, тъй като наблюдение на Van Dommelen и сътр. /2004/ също върху физическото

развитие на близначни двойки установява сходство при раждането в 29%, на 1 година – 55%, а на 2 години – това сходство става вече 59% /288/. Генетичните фактори могат да повлияят и хранителните навици и поведение при децата от най-ранна възраст. В изследване на M. Faith M върху фобията от нови храни при еднополови близначни двойки на възраст между 4 и 7 години се установява, че тя се дължи на генетични фактори в 72% /128/. Тези данни са подобни на тези при изследване на наследствеността за ИТМ и размера на талията. При затлъстяване фобията от нови храни може да засегне приема на зеленчуци и плодове, стоящи в основата на хранителния режим при това заболяване.

Според С. Bouchard обезогенните гени имат малък самостоятелен ефект, но голяма честота след общата популация. При поставяне в обезогенна среда те започват да се изявяват /76/. S. O`Rachilly и S. Farooqi, които изследват моногенните форми на затлъстяване твърдят, че човешкото затлъстяване е невроповеденческо разстройство, чувствително на външни фактори – т.е. обезогенната среда. Интерес представлява опитът с генетично затлъстели плъхове, при които теглото може да се регулира чрез повишен разход на енергия или ограничен достъп до храна /77/. Следователно ефектът на обезогенните гени би могъл да се контролира чрез поведенчески промени.

Фамилната обремененост за тип 2 диабет е друг фактор, предизвикващ значимо по-голямо увеличаване на телесната маса след 28-дневен период на дозирано прехранване при здрави доброволци на възраст 37 – 40 години – данни на D Samosa-Bonet и сътр. /2010/. Авторите сравняват две групи здрави доброволци – със и без фамилна обремененост за тип 2 диабет, със сходни изходни данни /възраст, тегло, ВМІ, систолно и диастолно артериално налягане, инсулин, С-пептид, лептин, липидни маркери/ и установяват нарастване на теглото средно с 3.4 кг. при фамилно обременените спрямо 2.2 кг. за фамилно необременените / $p < 0.02$ / /255/.

Друга група автори установява зависимост между фамилната обремененост за тип 2 ЗД и физическото състояние /издръжливост - physical fitness/, доказана чрез физическо натоварване /2.0 км. ходене пеш/, при 5208 души от националния регистър на Финландия, на възраст между 18 и 75 години. По-слабата физическа издръжливост при фамилно обременените за тип 2 диабет се асоциира със: значимо по-висок % на метаболитен синдром 28.9% спрямо 16.6%, $p < 0.001$ / и НОМА-IR индекс 12.3 спрямо

19.1/ $p < 0.01$ /; както и значимо по-ниски: ISI /insulin sensitivity index/: 25.0 ± 16.8 спрямо 28.0 ± 16.8 , $p < 0.01$; Disposition index: 23.831 ± 31.014 спрямо 30.291 ± 31.822 , $p < 0.001$ – всички сравнения за направени след статистическа обработка, имаща предвид възрастта /adjusted for age/ /168/. Следователно генетичните/фамилни фактори за затлъстяване и тип 2 диабет са важни за определяне не само на риска от затлъстяване и метаболитен синдром, но и на индивидуализираната превантивна и терапевтична стратегия.

Технологичният напредък с възможността да се изследват генетичните вариации на единични нуклеотидни полиморфизми /Single Nucleotide Polymorphisms - SNPs/, създаването на международен SNP консорциум – Hap Map Project - доведе до доказване на връзката между телесната мастна маса с един от гените, предразполагащ към тип 2 диабет – FTO /Fat mass and obesity-associated. Връзката между рискови алели в FTO гена и затлъстяването се потвърди от други авторски колективи, които доказаха асоциация с теглото, ИТМ, обиколка на ханша, възрастта и други фактори /119,151,169,261/. Съвсем ново проучване на Llewellyn 2013 установява чрез въведения от него метод за генетичен анализ, вземащ предвид и други SNPs, оставали неидентифицирани с предходните методи на изследване, че 37% от наследствеността по отношение на вариациите на ИТМ може да се обясни с ефекта на тези множество общи SNPs /198/. V. Ott и сътр. прилагат функционален ядреномагнитен резонанс /fMRI/, за да оценят влиянието на FTO генотипа /хомозиготни носители на гена /върху церебралния отговор / чрез нивото на оксигенацията в кръвта в префронталните отдели на мозъка при показване на картини с различни храни. Авторите правят заключение, че ролята на FTO генотипа се опосредства чрез т.н. система за „награда” в мозъка /233/. Най-нови изследвания върху вероятното участие на FTO гена установиха, че само първият му интрон е свързан със затлъстяването при децата /43/.

Petry и сътр. установяват значително влияние на общ вариант rs17782313, разположен на 188 kb от гена на рецептор-4 за меланоцито-стимулиращия хормон /MC4R/ върху увеличаването на телесната маса още в първите 2 седмици след раждането – веднага след като апетитът на новороденото започне да регулира калорийния внос /239/.

Свидели сме на ежедневни открития на гени, свързани със затлъстяването, като очакванията са да се намерят най-надеждните средства за лечението му. Следователно наследствеността играе несъмнена роля при затлъстяването и тя се изяснява още от най-

ранна възраст. Все пак фамилната обремененост не е единствения фактор, предизвикващ затлъстяване. Влиянието на родителския ИТМ се оспорва от O.Ajala и сътр., които проследяват лонгитудинално 226 здрави семейства с по едно дете, родено през 1996 и 1997 година в Плимут – Великобритания в рамките на EarlyBird study. Авторите изследват т.н. Метаболитен индекс/*metabolic score*/, изчислен въз основа на Log. от HOMA-IR, нивото на триглицеридите и съотношението на общия към високоплътностния холестерол /HDL/ при децата и родителите им. Установява се, че момичетата с наднормено тегло или затлъстяване на 13-годишна възраст имат 14 пъти по-висок метаболитен z-score спрямо връстниците им с нормално тегло/BMI, но това няма нищо общо с данните за двамата родители. Продължаващото ежегодно проследяване показва, че нарастването на теглото предшества метаболитните отклонения. Авторите считат, че влиянието на затлъстяването върху метаболитното здраве на съвременните деца е по-скоро функция от тяхното собствено напълняване, отколкото това на техните родители и следователно може да бъде възвратимо /40/. Необходимо е обаче да се подчертае, че общата среда на отглеждане /хранителни навици, продължителност на гледане на телевизия, игра на открито и т.н./ играе също определена роля – изчислена като 10% от J.Wardle и сътр. и тези данни дават основание да се предполага, че създаването и поддържането през целия живот на здравословна среда на живот на застрашените индивиди би могло да преодолее епидемичните размери на затлъстяването.

Теглото при раждане е друг от дискутираните и все още спорен предразполагащ фактор за затлъстяване и/или метаболитен синдром. Както децата, родени с ниско за гестационната си възраст тегло, така и тези с наднормено тегло при раждането са в риск /10,11,56/. Вероятно се касае за настъпващи отклонения в експресия на някои гени под влияние на фактори действащи вътреутробно, които продължават негативното си въздействие и в постнаталния живот. Barker DJ и сътр. /1993/ за първи път обръщат внимание на връзката между ниското тегло при раждане и развитието на метаболитен синдром в по-късната възраст, последвани от други клинични проучвания, потвърждаващи тази зависимост /62,63,230,253/. J Rotteveel и сътр. /2008/ изследват млади хора, които са били родени с ниско тегло за гестационната възраст с хипергликемична инсулинова кламп техника и установяват намалена инсулинова чувствителност и повишено артериално налягане в сравнение с контролната група /родени с адекватно за гестационната си възраст тегло/. Освен

теглото при раждане, значително неблагоприятно влияние оказват и бързото нарастване на ръста и теглото след раждането, както и на възрастта между 5 и 21 години /253/. RWJ Leunissen и сътр. изследват група от 243 млади хора /на възраст между между 18 и 24 г./ за систолно и диастолно артериално налягане, количеството на мастна маса /DXA/ и дебелината на каротидната интима-медия чрез ултразвуково изследване. Авторите разделят групата на 4 подгрупи и анализират техните данни: 1. родени с ниско тегло за гестационната си възраст, но останали с нисък ръст; 2. родени с ниско за гестационната възраст, но осъществили скок в растежа си; 3. родени с адекватно тегло за гестационната си възраст, но с идиопатичен нисък ръст и 4. контролна група. Прави се извод, че скокът в наддаването на тегло по време на детството, особено натрупването на мастна тъкан в коремната област, засяга артериалното налягане в по-късната възраст. Теглото при раждане не определя артериалното налягане и дебелината на интима-медия на каротидната артерия. Следователно превенцията на затлъстяването още от най-ранната детската възраст може да окаже предпазващ ефект и срещу повишаване на артериалното налягане в по-късната млада възраст /194/.

Свърхнаддаването на тегло при бременните се оказва независим рисков фактор, свързан с повишено тегло в постнаталния период на децата им. M Russo и сътр. установяват асоциация между нарастването на теглото на бременни жени и затлъстяването, разпределението на мастната тъкан, артериалното налягане и метаболитния профил на родените от тях деца /254/. Метаболитният дискомфорт по време на вътреутробното развитие вероятно играе съществена роля за морфологичното и функционално развитие на органи като панкреасната жлеза /специално В-клетъчната маса/, бъбречните нефрони, черния дроб /192,214/. Barg E и сътр. /2013/ установяват, че кръвните лимфоцити от деца в предпубертетна възраст, родени с тегло под 2500 г. и които са с наднормено тегло или затлъстяване, показват по-висока експресия на клетъчните маркери, свързани с податливост към апоптоза. Авторите изследват съдържанието на определени фрагменти в ДНК /300-500 kb/ чрез електрофореза и установяват значимо по-високо съдържание на този фрагмент само при децата с наднормено тегло/затлъстяване на 8-годишна възраст, родени с ниско тегло. Освен това се установяват значими корелационни зависимости между съдържанието на ДНК 300-500kb и показателите за инсулинова резистентност /НОМА -IR ($r=0.738$, $p<0.05$) и QUICKI $r = - 0.626$, $p<0.05$ /, както и значима негативна корелация със серумното ниво на антиапоптотичния протеин BCL2 / $r = - 0.901$, $p<0.05$ /. Авторите считат, че

апоптозата играе важна роля в патогенезата на инсулиновата резистентност и че повишената склонност на клетките към апоптоза вероятно не е ограничена само в кръвните лимфоцити, а съществува и в други тъкани, като напр. панкреасните В-клетки /61/. Какви други фактори се обсъждат във връзка с епидемията от затлъстяване. Това са значителните промени в стила на живот през последните десетилетия, свързани със световния технологичен напредък, който не само улеснява бита и намалява физическата активност въобще, но и създава неизброими възможности за забавления без физическо натоварване. Първоначално този фактор се свързваше с времето, прекарано пред телевизионните екрани. Последваха още други възможности за застоен начин на живот от най-малка възраст, срещу свободната игра на открито, характеризираща предходните поколения: телевизионни игри, компютърни игри, които са вече достъпни през цялото денонощие, разигравани на телефоните. **Двигателната активност** е ефективен начин за поддържане на стабилно тегло и предпазване от затлъстяване. Физическата активност активира симпатиковата нервна система, която стимулира липолизата. Нови проучвания върху ролята на кафявата мастна тъкан /КМТ/, за която до скоро се считаше, че съществува само в периода на новороденото /за да генерира топлина, тъй като в тази възраст липсва друга възможност/ показват, че децата имат големи количества активна КМТ, които бързо намаляват след завършване на пубертета. При възрастни КМТ се концентрира в областта на трупа, като най-големи депа се намират в супраклавикуларните ямки и по врата, вероятно еволюционно свързани с осигуряване на топла кръв за мозъка. Малки количества има и в областта на гръбначния стълб, паравертебрално и около аортата. КМТ се състои от кафяви адипоцити, характеризиращи се с висок брой митохондрии и това я различава от бялата мастна тъкан /БМТ/. КМТ е силно васкуларизирана и инервирана от симпатикови нервни влакна. Митохондриите са уникални с това, че експресират т.н. uncoupling protein 1 (UCP1) във вътрешната си мембрана. Това е протеин, който при активирането си разделя /uncouple/ електронния транспорт в респираторната верига /субстратното окисление/ от генерирането на аденозин -3 - фосфат /АТФ/ и по този начин освобождава съхранената енергия като топлина. Експресията на UCP1 превръща химичната енергия, която произхожда основно от мастни киселини в топлинна енергия – термогенеза. UCP1 е налице само в КМТ /но не и в БМТ/. Това може да се обясни и с нейния различен произход - КМТ води началото си от мускулни прогениторни клетки и е различен от този на БМТ /81/. КМТ е намалена при хора с наднормено тегло и затлъстяване /295/. Това дава основание да се мисли, че намалената термогенеза /разход

на енергия/ може да е една от многото причини за епидемията от затлъстяване. Освен силно намалената двигателна активност във връзка с технологичния напредък през последните десетилетия, създаване на топлинен комфорт и все по-малко пребиваване на студ би могло да е друг тригериращ фактор затлъстяването. Наскоро се установи, че двигателната активност може да бъде ефективен стимул за „покафеняване” на бялата мастна тъкан. Проучване върху ефекта на двигателното натоварване при плъхове хранени с високо съдържание на мазнини в диетата установява, че физическите движения увеличават броя на митохондриите и експресията на гени, характерни за КМТ в бялата мастна тъкан. Освен това се е увеличила и популацията на прогениторните клетки за КМТ и адипогенезата на КМТ /310/. Допълнителни данни получени отново при опитни плъхове показват, че физическите натоварвания предизвикват трансдиференциация на бялата мастна тъкан към кафява. Още нещо – свойственият за мускулите - миокин, наречен „иризин” /irisin/, освобождаващ се по време на физическо натоварване, стимулира експресията на UCP1 и развитието на подобна на кафявата мастна тъкан. Irisin се индуцира при физическо натоварване както при мишки, така и при хора /75/. Тези нови разкрития не само обясняват начините, по които физическата активност помага за поддържане на здравословно тегло, но и дават допълнителни разяснения за физиологията на енергийната обмяна. Разбира се, очаква се да се създадат и нови терапевтични средства. За сега остава ясна концепцията, че двигателното натоварване в рамките на организиран спорт или самостоятелни занимания трябва да се стимулира при всички здрави хора, за да се поддържа нормална енергийната хомеостаза. Физическото натоварване – с желан и редовен спорт остава много важна част в лечението на затлъстяването.

Авторите на програми за забавленията за деца и подрастващи са изключително находчиви, за да задържат вниманието на децата часове наред, което променя изцяло режима на тяхното ежедневие – намалява не само времето за реалното обучение на децата или за физическо натоварване, но започва да намалява и продължителността на нощния сън, за което вероятно физиологията на растящия детски организъм все още не е подготвена.

Намалената продължителност на нощен сън и по-продължителното време в будно състояние осигурява повече време за хранене; освен това по-малкото сън през нощта прави децата сънливи и по-слабо активни през деня, което означава по-малко изгорени калории. Предишни проучвания установяват връзка между намалената

продължителност на съня и затлъстяването при деца /269,270,275/. Метаанализ на проучванията върху връзката между продължителността на съня при деца и подрастващи и затлъстяване потвърждава тази зависимост. **Xiaoli Chen и сътр.** /2008/ анализират публикуваните съобщения, като сравняват данните на деца и подрастващи с препоръчвана и умерено или силно намалена продължителност на съня за възрастта. Доказва се ясна зависимост между по-малката продължителност на съня /спрямо считаните за норма ≥ 9 ч. за възрастта над 10 год., ≥ 10 ч. за възрастта 5 – 10 г. и ≥ 11 ч. за възрастта под 5 години. Авторите наблягат на възможността за предпазване от затлъстяване чрез регулиране на продължителността на съня по време на целия живот /86/.

Какви са потенциалните механизми, чрез които недостатъчният сън води до затлъстяване? Според Tahiri се нарушават както енергийния внос, така и разхода на енергия, като се засяга регулацията на апетита с намаление на лептина и повишаване на грелина, които променят и избора на храна с желание за консумация на висококалорични храни /274/. Knutson и сътр. установяват намаление на нивото на лептина с 18%, повишаване на нивото на грелина с 28%, повишено чувство на глад с 24%, значително повишено желание за консумация на висококалорични въглехидратни храни с 32% и към други храни – с 18 % при здрави доброволци след 2-дневно прекъсване на съня. Освен това същите автори установяват нарушение в инсулиновата ефективност и глюкозния толеранс, повишаване на показателите за инсулинова резистентност след 5 дни на ограничена продължителност на съня /175/.

Следователно има достатъчно данни за ролята на качествения и достатъчен по времетраене сън върху цялостния метаболизъм и особено върху механизмите, регулиращи вноса и разхода на енергия. Тези факти биха могли да се използват в цялостната стратегия за превенция на затлъстяването не само при децата, но и при възрастните.

Наличието и/или продължителността на **естественото хранене** в кърмаческа възраст е също обект на обсъждане в литературата като превантивен затлъстяването фактор /47, 155, 162, 166/. Едно проспективно проучване проведено в Беларус – PROBIT оспорва това становище. В групата проследени до 11.5 годишна здрави и кърмени деца в кърмаческа възраст, не се установява превантивен ефект срещу наднормено тегло/затлъстяване, както и върху нивата на IgF1 /83, 205/. Въпреки възникналите спорове след тази публикация авторите застъпват идеята за положителен

ефект на кърменето върху цялостното развитие на децата, честотата на стомашно-чревните инфекции, атопичния дерматит и подобряване на когнитивното развитие, поради което е необходимо да се рекламира и поддържа от всички здравни институции в национален и световен мащаб /205/.

През последните години се засили интересът към ролята на **чревната микрофлора** върху здравословното състояние на хората. Тези микроорганизми и техният геном /микробиом/ се очертават като важни патогенетични фактори при различни заболявания, като чревните възпалителни заболявания, затлъстяването и захарния диабет. Интересен е фактът, че чревната микрофлора която започва да населява чревния тракт на новороденото веднага след раждането му, се развива и променя до около 4-и годишна възраст, след което остава постоянна до 7-то десетилетие, като варира в рамките на индивидуална постоянна маса от стабилни колонизиращи бактерии /318/. Значението на храната върху чревната микрофлора не е напълно изяснена - има противоречиви данни за ролята на естественото и изкуствено хранене при кърмачета /132, 156,232/. Предполага се, че тя зависи повече от качествата на макроорганизма, а не толкова от околни фактори /319/. Публикувано наскоро съобщение за лонгитудинално проследяване на ИТМ при деца, родени между 1.04.1991 и 31.02.1992 г. и проследени до навършване на 7-годишна възраст показва, че антибиотичното лечение в първите 6 месеца от живота може да причини повишаване на ИТМ в по-късната възраст. При проучването са прецизирани и отстранени допълнителните известни фактори, които биха повлияли получените резултати, като ниско за гестационната възраст тегло, тегло на родителите, социален статус и образователен ценз. Прави се аналогия с известния опит на фермери, които за да получат по-висок тегловен прираст при животните им дават антибиотици в първите месеци след раждането. Авторите наблягат на факта, че първите месеци от живота са критични за изграждане на чревната микрофлора и намесата с антибактериални средства най-вероятно я променя, като това създава риск за наднормено тегло и затлъстяване, както и повишен риск за сърдечно-съдова патология в следващите десетилетия от живота /280/.

Въз основа на изследвания при опитни животни се установява, че чревната микрофлора играе съществена роля при усвояване на храната, като увеличава енергийния и приход. При колонизиране на опитни мишки без чревна микрофлора с микрофлора от дебели мишки /ob/ob/, се увеличава значително тоталната мастна тъкан,

в сравнение с колонизиране на същите мишки с микрофлора от слаби мишки /282/. Този феномен на микрофлората да извлича по-ефикасно хранителната енергия се потвърждава и при хора /55/. На въпроса кое предпазва мишките без микробиота от затлъстяване въпреки прехранването се оказва, че това става по два допълващи се, но иначе независими механизма: 1. Повишено ниво на фактор, отделящ се при гладуване от мастната тъкан /Fasting-induced adipose factor/ и 2. Повишение на AMP – активираната протеинкиназна активност в черния дроб и мускулите, която стимулира окислението на НЕМК /290/. Ролята на чревната микрофлора в енергийната обмяна на опитни животни и хора не се подлага на съмнение. Въпреки, че все още няма единно становище, има достатъчно основания да се счита, че съществуват значителни различия в състава на чревната микрофлора при слаби и затлъстели индивиди, като при затлъстелите превалират бактериите от групата Firmicutes спрямо Bacteroidetes. При хора, които успешно са намалили теглото си и са го задържали такова, се е възстановило нормалното съотношение между споменатите два класа чревни бактерии /194/. Механизмите, по които определени бактерии предизвикват повишено усвояване на храната и съответно затлъстяване са все още спорни, но се предполага участието на липополизахаридите, съдържащи се в клетъчните им стени, които при нормални условия са в минимални количества и не предизвикват възпаление, но при надвишаване на количеството им се стига до нискостепенно хронично възпаление, характеризиращо всички известни признаци на метаболитния синдром. Това състояние се нарича «метаболитна ендотоксемия» /117/. При прехранване с мазни храни както опитни животни, така и хора се променя съотношението на отделните класове чревни микроорганизми, така и на нивата на ендотоксините, които проникват в системното кръвообращение поради повишения пермеабилитет на чревната стена. Ендотоксемията води до нискостепенно хронично възпаление, инсулинова резистентност, хиперплазия на адипоцитите и намалена В-клетъчна функция, характеризиращи метаболитния синдром. Третиране с антибиотици на мишки, хранени с диета с високо съдържание на мазнини и генетично затлъстели мишки, редуцира метаболитната ендотоксемия и съдържанието на липополизахариди в цекума /80/. Правят се експерименти с възстановяване на нормалната чревна микрофлора чрез лечение с пре- и пробиотици, с което да се прекъсне порочния кръг между прехранване – промяна в микрофлората – хронично възпаление – метаболитен синдром /80/. От друга страна, чревната микрофлора може да се намеси в секрецията на ентерохормоните /инкретини/, които се отделят от специализирани клетки в целия стомашно-чревен тракт и имат и директен

ефект върху хипоталамичните структури, контролиращи апетита и енергийната хомеостаза. Въпреки, че ентероендокринните клетки са само 1% от клетките на стомашно-чревния тракт, последният може да се разглежда като голям ендокринен орган. Двата основни инкретина са стомашният инхибиращ пептид /glucose-dependent insulinotropic polypeptide, или gastric inhibitory peptide /GIP/, секретирани от К-клетките в горните отдели на тънките черва – дуоденум и началния йеюлум /и глюкагоноподобния пептид 1 - /glucagon-like peptide 1 – GLP-1, секретирани от L-клетките на долните отдели на тънкото черво – илеума и колона, както и от α -клетките на ендокринния панкреас и от някои неврони в определени мозъчни отдели, като NTS /nucleus tractus solitarius/, вземащ участие в регулацията на апетита. Двата пептида взаимно се повлияват и играят изключителна роля в контрола на апетита чрез няколко механизма: стомашното изпразване, инсулиновата секреция и усвояването на глюкозата, което от своя страна също повлиява регулацията на апетита. GLP-1 има и самостоятелен и директен намаляващ апетита ефект чрез въздействие върху центровете на апетита. Ентерохормоните /GIP, GLP-1, холецистокинин, глюкагон, грелин, заедно с цитокини, отделяни от мастната тъкан /лептин, висфатин, адипонектин/ и мозъчни неuropeптиди /допаминергични, серотонинергични и норадреналинергични/ участват в сложната верига на контрола на апетита, чийто главен координатор е хипоталамуса. Тази верига е изградена от аферентни пътища, даващи информация за състоянието на периферните тъкани и еферентни пътища, чрез които се регулира стомашното изпразване, инсулиновата секреция и усвояването, складирането и използването на получената енергия. Целта на този обзор не е регулацията на енергийната хомеостаза, а да се отдаде значимото място на участието на чревната микрофлора в тази регулация. Сред метаболитите, които се произвеждат от чревната микрофлора са късоверижните мастни киселини, които може би са връзката между нея и промените в чревните инкретинови нива. Lecerf JM и сътр. модулират нивата на късоверижните мастни киселини и по този начин предизвикват промяна в нивата на чревните инкретини, които от своя страна повлияват регулацията на апетита /191/. Следователно, модулирайки и възстановявайки нормалния състав на чревната микрофлора при пациенти с инсулинова резистентност /затлъстяване, тип 2 диабет, чернодробна стеатоза/ би могло да се повлияе регулацията на чревните инкретини, а от там – и цялостната метаболитна регулация /113,139, 203, 236/.

Връзката между нивото на **образование на родителите** и честотата на наднормено тегло и затлъстяване проучват SP Eidsdóttir и сътр. /2013/. Авторите анализират данни за кохорти от колежани в Исландия на възраст между 16 и 20 години в няколко години: 1992, 2004, 2007 и 2010 година. Честотата на свръхтегло и затлъстяване се е увеличавала като цяло през целия период на изследване и за всички категории на родителското образование /начално, средно и висше/. Вероятността за наднормено тегло и/или затлъстяване за всички изследвани години обаче е била най-голяма при учениците, чиито родители са с най-ниско образование, следвани от тези със средно и най-накрая – с висше образование / $p < 0.05$ / за всички сравнявани подгрупи. По-силно влияние е имало нивото на образование на бащите спрямо това на майките / $p < 0.05$ /. Бил е направен анализ и на структурата на семействата /брой деца/, която не е имала определено влияние върху честотата на наднормено тегло или затлъстяване /125/.

Въпреки ежедневно увеличаващата се информация, проблемите със затлъстяването в детската възраст както в нашата страна, така и в световен мащаб остават ненапълно разрешени както по отношение на честотата му, така и на неговите причини, патофизиологични механизми, клиничните подтипове с различна характеристика и прогноза.

2.4. Метаболитен синдром – патофизиология и критерии за оценка на рисковите контингенти деца и подрастващи:

Обединяващият фактор и едновременно с това стоящ в основата на нарушения глюकोзен толеранс /НГТ/, тип 2 ЗД, артериалната хипертония /АХ/, затлъстяването, хипертриглицеридемията и коронарната болест е инсулиновата резистентност /ИР/ /105, 173/. ИР предхожда изявата на нарушения глюकोзен толеранс и тип 2 диабет и предсказва бъдещи сърдечно-съдови инциденти. Доказателства за това са San Antonio Heart Study /154/, Bothnia Study /167/, както и Bruneck Study /73/ и Verona Prospective Study /74/.

Разгадаването на клетъчните и молекулярни механизми на инсулиновата резистентност доведе до изграждане на концепцията за връзка между ИР и ускорената атеросклероза /107/. На клетъчно и молекулярно ниво ИР предизвиква не само възпаление, но и утежнява останалите компоненти на синдрома, които от своя страна са

основни сърдечно-съдови рискови фактори: централно затлъстяване, глюкозен интолеранс/тип 2 диабет, артериална хипертония, дислипидемия /увеличени триглицериди и намален HDL—холестерол/, ендотелна дисфункция и хиперинсулинемия /57,108/.

Къде е локализиран механизмът на инсулиновата резистентност на клетъчно ниво? Първоначалните съмнения са за дефект в свързването на инсулиновата молекула с инсулиновия рецептор, но такъв не се потвърждава за мускулна и чернодробна тъкан на индивиди със затлъстяване и нормален глюкозен толеранс, както и на такива с тип 2 диабет без затлъстяване. Намалената активност на инсулин-рецепторната тирозинкиназа при затлъстели пациенти с тип 2 диабет и нормализирането на нейната активност след намаляване на теглото се счита за придобит дефект в инсулин-рецепторните взаимодействия, а не за първичен /140/.

При запазена инсулинова чувствителност след свързването на инсулина с рецептора му се образува комплекс - т.н. инсулин-рецепторен субстрат-1 /IRS-1/ /за мускулните клетки/ или инсулин-рецепторен субстрат-2 /IRS-2/ за чернодробните клетки. Следва фосфорилиране от Фосфоинозитол – 3 – киназа /PI-3-kinase/ и едва тогава стават възможни:

1. Навлизане на глюкозата в клетките посредством активиране на глюкозните преносители /GLUT 4/, които се преместват от вътрешността на клетката към нейната плазмена мембрана и „внасят” глюкозата във вътрешността на клетката. От там нататък глюкозата се фосфорилира /чрез хексокиназа II/ и се подлага на метаболизиране или по пътя на синтеза на гликоген /под контрола на гликоген-синтетаза/ и/или на гликолиза и глюкозно окисление /чрез активиране на двата ензима фосфофруктокиназа и пируват дехидрогеназа/.

2. Активиране синтезата на азотен окис, регулирана от азотен-окис синтаза. Азотният окис, както е известно, е мощен вазодилататор и има анти-атерогенни свойства /254/.

3. Активиране на митоген-активиращата протеин-киназа /MAP kinase/, чрез която се осъществяват метаболитните пътища, отговорни за клетъчната пролиферация, възпаление и атерогенеза.

При затлъстяване и тип 2 диабет се установява дефект на нивото на **фосфорилирането на IRS-1 и IRS-2**, които активират глюкозното поемане чрез

гликогеногенеза и окислително фосфорилиране на глюкозата, но не и на третия механизъм на вътреклетъчно въздействие – активирането на MAP-kinase, който остава чувствителен към инсулина /103/. Тук се преплитат и взаимно индуцират двата механизма: на инсулиновата резистентност и на предизвиканата от нея липотоксичност. Последната се изразява в увеличени нива на НЕМК и повишено тъканно съдържание на липиди, които предизвикват деградация на I κ B /инхибитор κ B/, който свързва - Nuclear Factor κ B /NF- κ B/. Освободен от своя естествен инхибитор, NF- κ B се премества в ядрото и се свързва с таргетните гени, стимулиращи синтезата на възпалителните медиатори: TNF α , IL-1B, IL-6, PKC /протеин-киназа C/. Това е причината за хроничното възпаление при синдрома на инсулинова резистентност, който е налице и в детската възраст /284/. Освен това в условията на предизвиканата от резистентността хиперинсулинемия, този неблагоприятен метаболитен път се стимулира значително по-силно и обяснява връзката със сърдечно-съдовите заболявания /66,74, 134, 154, 163,167/.

DeFronzo /1988/ въведе понятието – „триумвират“ за трите органа, въввлечени в патофизиологията на тип 2 диабет: **1. β -клетъчна недостатъчност и инсулинова резистентност в 2. мускулната и 3. чернодробна тъкан** /99/. Въз основа на по-нататъшните разкрития касаещи механизмите на инсулиновата резистентност и регулацията на панкреасната ендокринна секреция, както и на тези, свързани с регулацията на апетита на нивото на централната нервна система и на периферните тъкани, DeFronzo допълва триумвирата и въвежда понятието „зловещият октет“ /ominous octet/, добавяйки още пет патофизиологични аномалии, следствие от инсулиновата резистентност /108/: **4. резистентност на адипоцитите към антилиполитичния ефект на инсулина; 5. намаление на инкретиновия ефект на глюкагоно-подобния пептид-1 /GLP-1/ и на глюкозо-зависимия инсулинотропен полипептид /GIP/, предизвикан не само от намалената секреция на GLP-1, но и от β -клетъчната резистентност към стимулиращите ефекти на двата инкретина; 6. повишена глюкагонова секреция от α -клетките и повишена чувствителност на хепаталните клетки към глюкагона, което води до повишена базална хепатална глюкозна продукция и намалена чувствителност на чернодробните клетки към инсулина, който потиска хепаталната глюкозна секреция. 7. повишена ренална глюкозна резорбция, поддържаща хипергликемията и 8. резистентност на централната нервна система към анорексичния ефект на инсулина и нарушение в невросинаптичната хормонална**

секреция предизвиква нарушение в регулацията на апетита, напълняване и инсулинова резистентност в мускулите и черния дроб /108/. Нарушената регулация на апетита на нивото на ЦНС, специално на хипоталамуса, който изпълнява главна роля, се дължи на хроничното нискостепенно възпаление, характеризиращо и периферните тъкани /черен дроб, мускули и др. /242/. Това, което обединява патогенезата на затлъстяването е фактът, че прехранването предизвиква невроинфламаторна реакция, водеща до деструкция на нормалните механизми, контролиращи регулацията на апетита, глюкозната хомеостаза, както и цялата хормонална регулация в организма и стои в основата не само на затлъстяването, но и на останалите характеризиращи метаболитния синдром състояния /79,242/.

В литературата има данни за наличие на нискостепенно хронично възпаление при деца и подрастващи със затлъстяване, потвърждаващи теоретичните постановки за патогенезата на синдрома на инсулиновата резистентност. Utsal L и сътр. установяват повишение на възпалителните цитокини, които повече или по-малко се синтезират в мастната тъкан - IL-6, TNF- α както и на CRP, който изцяло се синтезира в черния дроб, които са показали значима корелационна зависимост с размера на талията, сумата от 9 кожни гънки, общата и трункусната мастна маса при деца на възраст 10 – 11 г. Въпреки, че авторите не са изследвали абдоминалната мастна маса, трункусната мастна маса, която е в асоциация с нивата на възпалителните цитокини, също може да служи като маркер за инсулинова резистентност /284/.

Концепцията за инсулиновата резистентност има не само теоретично значение, но и изключително практическо приложение при избора на превантивен и терапевтичен подход за пациентите с тип 2 диабет, болшинството от които са със затлъстяване. Преодоляването не само на хипергликемията, около която максимално се базира терапията до сега, но и на инсулиновата резистентност на нивото на чернодробната, мускулната, мастната клетка и на панкреасната секреция, свръхтеглото, липидните отклонения и по този начин – и намаляване на сърдечно-съдовия риск, са таргетите за оптималното индивидуализирано лечение. Превенцията трябва да започне преди стартиране на механизмите, завъртващи порочния кръг между прехранването, невроинфламаторната реакция и включването на периферните механизми на инсулиновата резистентност, които взаимно се потенцират. Това налага да се диференцират онези групи население, в случая деца и подрастващи, които са под особен риск за развитие на подобен порочен механизъм, предизвикващ трайни

неблагоприятни здравни последици. Следователно, необходимо е да имаме критерии за максимално ранна диагноза на метаболитния синдром/синдрома на инсулиновата резистентност.

2.4.1. Антропометрични критерии за поднормено, наднормено тегло и затлъстяване.

2.4.1.1. Индекс на телесна маса /ИТМ/ Body mass index /BMI/; % телесна мастна тъкан;

Бързото нарастване на честота на детското затлъстяване и неговата обществена значимост във връзка със свързаните с него сърдечно-съдови рискови фактори, налагат да се проследяват и сравняват тенденциите в неговото разпространение. Това става трудно без да има общоприети дефиниция и стандарт за измерването му. Идеалната дефиниция е тази, базирана на **процента мастна тъкан**, но нейното изчисление въз основа на калиперометрия и съответни формули според пола, се оказва трудоемко и не е прилагано за епидемиологични изследвания. Технологичният напредък дава възможност за използване на биоимпедансна методика за разграничаване на проводимостта и импеданса на мастната тъкан и останалите тъкани извън мастната тъкан, т.н. “lean body mass”. Въпреки, че е значително по-неточно от методиката, базирана на измерване на кожни гънки, поради лесното и по-евтино измерване може да бъде прилагано успешно. Недостатък на тази техника е невъзможността да се разграничава подкожната от абдоминалната мастна тъкан. Публикувани са референтни стойности за деца на възраст 5 – 18 години в Англия, за 7 – 18 г. в САЩ и Турция /187, 212, 219/.

Телесният състав може да се определя и чрез възможностите на dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), но този метод не би могъл да се използва широко в детска възраст поради високата му цена и сравнително инвазивния му характер /59/. Сравнение между трите метода за оценка на телесната мастна маса обаче показва, че както DXA, така и оценката чрез биоимпедансна техника дават големи разлики при двата пола /246/.

Въпреки, че не е много точен показател, **ИТМ /тегло/ръст²/** се използва широко при възрастното население, като стойността от 30 кг/м² е общоприета граница, дефинираща затлъстяване /303/.

Индексът на телесна маса в детската възраст се променя значително с възрастта, както и останалите антропометрични критерии /33,94,249/. При раждането средната стойност на ИТМ е 13 кг/м^2 , до 1-годишна възраст нараства до 17 кг/м^2 , след което намалява до 15.5 кг/м^2 на 6-годишна възраст и след това се повишава до 21 кг/м^2 на 21-годишна възраст. Необходимостта да се създадат ясни гранични стойности на ИТМ за всяка възраст и пол, които да определят риска от наднормено тегло и затлъстяване, като ги «свържат» с ясните за възрастните критерии от 25 кг/м^2 и 30 кг/м^2 , наложи създаване на международна група, оторизирана от International Obesity Task Force за създаване на нормативи за детската възраст /67,118/. Въз основа на национално представителни извадки /всяка за над 10 000 броя изследвани за възрастта 6 – 18 години/ от всяка една включена страна: Бразилия, Великобритания, Хонг Конг, Кралство Нидерландия, Сингапур и САЩ, са създадени и публикувани през 2000 г. стандарти, които се препоръчваха да се използват от всички страни до създаването на нови международни стандарти /94/. През 2006 година се публикуваха и са на разположение в страницата на СЗО стандарти за растежа на деца на възраст 1 – 4 години, а през 2007 г. – и за деца в училищна възраст 5 – 18 години /304,305/. За тяхното изработване са взети данни на деца от петте континента, които са кърмени и хранени по препоръките на СЗО и УНИЦЕФ, живеещи в здравословна среда /без тютюнопушене/ и с достъп до медицинско обслужване. Това дава възможност за създаването на реални международни стандарти /110/. С оглед на по-голяма яснота изрично се подчертава в документите на СЗО, че съществува различие между „референтни стойности” и „стандарти”. Референтните стойности отразяват модела на растеж на определена популация, докато стандартите определят препоръчвания модел на растеж, който емпирично е свързан със специфичен здравен изход и минимизиране на рисковете от заболяване за дълъг период на проследяване /78/.

Следователно за настоящия момент приетите и одобрени от СЗО стандарти за ИТМ са добър начин да се сравняват данни от различните страни по отношение на честотата на изоставане в растежа/теглото, наднормено тегло и затлъстяване. С така изчислените за всяка възраст и пол z-score за ИТМ в нормалните граници са стойностите, влизащи в интервала $-2z \text{ score}$ и $+1z \text{ score}$. Децата с ИТМ $+1z \text{ score}$ и $+2z \text{ score}$ – са с риск от наднормено тегло, а тези с ИТМ в интервала $+2z \text{ score}$ и $+3z \text{ score}$ са с наднормено тегло /т.е. техният ИТМ е в траектория на ИТМ за възрастта над 18 г. над 25 кг/м^2 / и накрая – за затлъстяване се счита ИТМ над $+3z \text{ score}$. С тези стандарти за

ИТМ могат да се диагностицират и децата с изоставане в развитието: ИТМ под $-2z$ score са с изоставане в телесното развитие, а под $-3z$ score – с изразено изоставане. В настоящата ни разработка ние сме използвали както референтните стойности по Cole 2000, така и стандартите на СЗО /2007/г., като сме сравнили получените резултати по двата метода за оценка /92,94/.

Използването на различни референтни граници за нормален растеж, създадени от СЗО/WHO, CDC –/Center for disease control – САЩ/ и IOFT – /International Obesity Task Force/ като база за оценка на затлъстяването в определена страна, води до различна интерпретация на честотата му. Това налага при предоставяне на данните за затлъстяването при децата да се цитират използваните методи за сравнение. Така например М. Shields и М. Tremblay установяват при анализ на данните за 8661 деца на възраст 2 – 17 г. измерени за ръст и тегло в Канада през 2004 г. 35% общо затлъстяване и наднормено тегло при сравнение със стандартите на СЗО. Когато се приложат критериите на IOFT – резултатът е 26% и ако се използват критериите на CDC - 28%. Ако се анализират само данните за затлъстяване, двата критерия – на СЗО и CDC дават еднакъв резултат за същата група канадски деца – 13%, но не и когато се сравняват с критериите на IOFT – 8% /265/. Подобно различие в честотата на наднормено тегло и затлъстяване се установява и в Бахрейн за 699 деца на възраст 2 – 5 г. при използване на нормативите на СЗО и IOFT. Според критериите на СЗО наднорменото тегло е 12.3%, а затлъстяването – 8.4%. При използване на критериите на IOFT съответните стойности са 8.4% и 7.2%. Преминаване към критериите на СЗО ще има несъмнено влияние върху изграждане на здравните стратегии на всяка една страна /44/.

2.4.1.2. Критерии за абдоминално затлъстяване и метаболитен синдром:

- Обиколка на талията
- Индекс Талия/Ръст
- Visceral Adiposity Index /VAI/ - индекс за висцерално затлъстяване

Абдоминалното затлъстяване е вече общопризнат и независим от ИТМ фактор, свързан със сърдечно-съдовия риск в общото население /111,157,161,315,316/. Връзката между абдоминалното затлъстяване и сърдечно-съдовия риск се дължи на особената ендокринна и паракринна функция на абдоминалната мастна тъкан, предизвикваща повишена секреция на проинфламаторни цитокини /TNF α , IL-6, CRP, PAI-1/. Обратно,

намалена е секрецията на антиатерогенния адипокин – адипонектин при абдоминалното затлъстяване, верифицирано чрез компютърна томография /96/. Налице са и данни за подрастващи, свързващи намалените нива на адипонектина и намалената инсулинова чувствителност с висцералното затлъстяване, доказано чрез компютърно-томографски срез на нивото на L4-L5 /59/.

Достъпен, евтин и неинвазивен метод за диагнозата на абдоминалното затлъстяване е **обиколката на талията**, която навлезе широко в медицинската практика, особено след като стана един от критериите за диагнозата на метаболитен синдром и при деца и подрастващи, определени от IDF /317/:

Размер на талията над 90-ти перцентил за възрастта и пола

Триглицериди ≥ 1.69 mmol/l/

HDL-cholesterol < 1.03 mmol/l.

Систолно артериално налягане ≥ 85 перцентил ≥ 130 mmHg или диастолно артериално налягане ≥ 85 mmHg.

Кръвна глюкоза ≥ 5.6 mmol/l. или установен тип 2 ЗД.

За разлика от възрастното население, където според IDF талия над 94 см. при мъже и над 80 см. при жени от бялата раса е общоприета гранична стойност за размера на талията, при децата не е възможно да има такива единични разграничителни стойности. Освен половите и възрастови различия, са налице и расови и етнически такива, наложили създаването на референтни за отделните страни и раси стойности, каквито има и за нашата страна /18,133,142,158,185,212/. Размерът на талията се асоциира с рисковите фактори за сърдечно-съдова патология /артериално налягане и липидни фракции /41,64,65,70,87, 89,133,159,183,210/.

Размерът на талията се счита за един от най-добре корелиращите показатели, свързан с инсулиновата резистентност – НОМА-IR. Всяко увеличаване на талията с 1. см. увеличава с около 3.8% стойността на НОМА-IR индекса, според проучване на E Rodrigues-Rodrigues /248/. Децата с размер на талията на или над 90 перцентил имат 6.94 пъти по-висок риск за повишен НОМА-IR индекс. Прави се извод, че размерът на талията е най-добрият антропометричен показател за инсулинова резистентност /248/. Освен това талията може да служи и като критерий за проследяване на лечението:

намаляването и е свързано с редукция на артериалното налягане, нормализиране на въглехидратния толеранс и на липидните фракции /129/.

Изработените от нас перцентилни стойности за размера на талията обхващат възрастта 1 – 18 години и са от представителна извадка на 5652 деца /2827 момчета и 2825 момичета/, живеещи в различни райони на страната: София и София –област, Варна, Плевен и Стара Загора /18/. В тази извадка е включена и групата изследвани деца от Варна на възраст 6 – 18 г., чиито перцентилни стойности са публикувани и отделно /142/. Българските перцентилни стойности за талия за деца под 5.5 г. са сравними с тези, публикувани през 2001 от McCarthy за английски деца на същата възраст, но измервани около 10 години по-рано /18,209/. За възрастта над 6 години, нашите перцентилни стойности са по-ниски от тези за САЩ, но са по-високи спрямо стойностите, установени в Турция и Обединеното Кралство /142/. Увеличаване на перцентилните стойности за талията след определен интервал от време, може да е признак за нарастване честотата на абдоминалното затлъстяване /211/. Тъй като липсват общопризнати стандарти за размера на талията при деца и подрастващи, изработените за нашата страна перцентилни стойности могат да бъдат използвани за оценка на абдоминалното затлъстяване.

Въпреки наличието на сравнително общоприети антропометрични критерии за затлъстяване /ИТМ/ и за абдоминално затлъстяване /размер на талията/, науката и практиката продължава да търси още по-лесни и категорични за интерпретация критерии. През последните 8 – 9 години се появи един нов индекс - отношението на талията към ръста /Т/Р/, (на английски език Waist/Height ratio - WHtR), който придобива все по-широка известност и поради по-лесната интерпретация. Той се базира на физиологичните пропорции на тялото и въпреки расовите различия, за възрастни се препоръчва граничната стойност от 0.5, над която рискът за коронарна болест, тип 2 диабет и останалите рискови фактори се увеличава. Той е по - чувствителен от ИТМ като ранен застрашаващ здравето признак; значително по-лесен за изчисление от ИТМ и по-лесно запомнящ се като половината от ръста /50/.

HD McCarthy и M Ashwell изследват влиянието на възрастта и пола върху този показател, като освен това го сравняват при три последователни измервания: през 1977 изследват момчета на възраст 5 – 16 г., а през 1987 – момичета на същата възраст /общо 8135/. През 1997 г. изследват деца от 11 – 16 г. /общо 773/. Отношението Т/Р намалява с възрастта, а средната му стойност е по-ниска при момичетата. При изследването през

1997 г. стойността на индекса е била значимо по-висока спрямо двете предходни изследвания преди 10 и 20 години. Частта от децата, с индекс Т/Р над 0.5, считан за граничен при възрастни при проучването през 1997 г. е била 17% за момчета и 11.7% за момичета, срещу 5% и 1.5% съответно при проучването 20 години по-рано през 1977 г. Това показва, че за 20-годишния период абдоминалното затлъстяване сред децата е нарастнало драматично. Прави се извод, че този показател може да се използва като допълнителен или алтернативен метод на ИТМ както при възрастни, така и при деца /212/.

Според F Nadaegh и сътр. Т/Р е по-добър предсказващ тип 2 диабет показател, от колкото е ИТМ. Авторите проследяват лонгитудинално 1852 мъже ≥ 20 г. възраст в продължение на 3.6 години. За този период са диагностицирани 69 нови случая на тип 2 диабет. При провеждане на статистическия анализ, Т/Р е бил най-силният предсказващ диабета фактор, по-добър от ИТМ /150/. Подобни са изводите и на M. Ashwell и сътр. /2012/, които диференцират скринирация потенциал на Т/Р, размера на талията и ИТМ за сърдечно-съдовия и метаболитен риск при възрастни. Авторите са направили мета-анализ на всички публикувани проучвания, които използват ROC /receiver operating curve/ анализ с посочената по-горе цел. Индексът Т/Р е показал значително по-голяма дискриминираща сила в сравнение с ИТМ и талията като скрининг за тип 2 диабет, артериална хипертония, изход от сърдечно-съдови и други заболявания при двата пола. За първи път авторите удостоверяват по-високата предсказваща роля на индекса Т/Р в сравнение с ИТМ и талията за сърдечно-съдови и метаболитни заболявания, чрез статистически анализ на данни за повече от 300 000 възрастни пациенти от различни етнически групи /52/.

Публикувани са единични национално-представителни референтни стойности за детската възраст, които въпреки близостта си със стойността при възрастни – 0.5, се различават в зависимост от възрастта, пола, расата или етноса /37,141,311/. Изследвания на мексикански деца между 6 и 12 години показват, че стойност от 0.5 като граница за Т/Р е с висока чувствителност /100%, но слаба специфичност – 22.7%/ за идентифициране на метаболитен синдром, докато ако се използва гранична стойност 0.592 чувствителността става 81.8%, а специфичността достига 78.5% /124/.

Следователно както размерът на талията, така и индексът Т/Р имат различни референтни стойности при двата пола, променят се с възрастта и при проследяване през по-големи интервали от време могат да служат и като критерий за честотата на

затлъстяване в популацията. От друга страна все по-популярно става използването на индекса T/P, като по-лесен за интерпретация и с голяма предсказваща стойност не само затлъстяването, но и за метаболитния синдром при деца и възрастни. Забелязаните расови и етнически различия в граничните стойности определящи затлъстяване и/или метаболитен синдром са причина да се заемем с изработване на референтни стойности за T/P за българските деца, включени в настоящия труд.

В търсене на надежден критерий за абдоминално затлъстяване, свързан със сърдечно-съдовия риск, Amato M и сътр. /2010/ създават формула за т.н. от тях индекс за висцерално затлъстяване. Той се базира на три компонента: размер на талията, нивото на триглицеридите и на HDL-холестерола. Налице са полови различия, видни от разликата във формулите /45/:

За мъжки пол:

$$VAI = [\text{Талия} / 39.68 + (1.88 \times \text{BMI})] \times \text{Tg} / 1.03 \times 1.31 / \text{HDL-cholesterol}$$

За женски пол:

$$VAI = [\text{Талия} / 39.58 + (1.89 \times \text{BMI})] \times \text{Tg} / 0.81 \times 1.52 / \text{HDL-cholesterol}$$

Авторите приемат, че VAI=1 при здрави незатлъстели хора с нормални нива на триглицеридите и HDL-холестерола /39/. Формулите са създадени въз основа на показателите за 315 здрави хора с ИТМ между 20 и 30 кг/м², селектирани от 1498 пациента от регистрите на лични лекари, за които е имало всички необходими данни. Това е част от голямо проучване на авторите за метаболитен синдром, наречено Alkam Metabolic Syndrome. В него са включени база данни за 13 195 пациента, от които е направена извадката. За валидиране на формулата е проведен магнитен резонанс за оценка на абдоминалната и подкожна мастна тъкан при метаболитно здрави хора. Установена е значима корелация на VAI с абдоминалната мастна тъкан, както за размера и, така и за изчисления и обем, но не и за подкожната мастна тъкан. Проведеният логистичен регресионен анализ показва, че VAI е показател за дисфункция на висцералната мастна тъкан, асоцииращ се независимо с коронарната болест и/или миокарден инфаркт и транзиторна исхемична атака. Други независими показатели са били възрастта по време на сърдечно-съдовия инцидент, тютюнопушенето и мъжкият пол. Такава зависимост не се наблюдава за талията, ИТМ и другите анализирани класически сърдечно-съдови рискови фактори. Авторите твърдят, че докато размерът на талията самостоятелно не може да диференцира

абдоминалната от подкожната мастна тъкан, то създаденият от тях индекс VAI значимо корелира с всички фактори на метаболитния синдром и със сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите инциденти. Фактът, че този показател включва както антропометрични, така и метаболитни параметри, вероятно индиректно отразява други неklasически рискови фактори, като продукцията на адипоцитокени, повишена липолиза и свободни мастни киселини, които не могат да се открият с ИТМ, размера на талията, триглицеридите и HDL-холестерола поотделно. Това дава основание на авторите да считат, че създаденият от тях индекс на висцерално затлъстяване е ценен с факта, че дава информация както за размера, така и за функцията на абдоминалната мастна тъкан. Нещо повече, VAI е показал значима обратна корелация с показателите на инсулинова чувствителност, преценени чрез инсулинова клампа, докато за останалите показатели – ИТМ и размер на талията не е установена никаква корелация /45/.

2.4.2. Маркери за нарушение в инсулиновата секреция и чувствителност/ резистентност

I. „Златният” стандарт за установяване на инсулиновата чувствителност са т.н. кламп техники, които не са подходящи за рутинна клинична практика или за епидемиологични проучвания /122/. Този метод е развит от DeFronzo и сътр. през 1979 г., а за детската възраст – от S Arslanian /49/. Използват се две кламп техники:

I.1. Хиперинсулинемична клампа /поддържане на инсулиновата инфузия със скорост – $40\text{mE}/\text{m}^2$ телесна повърхност/мин. Следят се кр. глюкоза през 2.5 – 5 мин., а инсулина – през 15 мин.. Глюкозната инфузия се адаптира така, че да се поддържа ниво от 100 mg/dl. /5.5 mmol/L/. Изчисленията се правят въз основа на количествата инфузирани инсулин и глюкоза. Идеята е, че при стабилно ниво на кръвната глюкоза, се потиска чернодробната глюкозна продукция така, че количеството на инфузираната глюкоза е равно на глюкозата, която се поема от периферните тъкани. Ако ендогенната глюкозна продукция не е потисната, тоталното глюкозно поемане е равно на ендогенната глюкозна продукция плюс екзогенната глюкозна инфузия. Ендогенната /чернодробната/ глюкозна продукция може да се изчисли чрез използване на белязани с изотопи глюкоза, левцин и глицерол. Тестът продължава 2 – 4 часа и въз основа на него се изчислява инсулиновата чувствителност, която е функция от инсулин-

стимулираното глюкозно поемане разделено на нивото на стабилната инсулинова инфузия за последните 30 мин. от теста /49/.

I.2. Хипергликемична кламп техника – при нея се поддържа контролирана хипергликемия и по отговора на В-клетката към глюкозното натоварване, както и на количеството метаболизирана глюкоза, се правят изчисления за инсулиновата чувствителност. При здрави хора при условие на хипергликемия се потиска напълно чернодробната глюконеогенеза. Ако не – хепаталната глюкозна продукция се изчислява чрез изотопни изследвания.

При тази техника се изчисляват:

а/ първо-фазовия инсулинов отговор – през първите 15 мин. на глюкозната инфузия, като нивото на инсулина се следи на всеки 5 минути;

б/ инсулиновата секреция във втората фаза – за периода от 15–120 мин. на теста.

в/ инсулиновата чувствителност = скоростта на глюкозното поемане/ плазмената инсулинова концентрация през последните 60 мин. на теста;

г/ скорост на глюкозната обмяна = скоростта на екзогенната глюкозна инфузия – уринната загуба на глюкоза /изчислена за периода 60–120 мин./мг/кг/мин./.

I.3. Освен техниките с клампиране на инсулин или глюкоза, се прилага и т.н. „минимален модел” или още – FSIVGTT /Frequently sampled intravenous glucose tolerance test/ за изследване на инсулиновата чувствителност /S1/ и бързия инсулинов отговор /AIR acute insulin response/. Продължителността на теста е 180 мин. На компютърна програма се пресмятат двата показателя /Cutfield WS /101/. Бързият инсулинов отговор /AIR/ дава информация за капацитета на В-клетката да произвежда инсулин и се изчислява за първите 19 мин. от теста.

II. Заместващи златните стандарти /сурогатни тестове/ за инсулинова чувствителност и функция.

За клинични и епидемиологични изследвания не могат да се използват изброените скъпи, сложни и трудоемки тестове. Затова са въведени заместващи „златните” стандарти показатели, чиито стойности за инсулинова чувствителност или резистентност са в приемлива корелация с индексите, получени при клампиращите техники или с „минималния модел”. Това са индекси, базирани само върху изследване на базални нива /след 10 – 12 часов глад/ на кръвна глюкоза и инсулин:

II.1. НОМА – /homeostasis model assessment/ - изследва се инсулиновата резистентност /IR/ и инсулиновата функция /%В/ като % от нормална референтна популация. Чрез НОМА се оценява баланса между чернодробната глюкозна продукция и инсулиновата секреция. Формулите за НОМА - IR /инсулинова резистентност/ и за %В-клетъчната функция са по Matthews и сътр. /208/.

II.1.1. НОМА-IR = кр. гл. на гладно /mmol/l./ x инсулин на гладно (mIU/l)/22.5

II.1.2. % В-клетъчна функция = 20 x плазмен инсулин (mU/l)/ (плазмена глюкоза mmol/l) – 3.5

Счита се, че тази формула надценява инсулиновата чувствителност и недооценява инсулиновата функция. За подобряването и е създаден компютърен модел, наречен

II.1.3. НОМА 2 или осъвременен НОМА модел /Cutfield WS, Wallace TM /101,292/.

В литературата има разнопосочни данни за корелациите на тези показатели с приетите за златен стандарт техники, изчисляващи инсулиновата чувствителност/резистентност при деца и подрастващи. Пубертетният статус, пола и степента на затлъстяване определено повлияват чувствителността на критериите. S. Rössner и сътр. /2008/ провеждат 3-кратно изследване на 191 затлъстели деца и млади хора /82 от мъжки пол/ на средна възраст 14 г. /от 5.5 – 22.8 г./ с ИТМ $36.9 \pm 6.2 \text{ kg/m}^2$ и с различна степен на полово съзряване. Провеждат се 3 последователни изследвания с FSIVGTT през няколко седмични интервала. При стратифициране на пациентите с висока и ниска инсулинова чувствителност, корелационните зависимости между НОМА и S1 изведена от FSIVGTT са се оказали много по-слаби от тези при възрастни: За момчета корелационният индекс r е вариал между - 0.43 и - 0.78, а при момичета – между - 0.53 и - 0.57 /252/. Трябва да се подчертае, че корелациите между НОМА и клампиращите техники при възрастни са по-високи /r = 0.88 /193/. Освен това както за повечето показатели, НОМА-IR също се различава според възрастта и степента половото развитие. В табл. 2 са дадени нормативни критерии за НОМА-IR по данни на Allard и сътр., създадени в Канада, върху 2244 деца на възраст 9, 13 и 16 г., със средна стойност и разделени по персентили: 5, 25, 50, 75 и 95, като за всички доверителният интервал е бил 95% /122/. Това са референтните стойности, които се препоръчват за детската възраст.

Табл. 2. Свързани с пола и възрастта критерии за НОМА-IR. /122/.

	Възраст/ брой	Средна ст-ст	5P	25P	50P	75P	95 P
Момчета	9 г. n=342	0.95(0.87- 1.03)	0.33(0.29- 0.36)	0.55(0.52- 0.61)	0.83(0.76- 0.86)	1.15(1.05- 1.22)	1.88(1.71- 2.49)
	13 г. n= 370	1.66(1.5- 1.82)	0.58(0.48- 0.65)	0.91(0.87- 0.99)	1.4(1.28- 1.52)	2.04(1.83- 2.16)	3.28(2.95- 3.8)
	16 г. n=375	1.55(1.43- 1.67)	0.61(0.56- 0.70)	0.94(0.90- 0.99)	1.28(1.21- 1.36)	1.69(1.57- 1.85)	3.31(2.96- 4.01)
Момичета	9 г. n=369	1.13(0.9- 1.32)	0.34(0.28- 0.39)	0.63(0.56- 0.68)	0.90(0.84- 0.96)	1.29(1.18- 1.36)	2.07(1.87- 2.39)
	13 г. n=352	1.90(1.73- 2.06)	0.79(0.68- 0.83)	1.25(1.14- 1.31)	1.62(1.52- 1.75)	2.27(2.10- 2.41)	3.86(3.34- 4.42)
	16 г. n=436	1.60(1.52- 1.68)	0.68(0.62- 0.75)	1.03(0.98- 1.12)	1.42(1.35- 1.53)	2.01(1.82- 2.14)	3.10(2.80- 3.38)

Подобни са стойностите за НОМА-IR установени от Pastucha D. за 16.5 г. здрави деца /24 момчета и 5 момичета/ за 75 перцентил: 1.709 ± 0.987 . Същите автори установяват стойност на НОМА-IR при 21 затлъстели момчета на същата възраст с ИТМ $48.367 \pm 23.818 - 3.604 \pm 1.806$. /37/.

Публикуваните съвсем наскоро референтни стойности за НОМА-IR от IDEFICS –cohort, направени въз основа на изследване на повече от 18 000 деца на възраст 2 – 11 години от осем европейски страни са доста сходни с данните цитирани по-горе за 9-годишните деца /238/. Авторите са направили диференциация на изследвания индекс между децата с нормален и повишен ИТМ, преценен по Cole T. и T Lobstein /95/. Установяват се по-високи стойности на НОМА-IR при общата група деца, спрямо тези с нормален ИТМ /238/.

II.1.4. QUICKI – Quantitative Insulin Sensitivity Index

Katz и сътр. разработват алтернативен на НОМА-IR индекс, базиран също върху базалните нива на кръвната глюкоза и инсулина след 10 – 12 часа глад /174/.

$$\text{QUICKI} = 1/(\log \{\text{инсулин mU/l}\} + \log \{\text{кр. гл. mg/dl}\})$$

За този индекс също липсват общоприети норми. Schwartz и сътр. /2008/ изследват с хиперинсулинемична клампа 323 деца и подрастващи с нормална телесна маса и със затлъстяване, на средна възраст около 13г. първоначално, а след това същите деца – на 15-годишна възраст /252/. Получените данни за инсулинова чувствителност се сравняват с тези, получени въз основа само на базалните нива на кр. глюкоза и инсулина – QUICKI и HOMA-IR. При проведения корелационен анализ се установяват сравнително ниски корелационни коефициенти, особено за децата с ИТМ <85P /с нормална телесна маса/. Въпреки широкото разпространение на индекса HOMA, той не е препоръчителен за децата с нормална телесна маса. Подобни са данните и за QUICKI. При децата с нормална телесна маса не се установява значима корелация между изчислените с инсулинова клампа показатели за инсулинова чувствителност и тези, изчислени чрез QUICKI / $r=0.21$, $p>0.1$ /. При децата с наднормено тегло има такава корелация, макар и не от много висока степен / $r=0.41$, $p<0.01$ /. За общата изследвана група се установява средната стойност на QUICKI = 0.15 ± 0.02 ., при групата с ИТМ <85P - 0.16 ± 0.02 , а за подгрупата с ИТМ >85P - 0.14 ± 0.02 / $p<0.0001$ за двете подгрупи с ИТМ под и над 85P/. Атабек и сътр. 2011 изследват 50 деца със затлъстяване на средна възраст 11.7 ± 2.5 г. и 50 здрави контроли на средна възраст 11.4 ± 3.73 г. и установява значими различия между стойността за индекса: 0.32 ± 0.03 за затлъстелите деца, спрямо 0.39 ± 0.08 / $p<0.001$ / /53/. Разликите на стойността при двете цитирани проучвания е резултат от използване на различен логаритъм – натурален или десетичен във формулата. При нашето изследване сме използвали натурален логаритъм и подходящи за сравнение с нашите резултати са референтните стойности, публикувани от Atabek /53/. D. Pastucha и сътр. изследват 29 здрави деца /25 момчета и 5 момичета/ на възраст 16.5 г. и 21 затлъстели момчета на същата възраст. Установяват значими различия в индекса QUICKI: 0.360 ± 0.028 при здравите контроли и 0.327 ± 0.029 за затлъстелите деца /237/.

II.1.5. Орален глюкозотолерансен тест /ОГТТ/, въз основа на който се изчислява индекса на тоталната телесна инсулинова чувствителност /Whole-Body Insulin Sensitivity Index – WBISI/ /207/.

Този индекс е разработен от Matsuda и DeFronzo през 1999 г. и е валидиран при възрастни, за които корелацията с данните от кламп-техниката е много добра: коефициентът на корелация $r=0.78$ /313/.

Формулата е следната:

$$\text{WBISI} = (10\,000 / \sqrt{[\text{кр. гл. } 0' \text{ (mg/dl)} \times \text{инсулин } 0' \text{ (}\mu\text{U/ml)} \times [\text{средна глюкоза (mg/dl)} \times \{\text{среден инсулин (}\mu\text{U/ml)} \text{ по време на ОГТТ}\}])$$

Данни от CW Yeckel и сътр. /2004/ на възраст 8 – 18 г. показват различни стойности за тоталната инсулинова чувствителност при групата с нарушен глюкозен толеранс - 1.02 ± 0.09 , а за групата с нормален глюкозен толеранс – 3.38 ± 0.11 . И в двете групи изследвани деца са със затлъстяване – ИТМ съответно е 34.7 ± 0.8 и 34.6 ± 0.7 кг/м² за групата с нарушен и нормален глюкозен толеранс /313/.

Повечето тестове за прецизно определяне на показателите за инсулинова чувствителност изискват изследователски екип, трудоемки са и изискват много време. В обичайните условия на клинична работа, за да се очертаят прогнозата и да се вземе решение за лечебния подход при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване, изследването на глюкозния толеранс и инсулиновата секреция, паралелно с липидните маркери, показателите за чернодробната и бъбречна функция се оказват адекватни и достатъчни. Все пак липсва единно становище за алгоритъма на изследванията при децата със затлъстяване, който да диференцира по-значимите метаболитни отклонения от по-леките и по-лесно преодолими отклонения. Това ни дава основание да направим проучване на група затлъстели деца, като използваме всички известни и възможни за нашата практика метаболитни и хормонални анализи с цел, да откροим онези показатели или индекси, които най-добре очертават типа и прогнозата на заболяването.

Големият проблем е да се предприемат всички възможни мерки, за да се ограничава разпространението на наднорменото тегло и затлъстяването в глобален мащаб, което за нас означава – в нашата страна. Проследяването на честотата на затлъстяването е един от начините да се анализира проблема и да се предвиди посоката за действие.

Ето защо си поставихме следните цели и задачи:

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

I. Да се изследва актуалната честота на поднормено, нормално, наднормено тегло и затлъстяването сред деца в училищна възраст.

II. Да се анализират антропометричните, биохимичните и хормоналните характеристики на затлъстяването, определящи неговата прогноза.

За така поставените цели се определиха следните задачи:

I.1. Да се определи честотата на поднормено, нормално и наднормено тегло и затлъстяване сред българските ученици.

I.2. Да се създадат референтни стойности за отношението талия/ръст в изследваната представителна извадка;

I.3. Да се актуализират перцентилните стойности за обиколка на талията и да се сравнят с тези, създадени през 2006 – 2008 г.;

I.4. Да се анализират някои фактори, като хранителни навици и степен на физическа активност, предразполагащи към наднормено тегло и затлъстяване в изследваната извадка;

II.1. Да се анализират възможните асоциации между изследваните антропометрични, биохимични и хормонални показатели, характеризиращи свързаните със затлъстяването обменни нарушения, очертаващи клиничния му тип и прогноза;

4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

4.1. Национално проучване върху хранителния статус на ученици от 6 до 18 години в България 2010 – 2011 г.

Във връзка с поставените цели и свързаните с тях задачи 1 – 3 планирахме и проведохме съвместно с Националния Център за Обществено Здраве и Анализи /НЦОЗА/ Национално изследване на хранителния статус на учениците от предучилищна възраст до 12 клас в 36 случайно избрани училища в цялата страна. Това изследване се извърши между м. Ноември 2010 г. и м. Март 2011 г. с разрешение на МО и МЗ, след одобрен от Етичната комисия на НЦОЗА протокол и след писмено съгласие за участие от страна на родителите за учениците под 16 години или лично от включените в изследването над 16 годишна възраст.

Направи се двустепенна клъстерна случайна извадка. Рамката на извадката се базира на списъци на всички училища в страната, като за проучването се определиха 36 училища. Разпределението на учениците с градско/селско местоживееие в извадките отразява реалното разпределение на децата и юношите по местоживееие в различните възрастови групи, което е детерминирано от месторазположението на училищата. Относителният дял на момчетата в различните възрастови групи е в диапазона 47-55%. В изследването участваха общо 4227 ученици на възраст между 7 и 18 години: 2132 момчета /50.4%/ и 2095 момичета /49.6%/.

В изследването се **включиха** следните антропометрични измервания:

1. Ръст /с точност до 0.1см/ измерван по стандартен протокол на СЗО, като главата се позиционира във Франкфуртската равнина, с ръстомер /Seca 214, Seca Ltd /;
2. Телесна маса /с точност до 0.1 кг./, измервана с електронна везна Танита. Измерването се извършва с леко облекло и в затворено пространство.

Въз основа на двете измервания е изчислен индексът на телесна маса /ИТМ/ по формулата:

$$\text{ИТМ} = \text{Тегло (кг)} / \text{Ръст}^2 (\text{м})$$

За определяне състоянието на охраненост индивидуалните данни се сравнени с актуалните стандарти на СЗО от 2007 г. за деца от 5 – 19 г. /WHO /286/ и с референтните стойности по Cole T. и сътр. /2000/ /88/.

3. Обиколка на талията, измервана по средата между горната граница на илиачната кост и долната граница на 10 ребро, в края на нормално спокойно издишване, с неразтеглив сантиметър, с точност до 0.1см.

За да се анализира влиянието на свързаните с начина на живот фактори върху степента на охраненост, участниците в проучването попълниха следните анкетни карти:

а) Анкетна карта за ЧЕСТОТА НА КОНСУМАЦИЯ НА ХРАНИ /Food Frequency Questionary/

б) Анкетна карта за ФИЗИЧЕСКА АКТИВНОСТ /Physical Activity Questionary

Двете анкетни карти се попълваха от всички изследвани лица, като при децата под 10-годишна възраст – с помощта на родителите.

в) Анкетна карта - ТЕСТ ЗА ХРАНИТЕЛНО ПОВЕДЕНИЕ се попълни само от изследваните лица над 14-годишна възраст.

Код на училище Код на класа Идентификационен номер Дата на анкетиране.....

АНКЕТНА КАРТА ЧЕСТОТА НА КОНСУМАЦИЯ НА ХРАНИ

(Данните за деца до 10 години се потвърдят с помощта на родителите)

Име, презиме, фамилия.....

Отбележете Вашата ОБИЧАЙНА ЧЕСТОТА на консумация на следните храни и напитки през последната година?

No	Хранителни продукти	повече от 1 път дневно	1 път дневно	5-6 пъти седмично	2-4 пъти седмично	1 път седмично	1-3 пъти месечно	По-рядко от 1 път месечно
1.1	Хляб (пълнозърнест, типов, ръжен)	7	6	5	4	3	2	1
1.2	Хляб (Добруджа, бял)	7	6	5	4	3	2	1
1.3	Тестени (кифли, банички, тутманици, кекс, бисквити, др.)	7	6	5	4	3	2	1
1.4	Макарони, спагети	7	6	5	4	3	2	1
1.5	Ориз	7	6	5	4	3	2	1
1.6	Овесени ядки и др зърнени	7	6	5	4	3	2	1
1.7	Картофи (варени, печени)	7	6	5	4	3	2	1
1.8	Картофи (пържени, чипс)	7	6	5	4	3	2	1
2.1	Зеленчуци пресни (домати, чушки, краставици, моркови и др)	7	6	5	4	3	2	1
2.2	Зелени салати, спанак, коприва, зеле и др. листни зеленчуци	7	6	5	4	3	2	1
2.3	Зеленчукови консерви	7	6	5	4	3	2	1
2.4	Туршии	7	6	5	4	3	2	1
2.5	Пресни плодове	7	6	5	4	3	2	1
2.6	Плодови сокове (натурални, прясно изцедени), Нектари	7	6	5	4	3	2	1
2.7	Компоти	7	6	5	4	3	2	1
3.1	Бобови (боб, леща, соя)	7	6	5	4	3	2	1
3.2	Ядки (фъстъци, орехи, др.)	7	6	5	4	3	2	1
4.1	Мляко (прясно, кисело)	7	6	5	4	3	2	1
4.2	Сирене, Кашкавал, Извара	7	6	5	4	3	2	1
5.1	Месо (свинско, телешко, агнешко, др.)	7	6	5	4	3	2	1
5.2	Птици (пиле, кокошка, пуйка и др.)	7	6	5	4	3	2	1
5.3	Субпродукти (дроб, сърца, др.)	7	6	5	4	3	2	1
5.4	Колбаси (салам, пунка, др.)	7	6	5	4	3	2	1
5.5	Риба (прясна, замразена, консерва)	7	6	5	4	3	2	1
5.6	Яйца	7	6	5	4	3	2	1
6.1	Масло	7	6	5	4	3	2	1
6.2	Маргарин	7	6	5	4	3	2	1
6.3	Растителни мазнини (Олио, Зехтин)	7	6	5	4	3	2	1
7.1	Торти, сладкиши, баклави	7	6	5	4	3	2	1
7.2	Захарни (бонбони, локуми, др.)	7	6	5	4	3	2	1
7.3	Шоколад, шоколадови бонбони	7	6	5	4	3	2	1
7.4	Сладолед, кремове	7	6	5	4	3	2	1
7.5	Мармалад, конфитюр, мед	7	6	5	4	3	2	1
8.1	Минерални води	7	6	5	4	3	2	1
8.2	Кафе	7	6	5	4	3	2	1
8.3	Чай (черен, зелен, билков)	7	6	5	4	3	2	1
8.4	Безалкохолни напитки със захар	7	6	5	4	3	2	1
8.5	Безалкохолни напитки със синтетичен подсладител	7	6	5	4	3	2	1
8.6	Енергийни напитки	7	6	5	4	3	2	1
9.1	Бира	7	6	5	4	3	2	1
9.2	Вино	7	6	5	4	3	2	1
9.3	Ракия, водка, уиски, коняк и др.	7	6	5	4	3	2	1

Код на училище Код на класа Идентификационен номер Дата на анкетиране.....

АНКЕТНА КАРТА ФИЗИЧЕСКА АКТИВНОСТ

(Данните за деца до 10 години се попълват с помощта на родителите)

Име, презиме, фамилия.....

Физическа активност		
<p>Въпросите се отнасят за времето, което отделяте за различни видове физическа активност в рамките на една обичайна седмица/обичаен ден. При отговорите на въпросите имайте предвид, че “ физическа активност” означава активност, която изисква усилие и повишава честотата на дишане или пулса. (спорт, футбол, танци, ходене пеша до училището, игра с приятелите и др.)</p>		
Въпрос	Отговор	
Физическа активност в училище		
1. Колко са дните с учебни часове по физическа култура в рамките на една обичайна седмица?	Брой дни ____	
Физическа активност при пътуване		
Въпросът се отнасят за физическата активност при обичайния начин на пътуване до училище.		
2. Вървите ли пеша или използвате велосипед, за да отидете или се върнете от училище?	Да <input type="checkbox"/> 1 Не <input type="checkbox"/> 2	
3. Колко са дните, в които вървите пеша или използвате велосипед, за да отидете или се върнете от училище в рамките на една обичайна седмица?	Брой дни ____	
Физическа активност през свободното време		
Въпросите са свързани със физическата активност през свободното (почивното) време - спорт, фитнес, туризъм, и др.		
4. Колко са дните с продължителност на физическа активност най-малко 60 минути в рамките на една обичайна седмица?	Брой дни ____	
Заседнал начин на живот		
Въпросът се отнася за времето, което прекарвате в седнала или полулегло поза по време на деня, в дома (при четене, игра на карти, гледане на телевизия, игри на компютъра, и др.), при пътуване (с кола, автобус, влак), на гости, с приятели и др., но не и за времето на сън.		
5. Колко време прекарвате обикновено в седнала или полулегло поза през един обичаен ден?	По малко от 1 час на ден <input type="checkbox"/> 1 От 1 до 2 часа на ден <input type="checkbox"/> 2 От 3 до 4 часа на ден <input type="checkbox"/> 3 От 5 до 6 часа на ден <input type="checkbox"/> 4 От 7 до 8 часа на ден <input type="checkbox"/> 5 Повече от 8 часа на ден <input type="checkbox"/> 6	

ТЕСТ ЗА ХРАНИТЕЛНО ПОВЕДЕНИЕ /Eating Attitudes Test EAT 26/

Код на училище Код на класа Идентификационен номер

Дата на попълване.....

Попълва се от лица над 14-годишна възраст

Моля дайте отговор на всеки ред, като оградите верния за Вас отговор		Винаги	Обичайно	Често	Понякога	Рядко	Никога
1.	Страхувам се от напълняване	6	5	4	3	2	1
2.	Избягвам да се храня, когато съм гладен/а	6	5	4	3	2	1
3.	Чувствам се сит	6	5	4	3	2	1
4.	Продължавам да се храня обилно и не съм способен/а да спра	6	5	4	3	2	1
5.	Режа храната на малки парченца	6	5	4	3	2	1
6.	Зная калориите на храните, които консумирам	6	5	4	3	2	1
7.	Избягвам храни с високо съдържание на въглехидрати(например: хляб, ориз, картофи и др.)	6	5	4	3	2	1
8.	Чувствам, че близките ми биха желали аз да се храня повече	6	5	4	3	2	1
9.	Повръщам след хранене	6	5	4	3	2	1
10.	Чувствам се изключително виновен/а след хранене	6	5	4	3	2	1
11.	Желая да бъда по-слаб/а	6	5	4	3	2	1
12.	Отчитам колко калории изгарям при физически натоварвания	6	5	4	3	2	1
13.	Хората считат, че съм прекалено слаб/а	6	5	4	3	2	1
14.	Притеснявам се за натрупаните мазнини в моето тяло	6	5	4	3	2	1
15.	Храня се много по продължително от близките си	6	5	4	3	2	1
16.	Избягвам храни богати на захар	6	5	4	3	2	1
17.	Приемам диетични храни	6	5	4	3	2	1
18.	Чувствам, че храната контролира живота ми	6	5	4	3	2	1
19.	Контролирам храните, които консумирам	6	5	4	3	2	1
20.	Близките ми оказват натиск да се храня повече	6	5	4	3	2	1
21.	Отделям много време да мисля за храненето си	6	5	4	3	2	1
22.	Чувствам се виновен/а след като съм ял сладко	6	5	4	3	2	1
23.	Спазвам диета	6	5	4	3	2	1
24.	Харесва ми, стомахът ми да е празен	6	5	4	3	2	1
25.	Повръща ми се след хранене	6	5	4	3	2	1
26.	Обичам да опитвам нови скъпи храни	6	5	4	3	2	1

4.2. Анализ на данните на хоспитализирани пациенти със затлъстяване за периода 2009 – 2013 г. в Клиниката по диабет, СБАЛДБ – София – анамнестични, антропометрични, биохимични и хормонални показатели.

За изпълнение на втората цел на настоящия труд се анализираха показателите на хоспитализираните за периода 01.01.2009 – 31.12.2013 г. и изследвани в СБАЛДБ – София в Клиника по ендокринология, диабет и генетика, отделение по диабет, група от 274 пациенти /123 момчета и 151 момичета/ с наднормено тегло и затлъстяване на възраст 5 – 18г. Взети са анамнестични данни за: тегло и дължина при раждане, фамилна обремененост за наднормено тегло/затлъстяване, тип 2 ЗД, артериална хипертония, инфаркти/инсулти във фамилията.

Проведени са антропометрични изследвания – ръст, телесна маса и талия;

От статуса в анализа са включени данни за наличие или липса на акантозис нигриканс, артериално налягане, пубертетен статус.

Изследване на биохимични и хормонални показатели:

1. Въглехидратен толеранс с инсулинова секреция по време на орален глюкозо-толерансен тест /ОГТТ/. Спазени са стандартните условия за провеждане на ОГТТ: след 12-часов глад, в сутрешните часове между 7 и 10 ч. се поставя постоянен венозен катетър; След вземане на кръв на гладно /0-минута/ за изследване на базалните нива за кр. глюкоза и инсулин, се приема перорално за 2 – 5 мин. глюкоза, изчислена по 1.75 г. /кг. тегло /до 75 г./, разтворена в 200 мл. гореща вода, с добавен сок на един лимон. Вземат се проби кръв за изследване на кръвната глюкоза и инсулин на 30', 60', 90', 120, 180'.

На 0-мин. се вземат и проби кръв за пълна кръвна картина /ПКК/, биохимични изследвания: липиди /общ холестерол, HDL-холестерол, триглицериди/, серумната аланин аминотрансфераза /ALT, ALAT, SGPT/, серумната аспартат аминотрансфераза /ASAT, AST/, гама-глутамил трансфераза /GGT/, алкална фосфатаза /АФ/ и тиреоидни хормони /ТТХ и FT4/.

Анализът на съответните показатели се извършва по следните методики, реактиви и апаратура:

Показатели	Аналитичен принцип	Реактиви	Апарат
<i>Ензими</i>			
АСАТ	Оптимизиран кинетичен дву-стъпален UV-тест /37°C/ с малат-дехидрогеназа в трис –буфер	Roche	Cobas Integra
АЛАТ	Оптимизиран кинетичен дву-стъпален UV-тест /37°C/ с ЛДХ в трис-буфер	Roche	Cobas Integra
Гама ГТ	Кинетична колориметрия на аминок-нитро-бензоат при 37°C с глицил-глицинов буфер	Roche	Cobas Integra
<i>Субстрати и метаболити</i>			
Глюкоза	1. Хексокиназен метод 2. С измерване скоростта на кислородна консумация	Roche Тест набор на Балабанов ДН ЕООД	Cobas Integra Глюкоанализатор Beckman
Креатинин	Колориметрия на креатинин-пикратния комплекс в алкална среда, без депротеинизиране, с кинетично отчитане	Roche	Cobas Integra
Пикочна киселина	Ензимно определяне с уриказа, пероксидаза и колориметрия	Roche	Cobas Integra
Общ холестерол	Ензимно определяне и колори-метрия	Roche	Cobas Integra
Холестерол в HDL	Директен метод	Roche	Cobas Integra
Триглицериди	Ензимна хидролиза с липаза и колориметрия	Roche	Cobas Integra
Микроалбумин	Количествена имунотурбидиметрия	Roche	Cobas Integra

ХЕМАТОЛОГИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Хемоглобин	Автоматична колориметрия	Sysmex реактив на фирма Diagon	1.Sysmex-KX 21 N 2.ABX Micros
Хематокрит	Изчислен		1.Sysmex-KX 21 N ABX Micros
Еритроцити	Автоматично изброяване	Sysmex реактив на фирма Diagon	1.Sysmex-KX 21 N 2.ABX Micros
Левкоцити	1. Автоматично изброяване	Sysmex Реактиви на Diagon	1.Sysmex-KX 21 N 2. ABX Micros
СУЕ	Микрометод на Панченков	5% натриев цитрат	Пипета Панченко

Инсулин – по метода на Elisa.

Въз основа на получените резултати за кръвна глюкоза и инсулиновата секреция по време на ОГТТ се изчислиха следните показатели, характеризиращи инсулиновата чувствителност/резистентност:

- HOMA-IR = кр. гл. на гладно /mmol/l./ x инсулин на гладно (mIU/l)/22.5

- % В-клетъчна функция

= 20 x плазмен инсулин (mU/l) / (плазмена глюкоза mmol/l) – 3.5

- HOMA 2 или осъвременен HOMA модел /Wallace 2004, Cutfield 2003/

- HOMA_{oD} = HOMA * Δ I(30)/ΔG(30)

- QUICKI – Quantitative Insulin Sensitivity Index

$$QUICKI = 1/(\log \{ \text{инсулин mU/l} \} + \log \{ \text{кр. гл. mg/dl} \})$$

- Whole-Body Insulin Sensitivity Index – WBISI/

$$WBISI = (10\ 000 / \sqrt{[\text{кр. гл. } 0' \text{ (mg/dl)} \times \text{инсулин } 0' \text{ (}\mu\text{U/ml)}] \times [\text{средна глюкоза (mg/dl)} \times \{ \text{среден инсулин (}\mu\text{U/ml)} \text{ по време на ОГТТ}]}$$

$$\text{- Disposition index: } D(I30)/D(G30) = \frac{\Delta I(30)}{\Delta G(30)} = \frac{I(30') - I(0')}{G(30') - G(0')}$$

- Индекс за абдоминално затлъстяване /VAI/

На базата на ИТМ, размера на талията, нивото на триглицеридите и HDL-холестерола се изчисли **индекса за абдоминално затлъстяване /VAI/** по следните формули, специфични за двата пола:

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

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

Статистическата обработка се направи с програмата SPSS 13.0. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака за обобщаващи показатели – относителен дял, средна аритметична, медиана, мода, различни персентили.

Проведен е анализ за оценка наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка и разлика между средни аритметични.

За проверката на статистически хипотези за разлика между средни аритметични величини са използвани параметрични анализи (ANOVA и Paired Sample T-Test). Използвани са също така показатели за оценка на статистическата значимост на конкретни поднива на анализирани променливи (LSD и Tamhane's T2), като тяхното приложение е обвързано с наблюдаване значима или не е разликата на вариациите по тестваните променливи.

Изводите от параметричния тест са допълнително потвърждавани с непараметричните им аналози (Kruskal-Wallis и Wilcoxon Signed Ranks test), там където броят на изследваните пациенти е сравнително малък или не са изпълнени изискванията за приложение на параметричните тестове.

Оценката на статистически значими ефекти за променливи, измервани на слаби скали, се извърши с помощта на хи-квадрат метода. Изчислявани са „точни“ емпирични показатели на Фишер (Fisher exact test) за вземане на решение за тествания ефект.

Извършени са корелационни анализи (обикновени корелационни коефициенти на Пиърсън и Спиърман; частни корелационни коефициенти), както и многомерни линейни регресионни анализи за оценка на връзката между изградени показатели за затлъстяването.

Логистични регресионни модели са използвани, за да се анализира влиянието на дефинираните фактори влизаци в метаболитния синдром. За оценените статистически значими фактори на следващо ниво са изградени ROC криви.

Като гранична стойност за наличие на статистическа значимост се приема $p < 0.05$ (т.е. равнище на значимост от 95%, риск за грешка от първи род 5%), освен ако не е изрично отбелязана друга стойност.

5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

5.1. Анализ на данните от Националното проучване на хранителния статус на ученици на възраст от 6 -18 г. в България: 2010-2011г.

5.1.1. Разпределение на извадката по възраст и пол

На табл. 3 е дадено разпределението по възраст и пол на включените в представителната извадка от 4227 ученици в страната, взели участие в националното проучване през 2010 – 2011 г. Данните показват нормално разпределение както между отделните възрастови групи, така и между двата пола, поради което продължихме със статистическия анализ на получените данни.

Табл. 3. Разпределение на извадката по възраст и пол

Възрастова група (години)	Момчета		Момичета		Общо	
	n	%	n	%	n	%
7-9	580	52,7	520	47,3	1100	100
10-13	728	51,9	676	48,1	1404	100
14-18	824	47,8	899	52,2	1723	100
Общо	2132	50,4	2095	49,6	4227	100

5.1.2. Разпределение на извадката по възраст, пол и местоживееене

На табл. 4 са представени данните за извадката за двата пола според възрастовите интервали и местоживееенето:

Табл. 4. Разпределение на изследваните деца в представителната извадка според пол, възраст и местоживееене

Възрастова група в години	Момчета	Момчета	Момичета	Момичета
	Брой/% град	Брой/% село	Брой/% град	Брой/% село
7-9	462/84.6	84/15.4	408/85.5	69/14.5
10-13	581/84	111/16	536/84	102/16
14-18	588/91.9	52/8.1	642/95.4	31/4.6
Общо	1631/86.8	247/13.2	1586/88.7	202/11.3

5.1.3. Анализ на честотата на нисък, нормален и наднормен ИТМ за възрастта, пола и местоживеене

За да анализираме различията в честотата на наднорменото тегло и затлъстяването според местоживеенето в град или село, анализът обхваща само участниците в изследването, които живеят и учат в град, респективно – в село. Поради това общият брой в табл. 4 е по-малък: общо 3666 ученици, от които 3217 живеят и учат в град и 449 – в село.

На табл. 5 са представени данните за честотата на поднормен, нормален, наднормен ИТМ и затлъстяване според възрастта, пола и местоживеенето. Въпреки наличната тенденция затлъстяването /Зт/ и наднорменото тегло /НТ/ да са по-изявени сред градските деца, статистически значими различия се установиха само за честотата на Нт при двата пола, с изключение на момчетата от 7 – 9 г. и момичетата от 14-18 г.

Табл. 5. Честота на поднормен, нормален и наднормен ИТМ представена по пол, възрастови групи и местоживеене /изчисленията са по Cole 2000/.

Възр. Група/пол	< -2 sds град %	<-2 sds село%	-2 - +2sds% град	-2 - +2sds% село	НТ% Град	НТ% село	ЗТ% град	ЗТ% село
7-9 ♂	5.9	13.8	61.7	66.7	20.8	15.5	11.7	4.8
7-9 ♀	6.7	10.3	61.3	73.9	18.9*	7.2	13.7	8.7
10-13 ♂	4.8	4.5	64.0	79.3	20.5*	12.6	10.7	3.6
10-13 ♀	6.1	10.8	69.4	75.5	17.5*	8.8	6.9	4.9
14-18 ♂	3.7	3.8	69.4	80.8	18.5*	9.6	8.3	5.8
14-18 ♀	10.5	9.7	70.9	80.6	14.0	6.5	4.7	3.2

*- <0.05 между град и село

Липсват съвременни проучвания, сравняващи възрастовата група 6 – 18 г. според местоживеенето. Проведеното преди 25 години изследване на Хр. Михов и сътр. сравняващо честотата на затлъстяването сред живеещите в равнинната част на Пловдивски окръг с тази в планинската част на Смолянски окръг установява 12.2% затлъстяване сред децата в Пловдив, спрямо 7.8% за населяващите Смолянския район /24/. Подобни са данните на Станимирова и сътр., които също намират по-нисък % наднормено тегло и затлъстяване сред 12-годишните деца, живеещи в селските райони – 9.2%, спрямо живеещите в град Плевен – 15.9% /34/.

Тези данни са в известно противоречие с изследванията на С.Петрова и сътр. /2004 г./ за най-малката възрастова група от 1 – 4 г. възраст, при която е установена значимо по-висока честота на НТ и Зт при децата, живеещи в селата /табл.1/ /29/.

В настоящото проучване тази възрастова група не е обхваната, поради което не можем да твърдим дали разликата се е запазила.

5.1.4. Анализ на честотата на нисък, нормален и наднормен ИТМ според възрастта и пола. Сравняване на българските данни с тези за Европа, САЩ и други страни на света.

5.1.4.1. Анализ на честотата на нисък ИТМ за възрастта /thinness/.

По настоящем се използват три различни термина за характеризиране състоянието на недохранване. 1. Поднормено тегло /underweight/ – определя се като ниско тегло за възрастта; 2. Недохранване /malnutrition, wasting/ – ниско тегло за ръста; 3. Слабост /thinness/ – **нисък ИТМ за възрастта**. За да се премахнат различните стандарти за оценка на състоянието на недохранване, Cole и сътр. /2007/ въз основа на данни за 192 727 деца и млади хора от раждането до 25 г. възраст, живеещи в Бразилия, Великобритания, Хонг-Конг, Кралство Нидерландия, Сингапур и САЩ, изработиха гранични стойности на ИТМ за Thinness, приети за стандарти на СЗО, които са използвани в настоящата работа /86/. Определените гранични стойности за ИТМ, които при проследяване до 18-годишна възраст ще пресекат съответно перцентилната крива за ИТМ, съответстваща на 16 кг/м², 17 кг/м² и 18.5 кг/м². Като 1-ва степен се определя ВМИ, проектиран за 18 г. под 16 кг/м².; 2-ра степен – 16.1 – 16.99 кг/м² и 3-та степен – 17 кг/м² - 18.49 кг/м² /86/. За нормален ИТМ се считат стойностите, проектирани на 18 г. в интервала между 18.5 и 24.99 кг/м².; за свръхтегло /наднормено тегло/ – ИТМ проектиран на 18 г. между 25 кг/м² до 29.99 кг/м² и затлъстяване – над 30 кг/м² /88/. На табл. 6 са представени резултатите от нашето проучване за относителния дял на всяка една от категориите според ИТМ, сравнени със стандартите по Cole и сътр. 2000 за наднормено тегло и затлъстяване и 2007 за слабост /thinness/. Честотата на слабостта е критерий за степента на недохранване в слабо развитите страни, където варира от 20 – 60%. В развитите страни слабостта се среща много по-рядко, варира според възрастта и пола и служи по-скоро за оценка на промени в хранителното поведение, отколкото за реално недохранване. Нашето проучване показва средна честота на слабост при 7 – 9 г. възраст за двата пола от 6.8%, като преобладава най-леката 3-та степен /табл.6/. По-силно е изразена 3-та степен при момчетата /5.7% спрямо 4.8% за момичетата/. Тази честота е сходна с тази за френски деца на същата възраст, изследвани през 2002 г. – 6% /250/, но е по-висока от установената за Англия през 2011/2012 учебна година. Въпреки, че данните са само за възрастта от 5 г., /за която поначало тази категория е

средно 0.9% /1.1% при момчета и 0.7% при момичетата /225/. Данни за Испания сравняващи честотата на затлъстяването и слабостта между 1992 г. и 2004 г. установяват паралелно повишаване на двете крайности в телесната маса – както наднорменото тегло, което от 24.4% става 30.9% през 2004г., така и слабостта, която от 1.9% се повишава до 9% при момчетата и от 3.7% става 9.5% при момичетата /206/. Публикуваните съвсем скоро резултати за най-голямата база-данни от 8 европейски страни / IDEFICS/ показват по-висока средна честота на слабост за възрастта 2 – 9.9 г.: при момчетата – 11.8% и за момичетата – 11.5% на слабост. Независимо, че е използван малко по-различен стандарт за оценка /IOTF/ от нас, измерванията са проведени през 2007 – 2009 г., което ги прави сравними с нашите резултати /95/. Налице са различия в този показател между отделните страни /табл.7./: например в Италия честотата на слабостта е сходна с нашата – 5.7% за момчета и 4.45 за момичета. Испанските деца на тази възраст показват честота на слабост от 8% за момчетата и 8.4% за момичетата. Прави силно впечатление Унгария, която е единствен участник от бившите социалистически страни, с най-високата си честота на слабост – над 16% при давата пола. Белгия показва също голяма честота на слабост – 15.1% за момчета и 13.1% за момичетата. Децата от Кипър, Естония, Швеция и Германия показват средна честота на слабост между 10 и 12% W Ahrens /38/. Тези данни показват, че при голяма част от европейските страни проблемът «слабост» нараства за възрастта под 10 години и се доближава до честотата на слабост за по-късната възраст от 14 – 18 г., когато се отбелязва връх. Тава показва акцелерация на този също важен проблем, касаещ живота и здравето на нашите деца.

Таблица 6. Относителен дял (%) на изследваните деца на възраст от 7 до 18 години, разпределени по пол, възраст и индекс на телесна маса-за-възраст според стандарт по Cole и сътр.(2000 - за наднормено тегло и затлъстяване и 2007 – за слабост).

Възраст (години)	Брой (n)	Слабост/ thinness / (%)			Нормално тегло (%)	Наднормено тегло (%)	Затлъстяване (%)	Общо (НТ + Затл.%)
		1 степен	2 степен	3 степен				
Момчета /М/								
7	187	0,5	0,0	4,3	69,5	15,5	10,2	25,7
8	193	0,0	0,5	6,7	57,5	21,8	13,5	35,3
9	200	0,0	1,5	6,0	61,0	21,0	10,5	31,5
7-9	580	0,2	0,7	5,7	62,6	19,5	11,4	30,9
Момичета (Ж)								
7	190	1,6	2,1	3,2	64,2	15,8	13,2	29,0
8	182	0,0	1,1	6,6	68,7	13,7	9,9	27,6
9	147	0,7	0,7	4,8	56,5	23,1	14,3	37,4
7-9	519	0,8	1,3	4,8	63,6	17,1	12,3	29,4
ОбщоМ+Ж (7-9 г.)	1099	0,5	1,0	5,3	63,1	18,4	11,8	30,2

Момчета								
10	186	0,5	1,1	5,4	66,1	17,7	9,1	26,8
11	181	0,0	0,6	5,0	60,8	22,7	11,0	33,7
12	171	0,0	0,0	2,9	65,5	20,5	11,1	31,6
13	188	0,0	0,0	3,7	70,7	18,1	7,4	25,4
10-13	726	0,1	0,4	4,3	65,8	19,7	9,6	29,3
Момичета								
10	173	0,0	0,0	8,7	68,8	16,8	5,8	22,6
11	183	0,0	1,6	4,9	68,3	17,5	7,7	25,2
12	174	1,7	0,0	5,7	68,4	19,5	4,6	24,1
13	145	0,7	0,7	4,1	73,1	12,4	9,0	21,4
10-13	675	0,6	0,6	5,9	69,5	16,7	6,7	23,4
Общо М+Ж (10-13 г.)	1401	0,4	0,5	5,1	67,6	18,3	8,2	26,5
Момчета								
14	173	0,0	0,0	4,6	68,8	17,3	9,2	26,5
15	187	0,0	0,5	1,6	75,4	15,5	7,0	22,5
16	188	0,0	0,0	3,2	63,8	22,9	10,1	34,0
17	135	1,5	2,2	2,2	72,6	14,8	6,7	21,5
18	137	0	0	0	0	19,7	5,8	25,5
14-18	820					18,2	7,9	26,1
Момичета								
14	146	0,0	1,4	6,2	69,2	18,5	4,8	23,3
15	185	0,5	0,0	5,9	74,6	12,4	6,5	18,9
16	212	0,9	0,9	10,4	71,7	10,8	5,2	16,0
17	181	0,6	2,2	11,6	69,1	12,7	3,9	16,6
18	175	0	0	0	0	9,7	4,6	14,3
14-18	899					12,6	5,0	17,6
Общо М+Ж	1719					15,2	6,4	21,6

Публикуваните данни за възрастта 10 – 13 г. показват, че общата слабост от всички степени се среща средно в около 6% при двата пола. По-ниска честота на слабост е установена в изследване на деца от Сицилия – 2.3% /1.6% при момчета и 3.0% при момичета на възраст 11-13 г. /235/, както и за Англия за възрастта 11-12 г.: средната честота на слабостта за Англия е 1.3% /1.1% за момчетата и 1.5% за момичетата /225/.

Най-големи междуполови различия в честотата на категорията слабост има във възрастта 14 – 18 г., при която за женския пол се наблюдава рязко нарастване, достигащо 14.4% при 17-годишните момичета, спрямо 5.7% при момчетата. Тази голяма полова разлика би могла да се обясни с много по-често наблюдаваното хранително разстройство /анорексично поведение/ при момичетата в пубертетна възраст, израз на дълбоко неудовлетворение, водещо до отклонение в собствената им представата за нормална телесна маса. Въпреки че тези психологични отклонения при подрастващите момичета имат в основата си индивидуални и фамилни особености във възпитанието и семейния психоклимат, до известна степен отразяват стремежа за

достигане на широко рекламирания в средствата за масово осведомяване „еталон” за красота, идентифициращ се с по-ниска от здравословната телесна маса. Във връзка с тази тенденция се предприеха действия от страна на правителството на САЩ със забрана за реклама на подобни нездравословни послания. Данните от попълнената анкета, информираща за отклонения в хранителното поведение при изследваните в нашето проучване ученици от 14 – 18 год. потвърждават до известна степен наличието на този проблем у нас /вижте в главата 5.1.7.3. анализираща тази анкета/. При сравняване с предходните изследвания за България се вижда, че такава тенденция съществува от 1998 г., когато е установен връх на слабост/поднормено тегло/ при момчетата между 10 и 13 г. – 10.1%, спрямо 8.5% при момчетата на същата възраст. Тази висока честота на слабост обаче е може би и резултат от истинско недोхранване при част от нашето население през кризисните години на прехода. В полза на това становище говорят данните за 2004 и 2008 г., когато се установява много по-ниска честота на слабост – съответно 6% за възрастта 4 – 18 г. За 2004 г. е изследвана честотата на слабостта само за възрастта 7 – 8 години, когато по начало това отклонение е по-рядко – 2 - 4% за момчета и 1.6% за момичета. Особено застрашени от слабост у нас са момчетата във възрастта 14 – 18 години, когато се наблюдава пик от 10.4% при 16-годишните и 11.6% при 17-годишните момичета. При част от тези момичета niskият ИТМ е израз на психологични отклонения, типични за тази възраст и пол в световен мащаб, а не на недохранване в тесния смисъл на думата. Подобен е коментара на S Smith и сътр. при проследяване на честотата на поднормения ИТМ в Шотландия /267/. Необходими са мерки и за тази категория деца, тъй като късната диагноза и лечение влошава прогнозата на живота.

В заключение на обсъждането за слабост/поднормена телесна маса можем да резюмираме следното:

1. Честотата на поднормения ИТМ за възрастта за страната е в рамките на около 6%, което е значително повече от публикуваните данни за Англия през 2011/2012 г.. Сходна е честотата на слабост у нас със страни като Италия и Испания, но е по-ниска от тази в други европейски страни като Белгия, Германия, Швеция.

2. Особено застрашени у нас са момчетата във възрастта 14 – 18 години, когато се наблюдава пик от 10.4% при 16-годишните и 11.6% при 17-годишните момичета, каквато честота има сред децата на възраст под 10 г. в други европейски страни.

3. Ниската телесна маса при тази възрастова група момичетата е израз на психологични отклонения, типични за тази възраст и пол в световен мащаб, а не на недохранване в тесния смисъл на думата.

4. Установената акцелерация на този проблем налага сериозни мерки за своевременна диагноза на децата с нисък за възрастта и пола ИТМ, тъй като късната диагноза и лечение влошават прогнозата на живота.

5.1.4.2. Анализ на честотата на наднормено тегло и затлъстяване според възрастта и пола.

Средната честота на затлъстяване и наднормено тегло сред българските деца от 7 – 18 г. възраст по данните от 2010/2011 г., сравнени с референтните стойности за ИТМ по Cole /2000/ е 26.1% /8.8% - затлъстяване и 17.3% - наднормено тегло/. Честотата на затлъстяването е значително по-ниска от тази за американските деца за 2009/2010 г., където тя е почти двойно по-висока - 16.9% /227/.

В наличните данни за нормална телесна маса /ИТМ/ най-нисък процент имат момчетата на 8 г. и момичетата на 9 години /под 60%/. Това са групите деца с най-висока честота на наднормено тегло и затлъстяване. В таблица 6. обаче се вижда, че и децата на 7-годишна възраст също имат висока честота на двете състояния. Това ни дава право на заключение, че тенденцията за увеличаване честотата на НТ и Зт, с пик на 8-та година за момчета и 9-та година за момичетата, е започнала поне 3 – 4 години преди това – т.е. когато децата са били в ранната си детска възраст. Вероятно и в България тази тенденция е започнала преди 40 години – от когато се счита началото на пандемията от затлъстяване. Основание за това заключение е установеното от Станимирова и сътр. значително увеличаване честотата на затлъстяването още след 1-та година от живота, с пик на това увеличаване на 3-годишна възраст при сравнителното им проучване през 1973 и 1988 г. /Н. Станимирова /25/. Това повишаване в честотата на затлъстяването и наднорменото тегло в тази най-ранна възраст продължава до днес с известно задържане през периода 1998 – 2004 г., както сочат изследвания на С. Петрова и сътр./29/. Последното изследване обаче през 2010/2011 г. показва, че тенденцията за увеличаване на затлъстяването отново набира скорост през последвалите 6 - 7 години, за да достигне своя пик /30/.

Подобни са данните за 9-годишните момичета в това проучване. Всъщност това е полът и възрастта, които бележат връх в честотата на НТ и Зт в цялото ни проучване. Общата честота е 37.4% /23.1 % НТ и 14.3% Зт/. За момичетата, това е краят на

предпубертетния стадий, в който се наблюдава релативно намаляване на скоростта на растежа на височина при продължаващо наддаването на тегло, като „подготовка” за пубертетния скок в ръста през следващите 2 – 3 години. Това дава отражение върху стойността на ИТМ, чийто знаменател /ръста/ релативно изостава в нарастването си спрямо теглото. Но така или иначе, тенденцията за повишаване на ИТМ, характеризиращ НТ и Зт при 9-годишните момичета, е да се увеличи повече от два пъти между 1973г. /34/ и 2011 г.: от 15.5% общо НТ + Зт през 1973 г. – става 37.4% през 2011г., което е повече от двукратно увеличаване. Установената от нас честота е значително по-висока от средната стойност за НТ и Зт на 8-те европейски страни в споменатото по-горе проучване /11.85 и 13.8% за НТ и 6.8% и 7.3% за Зт съответно при момчета и момичета от 2 – 9.9 год./ Установени са значителни различия между отделните страни, като най-висока е честота на НТ и Зт при децата в Италия /над 42.4%/, Кипър 23.4% и Испания -21.2%. В повечето участващи страни обаче тази честота е доста по-ниска от нашата: табл. 7. /38/.

Табл. 7. Честота в % на слабост, нормално, наднормено тегло и затлъстяване в IDEFICS кохортата за възрастта 2 – 10 г.

Страна	Италия	Естония	Кипър	Белгия	Швеция	Германия	Унгария	Испания	Общо /брой/%
Момчета									
Слабост	5.7	11.9	11	15.1	12.9	10.8	16.9	8	11.8
Нормално тегло	53.5	74.3	66.7	76.7	77	74.8	66.5	73.4	69.6
НТ	20.8	10.2	14.2	6.4	7.7	10.6	10.2	13.1	11.8
Зт	19.9	3.6	8.1	1.8	2.4	3.8	6.4	5.6	6.8
Общо брой	1255	1009	1489	1192	935	1109	1553	789	9331
Момичета									
Слабост	4.4	13.5	12.4	13.1	11.5	9.3	16.6	8.4	11.5
Нормално тегло	51.5	71.6	63	76.1	76.5	72.2	65.3	67.7	67.4
НТ	24.3	10.8	15.9	7.9	9.9	12.9	11.9	17.1	13.8
Зт	19.8	4.2	8.7	2.8	2.1	5.6	6.3	6.8	7.3
Общо брой	1169	1058	1453	1160	889	1089	1606	750	9170

Тези тревожни цифри налагат спешни мерки за овладяване на рано настъпващото детско затлъстяване у нас.

Интерес представляват публикуваните актуални данни за САЩ от лонгитудинално наблюдение на представителна извадка от 7738 деца, проследени 7-кратно за периода между 1998 г., когато са постъпвали в детска градина на средна възраст 5.6 г. и 2007 г., когато са вече в 8 клас /на 14.1 г. възраст /100/. През 1998 г. честотата на затлъстяването при децата на възраст 5.6 г. е била 12.4% , а наднорменото

тегло – 19.4%. Най-голямо увеличение в честотата е настъпило между 1 и 3 клас /между 6 и 9 годишна възраст/, когато затлъстяването е оценено на 18.6%, а до 14 – годишна възраст – то става 20.8% . Установени са рисковите фактори за затлъстяване в тази извадка: това са расовата принадлежност /извън бялата раса от не-испанско потекло/, niskият социален статус на семействата, ИТМ над 50Р на 5.6 г. възраст и тегло при раждане над 4.000 г. Особено впечатляващи са данните за тегло при раждане над 4 кг. То предопределя по-висока честота на затлъстяване още на 5.6 г. възраст – 22.5%, което води до по-нататъшно увеличаване на честотата на затлъстяване – на 9г. – 26.3%, на 11 г. – 30% и на 14 г. – 31.2%. Установено е също, че най-висока е годишната заболяемост от затлъстяване през първите години от наблюдението. Друг важен предсказващ фактор е ИТМ на 5.6 г.. 31.8% от децата на 5.6 г., които са били с наднормено тегло са достигнали 14 г. възраст със затлъстяване. За сравнение с децата, които на 5.6 г. са имали нормална телесна маса ИТМ /под 50 Р/ - само 7.9% са повишили телесната си маса до степен на затлъстяване за периода до 14-годишна възраст. Тези данни потвърждават нашето становище за значението на рано настъпилото затлъстяване – преди 5-годишна възраст, като рисков фактор за неговото задържане в следващите години. Следователно, за да се овладее тази крайно неблагоприятна тенденция на рано настъпило наднормено тегло, таргета за нашите усилия трябва да бъде най-ранната детска възраст – между 3 и 6 години.

Най-ранната детска възраст е вероятно много чувствителна към неблагоприятните външни фактори, сред които е прехранването, склонна е към епигенетични промени, които не само задържат, но и водят до прогресиране на последвалите метаболитни промени. Ето защо критично важно е целенасочените усилия да започват възможно най-рано. Ангажиментът за поддържане на нормална телесна маса трябва да се поема от личните лекари - педиатри, които наблюдават редовно растежа на децата, призвани са да уведомяват своевременно родителите за рисковете от наднорменото тегло и съответно ги насочват към рационален подход при отглеждането и храненето на децата. Във връзка със споменатите по-горе данни за повишен риск от затлъстяване при родените с високо тегло е необходимо личните педиатри да подхождат по- диференцирано, т.е. по-настоятелно към тази рискова категория малки деца, като се стремят да ги предпазват от напълняване още от първите месеци и години на живота.

След 10-годишна възраст както наднорменото тегло, така и затлъстяването се различават между двата пола, с превес на момчетата, който се задържа до края на

изследвания период. Честотата на наднорменото тегло в периода 10 – 13 г. при момчетата е 19.7%, а при момичетата – 16.7%. Налице е полова разлика и при затлъстяването - при момчетата е 9.6%, а при момичетата – 6.7%. В тази възрастова група всяко 3-момче е с наднормено тегло или затлъстяване, а при момичетата – всяко четвърто момиче. При проведените по-рано български проучвания от Цв. Дамянова за София и Е. Караханян за Хасковски окръг /1983/ не е установена полова разлика в честотата на затлъстяването /4,14/.

При сравнение с наличните актуални данни от Англия за възрастта 11 г. трябва да отбележим, че българските деца на тази възраст имат значително по-висок процент на наднормено тегло - 22.7 % и 17.5% /респективно за момчета и момичета/, докато за Англия – честотата му е 14.4% за двата пола. Затлъстяването обаче е значително по-рядко при нас - 11% и 7.7% /респективно за момчета и момичета, спрямо английските 11-годишни деца - 20.4% и 17.4% съответно за двата пола. При английското проучване са налице много големи различия във връзка със социалния статус на семействата. Докато затлъстяването е 13.0% при 11-годишните деца на състоятелни семейства, то при семействата с най-нисък социален статус затлъстяването е 24.2%. Няма разлика в честотата на наднорменото тегло. Ние нямаме данни за социалния статус на изследваните семейства, но честотата на затлъстяването на 11-годишните деца в България е по-ниска дори от тази при децата от най-състоятелните семейства в Англия /225/.

При сравнение с данните от 2003 – 2004 г. за бялата раса от не-испански произход в САЩ с риск от /или с наднормено тегло/ са над 35% от децата между 6 и 19 г., а със затлъстяване – малко под 20% от момчетата и около 16% от момичетата /229/. Тази честота надвишава значително честотата на наднорменото тегло и затлъстяването при българските деца. Ако проследим в годините затлъстяването при децата в САЩ, данните са следните: 4.2% през 1963-65 г.; 15.3% през 1999-2000 г.; продължава да нараства през 2007 г.: 12.4% затлъстяване при 5.6 г., 18.6% при 9-годишните и 20.8% при 14 г. деца /100/. Установява се също, че най-значително е нарастването му между 5.6 и 9 години, тенденцията, която установяваме при българските момичета. Дискутира се възможността в тази критична възраст да са напълнили максимален брой от потенциалния пул предразположени към затлъстяване деца, след което – честотата намалява поради изчерпването му. Основание за това е фактът, че след 9 годишна възраст до 14 г. увеличаването на затлъстяването е само с около 2% до 20.8% /100/.

Следователно развитието на епидемията от детско затлъстяване у нас показва подобен ход и полови различия с другите страни, като САЩ и Англия. Независимо, че не сме достигнали честотата на Зт в споменатите две страни, честотата на НТ при нашите 11-годишни момчета е много по-висока, поради което общата честота на Зт и Нт се изравнява с тази на 11-год. момчета в Англия. /34.8%/. Момчетата на 11 г. у нас са все още с по-ниска обща честота – 25.2%, спрямо 31.8% за английските момчета на 11 г. Въпреки, че у нас няма данни за 2005 – 2006 г., показана във възходящ ред честотата на НТ + Зт за 11-годишни деца от Европа илюстрира по-високата честота при момчетата/ с изключение на Нидерландия/. Както вече коментирахме по-горе, за изминалия период от 6 години честотата на този показател се е увеличил драстично за децата от Великобритания /2011/2012 учебна година/, като достига 34.8% при момчетата и 31.8% при момичетата.

Фиг. 3. Честота на Нт и Зт на 11 год. възр. за България и Англия и за 6 –19 г. за САЩ.

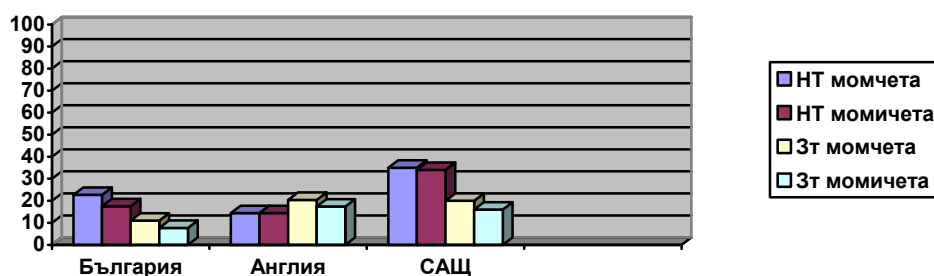


Табл. 8. Обща честота на наднормено тегло и затлъстяване при 11-годишни деца - данни на СЗО за Европа за 2005 – 2006 г. /223/

Страна	Момчета %	Момичета %
Кралство Нидерландия	10	15
Швейцария	12	10
Белгия	15	15
Швеция	18	16
Дания	18	22
Норвегия	20	14
Латвия	20	12
Франция	20	22
Украйна	20	18
Великобритания	26	20
Словакия	25	15
Германия	25	20
Естония	25	18
Турция	28	13
Люксембург	28	22
Литва	28	12
Австрия	28	18
Русия	30	20

Честотата на НТ и Зт сред възрастовата група 14 – 18 г. се характеризира с нарастваща разлика между двата пола. Докато при момчетата двата показателя се намаляват незначително /от 19.7 и 9.6% на 18.2% и 7.9%/, при момичетата има значително намаляване: от 16.7% и 6.7% на 12.6% и 5% /съответно за НТ и Зт за периода 10-13г. и 14 – 18 г./. Това намаляване обаче е свързано с най-високата честота на слабост/поднормено тегло в тази възрастова група при момичетата: 10.4% за 16-годишните и 11.6% за 17-годишните момичета. Така че това „нормализиране” в честотата на наднорменото тегло и затлъстяването всъщност отразява преминаването на тази възрастова група момичета към другата крайност на нездравословна телесна маса – поднормената.

При момчетата на 16 години се установява една от най-високите общи честоти на Зт + НТ: 34%. Тя е всъщност продължение на тенденцията, установена още от 8-годишните момчета - 35.3%, задържаща се и на 11-годишна възраст - 33.7%. Отново се потвърждава факта, че определяща е ранната възраст за възникване и продължаване на НТ и Зт особено при момчетата. При момичетата след „върха” на 9 години следва постепенно спадане на честотата на НТ и особено на Зт, но както вече споменахме, това е свързано с другата крайност на нездравословната телесна маса, поднормената.

5.1.4.3. Сравняване на честотата на затлъстяване и наднормено тегло при българските деца при използване на два различни стандарта: по Cole /2000/ и на СЗО /2007/.

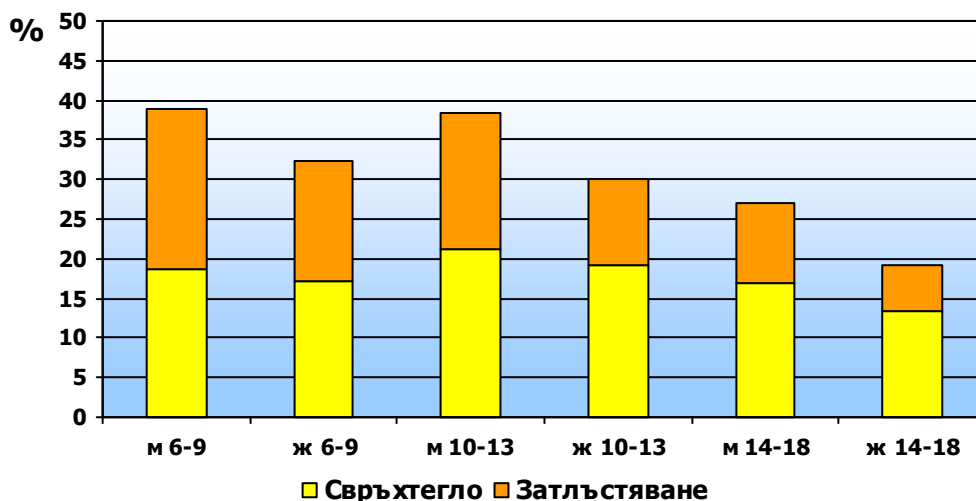
Световната наука препоръчва използването на два стандарта - на СЗО за ИТМ /2007/ и по Cole /2000/, за да има сравняемост между отделните проучвания и страни. При използване на двата стандарта обаче се установяват значителни различия в честотата за една и съща извадка, както за наднорменото тегло, така и на затлъстяването, особено в някои възрастови групи /248/. Тъй като повечето публикувани проучвания се базират на по-старите референтни стойности по Cole и сътр., ние също ги използвахме в настоящата работа. Досега коментираните резултати са именно въз основа на тези референтни стойности /94/.

За да преценим различията при използване на стандартите за СЗО направихме анализ на нашите данни и по тези стандарти. На фигури 4. и 5. са представени графично нашите данни при използване на двата различни стандарта. Очевидно е, че

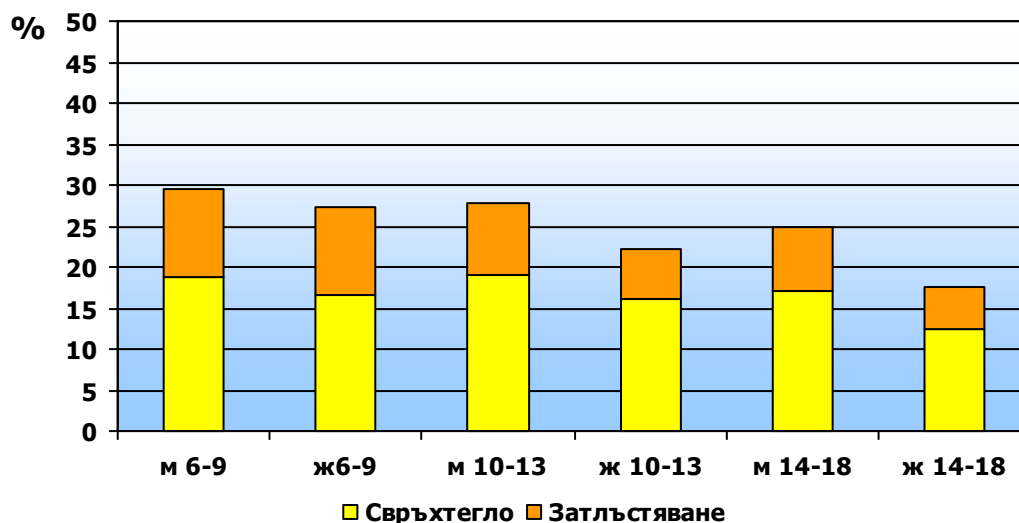
при използване на стандартите на СЗО /фиг.4./ средната честотата на затлъстяването при изследваните от нас ученици е значително по-висока - 12.7% , спрямо изчислената по стандартите на Cole – 8.5% /фиг.5./. Най-висока е честотата при момчетата на възраст 7 – 9 г. достигаща 11.4% по Cole, но значително по-висока при оценка по стандартите на СЗО – 20.4%, както и за възрастта 10 – 13 г. – 9.6% по Cole спрямо 17.1% - по СЗО. След 13-годишна възраст различията в честотата на ЗТ и Нт при използване на двата критерия не са така драстични / Petrova, S /240/. При сравняване със стандартите на СЗО се установява подобно близко да нашите резултати повишаване в честотата на НТ и Зт в ранната училищна възраст /6.0 до 9.0 год./ и сред децата от кохортата IDEFICS, обхващаща 8 европейски страни. Наблюдава се стръмно повишаване от около 25% на 6. год. до близо 35% при при двата пола на 9-годишна възраст /38/. При сравняване на същата кохорта деца със стандартите по Cole и Lobstein /95/, резултатите за 8-те европейски страни са също сходни с нашите за посочения възрастов период – между 22 и 28% /38/.

Този въпрос поставя на преден план необходимостта от задължително упоменаване на критериите при интерпретацията на резултати от проучвания върху детското затлъстяване от една страна. От друга страна се поставя въпроса кои са най-добрите стандарти за реална оценка на развитието на епидемията както в света, така и във всяка отделна страна. Това може да стане само ако се използват едни и същи стандарти, поради което ние анализирахме нашите данни по двата стандарта. Независимо от посочените различия и по двата метода за оценка установяваме нарастваща честота на наднорменото тегло и затлъстяването през последните десетилетия.

Фиг. 4. Честота на наднормено тегло и затлъстяване при ученици в България на възраст 7 – 18 г. оценени чрез стандартите за ИТМ на СЗО /WHO Growth Reference (2007), диференцирани по пол и възрастови групи.

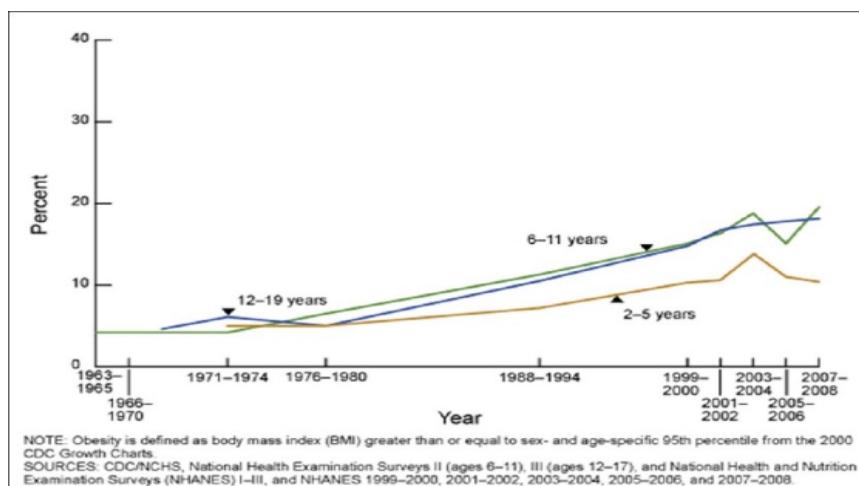


Фиг. 5. Честота на наднормено тегло и затлъстяване при български ученици на възраст 6 – 18 г. оценени чрез референтните стойности за ИТМ по Cole и сътр. (2000), според възрастта и пола.

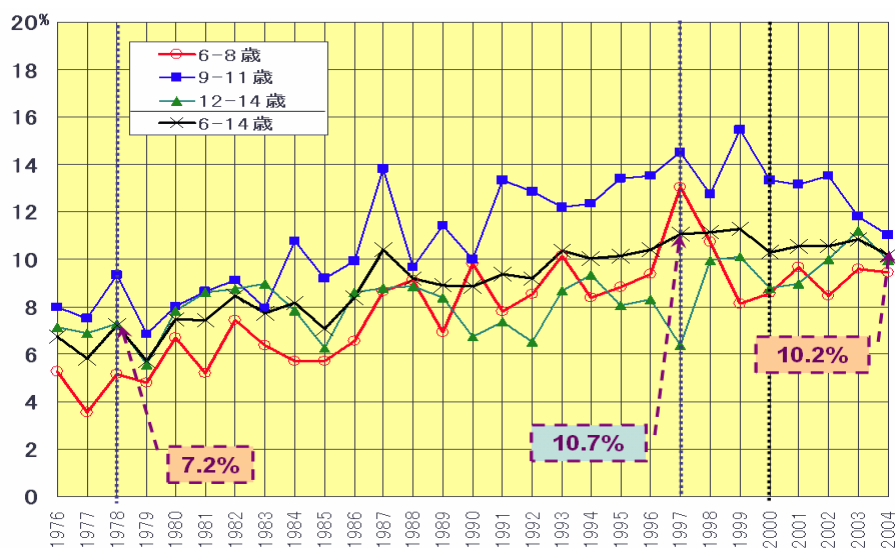


Както се вижда на следващите две фигури за две от най-високо развитите страни в света – САЩ и Япония, от 80-те години на миналия век честотата на затлъстяването нараства непрекъснато, обхващайки все по-малката възраст. И в двете представени страни се вижда, че най-малката възраст се засяга все повече с преминаване на десетилетията. Същата тенденция, макар и не с такава честота, както в САЩ следваме и ние. Това ни дава основание отново да подчертаем необходимостта от целенасочени мерки за възпиране тенденцията към затлъстяване от ранна възраст – предучилищна и ранна училищна възраст.

Фиг. 6. Графично представяне на повишаващата се честота на затлъстяването след деца и подрастващи от 1963г. до 2008 г.Източник: CDC/NCHS, National Health Examination Surveys 11 (ages 6-11), 111 (ages 12-17), and National Health and Nutrition Examination Surveys



Фиг. 7. Промени в честотата на затлъстяването, определено като +20% над „стандартното тегло” при ученици в Япония. Източник: NHNS-J 1976-2004 /208/.



Оскъдни са сравняемите с нашите проучвания публикувани данни за страните от Източна Европа, с които имаме сходен път на развитие през последните 25 години. Сравнително близко по години на провеждане и обхванати възрасти са три изследвания на честотата на Нт и Зт в Краков през 1971, 2000 и 2008 -2009 г. /табл. 9/. В сравнение с данните за полските деца за 1971 г., нашата честота общо на Нт и Зт през 1973 г. е 13.6% /22,31/, докато тази в Краков е под 8%. За сравнение с данните за 2000 г. за Краков можем да вземем нашите данни за 1998 г. /табл. 10 - част от табл. 1, поместена в обзора/. Както се вижда, нашата честота общо за НТ и Зт е около 20% при двата пола за възрастта 10-13г., докато полските деца имат по-малка честота – 15.2% за момчетата и 11.8% за момичетата. Последното проучване през 2008-2009 г. за възрастта 6 – 13 г. показва по-голямо нарастване на наднорменото тегло при полските момчета – 28% спрямо българските – 19.6%, докато при момичетата не се установява разлика. По отношение на честотата на затлъстяване обаче нашата честота за тази възрастова група е значително по-висока - около 10% за двата пола, докато при децата от Краков тя е 7.0% за момчета и 3.6% за момичета на същата възраст /54,90/.

Табл. 9. Данни от Chrzpanowska M, и Вас А. за честота на наднормено тегло и затлъстяване при деца в Краков

Страна	Година на изследване	Възраст (години)	Брой пол ♂	Брой пол ♀	Надн. тегло ♂ / ♀	Затлъст. ♂ / ♀
Краков	1971	6-18			7.5%/6.5%	включено
Краков	2000	6-18			15.2%/11.8%	в надн. тегло
Краков	2008-2009	6 – 13	748	747	28%/16.2%	7%/3.6%

Табл. 10. Данни от български проучвания за посочените възрастови интервали за двата пола /по Н. Станимирова 1998 г. и С. Петрова 2008 г./

Година	Възраст	Брой/от тях ♂	% под-нормено	% норма	% НТ	% Затл.	Общо
1998	10-13	♂ 1231	7.3	70.0	19.0	3.7	22.7
1998	10-13	♀ 1222	9.8	69.2	18.1	2.9	21.0
2008	7 - 8	♂ 1737	2.4	66.8	16.8	14	30.8
2008	7 - 8	♀ 1693	1.6	68.1	17.1	13.2	30.3

5.1.4.4. Сравняване честотата нисък, нормален и наднормен ИТМ при използване на стандартите на СЗО, Cole /2000/ и български референтни стойности за ИТМ по Станимирова и сътр. /2007 г./

Във връзка с желанието ни да използваме национални референтни стойности за оценка на затлъстяването, направихме анализ на събраните данни от национално-представената извадка ученици в проучването през 2011/2012 г. и според референтните стойности за ИТМ на български деца, създадени от колектив, ръководен от Н. Станимирова /33/. Сравняването стана въз основа на средните стойности и стандартните отклонения за ИТМ за всяка възраст и пол. Като поднормен ИТМ се определи този, по-нисъкът от $x - 2.00$ SDS, за нормален ИТМ – в границите от $- 1.99 - + 1.99$ SDS, критерий за наднормено тегло $> +2 - +2.99$ и за затлъстяване - ИТМ надвишаващ $+3$ SDS /табл. 11./.

Табл. 11. Честота /%/ на различните степени на охраненост при използване на различни критерии.

Стойности за ИТМ - SDS	% Cole /2000/	СЗО /2007/	Станимирова 2007
Нисък ИТМ $< - 2$ SDS	6.6%		0.4%
Норма $-1.99 - +1.99/$	67.7%		86.2%
Нт $>+2 - +2.99$	17.2%	17.5%	
Затлъстяване $>+3$	8.5%	12.7%	
Общо НТ $+ 3т$	25.7%	30.2%	13.4%

Както се вижда от табл. 11. налице са различия в честотата както на поднормения, така и на нормалния и наднормен ИТМ. Получената честота общо за наднормено тегло и затлъстяване според критериите по Станимирова и сътр. е значително по-ниска от тази, определена по критериите по Cole и сътр. /94/ и СЗО /304/. Би било много добре, ако сме задържали обща честота на НТ и Зт в рамките на 13.4%, но считаме, че това не отговаря на истината. Свидетели сме на все повече малки пациенти в амбулаторните кабинети на педиатри и детски ендокринолози, които постъпват за изследване и лечение. Виждаме все повече малки деца с екстремно повишени показатели за ИТМ и талия, както и на отклонения в хормоналните и биохимични показатели, характеризиращи затлъстяването и метаболитния синдром. Предполагамите причини за това различие в честотата на Нт и Зт при една и съща представителна за страната извадка при използване на българските и световните критерии биха могли да се обсъждат. Тук посочваме някои от нашите предположения: Референтната група измерени деца за изчисляване на ИТМ са основно от училища в г. Плевен, измервани през 1993 г., а не е представителна извадка за цялата страна. Още повече, че са изследвани само деца от град, без да е включен контингент от деца, живеещи в селата. Както се вижда от последното ни изследване децата, живеещи в българските села имат по-нисък процент на наднормено тегло и затлъстяване, респективно – по-ниски стойности на ИТМ. Подобни са резултатите от изследването на Н. Станимирова и И. Топузов, които също установяват по-ниска честота на наднормено тегло и затлъстяване сред децата, живеещи в селата, особено в планинските региони. /34/. Освен това въпреки, че в изследваната кохорта са включени “случайно избрани” училища, децата не са били отглеждани при оптимални условия на живот, както това е условие за референтната група включена в стандартите на СЗО и по Т. Cole. Биха могли да се дискутират и други причини, но считаме, че не бихме могли да решим този проблем сега, 20 години след проведените изследвания. За да бъдем реалисти от една страна, както и да можем да се сравняваме с другите популации, ние избрахме да сравним нашата кохорта с референтните стойности по двата международно признати стандарта: по Т. Cole и на СЗО.

В заключение можем да направим следните изводи:

1. Честотата на **наднорменото тегло и затлъстяването** сред българските деца от 6 – 18 г. има възходящ ход през последните четири десетилетия.

2. **Затлъстяването** започва все по-рано в живота на българските деца, за да достигне най-високата честота, установявана у нас до сега, от над 10% за 7-годишна възраст при двата пола.

3. С **най-висока честота на НТ и Зт са:**

Момчетата на 9 г. - 37.4%; и

Момчетата на: 8 г. - 35.3%; 11г. – 33.7% и 16г – 34%.

4. Установената от нас значимо по-ниска честота НТ сред българските деца, живеещи в селата вероятно е отражение на по-малката злоупотреба с нездравословни храни, до които достъпът в селата е по-ограничен.

5. Тези обезпокояващи факти налагат предприемане на спешни и решителни стъпки за овладяване на епидемията от затлъстяване у нас, които трябва да бъдат насочени към превенцията му от най-ранната възраст - дори още преди раждането - от бременността.

6. У нас най-висока е честотата на **поднормен ИТМ /слабост/** при момчетата на 16 и 17 г. /10.4 и 11.6%/. Тя вероятно е свързана с типичното за последните 2 десетилетия хранително разстройство засягащо най-вече женския пол в тази възраст, а не с истинско „недохранване”.

7. Тенденцията към по-висока честота на слабост сред децата във възрастта под 13 години в селата вероятно е свързана с по-ниския стандарт на живот в тези населени места.

5.1.5. Референтни стойности за отношение на Талия/Ръст за българските ученици на възраст 6 – 18 години

Отношението Талия/ръст придобива все по-голяма роля в клиничната оценка на пациентите със затлъстяване поради факта, че се оказва добър скриниращ метод за сърдечно-съдовите рискови фактори и тип 2 ЗД, метаболитен синдром и повишена серумната аланинаминотрансфераза при подрастващи и възрастни, а според някои автори има предимство и като предсказващ фактор за коронарна болест пред ИТМ. /51,150,234,309/. Въпреки това, все още няма общоприети референтни стойности за детската възраст, а публикуваните данни за различни раси и националности показват известни различия не само в стойностите на отношението, но и в граничната

предсказваща риск от сърдечносъдови заболявания или метаболитен синдром стойност /т.н. cut off/ /124,218,281/. Като подходяща гранична стойност за възрастни и деца се предположи тази от 0.5, над която рискът се увеличава значително /50/. Увеличаването в стойностите на Талия/Ръст, установено при две последователни трансверзални изследвания на деца на възраст 5 – 16 г. /през 1977 г. и 11-16 г. през 1997 г./, е показателно за нарастване честотата на абдоминалното затлъстяване /212/. Следователно, освен като клиничен белег за рисков тип затлъстяване при пациентите, проследяването на този показател през определени интервали от време може да даде информация за развитието на проблема абдоминално затлъстяване в дадена страна. Необходимо е да се създават нормативи за отношението Талия/Ръст, тъй като се очаква те да са популационно-зависими, както и да се различават според начина на измерване на талията /281/. Това ни даде основание да изработим национални референтни стойности на съотношението Талия/Ръст и да оценим тяхната предсказваща стойност за наднормено тегло и затлъстяване, както и абдоминално затлъстяване.

На табл. 12. и табл. 13. са представени данните за отношение Талия/Ръст за момчетата и за момичетата за всяка година възраст от 5 – 19 г. Дадени са средните стойности и стандартното отклонение за всяка възраст, както и 5, 25, 50, 75, 90, 95, 97 и 99 перцентилни стойности /Р/. Въпреки, че броят на измерените деца на възраст 5г. и 19 г. е минимален и не дава възможност за сигурни заключения, се вижда, че те не се различават съществено от стойностите за съседните им по възраст групи, поради което тези данни фигурират в таблиците. Налице е тенденция за намаляване на стойностите с възрастта при давата пола, както и по-ниски стойности за женския пол, установено и от други автори /186,311/. В това се състои предимството на този показател пред размера на талията, за който се изисква непрекъсната справка със съответните референтни стойности за всяка възраст и пол. От съществено значение е също протокола за измерване на талията, тъй като различните начини на измерване създават различия в стойностите. Ние сравняваме нашите данни само с тези, чийто протокол съответства на този в нашето изследване. От публикуваните в литературата 50 изследвания, при 27 протоколът за измерване на талията се различава от общоприетия, към който се придържаме ние /51/.

Табл. 12. Отношение Талия/Ръст за момчета на възраст от 5 - 19 г.

Възраст момчета	Брой	Средна ст-ст	SD	Минимум	Максимум	5P	25P	50P	75P	90P	95P	97P	99P
5	7	0,46	0,04	0,41	0,54	0,41	0,43	0,46	0,48	0,54	0,54	0,54	0,54
6	39	0,47	0,04	0,39	0,56	0,41	0,43	0,45	0,48	0,54	0,56	0,56	0,56
7	187	0,46	0,05	0,36	0,63	0,4	0,42	0,44	0,48	0,52	0,54	0,57	0,61
8	193	0,46	0,06	0,37	0,73	0,39	0,42	0,45	0,49	0,55	0,58	0,61	0,65
9	200	0,46	0,06	0,36	0,67	0,39	0,42	0,44	0,49	0,55	0,58	0,6	0,61
10	186	0,46	0,06	0,37	0,68	0,39	0,41	0,44	0,48	0,54	0,57	0,58	0,63
11	181	0,46	0,06	0,36	0,67	0,38	0,42	0,45	0,49	0,54	0,57	0,59	0,65
12	171	0,46	0,07	0,35	0,8	0,39	0,41	0,44	0,49	0,55	0,6	0,61	0,7
13	188	0,44	0,05	0,33	0,69	0,38	0,41	0,43	0,47	0,52	0,56	0,58	0,63
14	173	0,45	0,06	0,34	0,71	0,38	0,41	0,44	0,47	0,54	0,58	0,59	0,62
15	187	0,43	0,05	0,31	0,64	0,37	0,4	0,42	0,45	0,52	0,55	0,56	0,62
16	190	0,45	0,06	0,36	0,76	0,38	0,41	0,43	0,48	0,53	0,56	0,57	0,66
17	122	0,45	0,05	0,36	0,64	0,4	0,41	0,43	0,47	0,51	0,54	0,56	0,63
18	127	0,45	0,05	0,34	0,64	0,38	0,42	0,44	0,47	0,53	0,57	0,59	0,63
19	9	0,41	0,03	0,38	0,47	0,38	0,39	0,41	0,42	0,47	0,47	0,47	0,47
Общо	2160	0,45	0,06	0,31	0,80	0,38	0,41	0,44	0,48	0,53	0,57	0,57	0,63

Табл. 13. Отношение Талия/Ръст за момичета на възраст от 5 - 19 г.

Възраст момичета	Брой	Средна ст-ст	SD	Минимум	Максимум	5P	25P	50P	75P	90 P	95P	97P	99P
5	5	0,49	0,03	0,45	0,52	0,45	0,49	0,49	0,51	0,52	0,52	0,52	0,52
6	39	0,45	0,04	0,38	0,56	0,38	0,42	0,44	0,47	0,49	0,55	0,55	0,56
7	190	0,45	0,05	0,36	0,63	0,38	0,42	0,45	0,49	0,52	0,54	0,57	0,6
8	182	0,45	0,05	0,26	0,65	0,38	0,42	0,44	0,47	0,51	0,55	0,57	0,61
9	147	0,45	0,07	0,2	0,66	0,36	0,41	0,44	0,50	0,56	0,58	0,59	0,64
10	173	0,44	0,05	0,31	0,6	0,38	0,41	0,43	0,47	0,51	0,54	0,55	0,59
11	182	0,44	0,06	0,34	0,67	0,37	0,4	0,43	0,48	0,53	0,55	0,57	0,63
12	174	0,44	0,05	0,35	0,59	0,37	0,4	0,43	0,47	0,51	0,54	0,55	0,58
13	145	0,44	0,05	0,34	0,62	0,37	0,41	0,43	0,47	0,52	0,55	0,55	0,62
14	146	0,45	0,06	0,35	0,68	0,38	0,41	0,44	0,48	0,51	0,56	0,59	0,64
15	185	0,44	0,06	0,32	0,65	0,37	0,4	0,43	0,47	0,51	0,57	0,58	0,64
16	211	0,44	0,06	0,33	0,65	0,37	0,4	0,43	0,47	0,52	0,56	0,58	0,63
17	168	0,44	0,05	0,36	0,7	0,37	0,4	0,43	0,46	0,51	0,54	0,55	0,66
18	169	0,44	0,05	0,36	0,67	0,37	0,41	0,43	0,46	0,52	0,54	0,57	0,64
19	9	0,46	0,06	0,39	0,59	0,39	0,42	0,46	0,49	0,59	0,59	0,59	0,59
Общо	2125	0,46	0,06	0,31	0,63	0,38	0,41	0,44	0,48	0,52	0,55	0,56	0,61

На табл. 14 са представени данни за стойността на Талия/Ръст за отделните възрастови интервали, поотделно и заедно за двата пола. Потвърждава се факта, че няма съществени различия между половете и определените възрастови подгрупи, което прави този показател много лесен за интерпретация.

Табл 14. Отношение Талия/Ръст за момчета и момичета на възраст от 5 - 19 г. по възрастови интервали.

Пол/ Възраст (години)		Талия/Ръст										
		Брой	Средна ст-ст	SD	Мин.	Макс.	5P	25P	50P	75P	95P	99P
Момчета	5-6 г.	46	0,46	0,04	0,39	0,56	0,41	0,43	0,45	0,48	0,54	0,56
	7-9 г.	580	0,46	0,06	0,36	0,73	0,39	0,42	0,44	0,49	0,57	0,63
	10-13 г.	726	0,45	0,06	0,33	0,80	0,38	0,41	0,44	0,48	0,57	0,63
	14-19 г.	808	0,44	0,06	0,31	0,76	0,38	0,41	0,43	0,47	0,56	0,62
	Общо	2160	0,45	0,06	0,31	0,80	0,38	0,41	0,44	0,48	0,57	0,63
Момичета	5-6 г.	44	0,45	0,04	0,38	0,56	0,39	0,42	0,45	0,48	0,52	0,56
	7-9 г.	519	0,45	0,06	0,20	0,66	0,38	0,41	0,44	0,48	0,56	0,61
	10-13 г.	674	0,44	0,05	0,31	0,67	0,37	0,40	0,43	0,47	0,55	0,59
	14-19 г.	888	0,44	0,06	0,32	0,70	0,37	0,40	0,43	0,47	0,55	0,64
	Общо	2125	0,44	0,06	0,20	0,70	0,37	0,41	0,43	0,47	0,55	0,61
Общо момчета и момчета	5-6 г.	90	0,46	0,04	0,38	0,56	0,39	0,43	0,45	0,48	0,54	0,56
	7-9 г.	1099	0,46	0,06	0,20	0,73	0,39	0,42	0,44	0,49	0,57	0,63
	10-13 г.	1400	0,45	0,06	0,31	0,80	0,38	0,41	0,43	0,48	0,56	0,62
	14-19 г.	1696	0,44	0,06	0,31	0,76	0,37	0,41	0,43	0,47	0,55	0,63
	Общо	4285	0,45	0,06	0,20	0,80	0,38	0,41	0,44	0,48	0,56	0,62

Не се установяват статистически значими различия в стойностите на отношението Талия/Ръст между двата пола. По подобие на публикуваните данни за немски деца на възраст между 11 и 18 г., нашите стойности за 90 перцентил са над 0.5, което означава, че препоръчваният граничен индекс от 0.5 за възрастни, при децата идентифицира тези с наднормено тегло или затлъстяване /184/.

5.1.5.1. Индексът Талия/Ръст като критерий за поднормено, нормално, наднормено тегло и затлъстяване при българските ученици от 6 – 18 г. възраст.

За да установим граничните стойности на отношението Талия/Ръст според състоянието, характеризиращо различните степени на охраненост при българските деца – поднормена, нормална, свръхтегло и затлъстяване, анализирахме съответните подгрупи по ИТМ от нашата извадка. Установи се, че при децата с нормална охраненост, преценена чрез ИТМ по стандартите на СЗО /2007/, попадащ в границите от - 2 до + 1 sd /z score/, отношението Талия/Ръст е 0.42; при свръхтегло – 0.48 и при

затлъстяване -0.54 . /табл. 14./; Много сходни са граничните стойности за отношението Талия/Ръст при използване на стандартите по Т. Cole и сътр., представени на табл. 15. и табл. 16. На фиг. 8 са представени граничните стойности на отношението Талия/Ръст, определящи нормално, наднормено тегло и затлъстяване при български деца на възраст от 6 – 18 г.

Фиг. 8. Гранични стойности на отношението Талия/Ръст за нормален ИТМ/син цвят/, повишен ИТМ в рамките на наднормено тегло и /жълт цвят/ и затлъстяване /червен цвят/ при български деца от 6 – 18 г. възраст.

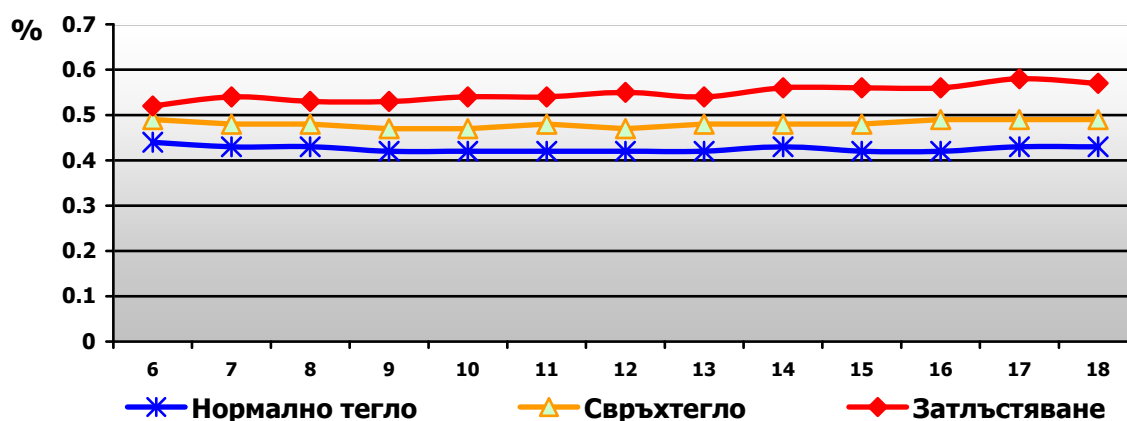


Табл. 15. Стойности на отношението Талия/Ръст за различните степени на охраненост /преценена по СЗО/ при българските деца 6-18 г. възраст по пол и възрастови групи.

		Индекс на телесна маса-за-възраст, СЗО									
		Тежка слабост 1+2 ст./thinness/ < -3sd		3-та степен слабост /thinness/ -3 to -2sd		Норма: -2 to +1 sd		Наднормено тегло +1 sd до +2 sd		Затлъстяване > 2sd	
		Талия/Ръст		Талия/Ръст		Талия/Ръст		Талия/Ръст		Талия/Ръст	
Пол/ (години)	Възраст	n	Средна ст-ст	n	Средна ст-ст	n	Средна ст-ст	n	Средна ст-ст	n	Средна ст-ст
Момчета	5-6 г.	0		2	0,45	31	0,44	7	0,49	6	0,54
	7-9 г.	1	0,37	7	0,39	343	0,43	108	0,47	121	0,54
	10-13 г.	1	0,37	8	0,40	439	0,42	154	0,48	124	0,55
	14-19 г.	2	0,44	12	0,37	563	0,42	137	0,48	84	0,56
	Общо	4	0,40	29	0,39	1376	0,42	406	0,48	335	0,55
Момичета	5-6 г.	1	0,40	1	0,39	34	0,44	4	0,48	4	0,52
	7-9 г.	3	0,37	6	0,39	335	0,43	93	0,48	82	0,53
	10-13 г.	3	0,36	10	0,38	458	0,42	130	0,47	73	0,54
	14-19 г.	2	0,32	13	0,39	699	0,43	116	0,49	51	0,57
	Общо	9	0,36	30	0,39	1526	0,42	343	0,48	210	0,54
Общо момичета и момчета	5-6 г.	1	0,40	3	0,43	65	0,44	11	0,49	10	0,53
	7-9 г.	4	0,37	13	0,39	678	0,43	201	0,47	203	0,53
	10-13 г.	4	0,36	18	0,39	897	0,42	284	0,48	197	0,54
	14-19 г.	4	0,38	25	0,38	1262	0,42	253	0,48	135	0,56
	Общо	13	0,37	59	0,39	2902	0,42	749	0,48	545	0,54

Табл. 16. Стойности на отношението Талия/Ръст за различните степени на охраненост /преценена по критериите на Cole и сътр. 2000/ при българските деца 6-18 г. според пол и възрастови групи

		Индекс на телесна маса-за-възраст, Cole at al. 2000					
		Норма		Свръх тегло		Затлъстяване	
		Талия/Ръст		Талия/Ръст		Талия/Ръст	
Пол/ Възраст (години)		п	Средна ст-ст	п	Средна ст-ст	п	Средна ст-ст
Момчета	5-6 г.	30	0,45	6	0,52	3	0,53
	7-9 г.	406	0,43	111	0,50	63	0,57
	10-13 г.	524	0,43	138	0,50	64	0,57
	14-19 г.	600	0,42	141	0,49	65	0,56
	Общо	1560	0,43	396	0,50	195	0,57
Момичета	5-6 г.	34	0,44	2	0,47	3	0,53
	7-9 г.	371	0,43	90	0,49	58	0,53
	10-13 г.	523	0,42	109	0,49	42	0,55
	14-19 г.	734	0,43	109	0,50	45	0,58
	Общо	1662	0,43	310	0,50	148	0,55
Общо момичета и момчета	5-6 г.	64	0,44	8	0,51	6	0,53
	7-9 г.	777	0,43	201	0,49	121	0,55
	10-13 г.	1047	0,42	247	0,50	106	0,56
	14-19 г.	1334	0,42	250	0,49	110	0,57
	Общо	3222	0,43	706	0,50	343	0,56

Табл. 17. Сравнение на гранични стойности за отношението Талия/Ръст, характеризиращо различните степени на охраненост при българските деца на възраст 7 – 18 г. по критериите на СЗО /2007/ и на Cole и сътр. /2000/.

BMI z-score	СЗО	Cole TJ и сътр. 2000
1-ва + 2-ра степен слабост /thinness	0.37	-
3-та степен слабост /thinness	0.39	-
> - 2 до < + 1 /нормално тегло/	0.42	0.43
> 1 до < + 2 /свръхтегло/	0.48	0.50
> +2 /затлъстяване/	0.54	0.56

За разлика от по-големите различия в честотата на затлъстяване и наднормено тегло при използване на двата международно-признати критерия /СЗО и по Т. Cole/, различията в граничните стойности за Талия/Ръст /табл.17/ са минимални и с това още веднъж се потвърждава, че този показател е не само по-удобен и лесен за интерпретация, но и достатъчно надежден, без да се съблюдават възрастта и пола.

5.1.6. Сравняване на перцентилните стойности за талия на българските деца, създадени през 2006 – 2008 г. и изработените в настоящото проучване.

За да се установи значението на размера на талията като показател за абдоминално натрупване на мастна тъкан, се изчислиха перцентилните стойности за размера на талията на цялата извадка. На табл. 18 са дадени част от тези данни, а именно: средна стойност и стандартното отклонение, 90-ти и 95-ти перцентилни стойности.

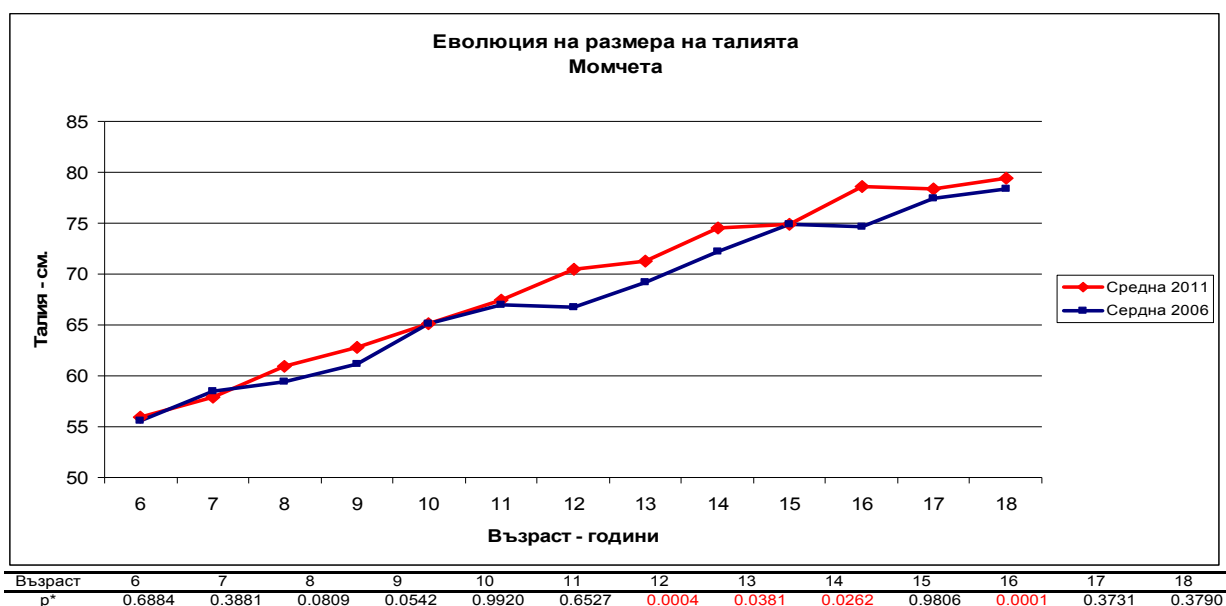
Табл. 18. Размер на талията в см. при момчета и момичета – средна стойност за всяка възраст и стандартното отклонение, както и стойностите за 90-ти и 95-ти перцентили /2010/2011г./

Пол /Възраст (години)	Момчета				Момичета			
	Талия (см)				Талия (см)			
	Mean	SD	P90	P95	Mean	SD	P90	P95
6	55,98	5,93	66,00	66,20	54,12	5,09	61,80	68,50
7	57,92	7,14	68,00	71,00	57,01	7,29	68,00	71,00
8	60,93	9,24	74,50	79,00	58,13	7,29	66,00	73,00
9	62,80	8,77	76,00	81,25	62,18	10,37	76,50	81,60
10	65,09	9,56	79,00	83,40	62,47	8,02	75,50	79,20
11	67,47	9,63	81,00	83,50	66,06	10,04	79,60	84,50
12	70,42	11,31	84,90	93,80	67,74	7,69	78,00	81,40
13	71,28	9,62	84,00	92,00	70,50	9,35	84,00	86,20
14	74,57	10,53	91,50	95,70	72,01	9,34	84,00	89,60
15	74,85	9,33	90,00	95,50	71,56	8,80	85,00	88,00
16	78,56	10,71	93,35	98,00	71,63	8,75	84,50	89,00
17	78,42	8,60	90,50	96,00	71,09	8,59	81,60	88,00
18	79,36	9,96	94,50	99,00	71,44	8,70	83,00	87,00

Сравнението на стойностите за 50-ти перцентил за талията при българските деца от 6 – 18 г. между двете проучвания – през 2006/2008 г. това през 2010/2011 г. е представено на фиг.9. и фиг. 10. Установи се статистически значимо повишаване на средните стойности /50 – ти перцентил/ за размера на талията за момчетата в пубертетната възраст: 12.0, 13.0, 14.0 и 16.0 години, а за момичетата увеличаването на талията продължава от 12-та до 18-та година, с изключение на 15.0–та година, за която увеличението е статистически незначимо. Това значимо повишаване на средната стойност на талията за двата пола е индиректен показател за продължаващото нарастване в честота на затлъстяването и на абдоминалното затлъстяване през последните 5 – 6 години при българските деца. Това нарастване на талията корелира с пика на честота на затлъстяването и наднорменото тегло при момичетата от 7–9 години

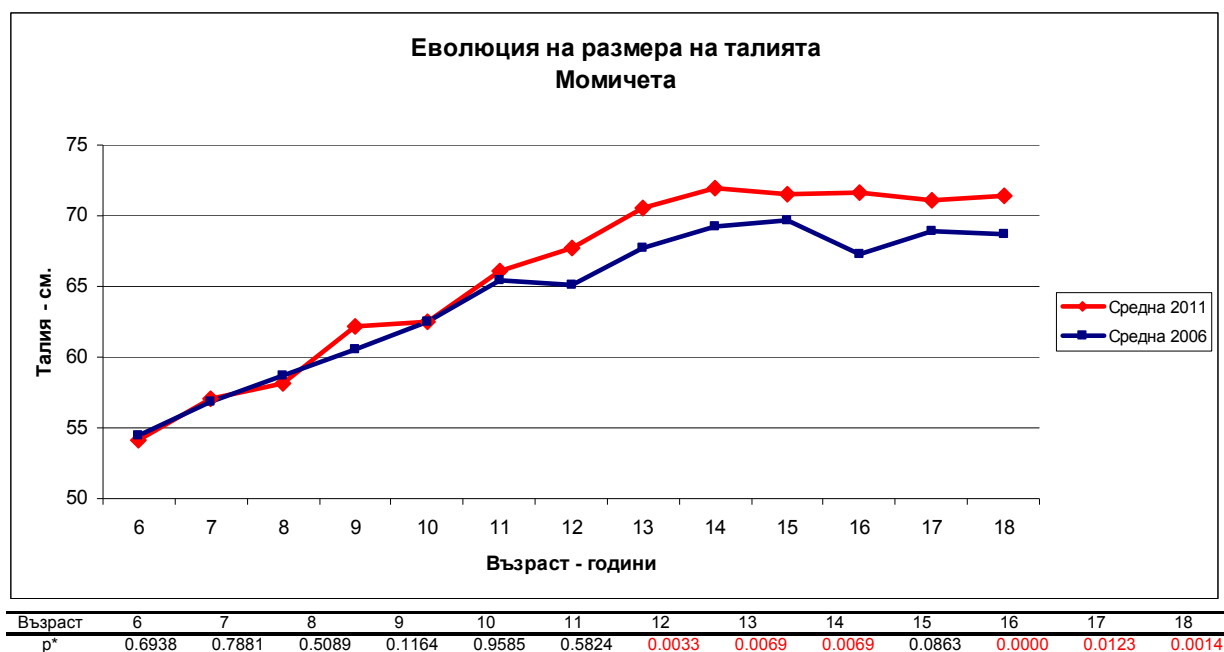
и при момчетата от 16 г. Освен това тези данни потвърждават нашите наблюдения през последните 10 години за все по-голяма честота на високостепенното затлъстяване сред българските деца. Тъй като талията е и белег на абдоминално затлъстяване, установеният от нас факт за нейното нарастване сред все по-голяма част от детското население е неблагоприятен прогностичен белег и насочва към повишена заболяемост от сърдечно-съдови заболявания през следващите десетилетия. В потвърждение на това са данните в литературата, сочещи асоциация на размера на талията с повишен брой рискови фактори за сърдечно-съдовите заболявания /196/. Подобно проследяване на ИТМ и размера на талията сред момчета и момичета на възраст 11 – 16 г. във Великобритания е проведено за 10-годишен период за момичета и за 20-годишен период за момчета /1977 и 1997 г./211/. Авторите установяват много стръмно повишаване на средния размер на талията – с 6.9 см. за момчетата и 6.2 см. за момичетата, отговарящо съответно на 0.84 и 1.02 SD scores. Това повишаване на средния размер на талията е много по-стръмно в сравнение с повишаването на ИТМ, което за същия период е било с 0.47 и 0.53SD scores съответно за двата пола. При момчетата, при които повишаването е много по-стръмно, промяната в средния размер на талията съответства на придвижването и от 50-ия перцентил към 85-тия, докато за ИТМ това придвижване е от 44 -ия към 70-ия перцентил. Следователно при проследяване само на ИТМ, се губи възможността за оценка на абдоминалното затлъстяване, както и честотата на затлъстяването при младите хора /211/.

Фиг. 9. Еволюция в размера на 50-перцентил за талията между 2006/2008 и 2010/2011 г. при момчетата на възраст 6-18 г.



* Значимите разлики са маркирани в червено

Фиг. 10. Еволюция в размера на 50-ти перцентил за талията между 2006/2008 и 2010/2011 г. при момичетата на възраст 6 – 18 г.



* Значимите разлики са маркирани в червено

Въпреки, че интервалът за проследяване в нашето проучване е много по-малък /само 5 – 6 години/, установеното повишаване на средния размер на талията е изключително показателно и е сериозен факт, който може да доведе до повишаване на заболяемостта от сърдечно-съдови заболявания през следващите десетилетия.

5.1.6.1. Размерът на талията като индекс за абдоминално натрупване на мастна тъкан/затлъстяване.

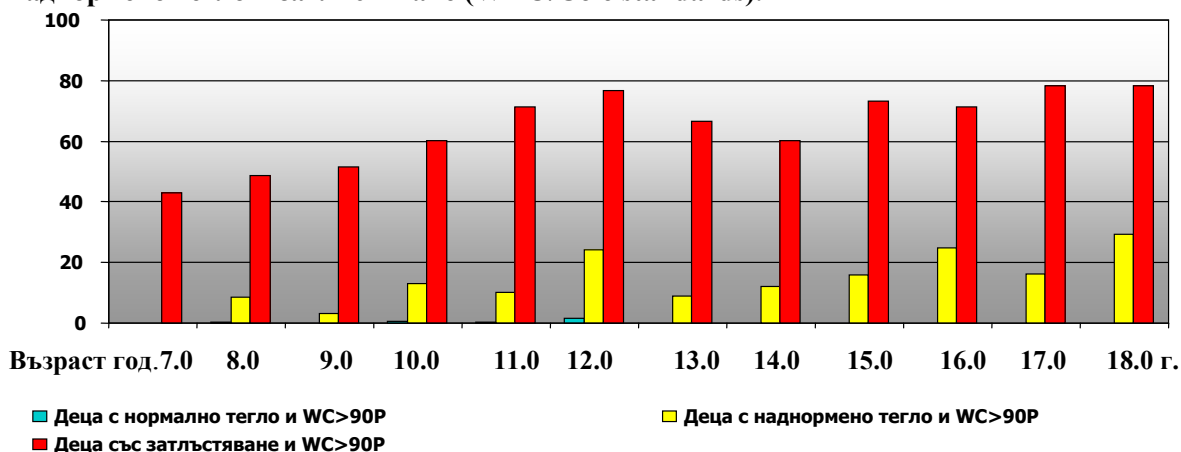
За да се прецени доколко размерът на талията може да служи като критерий за абдоминално натрупване на мастна тъкан анализирахме зависимостта между ИТМ и размера на талията. Установи се, че 9.7% от децата с наднормено тегло имат талия с размер над 90-ти перцентил, а при тези със затлъстяване процентът нараства до 55.9% /с талия над 90-ти перцентил/. Следователно не всяко дете с ИТМ в границите на наднорменото тегло или затлъстяване има предилекционно натрупване на мастна тъкан в абдоминалната област. Това налага оценката на рисковете, свързани със затлъстяването да се прави задължително и чрез показателите за абдоминално затлъстяване /каквото сурогатен показател е обиколката на талията/.

При анализа на подгрупата деца, при които талията е над 90-ти перцентил за

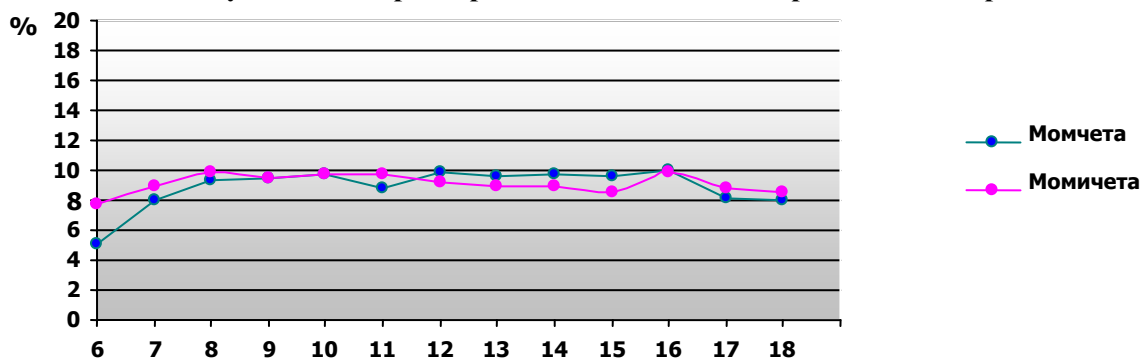
възрастта и пола се установи, че честотата на свръхтегло и затлъстяване е много висока – 95.7% при сравняване със стандартите на СЗО /2007/ и 94% при сравняване с референтните стойности по Cole/2000/. Това означава, че талия над 90-ти перцентил е показател за затлъстяване или наднормено тегло при почти 96% от случаите.

При анализа на групата изследвани деца, чийто ИТМ е в рамките на нормалното /от -2z score – до +1z score/ с размер на талията над 90-ти перцентил са 4.3% от изследваните от нас деца /по СЗО/ и 6% /по Т. Cole/ /178/. Това означава, че вероятно някои от децата имат предилекционно натрупване на мастна тъкан в абдоминалната област, без да са с наднормено тегло или затлъстяване според ИТМ. С това ние потвърждаваме мнението на McCarthy и сътр. /2003/, че честотата на коремното затлъстяване сред децата се подценява, ако се използва само критерия ИТМ /210/ /фиг. 11. и фиг. 12/. От фиг.12 се вижда, че значителен дял от децата от двата пола /в повечето възрастови групи достигащ 10%/, е с талия над 90-ти перцентил. Подобни данни представя и Goon DT /2013г/, който установява, че 9.7% от момчетата и 10.9% от момичетата на възраст 9 – 13 г., живеещи в централна Претория, са с талия над 90-ти перцентил /сравнени с референтни стойности от NHANES III/ /146/.

Фиг. 11. Честота на учениците с талия > 90 и перцентил според ВМІ в рамките на норма, наднормено тегло и затлъстяване (WHO/Cole standards).



Фиг. 12. Честота на учениците с размер на талията над 90 и перцентил за възрастта и пола



Тези данни налагат извода, че измерването на талията трябва да влезе в рутинната антропометрия при децата /и възрастните/, за да може да се оценява рисковия профил на всеки индивид.

Анализът за значимостта на показателите Талия и Талия/Ръст за риска от метаболитен синдром ще се даде в следващата глава, анализираща групата от затлъстели деца.

5.1.7. Анализ на факторите: хранителни навици и физическа активност върху честотата на наднорменото тегло и затлъстяването

5.1.7.1. Анализ на данните за честотата на консумация на групи при изследваните деца на възраст 6 – 18 г.

В приложените по-долу таблици с № 19., 20. и 21. са представени данните от анкетните карти за честотата на всяка една от визираните храни и продукти на базата на дневен или месечен прием, за всяка възрастова група и пол поотделно и заедно. На фиг. 13. са резюмирани общо за цялата изследвана група честотата на консумация на отделни храни, имащи отношение към разглеждания проблем. Бихме могли да обобщим данните от това проучване чрез следните установени факти.

1. Висока е консумацията на захарни и сладкарски продукти във всички възрастови групи за двата пола, като повече от 30% от изследваните деца ги консумират ежедневно, а не малка част /около 10%/ и повече от 1 път дневно. Ако се добавят и сладките и енергийни напитки, които също съдържат захар, процентът се повишава още повече – над 50% от общата група изследвани деца декларират това. Тази констатация е много показателна и определено обяснява епидемията от затлъстяване при децата у нас /и в света/. Ако успеем да променим само този факт, можем да очакваме резултати в следващите години. В този смисъл са необходими още много усилия, за да се възпитават децата и родителите им да утвърждават навици за правилно хранене, без злоупотреба със сладки храни.

2. Недостатъчна е консумацията на плодове – около 40% от децата имат по 1 плод дневно и само 31.8% - повече от 1 плод дневно. Това е очевидно за сметка на сладките храни, които продължават да бъдат основен десерт за нашите деца. Една четвърт от децата консумират повече от 1 път дневно плодови сокове – нектари, натурални или прясно изцедени сокове. Това също не е най-добрият избор – дори и при

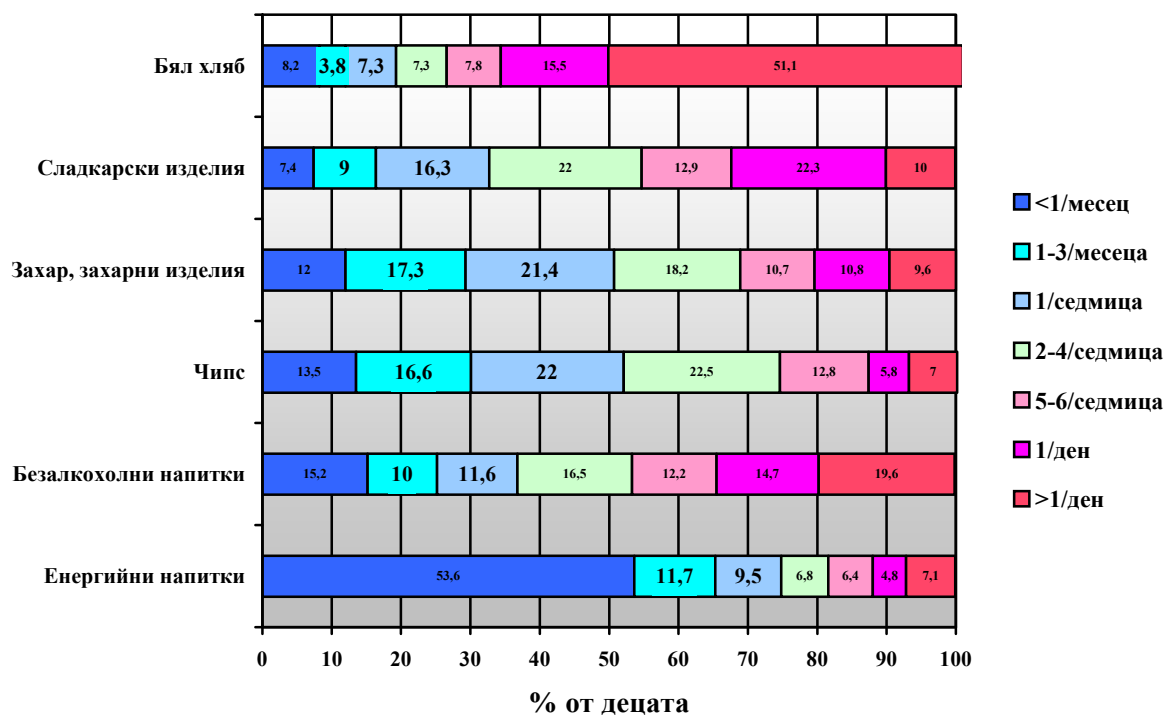
прясно изцедените сокове се губят част от важните качества на пълноценните плодове – част от фибрите. Това налага още един извод от тази анкета: необходимо е да се внушава на децата, че плодът е техния най-правилен избор за десерт, а водата – за утоляване на жаждата.

3. Консумацията на мляко е недостатъчна – само около половината от децата консумират поне 1 път дневно мляко.

4. Консумацията на риба е също недостатъчна – около 30% имат рибно ястие веднъж в седмицата.

5. Прави впечатление, че макар и при малка част от децата в най-малката възрастова група се среща консумация на алкохолни напитки, включително и твърд алкохол. С нарастване на възрастта и особено при момчетата, тази тенденция се засилва. Независимо, че не е пряко свързана с проблемите на наднорменото тегло и затлъстяването, консумацията на алкохол, особено от възрастта под 10 години не е здравословно поведение.

Фиг. 13. Честота на прием на определени храни сред изследваните ученици от 7 – 18 г.



5.1.7.2. Зависимост между ИТМ и честотата на консумация на определени групи храни.

На фиг 14. са представени само хранителните източници, чиято честота на прием е значимо по-висока при децата с наднормено тегло и затлъстяване: бял хляб, сладкарски изделия, безалкохолни напитки, чипс, захар и захарни изделия, тестени храни с ИТМ / $p < 0.05$ /. Статически значима връзка между свръхтеглото и затлъстяването сред учениците и консумацията на храни с високо енергийно съдържание е установена и при двата пола. (X^2 test, $p < 0.05$).

Фиг. 14. Връзка между ИТМ и честота на консумация на храни.



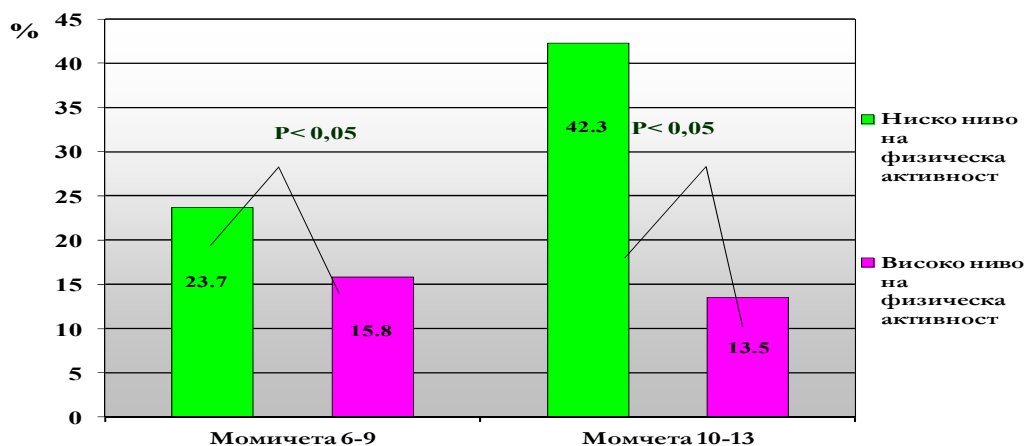
Съвременните проучвания не само при опитни животни, но и при хора доказват, че прехранването с мазни и калорични храни променя чревния микробиом и предизвиква ендотоксемия, хронично възпаление и инсулинова резистентност от една страна, а от друга – промяна в централната регулация на енергийната хомеостаза /80/. От друга страна фамилната обремененост за тип 2 ЗД, която се обсъжда като потенциален предразполагащ фактор за затлъстяване сред деца и възрастни, се проявява най-вече при прехранване с висококалорични храни /255/. Тъй като е известно, че затлъстяване не би могло да възникне ако калорийният внос не надвишава калорийния разход, децата в чиито семейства има предиспозиция към затлъстяване или тип 2 ЗД представляват най-високо-рисковия контингент, който първи би се засегнал с проява на заболяване при надвишаване на енергийния внос. Нашите данни за зависимост между прехранването с мазни и висококалорични храни и % НТ и Зт в групата изследвани ученици потвърждава изключителното значение на неправилните хранителни навици на нашите ученици за неовладяващата се епидемия от затлъстяване сред българските деца. Необходимо е да намерим ефективен начин да убедим нашите

деца и подрастващи да променят хранителните си навици, което до голяма степен означава и да устояват на агресивната реклама на нездравословни храни. Това не би могло да стане без участието на техните родители, чието основно задължение е да възпитават децата си в здравословно поведение въобще.

5.1.7.3. Зависимост между физическата активност и честотата на наднормено тегло/затлъстяване.

На табл. 22. са предоставени данните за нивото на физическа активност според попълнените анкетни карти на предствителната извадка изследвани български ученици. Установи се статистически значима зависимост между ниското ниво на физическа активност и честотата на наднормено тегло и затлъстяване / $p < 0.05$ /. При момичетата на 7 – 9 г. и при момчетата на 10 – 13г., при които честотата на наднормено тегло и затлъстяване е най-висока по данните на настоящото ни проучване, по-ниската физическа активност е в несъмнена връзка. Честотата на затлъстяване е по-висока при децата с ниско ниво на физическа активност – фиг.15.

Фиг. 15. Затлъстяване и ниво на физическа активност.



Експерименталното потвърждение при хора за „покафеняване” /което се обозначава като “brite” – комбинация от “brown” и “white”/ на бялата мастна тъкан - т.е. еспресия на гени, характеризиращи кафявата мастна тъкан в бялата мастна тъкан след двигателно натоварване, е едно логично обяснение за ефекта на двигателната активност върху телесната маса /75/. Това ни дава основание да поддържаме становището, че двигателното натоварване в рамките на организиран спорт или самостоятелни занимания е необходим елемент от здравословния начин на живот, за да се контролира

в оптимална форма енергийната обмяна. Физическото натоварване – с желан и редовен спорт продължава да е неотделима част в комплексното лечение на затлъстяването.

От изследванията на представителната извадка за българските деца на възраст 6 – 18 г. се вижда, че два от основните фактори, свързани с НТ/Зт – прием на висококалорични и мазни храни и ниска физическа активност ги различават значимо от техните съученици с нормална телесна маса /179/. Независимо от предполагаемата генетична предиспозиция, тези два доказани от нашето проучване външни фактора биха могли да бъдат променени в положителна насока и това да даде отражение върху здравословното състояние на нацията ни както в настоящия момент, така и за десетилетия по-късно. Подобни са данните и на В. Йотова и сътр., за значимо по-ниска двигателна активност при проследяваните деца с наднормено тегло и затлъстяване спрямо тези с нормална телесна маса /11/.

Табл. 19. Честота на консумация на храни/групи храни при МОМЧЕТА на възраст 7-18 години (относителен дял на изследвани лица, %).

Хранителни продукти	<1 път мес.	1-3 пъти месечно	1 път седм.	2-4 пъти седм.	5-6 пъти седм.	1 път дневно	>1 път дневно
Хляб (пълнозърнест, типов, ръжен)	29,6	8,9	7,6	9,4	7,1	11,3	26,2
Хляб(Добруджа, бял)	6,8	3,1	5,3	6,0	8,2	14,0	56,7
Тестени(кифли, банички, тутманици, кекс, бисквити и др.)	6,7	7,3	14,2	22,7	14,3	23,8	11,0
Макарони, спагети	14,5	24,5	34,6	15,0	5,2	3,1	3,1
Ориз	13,8	23,5	34,1	17,9	5,1	2,8	2,9
Овесени ядки и др. зърнени	30,2	17,2	16,7	15,6	8,6	6,2	5,5
Картофи (варени, печени)	7,1	12,1	26,9	30,9	12,2	4,7	6,0
Картофи (пържени, чипс)	11,2	16,3	21,0	24,1	12,9	5,8	8,6
Зеленчуци пресни (домати, чушки, краставици, моркови)	3,9	4,3	8,9	20,1	21,3	22,1	19,4
Зелени салати, спанак, коприва, зеле и др.листни зеленчуци	16,7	12,9	21,0	19,3	11,4	10,8	7,9
Зеленчукови консерви	45,8	19,3	14,9	9,5	4,9	3,3	2,3
Туршии	29,4	15,1	15,2	17,1	9,1	8,2	5,8
Пресни плодове	2,2	3,9	7,4	16,0	17,7	22,8	30,1
Плодови сокове (натурални, прясно изцедени) Нектари	6,5	8,6	10,2	16,6	17,1	17,2	23,7
Компоти	17,2	13,0	17,4	16,8	12,7	11,0	11,9
Бобови (боб, леща, соя)	9,9	16,1	38,9	20,7	7,2	3,6	3,6
Ядки (фъстъци, орехи и др.)	12,9	15,9	22,1	21,1	12,0	8,4	7,6
Мляко (прясно, кисело)	3,6	4,6	10,8	19,1	17,8	22,7	21,4
Сирене, Кашкавал, Извара	3,4	3,9	9,9	18,6	18,4	24,8	21,0
Месо (свинско, телешко, агнешко и др.)	7,8	8,4	17,0	24,8	16,0	14,0	11,9
Птици (пиле, кокошка, пуйка и др.)	10,3	9,8	20,4	28,0	14,4	9,1	8,0
Субпродукти (дроб, сърца, др.)	43,7	20,0	15,0	9,3	4,6	3,6	3,7
Колбаси (салам, шунка, др.)	6,2	7,2	13,6	23,2	18,3	18,0	13,4
Риба (прясна, замразена, консерва)	15,6	21,0	33,0	14,4	7,0	3,9	5,0
Яйца	7,8	11,8	26,2	28,4	12,2	8,1	5,5
Масло	19,5	12,3	17,0	17,4	12,2	12,6	9,0
Маргарин	18,3	9,3	14,9	18,7	12,9	14,1	11,7
Растителни мазнини (Олио, Зехтин)	12,5	8,0	10,2	15,7	16,2	21,9	15,6
Торти, сладкиши, баклави	11,8	17,1	20,4	19,2	11,9	10,6	9,0
Захарни (бонбони, локуми и др.)	11,0	12,5	19,3	20,1	13,2	12,8	11,1
Шоколад, шоколадови бонбони	5,2	9,1	16,4	23,5	16,3	15,9	13,6
Сладолед, кремове	14,3	16,8	20,4	18,0	11,1	11,3	8,1
Мармалад, конфитюр, мед	19,0	18,0	21,0	17,4	10,4	7,7	6,4
Минерални води	11,1	6,6	7,5	9,1	10,3	10,5	45,1
Кафе	46,6	7,8	7,4	9,4	7,4	10,5	10,8
Чай (черен, зелен, билков)	14,3	13,7	14,5	18,6	11,6	14,4	12,9
Безалкохолни напитки със захар	12,4	9,5	11,4	17,7	13,2	16,4	19,4
Безалкохолни напитки със синтетичен подсладител	25,8	11,8	12,8	15,3	11,2	10,1	13,0
Енергийни напитки	44,7	13,4	11,3	8,4	7,8	6,5	8,0
Бира	41,8	13,8	10,8	11,1	7,8	5,7	9,0
Вино	56,2	12,9	10,9	7,7	3,6	3,0	5,8
Ракия, водка, уиски, коняк и др.	57,7	12,0	10,5	6,4	3,8	2,0	7,5

Табл. 20. Честота на консумация на храни/групи храни при МОМИЧЕТА на възраст 7-18 години (относителен дял на изследвани лица, %).

Хранителни продукти	<1 път мес.	1-3 пъти месечно	1 път седм.	2-4 пъти седм.	5-6 пъти седм.	1 път дневно	>1 път дневно
Хляб (пълнозърнест, типов, ръжен)	28,5	10,9	8,8	10,6	6,8	13,1	21,2
Хляб(Добруджа, бял)	9,7	4,5	7,3	8,4	7,7	16,7	45,6
Тестени(кифли, банички, тутманици, кекс, бисквити и др.)	8,1	11,0	18,6	20,6	11,5	20,9	9,3
Макарони, спагети	18,8	29,4	31,2	11,8	3,1	2,9	2,8
Ориз	13,2	27,6	35,2	16,3	3,4	2,2	2,2
Овесени ядки и др. зърнени	33,4	18,0	16,6	15,6	6,9	5,8	3,8
Картофи (варени, печени)	7,2	14,1	27,1	31,7	12,5	3,5	3,8
Картофи (пържени, чипс)	15,5	16,9	23,0	20,9	12,7	5,7	5,3
Зеленчуци пресни (домати, чушки, краставици, моркови)	3,7	3,3	9,1	20,7	20,3	21,4	21,5
Зелени салати, спанак, коприва, зеле и др.листни зеленчуци	16,2	14,1	18,8	19,6	12,5	10,6	8,2
Зеленчукови консерви	50,5	15,9	13,6	9,6	4,7	3,4	2,4
Туршии	31,8	16,9	16,0	15,4	7,4	7,3	5,2
Пресни плодове	1,3	3,3	6,6	15,3	15,6	24,3	33,6
Плодови сокове (натурални, прясно изцедени) Нектари	6,7	6,7	9,3	17,8	15,8	17,3	26,4
Компоти	24,4	15,5	13,8	17,3	10,0	9,7	9,2
Бобови (боб, леща, соя)	15,2	20,8	36,2	15,8	5,9	3,4	2,7
Ядки (фъстъци, орехи и др.)	13,5	21,6	23,8	20,2	8,4	6,4	6,2
Мляко (прясно, кисело)	6,3	4,7	9,4	21,2	17,3	22,4	18,7
Сирене, Кашкавал, Извара	4,3	4,8	7,4	18,1	19,1	27,0	19,3
Месо (свинско, телешко, агнешко и др.)	13,7	10,6	18,7	24,6	13,9	10,3	8,2
Птици (пиле, кокошка, пуйка и др.)	12,6	11,2	23,2	27,8	11,4	7,9	6,0
Субпродукти (дроб, сърца, др.)	57,6	18,7	10,5	6,3	3,1	2,1	1,8
Колбаси (салам, шунка, др.)	8,2	9,4	15,7	22,1	17,5	17,4	9,7
Риба (прясна, замразена, консерва)	19,6	25,5	31,7	12,8	4,9	2,8	2,7
Яйца	10,9	16,0	27,6	24,7	11,3	5,8	3,7
Масло	23,1	13,6	15,2	17,7	10,6	12,6	7,1
Маргарин	21,9	9,6	12,9	18,4	12,9	14,5	9,9
Растителни мазнини (Олио, Зехтин)	13,6	7,5	8,5	15,7	14,5	27,0	13,2
Торти, сладкиши, баклави	12,1	17,6	22,0	17,4	9,6	11,1	10,1
Захарни (бонбони, локуми и др.)	11,3	14,1	16,8	18,9	11,7	14,4	12,8
Шоколад, шоколадови бонбони	4,7	8,8	16,7	21,4	14,3	16,7	17,3
Сладолед, кремове	15,8	19,0	19,3	17,9	9,9	9,6	8,6
Мармалад, конфитюр, мед	29,9	18,2	17,6	14,9	7,3	7,0	5,1
Минерални води	9,0	5,1	5,8	6,6	9,6	11,1	52,7
Кафе	40,4	6,9	6,2	7,6	6,5	14,2	18,1
Чай (черен, зелен, билков)	21,0	12,1	13,3	16,3	10,6	14,1	12,6
Безалкохолни напитки със захар	17,7	10,5	11,6	15,5	11,6	13,4	19,6
Безалкохолни напитки със синтетичен подсладител	36,5	13,0	11,8	11,5	8,3	8,7	10,3
Енергийни напитки	62,0	10,1	7,9	5,0	5,2	3,5	6,3
Бира	59,0	14,1	10,6	5,3	3,8	3,3	3,9
Вино	67,7	13,6	7,8	4,5	2,7	1,3	2,3
Ракия, водка, уиски, коняк и др.	71,2	12,3	7,2	3,9	1,6	1,5	2,3

Табл. 21. Честота на консумация на храни/групи храни при ученици. Общо на възраст 7-18 години (относителен дял на изследвани лица, %).

Хранителни продукти	По-рядко от 1 път месечно	1-3 пъти месечно	1 път седмично	2-4 пъти седмично	5-6 пъти седмично	1 път дневно	Повече от 1 път дневно
Хляб (пълнозърнест, типов, ръжен)	29,1	9,9	8,3	10,0	6,9	12,2	23,6
Хляб(Добруджа, бял)	8,2	3,8	6,3	7,2	7,9	15,4	51,1
Тестени (кифли, банички, тутманици, кекс, бисквити и др.)	7,4	9,2	16,4	21,6	12,9	22,3	10,2
Макарони, спагети	16,6	27,0	32,9	13,4	4,1	3,0	3,0
Ориз	13,5	25,6	34,7	17,1	4,2	2,5	2,5
Овесени ядки и др. зърнени	31,8	17,6	16,7	15,6	7,7	6,0	4,7
Картофи (варени, печени)	7,2	13,1	27,0	31,3	12,4	4,1	4,9
Картофи (пържени, чипс)	13,4	16,6	22,0	22,5	12,8	5,8	7,0
Зеленчуци пресни(домати, чушки, краставици, моркови)	3,8	3,8	9,0	20,4	20,8	21,8	20,5
Зелени салати, спанак, коприва, зеле и др.листни зеленчуци	16,4	13,5	19,9	19,5	12,0	10,7	8,0
Зеленчукови консерви	48,2	17,6	14,2	9,6	4,8	3,3	2,3
Туршии	30,6	16,0	15,6	16,2	8,2	7,7	5,5
Пресни плодове	1,8	3,6	7,0	15,6	16,6	23,6	31,8
Плодови сокове (натурални, прясно изцедени) Нектари	6,6	7,6	9,7	17,2	16,5	17,3	25,1
Компоти	20,9	14,3	15,6	17,1	11,3	10,3	10,6
Бобови (боб, леща, соя)	12,6	18,5	37,5	18,2	6,5	3,5	3,2
Ядки (фъстъци, орехи и др.)	13,2	18,8	22,9	20,6	10,2	7,4	6,9
Мляко (прясно, кисело)	4,9	4,7	10,1	20,2	17,5	22,6	20,0
Сирене, Кашкавал, Извара	3,9	4,4	8,6	18,3	18,8	25,9	20,1
Месо (свинско, телешко, агнешко и др.)	10,8	9,5	17,9	24,7	14,9	12,1	10,0
Птици (пиле, кокошка, пуйка и др.)	11,5	10,5	21,8	27,9	12,9	8,5	7,0
Субпродукти (дроб, сърца, др.)	50,7	19,3	12,7	7,8	3,8	2,8	2,8
Колбаси (салам, шунка, др.)	7,2	8,3	14,7	22,7	17,9	17,7	11,6
Риба (прясна, замразена, консерва)	17,7	23,3	32,3	13,6	5,9	3,3	3,8
Яйца	9,4	13,9	26,9	26,5	11,8	6,9	4,6
Масло	21,3	13,0	16,1	17,6	11,4	12,6	8,0
Маргарин	20,1	9,5	13,9	18,6	12,9	14,3	10,8
Растителни мазнини (Олио, Зехтин)	13,0	7,8	9,4	15,7	15,3	24,5	14,4
Торти, сладкиши, баклави	12,0	17,4	21,2	18,3	10,8	10,8	9,6
Захарни (бонбони, локуми и др.)	11,2	13,3	18,0	19,5	12,4	13,6	12,0
Шоколад, шоколадови бонбони	4,9	9,0	16,6	22,4	15,3	16,3	15,5
Сладолед, кремове	15,1	17,9	19,8	17,9	10,5	10,4	8,3
Мармалад, конфитюр, мед	24,5	18,1	19,3	16,1	8,8	7,4	5,8
Минерални води	10,0	5,8	6,6	7,8	9,9	10,8	48,9
Кафе	43,4	7,3	6,8	8,5	6,9	12,4	14,5
Чай (черен, зелен, билков)	17,7	12,9	13,9	17,5	11,1	14,3	12,8
Безалкохолни напитки със захар	15,1	10,0	11,5	16,6	12,4	14,8	19,5
Безалкохолни напитки със синтетичен подсладител	31,2	12,4	12,3	13,4	9,7	9,4	11,6
Енергийни напитки	53,6	11,7	9,6	6,7	6,5	4,9	7,1
Бира	50,6	14,0	10,7	8,1	5,8	4,5	6,4
Вино	62,1	13,2	9,3	6,1	3,1	2,1	4,0
Ракия, водка, уиски, коняк и др.	64,7	12,2	8,8	5,1	2,7	1,7	4,8

Табл. 22. Физическа активност при деца от 7 до 18 години, диференцирани по пол.

		Момчета		Момичета		Общо	
		Брой	%	Брой	%	Брой	%
Дни с часове по физическа култура през седмицата	0	6	0,3	1	0,1	7	0,2
	1	22	1,2	44	2,4	66	1,8
	2	1162	65,4	1148	63,7	2310	64,6
	3	503	28,3	534	29,7	1037	29,0
	4	52	2,9	44	2,4	96	2,7
	5	32	1,8	30	1,7	62	1,7
Вървите ли пеша или използвате велосипед на отиване и връщане от училище?	1 да	1373	76,4	1358	75,6	2731	76,0
	2 не	423	23,6	439	24,4	862	24,0
Дни, в които се ходи на училище пеша или с велосипед	0	202	11,5	226	12,7	428	12,1
	1	28	1,6	37	2,1	65	1,8
	2	73	4,2	71	4,0	144	4,1
	3	87	5,0	95	5,3	182	5,2
	4	56	3,2	38	2,1	94	2,7
	5	1310	74,6	1310	73,7	2620	74,2
Дни от седмицата с продължителност на физическа активност минимум 60 мин.	0	71	4,0	116	6,6	187	5,3
	1	98	5,6	165	9,3	263	7,5
	2	314	17,9	465	26,3	779	22,1
	3	324	18,5	366	20,7	690	19,6
	4	194	11,1	179	10,1	373	10,6
	5	278	15,8	199	11,3	477	13,5
	6	85	4,8	51	2,9	136	3,9
	7	391	22,3	226	12,8	617	17,5
Време прекарано в седнала или полулегло поза на ден	по-малко от 1 час	139	7,8	109	6,1	248	6,9
	1-2 часа	435	24,5	358	20,0	793	22,2
	3-4 часа	567	31,9	478	26,7	1045	29,3
	5-6 часа	343	19,3	445	24,8	788	22,1
	7-8 часа	163	9,2	227	12,7	390	10,9
	повече от 8 часа	131	7,4	176	9,8	307	8,6

5.1.7.4. Анализ на данните от анкетата за хранително поведение

При 1647 /786 момчета/ се проведе анкета, включваща въпроси изследващи поведение, чувства и мисли, свързани с нарушения в хранителното поведение / Eating Attitudes Test (EAT 26)/. Анализът на данните от анкетата се провежда чрез оценка на общия сбор точки за всеки участник. Резултатите се считат като нормални при общ сбор от 1 до 19 точки. Общ сбор ≥ 20 т. е израз на промяна в хранителното поведение. Както се вижда от табл. 23., налице са полови различия: при момчетата промени в хранителното поведение се установяват значително по-често в 20.4%, докато при момчетата процентът е значително по-нисък – 8.0%.

Табл. 23. Резултати от анализа на данните за хранителното поведение според пола.

	Пол					
	момчета		момчета		общо	
	Брой	Cole %	Брой	Cole %	Брой	Cole %
Интервали на общия сбор						
1 ≤ 19	685	79,6%	723	92,0%	1408	85,5%
2 ≥ 20	176	20,4%	63	8,0%	239	14,5%

При анализ на данните за хранителното поведение в зависимост от степента на охраненост /табл. 24./ – поднормена или не-поднормена /според ИТМ по Cole и сътр. 2000/ се установи, че 3 от общо 41 включени в изследването с поднормена телесна маса момичета, представляващи 6.8% от тях имат данни за промяна в хранителното поведение. Следователно 6.8 % от момичетата с поднормен ИТМ имат потвърждение от анкетната карта за анорексично поведение, стоящо в основата на ниския им ИТМ. При останалите момичета обаче не се откриват подобни отклонения. Нито едно от изследваните момчета с нисък ИТМ не показват промени в хранителното поведение. Интерес представлява обаче групата с нормален или наднормен ИТМ, при която анкетното изследване открива отклонения в хранителното поведение: това са 21.1% от момичетата и 8.3% от момчетата. Поставените въпроси за невъзможност за спиране на храненето след определено ниво на ситост, както и предизвикано повръщане, са определено свързани с хранително разстройство.

Това е първото изследване на представителна извадка за нашата страна, което показва, че проблемът с промените в хранителното поведение е сериозен – при 1/5 от момичетата и при около 1/11 от момчетата в тази възрастова група. Тези факти налагат да се обърне подобаващо внимание не само от страна на медицинското съсловие, но и от страна на цялото общество, за да се профилактират и диагностицират своевременно тези състояния, криещи сериозен риск за здравето и живота на засегнатите индивиди.

Табл. 24. Резултати от анализа на данните за хранителното поведение според нивото на охраненост.

		Ниво на охраненост									
		1- поднормена				2 - не- поднормена					
		Оценка /брой точки/				Оценка/брой точки/					
		1 ≤ 19		2 ≥ 20		1 ≤ 19		2 ≥ 20			
Брой		%		Брой		%		Брой		%	
Пол	момичета	41	93,2%	3	6,8%	643	78,9%	172	21,1%		
	момчета	32	100,0%	0	0,0%	684	91,7%	62	8,3%		
	общо	73	96,1%	3	3,9%	1327	85,0%	234	15,0%		

В заключение, от изследванията на представителната извадка за българските деца на възраст 6 – 18 г. се вижда, че два от основните фактора, свързани с начина на живот: прием на висококалорични храни и ниска физическа активност, се различават статистически значимо между участниците с наднормено тегло/затлъстяване и тези с нормална телесна маса. Независимо от широко коментираната предполагаема генетична предиспозиция към НТ и Зт, тези два доказани от нашето проучване външни,

с възможност за промяна фактори, дават сериозно отражение върху здравословното състояние на нацията ни както в настоящия момент, така и за десетилетия по-късно. Това налага да се направи всичко необходимо, за да се промени към здравословен начина на живот на българските деца. Освен това се установиха данни за психологични проблеми, изявиени с промяна в хранителното поведение при една не малка част от децата, особено момичетата във възрастта 14 – 18 г. Тези данни налагат обединени усилия в цялото ни общество: от управленските структури – до всеки отделен индивид. Осъзнаването на факта, че всеки сам определя съдбата си и е отговорен за здравословното си състояние, трябва да се подчертава непрекъснато. За да се постигне тази степен на осъзнатост при все по-голяма част от нашето общество, е необходима непрекъснатата, последователна и широко застъпена чрез всички възможни средства на обществото ни просветителска дейност.

5.2. Анализ на данните на хоспитализирани пациенти с наднормено тегло и затлъстяване за периода 01.01.2009 - 31.12.2013 г. в Клиниката по диабет, СБАЛДБ – София: антропометрични, биохимични и хормонални показатели

5.2.1. Анализ на данните от антропометричните изследвания, определящи степента и типа на затлъстяване

5.2.1.1 Анализ на данните определящи наличието и степента на затлъстяване.

На табл. 25 са представени общият брой изследвани затлъстели деца и подрастващи и тяхното разпределение по възраст и пол. Изследвани са 274 деца на възраст от 5 до 18 г. включително, като 55.11% от тях са момичета, а останалите 44.89% момчета / таблица 1/. Групата на 14-18 годишните е най-голяма и представлява 41.24%, следвана от възрастта 11 до 13 години (33.21%) и на последно място е групата на възраст 5 – 10 г. - 25.55%.

Табл. 25. Възрастово и полово разпределение на общата група изследвани деца със затлъстяване.

Групи по възраст	Брой			Процент *		
	Жени	Мъже	Общо	Жени	Мъже	Общо
5-10 г.	36	34	70	23.84%	27.64%	25.55%
11-13 г.	47	44	91	31.13%	35.77%	33.21%
14-18 г.	68	45	113	45.03%	36.59%	41.24%
Общо	151	123	274	55.11%	44.89%	100.00%

* Процентите са изчислени от сумата по съответната колона
Процентът за ред общо дефинира общия процент по пол

За да се идентифицира наличието на наднормено тегло и/или затлъстяване се направиха изчисления на индивидуалните z-scores на ИТМ, сравнени по двата общоприети стандарта: по СЗО и по Cole.

По СЗО (WHO) – налични индивидуални стойности за Z scores: от -2 до +1 – норма, +1 - +2 риск от наднормено тегло, +2-+3 – наднормено тегло и над +3 – затлъстяване.

По Cole: до + 2 Z scores -норма, от +2 до +3 Z scores -наднормено тегло и над +3 Z scores затлъстяване./ табл. 26/.

Табл. 26. Разпределение на групата изследвани затлъстели деца според Z scores BMI по стандартите на СЗО и по Cole .

Z (BMI СЗО)	Брой	%	Z (BMI Cole)	Брой	%
<1	0	0,0%	<2	0	0,0%
[1,3)	150	54.75%	[2;3)	65	23,7%
>=3	124	45.25%	>=3	209	76,3%
Общо	274	100%	Общо	274	100,0%

Според двата критерия цялата включена в нашето изследване група деца са с наднормено тегло и/или затлъстяване, но са налице различия по отношение на честотата на затлъстяване: 45.25 % по СЗО и 76.3% по T. Cole. Двата критерия се различават както по стойностите на z-score, така и по интерпретацията: при критериите по СЗО е въведено понятието “риск от наднормено тегло” включващо стойности между +1 и +2 z-score, докато по критериите на T. Cole, тези пациенти са в рамките на наднорменото тегло. Различията между двата общоприети критерии за оценка на затлъстяването определено влияят при интерпретацията на епидемиологичните данни, сравняващи честотата на заболяването сред различни популации население, което беше коментирано в обзора. Но за диагноза на затлъстяването в детската възраст и двата критерия разграничават нормалното от наднормено тегло или затлъстяване.

Ние проведохме още един анализ на нашата група изследвани пациенти - изчислихме % наднормено тегло над идеалното за ръста, който показател се използваше широко за оценка степента на наднорменото тегло/затлъстяване преди въвеждането на ИТМ и е включвано в наши предходни разработки /5,16/. При използване на този критерий се определят по-детайлно и степените на затлъстяване от 1-ва до 4 – та степен. Вижда се, че в изследваната от нас група деца най-голяма е групата с трета степен затлъстяване – т.е. с % наднормено тегло над идеалното между

50 и 99.9%, следвана от втора и четвърта степен, а най-малка е групата с първа степен затлъстяване /от 15% до 19.9% наднормено тегло над идеалното/ табл.26/.

Табл. 27. Процент над идеалното тегло – представяне по пол и възраст.

	Брой				Процент*			
	5-10 г.	11-13 г.	14-18 г.	Общо	5-10 г.	11-13 г.	14-18 г.	Общо
Мъже	34	44	45	123	48.57%	48.35%	39.82%	44.89%
под 15%	2		3	5	2.86%		2.65%	1.82%
[15%,20%)	1	1	1	3	1.43%	1.10%	0.88%	1.09%
[20%,50%)	11	23	12	46	15.71%	25.27%	10.62%	16.79%
[50%,100%)	15	19	26	60	21.43%	20.88%	23.01%	21.90%
над 100%	5	1	3	9	7.14%	1.10%	2.65%	3.28%
Жени	36	47	68	151	51.43%	51.65%	60.18%	55.11%
под 15%	1	1	1	3	1.43%	1.10%	0.88%	1.09%
[15%,20%)	1	2	3	6	1.43%	2.20%	2.65%	2.19%
[20%,50%)	13	28	31	72	18.57%	30.77%	27.43%	26.28%
[50%,100%)	20	14	29	63	28.57%	15.38%	25.66%	22.99%
над 100%	1	2	4	7	1.43%	2.20%	3.54%	2.55%
Общо	70	91	113	274	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
под 15%	3	1	4	8	4.29%	1.10%	3.54%	2.92%
[15%,20%)	2	3	4	9	2.86%	3.30%	3.54%	3.28%
[20%,50%)	24	51	43	118	34.29%	56.04%	38.05%	43.07%
[50%,100%)	35	33	55	123	50.00%	36.26%	48.67%	44.89%
над 100%	6	3	7	16	8.57%	3.30%	6.19%	5.84%

* Изчислен от общия брой за съответната възрастова група

Според този анализ 4.29% от нашата група пациенти се оказва с нормално тегло спрямо ръста /под 15% над идеалното за ръста/.

Очевидно има различия в получените стойности за степен на затлъстяване при използване на различни критерии. Това потвърждава необходимостта оценката на наднорменото тегло и затлъстяването да става комплексно – т.е. да се вземе предвид и типа на отложената мастна тъкан.

Следователно, изследваната от нас група пациенти е с наднормено тегло или затлъстяване, анализирана според критериите по Т. Cole, СЗО или чрез индекса %наднормено тегло над идеалното за ръста, показва малки различия в тежестта му според използваните критерии. Това налага винаги да се упоменава използвания стандарт за сравнение, както и да се прави индивидуален анализ като се вземат предвид не само ИТМ, но и разпределението на мастната тъкан – периферно или централно/абдоминално/, като се използват за това критериите за размер на талията или индекса Талия/Ръст.

5.2.1.2. Анализ на данните определящи типа затлъстяване: Размер на талията, z-score за талията и отношение Талия/Ръст

В общата група 274 изследвани деца с наднормено тегло и затлъстяване, размерът на талията е измерен при 146 от тях. На табл. 27 са показани данните за броя, средните стойности и стандартните отклонения на талията както за общата група, така и за двата пола поотделно. Можем да направим заключението, че въпреки наличието на индивидуални различия в размера на талията, отразени от средните стойности и стандартните отклонения на показателите талия и z-score за талията, отношението Талия/Ръст остава коректен показател не само за наличие на затлъстяване, но вероятно и за абдоминален тип затлъстяване при по-голямата част от изследваната група деца /табл. 28/.

Табл. 28. Средни стойности и стандартни отклонения за размера на талията, z-score за талията и отношението Талия/Ръст за 146 пациенти с наднормено тегло и/или затлъстяване.

пол	брой	Талия $\pm \sigma$	z-score талия $\pm \sigma$	Талия/Ръст $\pm \sigma$
Общо	146	93.77 \pm 14.91	2.74 \pm 1.3	0.6 \pm 0.08
момчета	57	99.7 \pm 15.1	2.46 \pm 0.7	0.63 \pm 0.07
момичета	89	89.97 \pm 13.55	2.92 \pm 1.54	0.58 \pm 0.08

На табл. 29. са дадени допълнителни данни за изследваната от нас група от 272 деца със затлъстяване. Не се установяват статистически значими различия между двата пола за BMI и Z score (BMI_WHO). Размерът на талията, който е полов-специфичен при момчетата надвишава с 10 см. този при момичетата в изследваната от нас група. Средната стойност на показателя VAI, свързан с абдоминалната мастна тъкан надвишава при двата пола нормата от 1.0, като е незначимо по-висок при женския пол при изследваната от нас група пациенти /р >0.1/. Тъй като в неговата формула участва и показателя HDL- холестерол, който в изследваната от нас група не се различава значимо между двата пола, но е с много по-неблагоприятно разпределение между минималните и максимални стойности при момичетата, твърде вероятно е това да е причината за по-високата стойност на VAI при тях /табл. 29/.

В литературата има единични съобщения за стойността на показателя VAI най-вече за възрастни пациенти, при които увеличението му се асоциира с повишен кардиометаболитен риск. Идентифицираният от Amato и сътр. индекс е показал независима от останалите показатели на метаболитния синдром връзка със сърдечно-съдовите инциденти, паралелно с възрастта на инцидента, мъжки пол и тютюнопушене.

Такава зависимост не е установена за размера на талията, ИТМ и другите класически сърдечно-съдови рискови фактори. Още по-силна зависимост е установена между VAI и мозъчно-съдовите инциденти, за които нито един друг от рисковите фактори не е показал значима връзка, освен възрастта по време на инцидента /45/. Тъй като в детско-юношеската възраст честотата на подобни съдови инциденти е за щастие минимална от една страна, а от друга – този показател не се изчислява рутинно, липсват публикувани данни за оценка на неговата стойност като рисков показател.

Табл. 29. Средни стойности, стандартни отклонения, минимална и максимална стойност и коефициент на вариация на VAI и показатели, свързани с типа и тежестта на затлъстяването, в общата група и по пол.

Общо		VAI	BMI	Z score (BMI WHO)	Талия (см)	Талия/ръст (см)	HDL-choI
	n	85	272	272	146	146	157
	x	1,86	31,01	3,11	93,77	0,60	1,21
	min	0,03	21,18	1,10	57,00	0,40	0,51
	max	6,24	51,65	10,74	137,00	0,83	4,37
	δ	1,15	5,64	1,11	14,91	0,08	0,38
	var	0,62	0,18	0,36	0,16	0,14	0,31
Общо		VAI	BMI	Z score (BMI WHO)	Талия (см)	Талия/ръст (см)	HDL-choI
Момчета	♂						
	n	37	122	122	57	57	84
	x	1,62	31,70	3,51	99,70	0,63	1,21
	min	0,03	21,50	1,10	75,50	0,49	0,62
	max	6,24	51,65	10,74	137,00	0,81	4,37
	δ	1,16	5,90	1,31	15,10	0,07	0,44
	var	0,72	0,19	0,37	0,15	0,12	0,37
Момичета	♀						
	n	48	150	150	89	89	73
	x	2,04	30,45	2,78	89,97	0,58	1,21
	min	0,45	21,18	1,23	57,00	0,40	0,51
	max	5,17	47,67	5,14	124,00	0,83	1,95
	δ	1,12	5,37	0,79	13,55	0,08	0,28
	var	0,55	0,18	0,28	0,15	0,14	0,23

В групата изследвани от нас деца и подрастващи /общо 85 пациента: 37 момчета и 48 момичета/ се наблюдава изключителна хетерогенност в нивото на VAI: от напълно нормални стойност под 1.0, до 5.0 - 6.0 -кратно повишаване съответно за момчета и момичета, което отново потвърждава хетерогенността в клиничната изява на заболяването.

При проведения множествен регресионен анализ и при построяването на ROC – криви /вижте по-долу/ този показател е свързан с изявата на метаболитен синдром в

детската възраст, но не можа да се докаже неговото самостоятелно /абсолютно/ значение, както между другото се установи и за останалите изследвани в настоящия труд показатели и критерии. Предстои да се доказва предсказващата роля на този показател за вероятен риск от сърдечно-съдови инциденти в по-късната възраст.

5.2.2. Анализ на данните от глюкозния толеранс и инсулиновата секреция по време на ОГТТ, инсулиновата резистентност/чувствителност, функцията на щитовидната жлеза, липидния статус, функционалните проби за чернодробната функция, бъбречната функция и показатели от ПКК: СУЕ и ниво на хемоглобин.

5.2.2.1. Първоначално направихме индивидуален анализ, за да определим каква част от изследваните пациенти показват патологични резултати, надвишаващи горната граница на нормата, валидни за детската възраст.

На табл. 30. е даден % на абнормните стойности в групата изследвани деца с наднормено тегло и затлъстяване за всеки изследван показател. Нашите изследвания показват, че най-чести са отклоненията в СУЕ – при 62% от пациентите - показател за наличие на възпалителен процес, най-вероятно нискостепенно хронично възпаление, типично за метаболитния синдром и/или дислипидемия.

Табл. 30. % Абнормни стойности на изследваните показатели при групата деца с наднормено тегло и/или затлъстяване.

Показател	Брой пациенти	%патологични резултати
Общ холестерол >5.2mmol/L	252	11.5%
HDL-chol. <1.03 - ♂ <1.3 - ♀	157	50.3%
Общ холестерол/ HDL-chol >5.05 - ♂ >4.0 - ♀	157	20.5%
Триглицериди >1.7 mmol/L	249	15.7%
Триглицериди/ HDL-chol. >1.65 - ♂ >1.31 - ♀	153	24.2%
Креатинин >77µmol/l.	237	0%
Пикочна киселина >340♀; > 420♂ µmol/L	151	31.1%
MAU/creatinine >3.5	177	1.7%
ASAT >40 IU/L	205	2.4%
ALAT>36 IU/L	205	12.2%
GGT >31 IU/L	202	7.9%
TTH > 4 mIU/L	202	22.8%
FT4 <9 pmol/L.	167	5.4%
FT4 FT4 >20 pmol/L	167	0%
СУЕ > 10mm.	189	62.2%
Hb <110 g/l.	225	17.3%
AH Syst ≥ 120 mm Hg	274	53.6%
AH Dyast ≥ 80 mm Hg	274	15.7%
AH Syst ≥ 120 mmHg + AH Dyast ≥ 80 mm Hg	274	12.4%

Ние не сме изследвали високо-чувствителния С-реактивен протеин, който би дал по-коректна оценка. При всички изследвани пациенти липсват клинични данни за подлежаща инфекция от страна на дихателната, храносмилателната или отделителната системи в момента на провежданите изследвания. Ето защо считаме, че ускорената СУЕ при значителната част от изследваните деца се дължи както на типичното за инсулинова резистентност нискостепенно хронично възпаление, така и на установената дислипидемия /3, 9/.

На второ място по честота на отклонение е повишеното систолно артериално налягане – при **53.6%**, докато повишение само на диастолното артериално налягане установихме при **15.7%**. Повишено както систолно, така и диастолно артериално налягане е налице **при 12.4%** от общата група 274 деца със затлъстяване. Проведеният анализ за търсене на зависимост между нивото на артериалното налягане и СУЕ не показва такава: не се установиха значими различия в стойността на СУЕ между трите обособени групи според артериалното налягане /табл. 31. – систолно АН, табл. 32. – диастолно АН и Табл. 33. – систолно и диастолно АН/.

Табл. 31. Ниво на СУЕ при подгрупи с нормално и повишено систолно АН.

Групи	Брой	Средна аритметична	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% Доверителени интервал		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
Систолно <=120	100	14.43	7.31	0.73	12.98	15.88	3	35
Систолно >120	88	15.74	9.89	1.05	13.64	17.83	2	65
Общо	188	15.04	8.61	0.63	13.80	16.28	2	65

$p=0.309$, т.е. не се установява значима разлика в СУЕ между подгрупите с нормално и повишено систолно налягане.

Табл. 32. Ниво на СУЕ при подгрупи с нормално и повишено диастолно АН.

Групи	Брой	Средна аритметична	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% Доверителени интервал		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
Диастолно <= 80	160	14.54	8.41	0.67	13.23	15.86	2	65
Диастолно > 80	28	17.89	9.32	1.76	14.28	21.51	5	42
Общо	188	15.04	8.61	0.63	13.80	16.28	2	65

$p=0.057$, т.е. не се установява значима разлика в СУЕ между подгрупите с нормално и повишено диастолно налягане.

Табл. 33. Ниво на СУЕ при подгрупи с нормално и повишено систолно и диастолно АН.

Групи	Брой	Средна аритметична	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% Доверителени интервал		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
Систолно <=120 и/или Диастолно <= 80	169	14.66	8.43	0.65	13.38	15.94	2	65
Систолно >120 и Диастолно > 80	19	18.47	9.63	2.21	13.83	23.11	8	42
Общо	188	15.04	8.61	0.63	13.80	16.28	2	65

$p=0.067$, т.е. липсва статистически значима разлика в СУЕ между подгрупите с нормално и повишено систолно и диастолно налягане.

Ние анализирахме възможността за връзка между повишеното артериално налягане и размера на талията. Данните за трите групи на повишено артериално налягане: систолно, диастолно или систолно и диастолно, са показани в следващите три таблици 34., 35. и 36. И за трите групи се потвърждава статистически значима връзка, т.е. размерът на талията е значимо по-голям при пациенти с повишено систолно артериално налягане $/p<0.000/$, повишеното диастолно налягане $/p<0.049/$ или за повишено систолно и диастолно налягане $/p<0.019/$. С тези резултати потвърждаваме публикуваните данни за значението на абдоминалното затлъстяване, идентифицирано с размера на талията, за поява на артериална хипертония и респективно - развитие на метаболитен синдром. Размерът на талията може да се използва като скрининг за метаболитен синдром и се асоциира с другите рискови фактори за сърдечно-съдова патология. Размерът на талията е един от най-добре корелиращите се показатели с тези за инсулиновата резистентност $/70, 133, 159, 210, 183, 248/$. Размерът на талията може да служи и като критерий за ефекта от лечението, като намаляването му е свързано с редукция на артериалното налягане, нормализиране на въглехидратния толеранс и на липидните фракции $/129/$.

Табл. 34. Размер на талията и ниво на систолното артериално налягане.

Групи	Брой	Средна аритметична	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% Доверителени интервал		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
Систолно <=120	72	88.55	12.29	1.45	85.66	91.44	57	120
Систолно >120	74	98.85	15.54	1.81	95.25	102.45	68	137
Общо	146	93.77	14.91	1.23	91.33	96.21	57	137

$p<0.000$

Табл. 35. Размер на талията и ниво на диастолното артериално налягане.

Групи	Брой	Средна аритметична	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% Доверителени интервал		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
Диастолно <= 80	118	92.28	13.40	1.23	89.84	94.73	57	124
Диастолно > 80	28	100.04	19.09	3.61	92.63	107.44	68	137
Общо	146	93.77	14.91	1.23	91.33	96.21	57	137

p <0.049

Табл. 36. Размер на талията и ниво на систолното и диастолно артериално налягане.

Групи	Брой	Средна аритметична	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% Доверителени интервал		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
Систолно <=120 и/или Диастолно <= 80	124	92.09	13.21	1.19	89.74	94.44	57	124
Систолно >120 и Диастолно > 80	22	103.25	20.01	4.27	94.38	112.12	68	137
Общо	146	93.77	14.91	1.23	91.33	96.21	57	137

p <0.019

Изследвахме и зависимостта между повишеното артериално налягане с отношението Талия/Ръст. Получиха се аналогични резултати: Отношението Талия/Ръст над 0.61 е свързано с повишаване на систолното налягане /p<0.003/ /табл. 37/ и повишение на систолното и диастолно налягане /p<0.044, /табл. 39/, за които се получи значима връзка. Не се установи значима връзка на отношението Т/Р с диастолното налягане /p =0.114. /табл. 38/. С тези данни потвърждаваме наличните все още малобройни изследвания за диагностичната стойност на индекса Т/Р като критерий за сърдечно-съдов риск при затлъстелите пациенти /52/. М. Ashwell и сътр. доказват по-високата диагностична стойност на Т/Р за бъдещи сърдечно-съдови инциденти и развитие на тип 2 ЗД, включително чрез ROC – крива при възрастни пациенти. При нашата група деца и подрастващи със затлъстяване доказваме зависимост освен между Т/Р и повишеното артериално налягане, така и с повишаване на чернодробните ензими /по-долу в табл. 42./, като и двете състояния са свързани с тежестта на инсулиновата резистентност.

Табл. 37. Отношение Талия/Ръст и повишение на систолното артериално налягане.

Групи	Брой	Средна аритметична	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% Доверителени интервал		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
Систолно <=120	72	0.58	0.08	0.01	0.56	0.60	0.40	0.78
Систолно >120	74	0.62	0.08	0.01	0.60	0.64	0.45	0.83
Общо	146	0.60	0.08	0.01	0.59	0.62	0.40	0.83

p<0.003

Табл. 38. Отношение Талия/Ръст и повишение на диастолното артериално налягане.

Групи	Брой	Средна аритметична	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% Доверителени интервал		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
Диастолно <= 80	118	0.60	0.08	0.01	0.58	0.61	0.40	0.78
Диастолно > 80	28	0.63	0.10	0.02	0.59	0.67	0.47	0.83
Общо	146	0.60	0.08	0.01	0.59	0.62	0.40	0.83

p=0.114

Табл. 39. Отношение Талия/Ръст и повишение на систолното и диастолно артериално налягане.

Групи	Брой	Средна аритметична	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% Доверителени интервал		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
Систолно<=120 и/или Диастолно <= 80	124	0.59	0.08	0.01	0.58	0.61	0.40	0.78
Систолно>120 и Диастолно > 80	22	0.64	0.11	0.02	0.60	0.69	0.47	0.83
Общо	146	0.60	0.08	0.01	0.59	0.62	0.40	0.83

p<0.044

Получените от нас данни ни дават основание да направим извод, че отношението Т/Р над 0.61, което е горна граница при пациентите със затлъстяване, при които артериалното налягане остава в нормални граници, би могло да е показател за асоциирано с повишено артериално налягане затлъстяване, а вероятно и други симптоми на метаболитния синдром. Нашите резултати са много близки до тези, получени от L Elizondo-Montemayor и сътр., които установяват гранично отношение Т/Р от 0.592 /81.8% чувствителност и 78.5% специфичност при направения ROC анализ/, над което децата с наднормено тегло или затлъстяване показват признаци на МС: повишено систолно и диастолно артериално налягане, дислипидемия, паралелно с повишен ИТМ и по-голям размер на талията /124/.

По-нататъшният анализ потвърди подозираната зависимост между показателите за инсулиновата чувствителност и резистентност и нивото на артериалното налягане. На таблица 40. са представени различията в показателите за инсулинова чувствителност/ резистентност при подгрупите затлъстели деца с нормално и повишено систолно, диастолно или систолно и диастолно артериално налягане. Установи се, че затлъстелите деца с повишено артериално налягане са със значимо по-високи: ИТМ /по-високостепенно затлъстяване/, базално ниво на инсулин и НОМА – т.е. по-резистентни на инсулина, респективно по-малко чувствителни към собствения инсулин, както при базални условия /индекса QUICKI/, така и по време на целия ОГТТ /индекса WBISI/. Следователно, нашите резултати категорично потвърждават, че

затлъстите деца с артериална хипертония имат значително по-ниска инсулинова чувствителност, потвърдена от всички изследвани индекси за този феномен.

Табл. 40. Връзка между АН и показателите, свързани с инсулиновата чувствителност / резистентност.

АН	HOMA*	QUICKI*	WBISI*	BMI*	Ins_0*	Ins_120*	Ins_Sum*
Syst <= 120	1,3384	-1,1564	1,0422	3,3714	2,9408	4,3843	5,9896
Syst > 120	1,5160	-1,1802	0,8883	3,4726	3,1273	4,4132	6,0227
Общо	1,4202	-1,1673	0,9714	3,4187	3,0263	4,3981	6,0049
p	0,019	0,022	0,025	0,000	0,011	0,759	0,720
Dyast <= 80	1,3748	-1,1615	1,0106	3,4014	2,9874	4,3766	5,9838
Dyast > 80	1,6678	-1,1994	0,7572	3,5104	3,2398	4,5117	6,1211
Общо	1,4202	-1,1673	0,9714	3,4187	3,0263	4,3981	6,0049
p	0,005	0,008	0,007	0,000	0,013	0,294	0,279
Syst <= 120 or Dyast <= 80	1,3755	-1,1615	1,0087	3,4036	2,9914	4,3870	5,9938
Syst > 120 and Dyast > 80	1,7344	-1,2082	0,7093	3,5239	3,2733	4,4740	6,0834
Общо	1,4202	-1,1673	0,9714	3,4187	3,0263	4,3981	6,0049
p	0,005	0,008	0,007	0,000	0,011	0,537	0,520

Следователно пациентите с данни за затлъстяване в съчетание с артериална хипертония представляват подгрупа с по-изявена инсулинова резистентност и при тях може да се очаква проява и на други свързани с метаболитния синдром симптоми – напр. хипер/дислипидемия. Това са и пациентите с по-високостепенно затлъстяване с характеристика на абдоминално, съдейки по значимо по-високите стойности не само на ИТМ, но и на размера на талията и на отношението Талия/Ръст.

На трето място по честота са отклоненията в **липидния статус**: най-често е намалението на високо-плътностния холестерол, което потвърждава наши по-ранни проучвания, както и други литературни данни /16, 159/. Това определя затлъстяването като риск за сърдечно-съдови усложнения. Освен установената честота на хиперхолестеролемията /11.4%/ и хипертриглицеридемията /при 15.7%/, ние установихме и наличие на дислипидемия при значителна част от изследваната група затлъстели деца: Повишено отношение на триглицериди/HDL-choI – при ¼ от пациентите /24.2%/, а повишено отношение на общ холестерол/HDL-choI е налице при 1/5 от пациентите /20.5%/. Тези показатели се очертават като едни от най-важните прогностични критерии за рисков тип затлъстяване, респективно – синдрома на инсулиновата резистентност. При сравняване на стойността на няколко показатели /ИТМ, HDL-choI, триглицериди, Apo B, триглицериди/HDL-choI/ за предсказване на

инсулинова резистентност при деца от коренното население в Аржентина, единствено отношението триглицериди/HDL-chol се оказва значимо свързано с НОМА. Значимостта на това липидно отношение се доказва включително чрез ROC- крива, чиято площ кривата е била над 0.70 /159, 160/.

Нашите данни потвърждават литературните за по-голяма честота на **анемия** при затлъстелите деца. С хемоглобин под 110 г/л. са около **17%** от нашите пациенти, без да е налице тежък анемичен синдром. За съжаление нямаме данни за нивото на дефиниращите желязния дефицит показатели. Не сме изследвали и ниво на хепцидин, който би потвърдил тезата на повишаването му при затлъстяване, предизвикващо намалена резорбция на желязото в тънките черва, в каквата насока са съвременните данни /206, 225/. Тези данни налагат да се скринират пациентите със затлъстяване за желязен дефицит и да се проследяват нивата на Нб в хода на лечението. Нашето изследване за ниво на Нб при затлъстяване е едно от малкото в световната литература и първо за нашата страна.

Нашите изследвания върху глюкозната хомеостаза при детското затлъстяване са продължение на предишни проучвания, някои от които са от преди повече от 40 години /5,6,7,16/. Нормална **глюкозна хомеостаза** се установи при 84.6% от изследваната група от 267 деца с наднормено тегло или затлъстяване, за които имаме всички стойности на кр. глюкоза по време на целия ОГТТ. Нарушения в глюкозната обмяна се установиха при 41 от изследваните пациенти /15.4% от цялата група/. При 20 от пациентите с нарушения в глюкозната хомеостаза /48.8%/ диагнозата може да се постави само чрез изследване на гликемията на гладно, съответно при 19 от тях кр. гл. е в рамките на нарушена глюкоза на гладно, а при един от пациентите е над 7.5 ммол/л., с което се диагностицира диабет на гладно. При останалите 21 пациента /51.2%/ прецизното определяне степента на нарушението в глюкозната хомеостаза може да стане само след глюкозно обременяване. При трима от общо 4-мата пациенти с диабет, диагнозата се поставя само след оралното глюкозно обременяване, а при още 18 от изследваните пациенти нарушенията в глюкозната хомеостаза не са били диагностицирани от базалната гликемия. Следователно нарушенията в глюкозната хомеостаза сред децата с наднормено тегло и затлъстяване отстъпват по честота на нарушенията СУЕ, липидите и Нб, но за тяхната прецизна диагноза единственото изследване на кръвна глюкоза на гладно се оказва недостатъчно. При над 50% от пациентите с нарушения в глюкозната обмяна те могат да се обективизират само след

глюкозното обременяване, което гарантира диагнозата при всички засегнати от някакъв тип нарушение на глюкозната обмяна затлъстели пациенти. На табл. 41. са показани възможностите за диагноза на нарушенията във въглехидратната обмяна при използване само на базалното ниво на кръвната глюкоза, а на табл. 42. съответно диагностичната стойност на целия ОГТТ до 120 мин.

Табл. 41. Възможност за диагноза на нарушенията в глюкозната обмяна с изследване на кр. глюкоза на 0-та минута.

Групи	Брой	Процент (%)	Валиден %	Кумулативен %
Норма	252	91.97%	92.65%	92.65%
Нарушена глюкоза на гладно	19	6.93%	6.99%	99.63%
Диабет на гладно	1	0.36%	0.37%	100.00%
Общо валидни	272	99.27%	100.00%	
Липсващи данни	2	0.73%		
Общо	274	100.00%		

Табл. 42. Възможност за диагноза на нарушенията в глюкозната обмяна с изследване на кр. глюкоза по време на целия ОГТТ до 120 мин.

Групи	Брой	Процент (%)	Валиден %	Кумулативен %
Норма	226	82.48%	84.64%	84.64%
Нарушена глюкозен толеранс	37	13.50%	13.86%	98.50%
Диабет	4	1.46%	1.50%	100.00%
Общо валидни	267	97.45%	100.00%	
Липсващи данни	7	2.55%		
Общо	274	100.00%		

Следователно изследването на кръвната глюкоза на гладно трябва да бъде включена в рутинните изследвания на всяко дете със затлъстяване. Провеждането на ОГТТ обаче подобрява диагностичната прецизност, дава информация за инсулиновата секреция след обременяването и идентифицира пациентите с релативен хипоинсулинизъм, при които стимулираната инсулинова секреция е недостатъчна, за да осигури нормален глюкозен толеранс. Както се вижда от табл. 42. само 20 пациента от общо 41 с нарушен глюкозен толеранс и/или диабет, са с нарушена глюкоза на гладно. При останалите 21 пациента кръвната глюкоза на гладно е под 5.5 ммол/л., което означава, че при тези пациенти нарушенията в глюкозната хомеостаза не могат да се установят чрез самостоятелното и единствено изследване на базалната гликемия. Подобни данни са получени и при интерпретацията на глюкозната хомеостаза при пациентки със синдрома на поликистоза на яйчниците /СПЯ, PCOS/. При анализ на данните само от базалното глюкозно ниво са установени нарушения в глюкозната

обмяна при 1.1% от изследваните жени, докато при включване на данните от целия ОГТТ нарушения са установени при 7.4% от жените с СПЯ /12,27/.

Нашите данни за **HbA1c** са за около 70% от общата група пациенти: общо 189 пациенти /174 от тях са с нормална глюкоза на гладно, 14 – с нарушена глюкоза на гладно и при 1 – с диабет. Не се установиха статистически значими различия в нивата на HbA1c между пациентите с нормална глюкоза на гладно - съответно HbA1c- 5.48% и тези с нарушена глюкоза на гладно HbA1c – 5.38% / $p=0.426$ /. Не установихме значими различия в този показател и между подгрупите с нормален глюкозен толеранс и НГТ, съответно 5.48% и 5.46% / $p=0.875$ /. Поради малкият брой изследвания на HbA1c за пациентите с диабет, не можем да кажем какви са различията в нивото на този показател при пациентите с диабет и дали той се различава от подгрупата с НГТ. Фактът обаче, че не се установяват значими различия между пациентите с нормална глюкозна хомеостаза от тези с някакво дискретно нарушение по отношение на HbA1c е основание да твърдим, че въз основа на нашите изследвания, не бихме могли да го определим като дискриминиращ прогностичен критерий при затлъстелите деца за нарушение във въглехидратния метаболизъм, както се установи за по-възрастните български пациенти. Цв. Танкова установява праг от 5.5% за HbA1c, характерен за предиабет и 6.1% - за диабет /35/. Нашите данни показват твърде близък до рисковия критерий HbA1c от 5.5% при двете подгрупи – както с нормален глюкозен толеранс, така и за тези с нарушена глюкоза на гладно.

Следователно децата с наднормено тегло и затлъстяване показват хетерогенност и по отношение на нарушенията във въглехидратната обмяна, чиято прецизна диагноза налага прилагане на комплекс от изследвания, като освен задължителната базална гликемия трябва да се прецизира и гликемичния отговор след глюкозно обременяване. Проследяване на HbA1c би могло да подскаже задълбочаването на нарушенията в глюкозната хомеостаза, ако продължава да се повишава и достигне предполагаемото за предиабет ниво от 5.5%.

Функцията на **щитовидната жлеза** при затлъстяване отдавна предизвиква оправдан интерес поради участието си в енергийната хомеостаза, но до сега няма единно становище за механизмите на хипертиреотропинемията при затлъстяване. S Kommareddy и сътр. не доказват търсената зависимост между повишението на ТТХ и проявите на метаболитен синдром. Анализирайки резултатите на 3447 възрастни с наднормено тегло и затлъстяване, разделени на подгрупи с и без метаболитен синдром,

авторите правят извод, че ТТХ не е рисков фактор за МС /176/. Нашите проучвания върху базалната и стимулирана с Тирео-Релийзинг хормон секреция на ТТХ при затлъстели деца датират от 1994 г.. Сравнението на базалното ниво на ТТХ при затлъстели деца и контроли показва значимо по-ниско ниво на ТТХ при затлъстелите момчетата спрямо контролната група / $p < 0.05$ /, както и спрямо това при момчетата със затлъстяване / $p < 0.02$ /. Не се установи зависимост между антропометричните, биохимични и хормонални нива /инсулиновата секреция/ с нивата на базалната и стимулирана секреция на ТТХ /16,17/. L Duntas и B Biondi считат, че съществува връзка между затлъстяването и предизвиканият от него лептинов дефицит/резистентност, променяща имунния отговор с повишена готовност към автоимунитет, особено при податливи пациенти. Според тези автори връзката се осъществява чрез възпалителните цитокини, предизвикващи хронично възпаление при затлъстяване /121/. Все още са налице противоречия по отношение на причините и зависимостите между ТТХ и тиреоидните хормони и свързаните със затлъстяването и метаболитен синдром показатели.

В настоящото изследване /табл. 30./ получихме данни за гранично повишени нива на ТТХ при 22.8% от изследваните от нас 202 деца със затлъстяване, които са в унисон с публикуваните данни за честота на това отклонение от 2 до 23% от децата с наднормено тегло и/или затлъстяване /200, 247/. Според T. Reinehr /2011/ умерено повишени нива на ТТХ се наблюдават при 10 – 23% от децата с наднормено тегло/затлъстяване, като липсват доказателства за автоимунен процес, а нормализирането на теглото се съпровожда с намаляване на ТТХ. Авторът не препоръчва заместително лечение заради граничното повишаване на ТТХ. /247/. Сходни са констатациите и на A. Grandone и сътр., които установяват повишено ниво на ТТХ при 12.8% от изследваните от тях деца със затлъстяване. След 6-месечна програма за редукция на теглото пациентите, които са намалили значително ИТМ, са показали значимо намаляване и реално нормализиране на ТТХ /от 5.1 ± 1.0 до 3.0 ± 0.5 mIU/ml, $p < 0.03$ / /148/. D. Lobotkova и сътр. също установяват повишение на ТТХ над 4 mIU/ L. при 16.8% от изследваните от тях 76 деца със затлъстяване. Авторите установяват положителна корелационна зависимост с ИТМ-z-score, но не и с йодната екскреция. Тези автори не установяват промяна в метаболизма на периферните хормони /нивата на изследваните от тях fT3, fT4, както и отношението fT3/fT4/. За разлика от данните на D. Lobotkova и сътр. ние установихме нарушена тиреоидна функция, оценена чрез нивото

на fT4 под 9 pmol/L. и паралелно повишаване на ТТХ при 5% от децата със затлъстяване, налагаща заместително лечение. В наблюдаваната от нас група затлъстели деца не сме установявали повишена тиреоидна функция. За съжаление не сме изследвали тиреоидните автоантитела при всички пациенти, за да можем със сигурност да потвърдим или изключим автоимунен характер на процеса. Известна близост с нашето проучване е това, проведено от A. Maginean и сътр. при 112 деца само със затлъстяване, на сходна възраст /5 – 17 г/, но налице е разлика в състава на групите пациенти – включени са и пациенти със синдромно затлъстяване /2 деца с Прадер-Вили синдром и едно – с Кушинг синдром/. Тези автори установяват повишен ТТХ при 35% от изследваните пациенти, което е значително по-висок процент спрямо нашите наблюдения, както и цитираните по-горе изследвания /202/. Що се касае до установеното по-често самостоятелно гранично повишаване на ТТХ над 4 mIU/L., то не винаги е свързано с нарушена функция на жлезата, а по-скоро резултат от участието на хипоталамо-хипофизо - тиреоидната ос в комплексната регулация на енергийната обмяна и на хранителния внос, отразяваща предполагаганата от нас в предходния ни дисертационен труд хетерогенност на синдрома затлъстяване на хипоталамично ниво /17/. Възможно е това да е адаптивен отговор с цел повишаване на енергоразхода.

За сега не можем да дадем еднозначно обяснение на установената от нас зависимост между НОМА и ТТХ. Пациентите със затлъстяване и повишено ниво на ТТХ над 4mIU/L., показват значимо по-високо ниво на НОМА – IR, без да се различават по антропометричните си характеристики, останалите изследвани критерии за инсулинова резистентност или чувствителност, както и за липидните фракции /табл. 43/. Нашите данни се различават от установената от S. Kommareddy липса на зависимост между нивата на ТТХ и показателите, свързани с метаболитен синдром /176/. A. Grandone и сътр. също не намират зависимост между ТТХ и НОМА, щитовидните хормони и липидните фракции /148/. При анализ на данните за затлъстели деца T. Úňvaг и сътр. установяват повишен ТТХ при 9.2% /спрямо 3.8% в контролната група деца/, като при множествения регресионен анализ се установява значима корелационна зависимост между нивата на ТТХ и ИТМ-sds / $r^2=0.046$, $p=0.01$ / /285/. Тези автори не са изследвали инсулинова секреция и респективно НОМА.

Табл. 43. Сравнение на някои показатели между подгрупите с нормално и повишено ниво на ТТХ.

ТТХ	*BMI kg/m ²	*НОМА	*QUICKI	Общ хол. mmol/L.	*HDL-хол. mmol/L.	Trigl.* mmol/L.	Талия см.	Талия/Ръст
ТТХ >4mIU/L	3.44	1.5863	-1.5863	4.1904	0.1516	0.2485	97.04	0.624
ТТХ <4 mIU/L	3.40	1.3460	-1.1573	4.2618	0.1692	0.1233	91.94	0.596
p	0.211	0.047	0.058	0.642	0.796	0.098	0.083	0.054

* - логаритмична трансформация

Следователно, за сега данните от литературата и нашите наблюдения показват, че при затлъстели деца е налице изолирана хипертиреотропинемия. Все още обаче няма единно становище за нейните причини, както и за зависимостите и с метаболитните и свързаните с метаболитен синдром показатели. Това налага да се контролира и нивото на свободните тиреоидни хормони преди да се вземе решение за заместително лечение. Такова лечение не се препоръчва при гранично леко повишение на ТТХ, без да е документиран дефицит на тиреоидните хормони, тъй като е възможно нормализиране след редукция на телесната маса /200, 247/. Необходими са повече наблюдения, за да се установи ролята на променената хипоталамо - хипофизо-тиреоидната ос върху енергийната хомеостаза при затлъстяване.

Анализът на данните от **чернодробните ензими** и функция показва връзка между нивата на АЛАТ и ГГТ с показателите за инсулинова резистентност/чувствителност и коремното отлагане на мастна тъкан, доказано чрез размера на талията и отношението Т/Р. /табл. 44./. Повишените АЛАТ и ГГТ са налице при пациентите с размер на талията над 100 см., докато тези без нарушения в чернодробните ензими имат размер на талията под 93 см. Единствен ензим, показващ зависимост и от нивото на триглицеридите и показателите, отразяващи инсулиновата чувствителност/резистентност е АЛАТ.

Пациентите със затлъстяване без отклонения в чернодробните ензими показват значимо по-ниски стойности на Талия/Ръст – под 0.6. Надвишаване на този праг за отношението Талия/Ръст – над 0.6 е свързано и с повишаване на артериалното налягане, както беше обсъдено по-горе. Ние обаче не установяваме зависимост между нивата на чернодробните ензими и артериалното налягане в изследваната от нас група пациенти. Вероятно поради хетерогенността на синдрома затлъстяване, при една част от пациентите инсулиновата резистентност се реализира предимно на нивото на липидния и чернодробния метаболизъм, докато при друга част по-скоро засяга метаболизма и функцията на кръвоносните съдове, проявявайки се чрез повишаване на

артериалното налягане. И за двете подгрупи пациенти обаче е налице връзка с повишеното отношение Талия/Ръст и/или повишения размер на талията. Бихме могли да твърдим, че както повишеният размер на талията, така и отношението Т/Р са достъпни и неинвазивни антропометрични критерии, предсказващи рисков тип затлъстяване, засягащ както чернодробната обмяна, така и съдовата стена.

Табл. 44. Зависимост между чернодробните ензими, липидните фракции и АН и показателите за инсулинова резистентност /чувствителност.

ASAT	Tг*	HDL* хол	АН SYST	АН DYAST	НОМА*	WBISI*	Талия	Талия/Ръст	WAIST/HEIGHT
ASAT > 40	0,3765	0,1663	118,00	70,80	1,8029	0,5568	109,5000	0,7187	0,7187
ASAT <= 40	0,1492	0,1625	120,95	71,23	1,4155	0,9725	93,2726	0,6010	0,6010
Общо	0,1537	0,1626	120,88	71,22	1,4252	0,9621	93,5548	0,6031	0,6031
p	0,317	0,980	0,550	0,919	0,177	0,105	0,081	0,026	0,026
ALAT > 36	0,3177	0,0983	120,92	70,64	1,9849	0,4491	101,7188	0,6580	0,6580
ALAT <= 36	0,1314	0,1729	120,88	71,31	1,3488	1,0321	92,2354	0,5942	0,5942
Общо	0,1537	0,1626	120,88	71,22	1,4252	0,9621	93,5548	0,6031	0,6031
p	0,025	0,253	0,987	0,742	0,000	0,000	0,006	0,001	0,001
GGT > 31	0,2151	0,1675	126,40	69,53	1,6174	0,7486	105,4	0,6725	0,6725
GGT <= 31	0,1524	0,1582	120,50	71,39	1,4031	0,9828	92,575	0,5972	0,5972
Общо	0,1568	0,1590	120,94	71,25	1,4205	0,9638	93,7	0,6038	0,6038
p	0,616	0,908	0,054	0,466	0,196	0,114	0,003	0,002	0,002

* Логаритмична трансформация (натурален логаритъм)

5.2.2.2. Влияние на възрастта и пола върху степента на инсулиновата резистентност/НОМА

На табл. 46 са представени средните стойности на показателя НОМА по възрастови групи и пол. Не се установи статистически значима разлика между двата пола ($p=0.162$). Възрастта обаче се потвърди като значим фактор, като се установи статистически значима разликата за общата група /момичета и момчета/ между най-малката възрастова група /6 – 10г./ и втората група /11-14 г./ ($p=0.02$). За първата група имаме значително по-ниска средна стойност за НОМА (4.1594) спрямо 5.5910 за втора група. С най-нисък показател за НОМА е групата с преобладаващ брой на деца в предпубертетен стадий на развитие. В следващите две възрастови групи, в които са включени пациенти с различен стадий на пубертетно развитие не се установяват статистически значими различия в този показател за инсулинова резистентност. Както обаче се вижда, при наличие на затлъстяване показателят НОМА надхвърля нормалните максимални стойности за здрави деца на възраст, съответстваща за активно пубертетно съзряване /122, 237/. Следователно нашите резултати за затлъстелите деца

потвърждават наличието на изразена инсулинова резистентност при тях независимо от възрастта. Въпреки това и при затлъстелите деца се запазва влиянието на фактора възраст, свързан с пубертетното съзряване, като най-слабо инсулиновата резистентност е изразена в най-малката възрастова група.

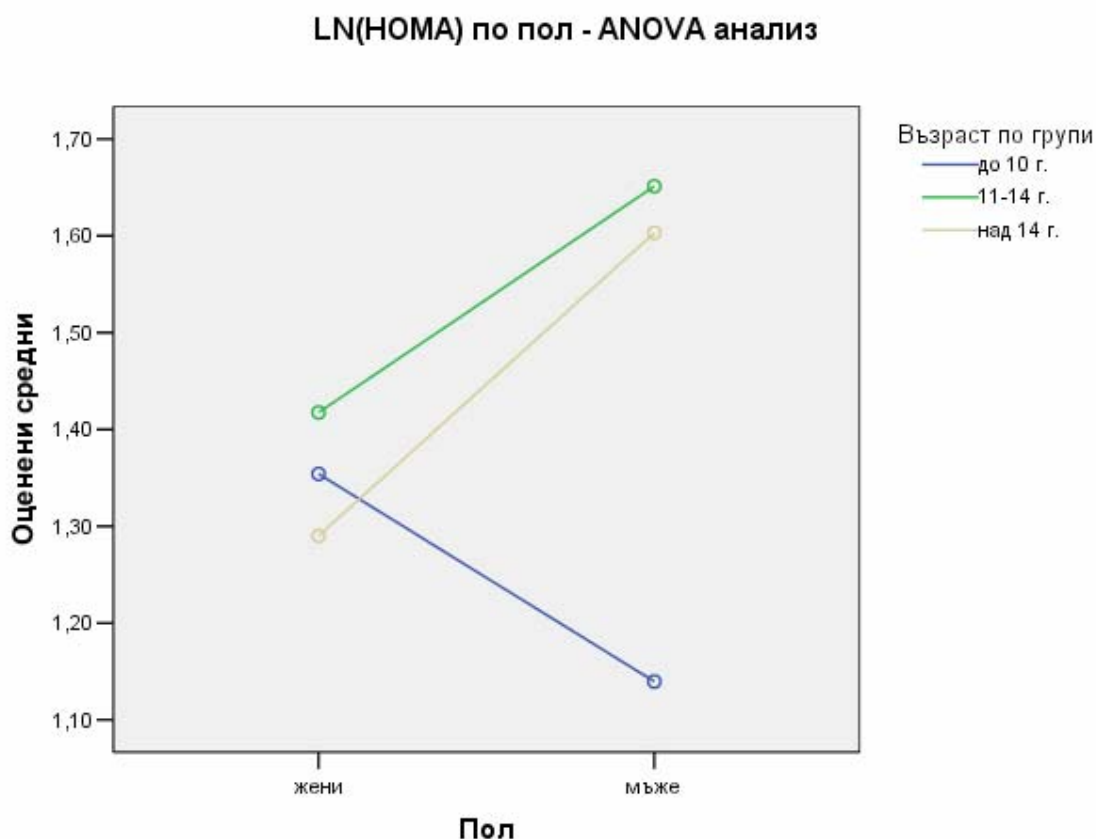
Табл. 46. Средни стойности на показателя HOMA-IR според пола и възрастовата група.

Възрастови групи	Пол	Средна аритметична	Стандартно отклонение	Брой
<=10 г.	Ж	4.59	2.49	35
	М	3.71	2.45	34
	<i>Общо</i>	<i>4.16</i>	<i>2.49</i>	<i>69</i>
11-14 г.	Ж	5.25	4.33	61
	М	5.97	3.17	55
	<i>Общо</i>	<i>5.59</i>	<i>3.82</i>	<i>116</i>
>14 г.	Ж	4.06	1.85	49
	М	5.99	4.29	31
	<i>Общо</i>	<i>4.81</i>	<i>3.16</i>	<i>80</i>
Общо	Ж	4.69	3.27	145
	М	5.33	3.45	120
	<i>Общо</i>	<i>4.98</i>	<i>3.36</i>	<i>265</i>

Съвместното влияние на пола и възрастта се онагледява и потвърждава допълнително и чрез фиг. 16. Този резултат посочва, че анализираниите различия между възрастовите групи (цитирани по-горе) се проявяват само за момчетата, а за момичетата нямаме съществена разлика между HOMA за трите възрастови групи.

Само при най-малката възрастова група HOMA е с тенденция да е по-висок при женския пол. Обяснението би могло да е, че в тази възрастова група една част от изследваните момчета са вече във фаза на пубертетно развитие, докато всички момчета са в предпубертетна фаза на развитие.

Фиг. 16. Влияние на пола и възрастта върху стойността на показателя за инсулинова резистентност НОМА. /използвани са логаритмувани стойности/



5.2.2.3. Анализ на данните за степен на инсулинова резистентност, дефинирана чрез индекса НОМА и останалите изследвани индекси

В таблица 47. представяме: броя /n/, средните стойности /x/, минималната /min/, максималната стойност /max/, стандартното отклонение/ δ / и коефициента на вариация / γ / на показателите, свързани с инсулиновата резистентност и чувствителност в общата група изследвани деца със затлъстяване, както и за двата пола поотделно.

Табл. 47. Средна, минимална, максимална стойност, стандартно отклонение и коефициент на вариация за показателите, свързани с инсулиновата резистентност и чувствителност при изследваните деца със затлъстяване в общата група и в зависимост от пола.

Общо		НОМА	НОМА % beta	НОМАoDi	QUICKI	WBISI	WBISI модел	D(I30)/D(G30)
	n	265	259	265	265	265	265	264
	x	4,98	460,23	223,38	0,31	3,25	3,07	35,68
	min	0,52	-9404,00	-4616,22	0,25	0,54	0,44	-384,69
	max	28,87	11396,67	5129,14	0,43	14,62	15,65	236,31
	δ	3,36	1567,84	575,46	0,03	1,99	1,93	41,22
	var	0,67	3,41	2,58	0,09	0,61	0,63	1,16

Общо		HOMA	HOMA % beta	HOMA _{oDi}	QUICKI	WBISI	WBISI модел	D(I30)/ D(G30)
Момчета	♂							
	n	120	117	120	120	120	120	119
	x	5,33	438,84	233,02	0,31	3,02	2,89	35,74
	min	0,52	-8600,00	-4616,22	0,25	0,71	0,61	-384,69
	max	20,64	5240,00	4877,37	0,43	14,62	15,65	236,31
	δ	3,45	1131,02	695,65	0,03	1,99	1,98	52,38
	var	0,65	2,58	2,99	0,09	0,66	0,69	1,47
Момичета	♀							
	n	145	142	145	145	145	145	145
	x	4,69	477,86	215,40	0,31	3,45	3,22	35,62
	min	0,79	-9404,00	-141,75	0,25	0,54	0,44	-44,58
	max	28,87	11396,67	5129,14	0,40	13,91	10,75	177,65
	δ	3,27	1856,01	455,04	0,03	1,98	1,88	29,24
	var	0,70	3,88	2,11	0,09	0,57	0,58	0,82

Индивидуалните стойности на индекса HOMA при изследваните от нас пациенти показва големи колебания, като оформиха последователност от нормална до силно изявена инсулинова резистентност /табл. 48./. При 45.66% от групата стойността на HOMA е между 4.0 и 10.0, а при 18 от пациентите индексът е изключително висок - над 10 – това са 6.8% от общата група пациенти. При ¼ от изследваните пациенти HOMA е в границите на нормата – под 3.0 /67 от общо 265 пациенти/. При 22.3% индексът е в рамките на 3.0 – 4.0, което показва умерено изразена инсулинова резистентност. Тези данни потвърждават хетерогенността на заболяването и по отношение на този сурогатен показател за инсулинова резистентност.

Табл. 48. Честота на различните степени на инсулинова резистентност, определени чрез показателя HOMA- IR.

Групи HOMA	Брой	Процент (%)	Валиден %	Кумулативен %
<=3	67	24.45%	25.28%	25.28%
(3;4]	59	21.53%	22.26%	47.55%
(4;10]	121	44.16%	45.66%	93.21%
>10	18	0.065693431	0.067924528	1
Общо валидни	265	96.72%	100.00%	
Липсващи данни	9	3.28%		
Общо	274	100.00%		

5.2.2.4. Анализ на връзката между инсулинова резистентност, дефинирана чрез индекса HOMA и различните степени на глюкозен интолеранс

За да диференцираме още една възможна причина, освен възрастта и пубертетния стадий за хетерогенността в стойностите на HOMA индекса, направихме

анализ на връзката му с различните нива на глюкозен интолеранс. Потвърди се статистически значима разлика / $p=0.00$, табл. 49/ между групата с нормална и тази с нарушена глюкоза на гладно. Пациентите с нарушена глюкоза на гладно имат статистически значимо по-високи стойности на НОМА. Следователно, повишената глюкоза на гладно над 5.5 ммол/л е свързана със значимо по-изразена инсулинова резистентност.

Табл. 49. Нива на НОМА при подгрупите с нормален глюкозен толеранс и нарушена глюкоза на гладно.

Групи	Брой	Средна аритметична	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% Доверителени		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
Норма	245	1.38	0.60	0.04	1.30	1.45	-0.65	3.36
Нарушена глюкоза на гладно	19	1.99	0.62	0.14	1.69	2.29	1.01	3.03
Общо	264	1.42	0.62	0.04	1.34	1.49	-0.65	3.36
p		0.000						

$p < 0.000$

При анализа на останалите категории нарушения във въглехидратния толеранс се установи статистически значима разлика между групата с нормален глюкозен толеранс /първа група/ и тази с диабет /трета група/: $p=0.033$, като пациентите с диабет имат статистически значимо по-високи стойности за НОМА. Не се установиха значими различия между останалите подгрупи /между нормален и нарушен глюкозен толеранс или между нарушен глюкозен толеранс и диабет/ /табл.50./.

Табл. 50. Нива на НОМА при подгрупите с нормален глюкозен толеранс, Нарушен глюкозен толеранс и Диабет

Групи	Брой	Средна аритметична	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% Доверителени		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
Норма	222	1.39	0.60	0.04	1.31	1.47	-0.65	3.36
Нарушен глюкозен толеранс	36	1.53	0.68	0.11	1.30	1.76	0.08	3.03
Диабет	4	2.06	0.51	0.25	1.25	2.86	1.58	2.52
Общо	262	1.42	0.62	0.04	1.35	1.50	-0.65	3.36

$p < 0.033$ между нормален гл. толеранс и диабет

Следователно при развитие на диабет при затлъстелите деца, инсулиновата резистентност достига своите максимални нива, т.е. глюкозната хомеостаза се извършва на фона на максимален хиперинсулинизъм /най-висок индекс НОМА/, който обаче не е в състояние да преодолее тежката инсулинова резистентност в черния дроб и да осигури нормално глюкозно ниво на гладно. Подобни са данните и на Цв. Танкова при възрастни пациенти /35/. При нашето по-ранно проучване достигнахме до подобни резултати: при него сме използвали инсулиновото ниво в хода на глюкозо-глюкагонов толерансен тест при затлъстели деца и установихме значимо по-високи инсулинови

нива при пациентите с нарушен и патологичен глюкозен толеранс спрямо контролната група само след стимулацията с глюкоза и глюкагон - на 60-та, 65-та и 90-та на теста. Единствено при пациентите с нормален глюкозен толеранс се доказва и значимо по-висока базална хиперинсулинемия в сравнение с контролната група деца /16/.

По отношение на останалите показатели от табл. 47., отразяващи инсулиновата секреция /НОМА % beta и НОМАoDi и D(I30)/D(G30)/ и чувствителност /QUICKI/ можем да направим следните разсъждения:

Показателите НОМА% beta, НОМАoDi, QUICKI и D(I30)/D(G30) не показаха статистически значими полови различия. Налице са големи индивидуални различия видни от големия диапазон от стойности между минималните и максимални нива, както и чрез големите им стандартните отклонения. Очевидно е, че нарушенията във въглехидратната обмяна и свързаните с нея промени на инсулиновата секреция и чувствителност при децата със затлъстяване показват изключителна хетерогенност, отразяваща различни патогенетични варианти на заболяването, като биха могли да се обсъждат и генетични варианти /182/.

Нашите данни за средна стойност на QUICKI – 0.31 ± 0.03 са в унисон с установените от Atabek ME и сътр. /2007/ при 50 деца със затлъстяване на сходна възраст / 11.7 ± 2.5 г./ - 0.32 ± 0.03 за затлъстелите деца /53/. При сравнение с данните за контролна група на същата възраст, се установява значително по-висока инсулинова чувствителност при здравите контроли - 0.39 ± 0.08 / $p < 0.001$ / /53/. Нашите данни са също сравними с публикуваните от D. Pastucha и сътр./2011/, които установяват значими различия в индекса между здравите контроли и затлъстели деца и млади хора на възраст до 21 г.: QUICKI: 0.360 ± 0.028 при здравите контроли и 0.327 ± 0.029 за затлъстелите деца /237/.

Въпреки, че не разполагаме със собствена контролна група, можем да твърдим, че нашата група затлъстели деца показва значимо по-ниска инсулинова чувствителност спрямо публикуваните данни за здрави деца.

По подобен начин можем да сравним получените от нас данни за средна стойност на WBISI - 3.25 ± 1.99 с публикувани данни за детската възраст от Yeckel и сътр. за затлъстели деца /ИТМ над 34 kg/m^2 / на възраст 8 – 18 г, чиито резултати за WBISI за децата с нормален глюкозен толеранс са сходни с нашите – 3.38 ± 0.11 . Тъй като този индекс е в обратна корелация с НОМА, той също зависи от нивото на

глюкозния толеранс. Това е доказано в споменатото проучване на CW Yeckel и сътр. установяват по-нисък при затлъстелите пациенти с нарушен глюкозен толеранс, при които WBISI е значимо по-ниска - 1.02 ± 0.09 /313/.

На следващ етап ние проведехме **корелационен и множествен регресионен анализ**, в които включихме освен антропометричните изследвания и данните за кръвна глюкоза по време на ОГТТ, базалната и стимулирана инсулинова секреция по време на същия тест, липидните показатели, чернодробните ензими, креатинин, както и изчислените индекси, даващи информация за инсулиновата чувствителност/резистентност. Целта за тези анализи е да се определят онези индикатори от анамнестичните данни /фамилната обремененост/, данните от физикалното изследване /наличие на акантозис нигриканс или антропометрични показатели/, както и биохимични /липиден статус, показатели за чернодробната и бъбречната функция/ или хормонални показатели /инсулинова секреция и индекси, идентифициращи инсулиновата чувствителност/резистентност/, които биха могли да служат за оценка на прогнозата на затлъстяването, а именно – наличие или липса на комплекса от симптоми, характеризиращи синдрома на инсулинова резистентност. Ние направихме анализ на двете подгрупи затлъстели деца – с и без данни за метаболитен синдром по определението на IDF /317/. Изчислените индекси са прилагани, за да се направи оценка на метаболитния и хормонален статус при групата затлъстели пациенти. Те са базирани на различни показатели (изходни данни или в комбинация). Така се изследват различни индивидуални или характеризиращи заболяването аспекти. Изследваните показатели са трансформирани, там където е необходимо, за да се апроксимира нормалното разпределение (апроксимацията е потвърждавана с тест на Колмогоров-Смирнов). Трансформираните данни са използвани за два типа анализи: Обикновена корелация и множествен регресионен анализ:

5.2.2.5. Корелационен анализ на изследваните показатели свързани с анамнестични, антропометрични, клинични, биохимични и хормонални показатели при групата затлъстели деца.

5.2.2.5.1. Обикновен корелационен анализ

Корелационните коефициенти са представени на Таблица 51. (Log трансформация показва, че е приложена такава за постигане на правилно разпределение). Установяват се силни взаимовръзки ($r > 0.6$) между всеки показател с повече от един от останалите.

Има също така и значителен брой статистически значими умерено силни ($r < 0.6$) или слаби ($r < 0.3$) корелационни коефициенти. С най-висока степен на корелационна зависимост са показателите, свързани с глюкозните нива и инсулиновата секреция – базално и след стимулация: НОМА, НОМА -0- Di, D(I30)/(G30), QUICKI, както и със стимулираната инсулинова секреция, оценена като инсулинова чувствителност спрямо кръвната глюкоза по време на ОГТТ – това е показателят WBISI-model. Силната пряка корелационна зависимост между WBISI-model и QUICKI $r=0.96$ / $p<0.0001$ / дава възможност да се твърди, че използването само на базалните нива на кръвната глюкоза и инсулина, на базата на които се получава индекса QUICKI, е с голяма информативна стойност и за общата телесна инсулинова чувствителност, за чието изчисление се използват не само базалните нива на инсулина и глюкозата, но и стимулираната инсулинова секреция и глюкозните нива след стимулацията – WBISI или WBISI-model. Това твърдение се потвърждава и от високата корелационна зависимост между индексите НОМА-0-Di и D(I30)/(G30), даващи информация за отношението на инсулина към нивото на кръвната глюкоза базално или на 30-минута на теста $r = 0.9$ $p<0.0001$ /.

Доказаната от нашите резултати висока степен на негативна корелационна зависимост между НОМА и индексите, даващи информация за инсулиновата чувствителност – QUICKI и WBISI-model, съответно $r = - 1.0$ $p<0.0001$ / и $r = - 0.96$ $p<0.0001$ / още веднъж потвърждават направеното заключение, че базалните нива на инсулина и кръвната глюкоза могат достоверно да информират за инсулиновата резистентност и чувствителност при затлъстелите деца.

Данните от обикновения корелационен анализ по Пиърсън за размера на инсулиновата секреция, оценен чрез индекса НОМА% β показва, че тя е в пряка зависимост от инсулиновата резистентност и респективно – в отрицателна корелационна зависимост с показателите за инсулинова чувствителност. Когато обаче се проведе множествения регресионен анализ, тези зависимости не се потвърдиха.

Анализът на данните за корелационните зависимости между свързания с висцерална мастна тъкан показател VAI с останалите изследвани параметри показва най-силна пряка корелационна зависимост с показателя Триглицериди/HDL-холестерол $r=0.92$ $p<0.0001$, както и значими, но по-слаби корелационни зависимости с: Общ холестерол/HDL-холестерол - $r=0.66$, $p<0.0001$; z-score за талията $r=0.48$, $p<0.0001$ и с отношението Талия/Ръст $r=0.35$ $p<0.001$. Както може да се види, липсват корелационни

зависимости между VAI и индексите за инсулинова чувствителност или резистентност. Този показател по-скоро отразява метаболитните характеристики или резултати от затлъстяването, въпреки, че те са свързани с инсулиновата чувствителност/резистентност.

Последна група корелационни зависимости се явяват на нивото на антропометричните критерии за наличието и типа на затлъстяването. Силни корелационни зависимости се установяват между ИТМ- z-score и Талия/ръст $r=0.82$, $p<0.0001$; %наднормено тегло $r=0.85$, $p<0.0001$; разбира се, със самия BMI $r=0.61$, $p<0.0001$ и със z-score на талията $r=0.60$, $p<0.0001$.

Единственият показател/признак, който не показва зависимост с който и да е от останалите показатели или индекси, е факторът “фамилна обремененост”. Ние анализирахме този фактор като го определихме като отрицателен, липсващ или наличен по 1, 2, 3 или повече заболявания във фамилията: затлъстяване, нарушен глюкозен толеранс и/или диабет, артериална хипертония и прекарани съдови инциденти /мозъчен инсулт/сърдечен инфаркт/. Данните от обикновения корелационен анализ показват, че факторът “фамилна обремененост” не определя наличието или тежестта на метаболитните и/или хормонални последствия на затлъстяването. Това е от една страна, а от друга – затлъстяването и в семейства без определена фамилна predisпозиция може да предизвика целия спектър от обменни нарушения, които го характеризират. Следователно липсата на фамилна обремененост за посочените заболявания не може да предпази детето от наднормено тегло или затлъстяване, ако са налице обстоятелства, които го предизвикват. А това идва да подсказва, че усилията ни за превенция на наднорменото тегло трябва да обхващат цялото население, а не само определени рискови групи.

Табл. 51. Корелационни коефициенти за изследваните показатели и индекси при група от 274 деца със затлъстяване.

Spearman's Correlation	Лог. Трансформация	Indicator	HOMA	HOMA % beta	HOMAoDi	QUICKI	WBISL_MODEL	VAI	Family	Overweight	Waist_height	D(I30)/D(G30)	chol/hdl-chol	TGL/HDL	BMI	Z_waist	Z_BMI_WHO
HOMA	Y	Correlation Coefficient	1.00	0.54	0.76	-1.00	-0.96	0.20	0.07	0.28	0.25	0.47	0.14	0.24	0.35	0.26	0.24
		Sig. (2-tailed)		0.000	0.000	0.000	0.000	0.071	0.265	0.000	0.003	0.000	0.093	0.004	0.000	0.002	0.000
HOMA % beta	N	Correlation Coefficient	0.54	1.00	0.50	-0.54	-0.53	0.11	-0.01	0.23	0.15	0.36	0.08	0.16	0.25	0.06	0.20
		Sig. (2-tailed)	0.000		0.000	0.000	0.000	0.343	0.847	0.000	0.076	0.000	0.336	0.062	0.000	0.509	0.001
HOMAoDi	N	Correlation Coefficient	0.76	0.50	1.00	-0.76	-0.78	0.16	0.07	0.14	0.07	0.90	0.10	0.23	0.25	0.17	0.16
		Sig. (2-tailed)	0.000	0.000		0.000	0.000	0.152	0.276	0.028	0.396	0.000	0.238	0.004	0.000	0.049	0.012
QUICKI	Y	Correlation Coefficient	-1.00	-0.54	-0.76	1.00	0.96	-0.20	-0.07	-0.28	-0.25	-0.47	-0.14	-0.24	-0.35	-0.26	-0.24
		Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000		0.000	0.071	0.265	0.000	0.003	0.000	0.093	0.004	0.000	0.002	0.000
WBISL_MODEL	Y	Correlation Coefficient	-0.96	-0.53	-0.78	0.96	1.00	-0.22	-0.05	-0.28	-0.26	-0.51	-0.17	-0.26	-0.32	-0.27	-0.26
		Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000		0.047	0.424	0.000	0.002	0.000	0.034	0.001	0.000	0.001	0.000
VAI	N	Correlation Coefficient	0.20	0.11	0.16	-0.20	-0.22	1.00	0.09	0.27	0.35	0.09	0.66	0.92	0.24	0.48	0.17
		Sig. (2-tailed)	0.071	0.343	0.152	0.071	0.047		0.398	0.013	0.001	0.419	0.000	0.000	0.029	0.000	0.124
Family	N	Correlation Coefficient	0.07	-0.01	0.07	-0.07	-0.05	0.09	1.00	0.01	0.06	0.04	-0.05	0.00	0.05	0.16	-0.01
		Sig. (2-tailed)	0.265	0.847	0.276	0.265	0.424	0.398		0.822	0.493	0.508	0.531	0.995	0.432	0.062	0.902
Overweight	N	Correlation Coefficient	0.28	0.23	0.14	-0.28	-0.28	0.27	0.01	1.00	0.82	0.04	0.25	0.30	0.79	0.64	0.85
		Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.028	0.000	0.000	0.013	0.822		0.000	0.529	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000
Waist_height	N	Correlation Coefficient	0.25	0.15	0.07	-0.25	-0.26	0.35	0.06	0.82	1.00	-0.04	0.33	0.39	0.67	0.77	0.82
		Sig. (2-tailed)	0.003	0.076	0.396	0.003	0.002	0.001	0.493	0.000		0.628	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000
D(I30)/D(G30)	N	Correlation Coefficient	0.47	0.36	0.90	-0.47	-0.51	0.09	0.04	0.04	-0.04	1.00	0.09	0.20	0.14	0.07	0.09
		Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.419	0.508	0.529	0.628		0.270	0.013	0.025	0.399	0.158
chol/hdl-chol	N	Correlation Coefficient	0.14	0.08	0.10	-0.14	-0.17	0.66	-0.05	0.25	0.33	0.09	1.00	0.72	0.16	0.19	0.24
		Sig. (2-tailed)	0.093	0.336	0.238	0.093	0.034	0.000	0.531	0.002	0.002	0.270		0.000	0.041	0.074	0.003
TGL/HDL	Y	Correlation Coefficient	0.24	0.16	0.23	-0.24	-0.26	0.92	0.00	0.30	0.39	0.20	0.72	1.00	0.28	0.31	0.30
		Sig. (2-tailed)	0.004	0.062	0.004	0.004	0.001	0.000	0.995	0.000	0.000	0.013	0.000		0.000	0.000	0.000
BMI	Y	Correlation Coefficient	0.35	0.25	0.25	-0.35	-0.32	0.24	0.05	0.79	0.67	0.14	0.16	0.28	1.00	0.63	0.61
		Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.029	0.432	0.000	0.000	0.025	0.041	0.000		0.000	0.000
Z_waist	N	Correlation Coefficient	0.26	0.06	0.17	-0.26	-0.27	0.48	0.16	0.64	0.77	0.07	0.19	0.31	0.63	1.00	0.60
		Sig. (2-tailed)	0.002	0.509	0.049	0.002	0.001	0.000	0.062	0.000	0.000	0.399	0.074	0.003	0.000		0.000
Z_BMI_WHO	Y	Correlation Coefficient	0.24	0.20	0.16	-0.24	-0.26	0.17	-0.01	0.85	0.82	0.09	0.24	0.30	0.61	0.60	1.00
		Sig. (2-tailed)	0.000	0.001	0.012	0.000	0.000	0.124	0.902	0.000	0.000	0.158	0.003	0.000	0.000	0.000	

5.2.2.5.2. Множествен регресионен анализ:

На табл. 52 са дадени значимите зависимости, изследвани чрез множествения регресионен анализ. За всички променливи, с изключение на две (Фамилност и НОМА %beta) се получиха значими и адекватни многофакторни линейни регресионни модели, резултатите от които описват по-добре (от единичните корелационни коефициенти на Пиърсън) наличието на определяща връзка при контролирано влияние на всички останали променливи. Така например НОМА може да се определи от следните показатели: НОМАoDi, QUICKI, WBISI, D(I30)/D(G30), т.е. потвърди се наличието на статистически значима връзка с тях. Тази връзка е отрицателна за всички без НОМАoDi. Най-силна е връзката между НОМА и QUICKI / $p < 0.0001$ /. Следователно направеното по-горе заключение въз основа само на простата корелация се потвърди и при множествения регресионен анализ, а именно, че базалните нива на кр. глюкоза и инсулина могат да голяма степен да дадат информация за инсулиновата резистентност и общата телесна инсулинова чувствителност.

Табл. 52. Значими корелационни зависимости установени чрез множествен регресионен анализ.

Зависима променлива:	Определящи променливи (фактори)*														
	НОМА	НОМА % beta	НОМАoDi	QUICKI	WBISI MODEL	VAI	Family	Overweight	Waist_height	D(I30)/D(G30)	chol/hdl-chol	TGL/HDL	BMI	Z_waist	Z_BMI_WHO
НОМА			.059 (.030)	-.914 (.000)	-.075 (.010)					-.055 (.018)					
НОМА % beta															
НОМАoDi	1.183 (.030)			1.196 (.019)		0.236 (.001)			.189 (.015)	.794 (.000)		-.391 (.000)			
QUICKI	-1.032 (.000)		.068 (.019)							-.061 (.013)					
WBISI MODEL	-1.323 (.010)														
VAI			.614 (.001)							-.333 (.048)	.239 (.008)	.778 (.000)		.378 (.000)	
Family															
Overweight									.284 (.037)				.320 (.001)		.365 (.001)
Waist_height			.465 (.015)				.230 (.037)			-.417 (.010)				.333 (.000)	.363 (.000)
D(I30)/D(G30)	-1.515 (.018)		1.096 (.000)	-1.497 (.013)		-.177 (.048)			-.234 (.010)			.336 (.001)			
chol/hdl-chol						.435 (.008)						.383 (.039)			
TGL/HDL			-.812 (.000)			.620 (.000)				.506 (.001)	.167 (.039)			-.176 (.046)	
BMI							.463 (.001)							.415 (.001)	
Z_waist						.584 (.000)	.194 (.007)		.546 (.000)			-.341 (.046)	.380 (.001)		
Z_BMI_WHO								.418 (.001)	.515 (.000)						

* Резултатите са базирани на оценени регресионни модели. При неадекватен модел значимости не се интерпретират. Има 2 такива - за Фамилност и за НОМА % beta. За тях могат да се използват обикновените корелационни коефициенти. Beta коефициенти (p - стойности).

По отношение на антропометричните характеристики и техните зависимости с хормоналните и биохимични показатели, използвайки резултатите от регресионните и корелационни анализи могат да се формират следните изводи:

- Z-score за талията не се влияе статистически значимо от Z-score за BMI или % Наднормено тегло, ако се анализират и други показатели. Значима връзка се потвърди с VAI, фамилна обремененост, Талия/Ръст, Триглицериди//HDL-холестерол и BMI;

Обикновените корелационни коефициенти за Z-score за талията с двата показателя (Z_BMI или % Наднормено тегло) са значими и високи. Това е така, понеже тези показатели са корелирани с доказано значими фактори (определени по-горе), които са свързани със Z-score за талията.

Z-score за BMI се свързва статистически значимо с % Наднормено тегло /връзката е положителна/

Връзката между Талия и BMI се потвърди като положителна, статистически значима и много силна – корелационен коефициент $r > 0.8$; Следователно, чрез размера на талията може да потвърди наличието на затлъстяване или наднормено тегло.

Връзката на Възрастта с талията обаче не се потвърждава като статистически значима, когато се контролира за BMI или % Наднормено тегло. Като цяло обикновеният корелационен коефициент талия-възраст е положителен и значим, т.е. ако не се взема предвид BMI, такава връзка съществува. Когато включим и BMI, понеже той е корелиран с възрастта и съответно с талията, се получава незначима връзка Талия – Възраст. BMI се явява доминиращ, а не възрастта. (независимо, че BMI е свързан с възрастта). Следователно не възрастта, а BMI е определящ за размера на талията.

Отношението триглицериди/HDL-choI според V.Hirschler и сътр. е най-добрият показател предсказващ инсулиновата резистентност и бъдещо развитие на тип 2 ЗД при изследваните от него 501 ученици от коренното население на Аржентина /V.Hirschler /160/. При проведеният от нас множествен регресионен анализ не се доказва такава значима връзка между HOMA и триглицериди/HDL-choI. Ние установяваме значими негативни корелационни зависимости с някои от показателите за инсулинова чувствителност, като HOMAoDi – 0.812 / $p = 0.000$ /. Тази негативна корелация с HOMAoDi е потвърждение, че при нарастване на отношението Тр/HDL-choI, намалява инсулиновата чувствителност.

5.2.2.6. Анализ на влиянието на някои фактори върху показателите за инсулинова чувствителност/резистентност и някои лабораторни показатели.

4.2.2.6.1. Значение на фактора тегло при раждане

За да изследваме значението на фактора тегло при раждане върху метаболитните отклонения при затлъстяване, анализирахме нашите данни за затлъстелите деца като ги разделихме на 3 подгрупи: 1-ва гр. /n=21/ – с високо тегло при раждане равно или над 4.0 кг.; 2-ра група /n=12/ – с ниско тегло при раждане под 2.5 кг. и 3-та група /n=170/ – родени с нормално тегло между 2.501 и 3.999 г. Връзката между теглото при раждане и дефинираните променливи (НОМА, НОМА %beta, НОМАoDi, QUICKI, WBISI, VAI, фамилна обремененост, % наднормено тегло, отношение Талия/Ръст, DI30/DG30, Общ холестерол/HDL-холестерол, Триглицериди/HDL-холестерол, ИТМ/BMI, BMI Z-score/C30/ и Талия) се анализира с помощта на анализ на средните величини (One Way ANOVA). Статистически значима връзка с теглото при раждане се потвърди за трите индекса, свързани с инсулиновата резистентност или чувствителност: НОМА, QUICKI и WBISI. Съответните средни стойности са дадени на таблица 53. Разликата между първите две групи се потвърди като статистически значима за трите променливи. За WBISI допълнителна значима разлика се прояви и между втора и трета група.

Табл. 53. Средни стойности на индексите НОМА, QUICKI и WBISI, показващи статистически значими различия според теглото при раждане.

Тегло при раждане - групи	НОМА*	QUICKI*	WBISI*
1.00 >=4 кг.	1.21047731	-1.14	1.19
2.00 <=2.5 кг.	1.801619007	-1.22	0.56
3.00 (2.5;4) кг.	1.434022272	-1.17	0.96
Общо	1.432626788	-1.17	0.96
p стойности - представени са единствено статитически значимите резултати			
1 спрямо 2	0.0106	0.0094	0.0019
2 спрямо 3			0.0175

* Логаритмична трансформация

Следователно, теглото при раждане е изключително важен фактор, определящ степента на инсулиновата чувствителност, респ. резистентност. Подобни са наблюденията и на други български и чужди автори. Въпреки, че Gardner и сътр. 2009 считат, че теглото при раждане не е основния определящ затлъстяването фактор, а по-скоро наддаването на тегло в първите 5 години от живота, нашите данни са в полза на

значението на теглото при раждане като един от показателите за вътреутробните обменни процеси /144/. Вероятно вътреутробният метаболитен дискомфорт е силен епигенетичен фактор, променящ начина по който се експресират гените, свързани с физиологията на инсулиновото действие. Тази промяна остава и проектира влиянието си далеч в следващите десетилетия от живота, включвайки цялата каскада от неблагоприятни патогенетични механизми, свързани със синдрома на инсулиновата резистентност. /За да се постигне нормално разпределение е приложена логаритмична трансформация, поради което показаните данни не могат да се сравняват с цитирани данни за показателите при здрави контроли/. Както се вижда от табл. 53., най-висок е индексът на инсулиновата резистентност – НОМА в групата с ниско тегло при раждане, като се явява статистически значимо по-висок спрямо този при родените с високо тегло. По отношение на индексите детерминиращи инсулиновата чувствителност – тоталната телесна чувствителност е най-висока в групата с нормално тегло при раждане, по-ниска при родените с наднормено тегло и най-ниска – при родените с ниско тегло /всички подгрупи се различават статистически значимо/.

Тези данни още веднъж подчертават значението на вътреутробния метаболитен комфорт, потвърден чрез нормалното вътреутробно развитие за цялостния метаболизъм през целия живот – още един факт, налагащ борбата с наднорменото тегло да започне от най-ранна възраст – още при планиране на бременност.

Ние не сме правили анализ на скоростта на нарастване на теглото след раждането при родените с ниско тегло – важен утежняващ инсулиновата резистентност фактор. Независимо от това можем да твърдим, че свръхнаддаване на тегло в първите месеци след раждането, особено на родените с ниско тегло, не трябва да се допуска. Това трябва да е обект на внимание от страна на педиатрите и разбира се, на родителите. Необходимо е да се засили и ролята на женската и детската консултация, за да се осигурят максимално възможните оптимални условия за развитие както по време на вътреутробния период, така и след раждането. Момичетата с ниско тегло при раждането са под повишен риск и от развитие на поликистични оварии, което също трябва да се има предвид при наблюдението им в по-късна възраст.

5.2.2.6.2. Влияние на *Acanthosis nigricans* върху показателите, свързани с инсулиновата резистентност

Аналогичен анализ се приложи и спрямо данните за наличие или липса на *acanthosis nigricans*. Установяват се статистически значими връзки с по-голямата част от изчислените показатели. На таблица 54. са дадени значимите ефекти на този фактор - показани са средните стойности на съответните показатели според наличието или липсата на *acanthosis nigricans* (определени стойности са в логаритмично изражение).

Табл. 54. Средни стойности на индексите, показващи статистически значими различия според наличието или липса на акантозис нигриканс.

Акантоза	НОМА*	НОМАoDi	QUICKI*	WBISI*	VAI	Наднормено тегло	Талия/ръст (см)	D(I30)/D(G30)	BMI*	Z BMI WHO*	Талия
Отсъствие	1.3130	134.1743	-1.1523	1.0746	1.5507	0.4705	0.5795	28.8956	3.3743	1.0124	89.9344
Наличие	1.5212	326.2256	-1.1811	0.8666	2.1236	0.6340	0.6340	43.6790	3.4740	1.1920	98.6515
Общо	1.4158	229.3997	-1.1666	0.9719	1.8761	0.5506	0.6082	36.2257	3.4231	1.1004	94.5295
p	0.010	0.013	0.010	0.005	0.029	0.000	0.000	0.007	0.000	0.000	0.001

* Логаритмична трансформация

Наличието на акантозис нигриканс се асоциира с по-висока степен на абдоминално затлъстяване /ИТМ, z-score BMI, талия и талия/ръст/, както и със свързаните с инсулинова резистентност показатели /значимо по-високите са индекси НОМА и НОМАoDi/ и съответно – значимо по-ниски стойности на показателите,отразяващи инсулиновата чувствителност /общата телесна чувствителност към инсулина по време на целия ОГТТ – WBISI/. Интерес представлява показателят VAI, който се свързва с метаболитните ефекти на висцералната мастна тъкан. Той също показва значимо по-висока стойност при наличие на акантоза – т.е. наличието на акантозис нигриканс се асоциира с по-високостепенно затлъстяване /ИТМ и ИТМ - z-score/, висцерален тип затлъстяване /талия и Т/Р/ и с повишена инсулинова резистентност. Тези данни потвърждават нашите предходни изследвания, при които установихме значимо по-високо инсулиново ниво при групата затлъстели деца с наличие на акантоза в сравнение с тези без акантоза. /Константинова /16/. Guran T също установява по-високостепенно затлъстяване и по-изразена инсулинова резистентност при пациентите с налична акантоза /149/. Тези факти потвърждават клиничната значимост на този признак, който е лесен за оценка, но определящ прогнозата на затлъстяването.

5.2.2.6.3. Влияние на PCOS от всички изследвани фактори.

За да анализираме значението на яйчниковата поликистоза върху метаболитните и хормонални показатели, направихме анализ на подгрупите момичета с и без установена поликистоза на яйчниците. На табл. 55. са представени само средните стойности на показателите, които се различават статистически значимо между двете подгрупи момичета: без PCOS са 151 момичета, сравнени с 15, при които е доказан PCOS, според Ротердамските критерии, приети в Ротердам от Европейското общество за човешка репродукция и ембриология и Американското общество за репродуктивна медицина /275 /.

Табл. 55. Средни стойности на показателите със статистически значими различия според наличието или липса на яйчникова поликистоза.

PCOS	НОМА % beta	НОМАoDi	Наднормено тегло	Талия/ръст (см)	D(I30)/D(G30)	Z BMI WHO*	Талия
Отсъствие	472.5563	230.1866	0.5479	0.6084	36.2777	1.0952	94.5022
Наличие	259.7161	133.3698	0.3945	0.5245	27.0150	0.7777	85.5833
Общо	460.2296	224.6856	0.5400	0.6015	35.7514	1.0788	93.7692
p	0.048	0.033	0.005	0.001	0.012	0.000	0.022

* Логаритмична трансформация

Наличието на PCOS не се отразява значително върху глюкозните нива, липидните показатели и индекса НОМА при изследваната група затлъстели момичета. Това е вероятно резултат както от малкия брой момичета със СПЯ, така и от сравнително младата им възраст, която не позволява да се разкрият напълно неблагоприятните метаболитни последици на синдрома. Освен това ние ги сравняваме с момичета също със затлъстяване, при които има изявена инсулинова резистентност.

Интерес представлява нашият резултат са значимо по-слабо изразено затлъстяване при момичетата със СПЯ. Това се потвърждава с % наднормено тегло и z-score на ИТМ, както и по-малък размер на талията и отношението Талия/Ръст. Независимо от по-благоприятните антропометрични критерии за самото затлъстяване при момичетата с PCOS, включително по-благоприятния му тип с по-слабо присъствие на абдоминална мастна тъкан, момичетата с PCOS показват значимо по-малки инсулинови резерви не само базално /НОМА%-beta/, но и по-слабо усвояване на глюкозата след стимулацията /НОМАoDi и Disposition index/ - т.е. по-слаба инсулинова чувствителност. Следователно момичетата със СПЯ показват по-неблагоприятен аспект на инсулиновия си ефект, въпреки, че характеристиките на самото затлъстяване предполага по-добра инсулинова чувствителност. Много вероятно

е тези начални “дискретни” промени в обменните процеси, засягащи инсулиновата секреция и ефективност върху периферните тъкани, с годините да предизвикат по-явни и отчетливи промени в цялостния метаболизъм на засегнатите момичета – вече млади или по-възрастни жени. Както затлъстяването, така и синдромът на поликистоза на яйчниците са изключително хетерогенни състояния както по етиология и патогенеза, така и по клиничната си изява, като двете състояния се повлияват взаимно. Следователно бихме могли да направим извод, че PCOS трябва да се търси при всички затлъстели момичета, независимо от неговата тежест и тип.

5.2.2.7. Метаболитен синдром - Логистичен анализ

От проведените обикновен корелационен и множествен регресионен анализ установихме силни негативни корелационни зависимости между показателите за инсулинова чувствителност /QUICKI, WBISI-MODEL, HOMA0Di, D(I30)/D(G30)/ и резистентност /НОМА/. От друга страна се доказаха силни корелационни зависимости между показателите за инсулинова чувствителност/резистентност и тези, свързани с антропометрични и биохимични показатели. Този анализ ни подсказа да потърсим възможно най-опростен, но меродавен и точен показател, диагностициращ наличието на метаболитен синдром в детската възраст. Това наложи използване на логистичен анализ.

Целта тук е да се формира модел, на база на който да се предскаже наличието на Метаболитен синдром, т.е. да се изгради модел за класификационен анализ. Включени в модела са следните променливи:

- Метаболитен синдром като резултативна променлива
- Включени фактори: HOMA, QUICKI, WBISI_model, TGI_HDL, HOMA_%beta, HOMAoDi, VAI, Family, Overweight, Waist_height, DI30_DG30, chol_hdl, пол, Възраст, BMI, Талия, Zscore _BMI /WHO/, Zscore_талия.

Приложена е стъпкова процедура на селекция на краен модел със следните цели:

- Да се изгради максимално опростен модел – с най-малко включени променливи;
- Крайният модел да е статистически значим (адекватен за класификацията);
- Всички променливи в крайния модел да са статистически значими;

- Крайната класификация да не се различава статистически значимо от най-добрата възможна класификация (която се постига с модел, за който не всички горни изисквания са изпълнени)

Полът не оказва значимо влияние върху наличието или липсата на Метаболитен синдром /табл.56/.

Възрастта до 6 години е слабо представена в нашата изследвана група, поради което не можем да дадем становище за евентуалната честота на метаболитен синдром в тази възрастова група. Въпреки тенденцията възрастта над 6 г. да има известно влияние /табл. 56/, не се достига статистически значима зависимост на честотата на метаболитен синдром в отделните възрастови групи.

Табл. 56. Полово разпределение на пациентите с и без метаболитен синдром.

Пол	Показател	Метаболитен синдром		Общо
		Не	Да	
Ж	Брой	112	39	151
	% от Пола	74.17%	25.83%	100.00%
	% от Метаболитен синдром	54.11%	58.21%	55.11%
	% от Общия брой	40.88%	14.23%	55.11%
М	Брой	95	28	123
	% от Пола	77.24%	22.76%	100.00%
	% от Метаболитен синдром	45.89%	41.79%	44.89%
	% от Общия брой	34.67%	10.22%	44.89%
Общо	Брой	207	67	274
	% от Пола	75.55%	24.45%	100.00%
	% от Метаболитен синдром	100.00%	100.00%	100.00%
	% от Общия брой	75.55%	24.45%	100.00%
p		0.575		

Табл. 57. Възрастово разпределение на пациентите с и без метаболитен синдром

Възраст	Показател	Метаболитен синдром		Общо
		Не	Да	
<6 г.	Брой	2	0	2
	% от Възрастта	100.00%	0.00%	100.00%
	% от Метаболитен синдром	0.97%	0.00%	0.73%
	% от Общия брой	0.73%	0.00%	0.73%
[6;11) г.	Брой	55	13	68
	% от Възрастта	80.88%	19.12%	100.00%
	% от Метаболитен синдром	26.57%	19.40%	24.82%
	% от Общия брой	20.07%	4.74%	24.82%
[11;14) г.	Брой	68	23	91
	% от Възрастта	74.73%	25.27%	100.00%
	% от Метаболитен синдром	32.85%	34.33%	33.21%
	% от Общия брой	24.82%	8.39%	33.21%
[14;19) г.	Брой	82	31	113
	% от Възрастта	72.57%	27.43%	100.00%
	% от Метаболитен синдром	39.61%	46.27%	41.24%
	% от Общия брой	29.93%	11.31%	41.24%
Общо	Брой	207	67	274
	% от Възрастта	75.55%	24.45%	100.00%
	% от Метаболитен синдром	100.00%	100.00%	100.00%
	% от Общия брой	75.55%	24.45%	100.00%
p		0.194		

На табл. 58. се показва дали всеки модел (който се формира на всяка стъпка от процедурата) е статистически значим (или адекватен). Такива са всички, за които Sig. > 0.05. Стъпките са 10, т.е. тествани са 10 модела, като на крайната стъпка се изгражда такъв, за който всички по-горни изисквания са изпълнени. Тук конкретно се вижда, че всички модели са адекватни.

Табл. 58. Класификационна таблица са моделиране на връзка между метаболитен синдром и изследваните променливи.

Classification Table^a

Observed	Predicted				
	Метаболитен синдром		Percentage Correct		
	не	да			
Step 1	Метаболитен синдром	не да	45 6	4 25	91.8 80.6 87.5
Step 2	Метаболитен синдром	не да	45 5	4 26	91.8 83.9 88.8
Step 3	Метаболитен синдром	не да	45 6	4 25	91.8 80.6 87.5
Step 4	Метаболитен синдром	не да	45 6	4 25	91.8 80.6 87.5
Step 5	Метаболитен синдром	не да	45 6	4 25	91.8 80.6 87.5
Step 6	Метаболитен синдром	не да	44 6	5 25	89.8 80.6 86.3
Step 7	Метаболитен синдром	не да	44 6	5 25	89.8 80.6 86.3
Step 8	Метаболитен синдром	не да	42 6	7 25	85.7 80.6 83.8
Step 9	Метаболитен синдром	не да	43 7	6 24	87.8 77.4 83.8
Step 10	Метаболитен синдром	не да	42 6	7 25	85.7 80.6 83.8

a. The cut value is .500

Оптималният оценен модел постига 86.3% коректна класификация. Долната таблица обобщава изчислените показатели за дефинирания оптимален модел (маркирани в червено са статистически значимите фактори за конкретния модел).

Табл.59

Логистична регресия (86.3% коректна класификация за Метаболитен синдром)

Променлива	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
HOMA	0.4113	0.2551	2.5992	1.0000	0.1069	1.5088
QUICKI	-76.0907	69.3316	1.2045	1.0000	0.2724	0.0000
WBISI_model	1.5498	0.8167	3.6012	1.0000	0.0577	4.7107
TGI_HDL	22.5281	9.0067	6.2564	1.0000	0.0124	6 079 226 377.3903
VAI	-10.2585	4.8358	4.5002	1.0000	0.0339	0.0000
Overweight	18.2232	7.5074	5.8921	1.0000	0.0152	82 082 904.5025
Waist_height	-65.2630	25.8963	6.3512	1.0000	0.0117	0.0000
D130_DG30	-0.0086	0.0066	1.7348	1.0000	0.1878	0.9914
Gender(1)	13.2208	5.2045	6.4530	1.0000	0.0111	551 735.4749
BMI	-1.3363	0.4725	7.9994	1.0000	0.0047	0.2628
Талия	0.8069	0.2797	8.3239	1.0000	0.0039	2.2409
Z_waist	-1.5634	0.9516	2.6993	1.0000	0.1004	0.2094
Constant	0.0141	22.0955	0.0000	1.0000	0.9995	1.0142

Както се вижда от табл. 59., има 7 фактора, които верифицират наличието на метаболитен синдром: Отношение Триглицериди/HDL-холестерол, Visceral Adiposity Index /VAI/, %наднормено тегло, Отношение Талия/Ръст, мъжки пол, BMI и размер на Талията.

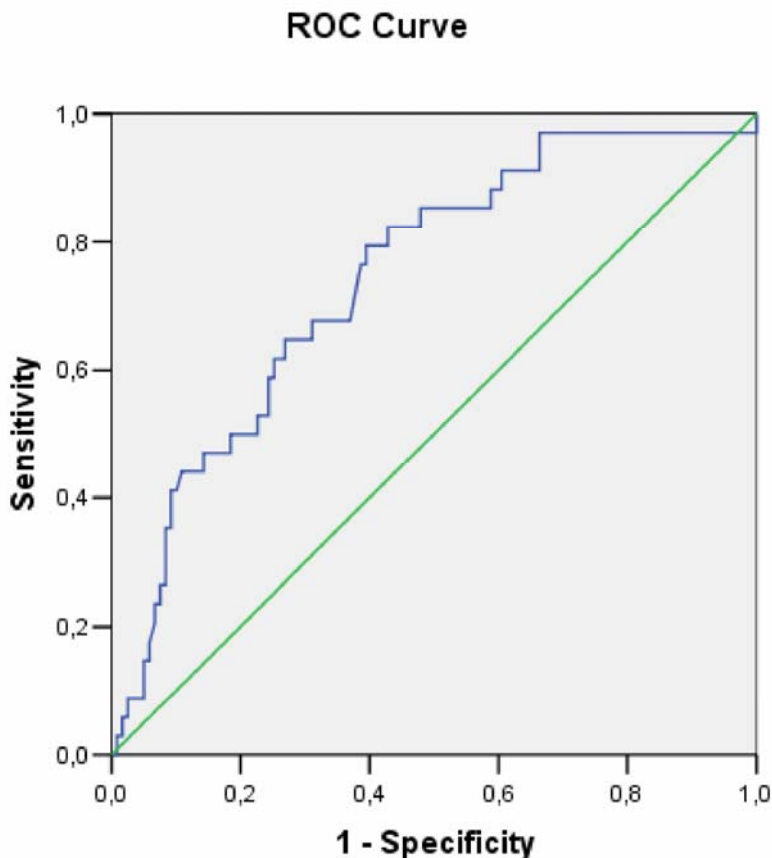
5.2.2.7.1. ROC криви

На база на изградения логистичен регресионен модел за установените статистически значими фактори за проявата на Метаболитен синдром, се изградиха т.нар. ROC криви /Receiver-Operating Curve/. Това са показателите TG/HDL-холестерол; VAI; % Наднормено тегло; Талия/Ръст, BMI и Талия.

Анализът на нашите данни показва, че при стойност на отношението TG/HDL-холестерол над 1.09, се постига 81% специфичност /за коректна класификация на МС/, като в тези рамки 39% от пациентите без MetC биха били класифицирани като такива с МС, ако се използва само информация за TG/HDL-холестерол. Това показва, че не бихме могли коректно да диагностицираме МС при затлъстелите пациенти в детската възраст само на базата на този критерий. Все пак в комплексната оценка отношение със стойност на TG/HDL-холестерол над 1.09, би натежало към диагнозата МС. Поради факта, че полът се прояви като значим фактор за описанието на Метаболитния синдром, ROC кривата за TG/HDL-холестерол се направи отделно за момчетата и

момичетата. Това не доведе до подобряване на специфичността и чувствителността на кривите: На фиг. 17., 18. и 19. са показани съответните криви за TG/HDL-холестерол за двата пола заедно и поотделно.

Фиг. 17. ROC – крива за отношението TG/HDL - холестерол за общо за двата пола.



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): TGI_HDL TGI/HDL-chol

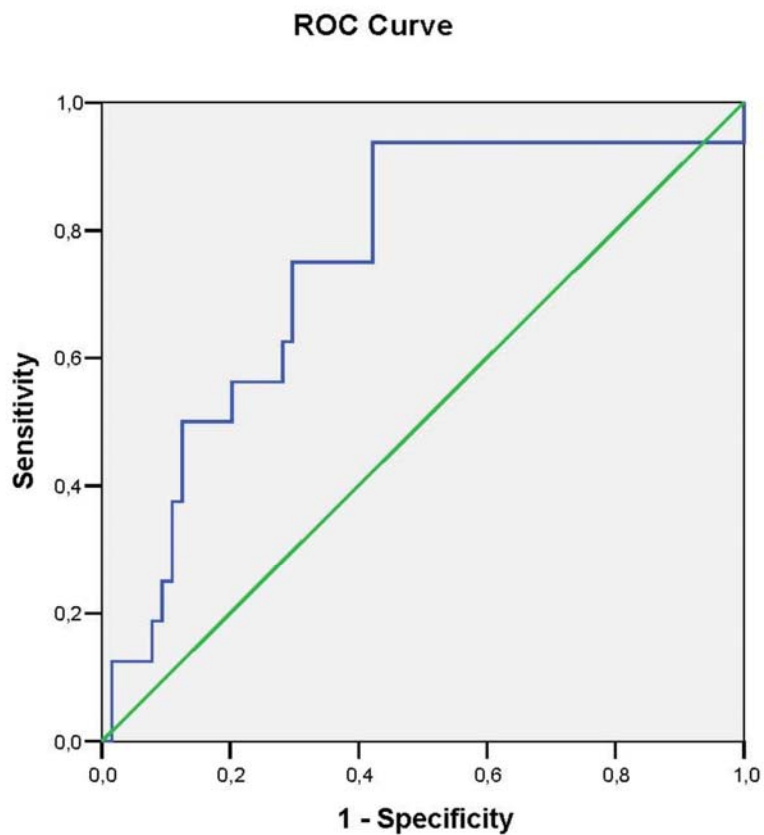
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.741	.047	.000	.650	.833

The test result variable(s): TGI_HDL TGI/HDL-chol has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Фиг. 18. ROC – крива за отношението TG/HDL-холестерол за момчета със затлъстяване.



Area Under the Curve

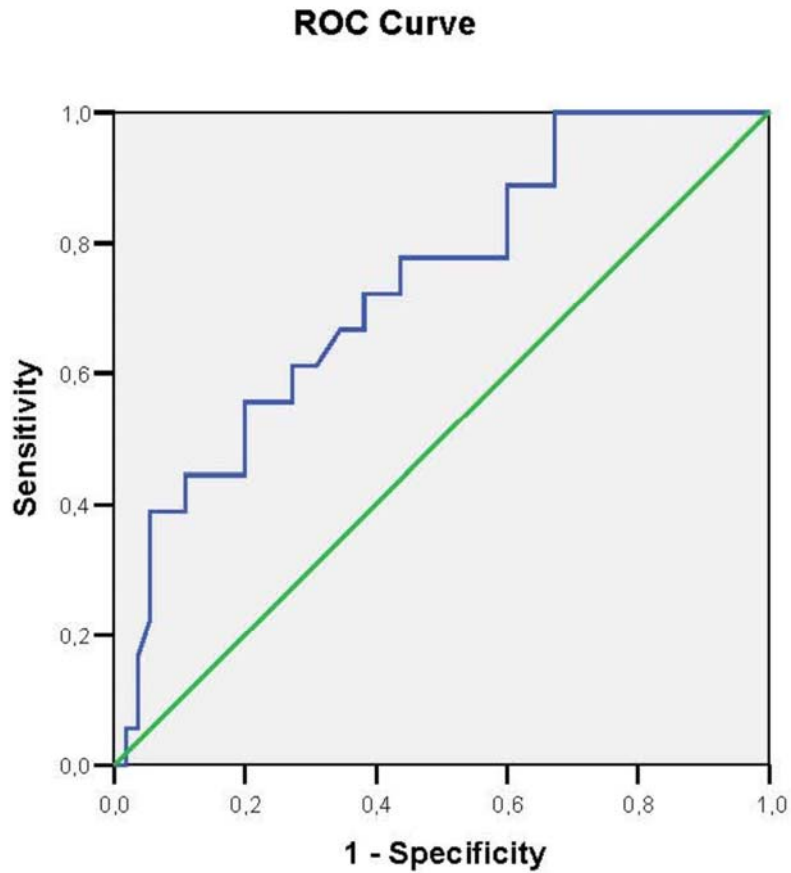
Test Result Variable(s): TGI_HDL TGI/HDL-chol

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.749	.068	.002	.615	.883

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Фиг. 19. ROC – крива за отношението TG/HDL-холестерол за момичета.



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): TGI_HDL TGI/HDL-cho

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.735	.066	.003	.606	.864

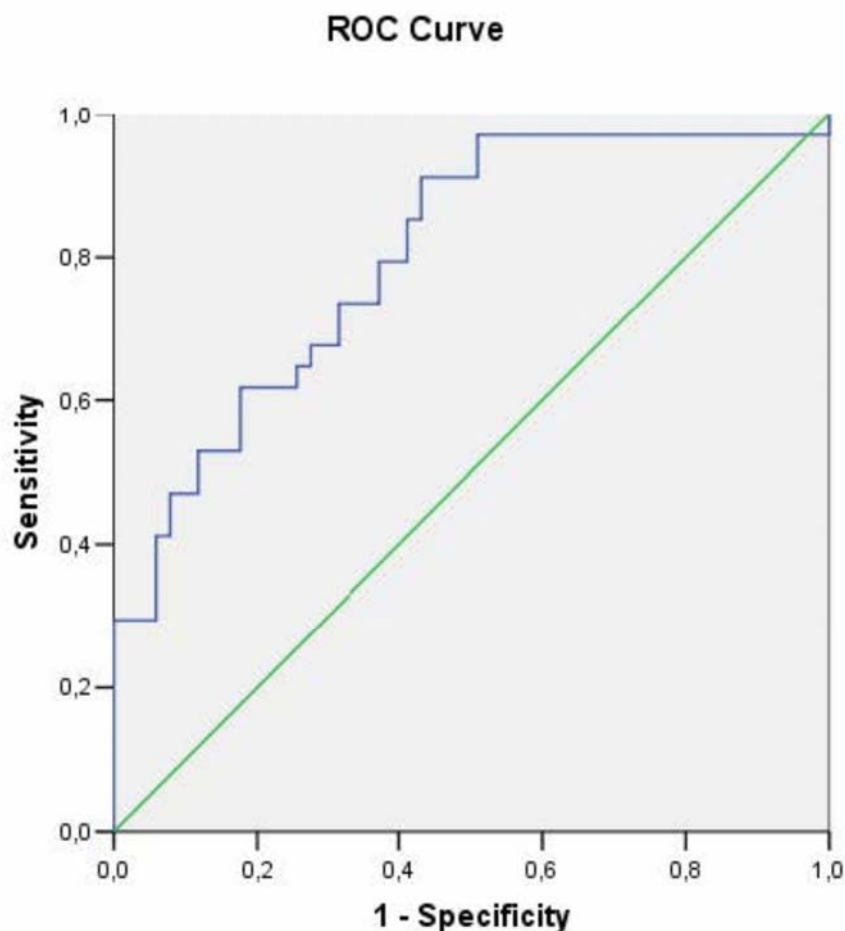
The test result variable(s): TGI_HDL TGI/HDL-cho has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Аналогични резултати се постигат и за VAI – представени по-долу.

Фиг. 20. ROC –крива за идекса VAI общо за двата пола затлъстели деца.



Area Under the Curve

Test Result Variable(s): VAI VAI

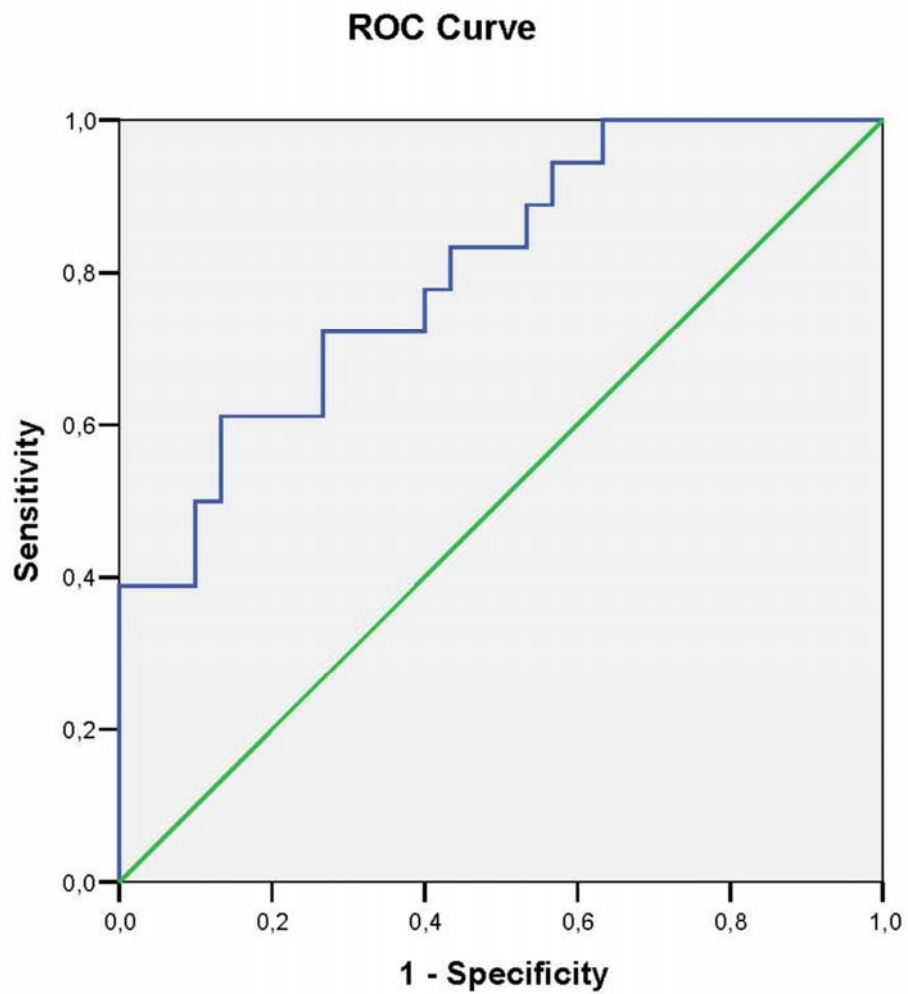
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.801	.049	.000	.706	.896

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Нашите резултати показаха, че чувствителността на праговата стойност за VAI при момчетата със затлъстяване от **1.64** е 77%, докато специфичността е 67%. При момчетата се определи прагова стойност от **1.45**, над която квалификацията на МС има чувствителност от 75%, при специфичност от 77%.

Фиг. 21. ROC –крива за индекса VAI за момичета със затлъстяване



Area Under the Curve

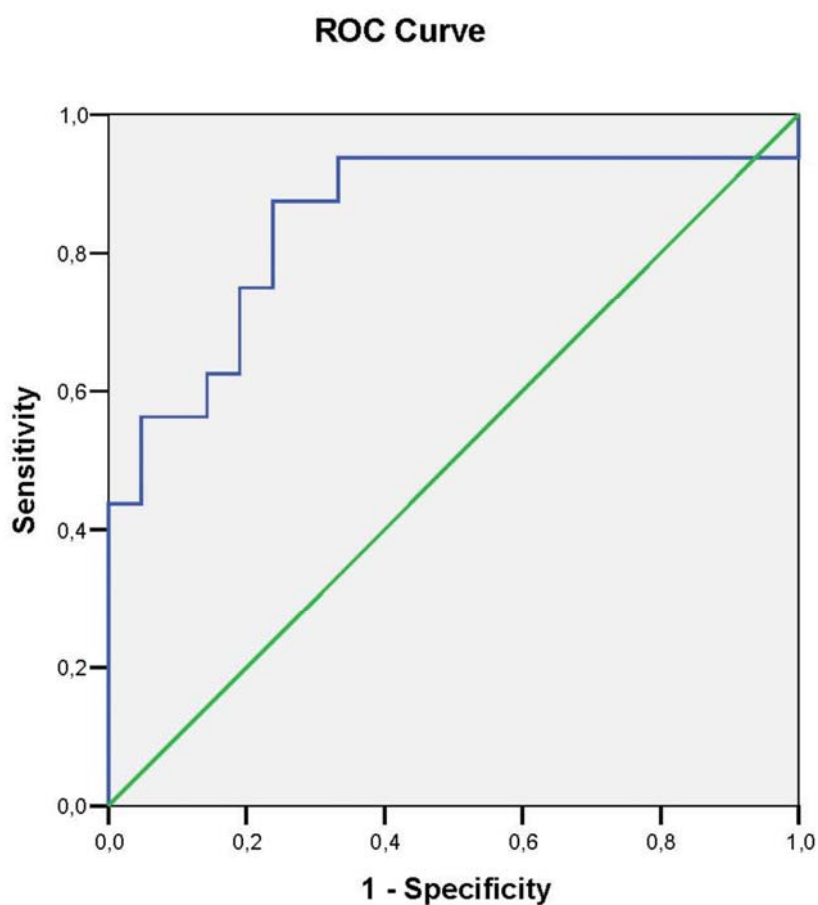
Test Result Variable(s): VAI VAI

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.802	.064	.001	.676	.928

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Фиг. 22. ROC – крива за индекса VAI за момчета със затлъстяване.



Area Under the Curve

Test Result Variable(s): VAI VAI

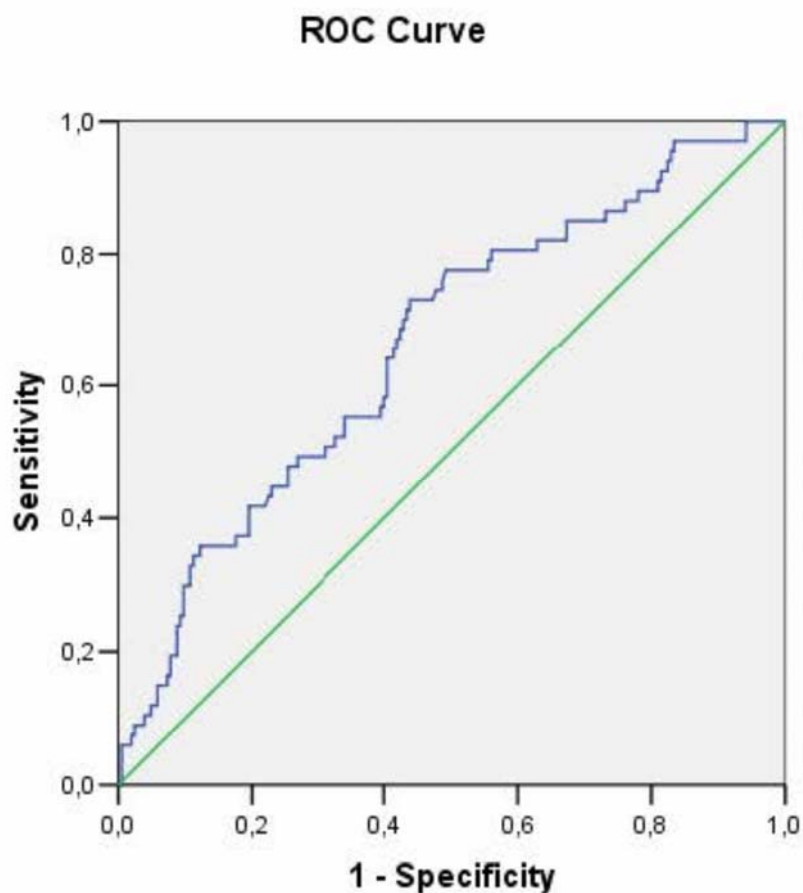
Area	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.848	.071	.000	.710	.987

a Under the nonparametric assumption

b Null hypothesis: true area = 0.5

Класификационната сила на % Наднормено тегло, ИТМ, Талия и Т/Р се оказва още по-слаба. Съответните криви са представени на следващите фигури: 23, 24, 25 и 26.

Фиг. 23. ROC – крива за индекса % НТ общо за двата пола затлъстели деца.



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Overweight % Наднормено тегло

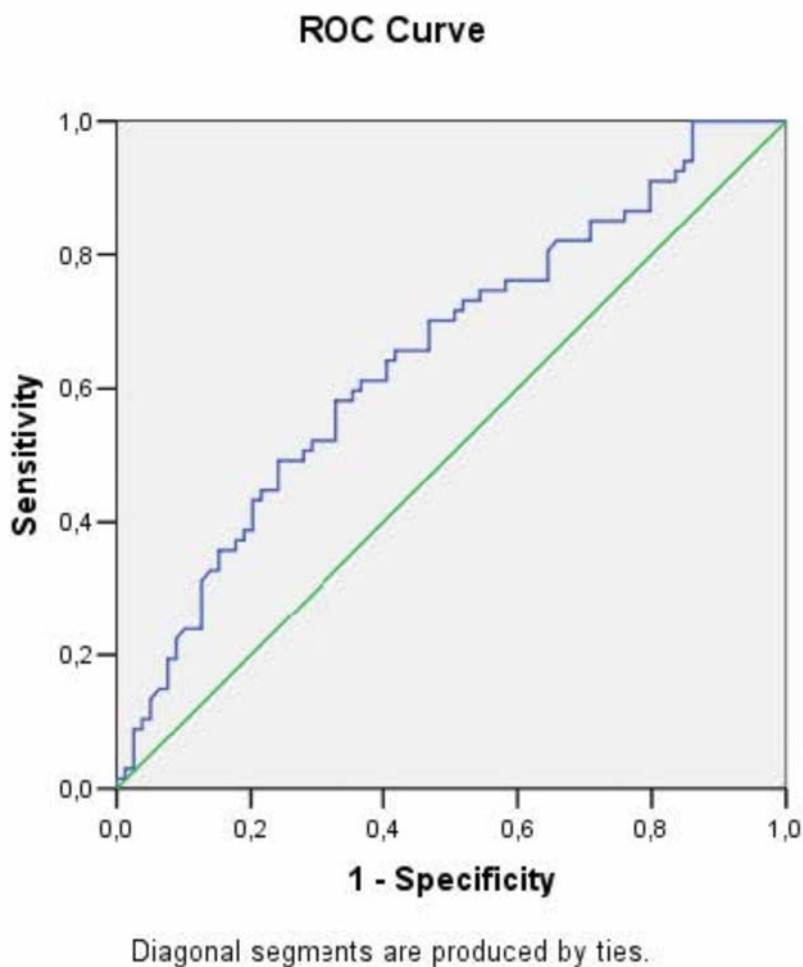
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.661	.038	.000	.587	.736

The test result variable(s): Overweight % Наднормено тегло has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Фиг. 24. ROC –крива за отношението Талия/Ръст общо за двата пола затлъстели деца



Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Waist_height Талия/ръст (см)

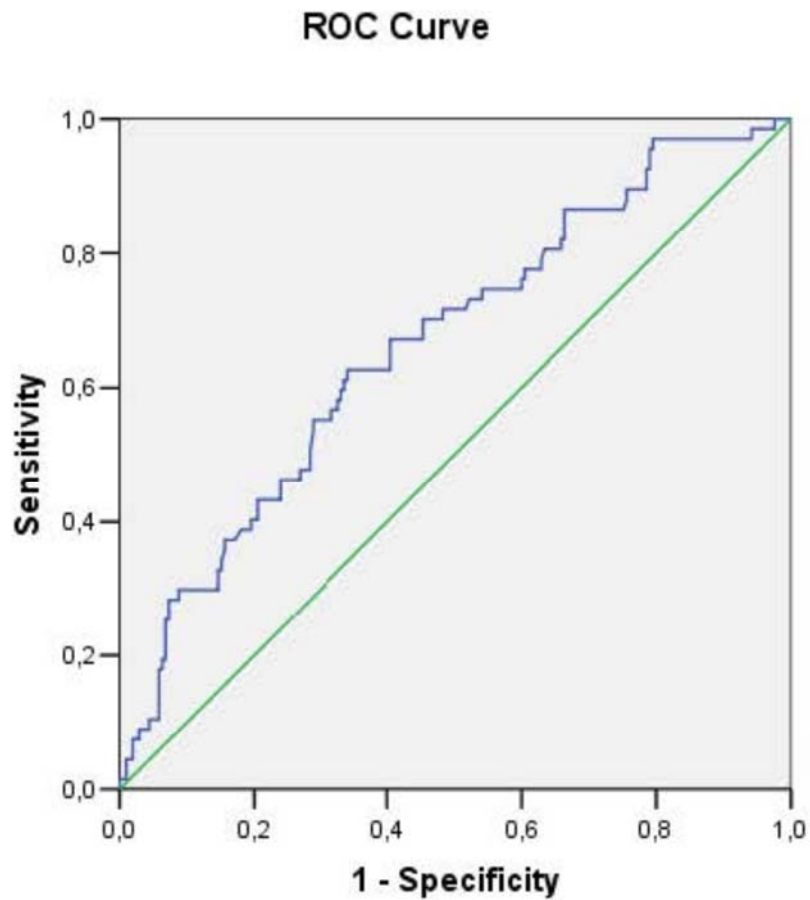
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.650	.045	.002	.561	.739

The test result variable(s): Waist_height Талия/ръст (см) has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Фиг. 25. ROC –крива за индекса ВМІ общо за двата пола затлъстели деца.



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): BMI

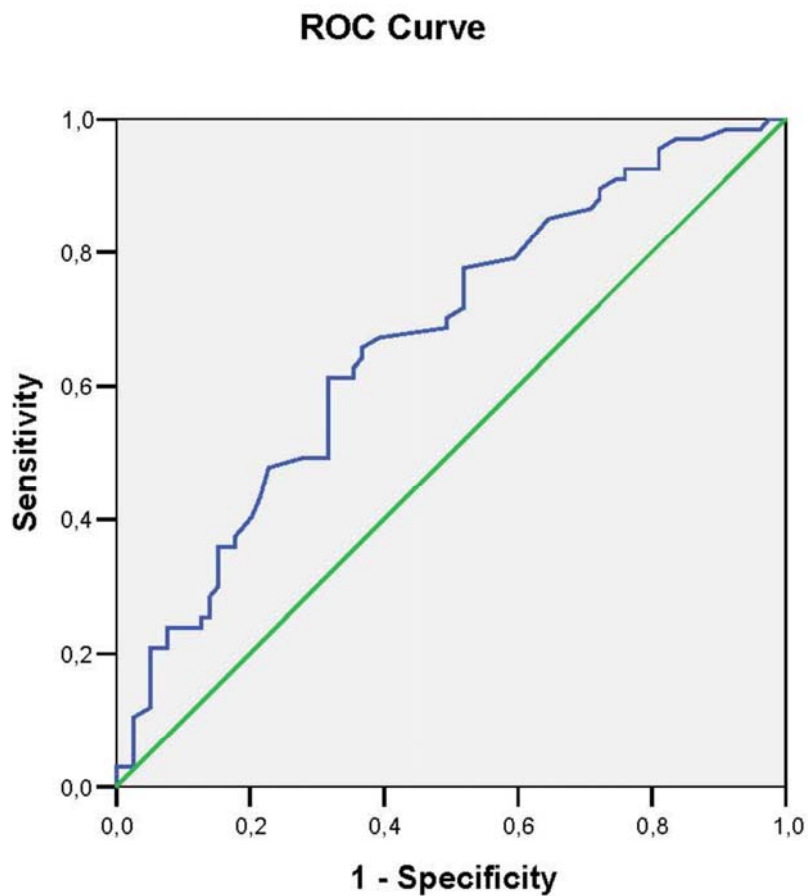
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.664	.038	.000	.589	.739

The test result variable(s): BMI has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Фиг. 26. ROC –крива за размера на талията общо за двата пола затлъстели деца.



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Талия

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.670	.045	.000	.582	.757

The test result variable(s): Талия has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Следователно направените ROC – криви за доказаните от логистичния анализ променливи, не можаха да идентифицират единствен и сигурен фактор, който да диагностицира наличието на метаболитен синдром в детската възраст. Най-близо до желаната специфичност и чувствителност на ROC- кривата се доказва за индексите VAI и Тр/HDL-холестерол. Причината за тази невъзможност се крие в големите индивидуални различия, характеризиращи детското затлъстяване, в чиято основа стои хетерогенността на синдрома в етиологично, патогенетично, биохимично и хормонално ниво. Това налага диагнозата и прогнозата на децата с наднормено тегло и затлъстяване да се прави въз основа на комплексен анализ на показателите, асоцииращи се с метаболитния синдром. До подобен извод достигат и експертите при анализ на голяма база данни за деца между 2.0 и 9.9 г. в IDEFICS Study /абривиатура от: Identification and prevention of Dietary and life-style health Effects in Children and infantS /39/. Авторите създават ново определение за МС в детската възраст, като въвеждат критерия $HOMA \geq 90P$ или кръвна глюкоза на гладно $\geq 90P$ за възрастта и пола. Изчисленията на индивидуалния риск за МС се правят по сложна математическа формула, която оценява риска. Въз основа на индивидуалния скор се въвеждат понятията - IDEFICS –monitoring level /ниво за мониториране/ и IDEFICS –action level / ниво, налагащо конкретни действия/.

Бъдещето ще покаже доколко тези нови показатели за максимално ранна и точна прогноза на риска, свързан с детското затлъстяване и метаболитен синдром, могат да дадат коректна информация за прогнозата на живот на засегнатите пациенти.

Като заключение въз основа на анализа на нашите данни бихме могли да направим следните констатации:

1. Комплексът, характеризиращ МС се установи при 24% от изследваните затлъстели деца и неговата изява започва още от детската възраст, независимо от възрастта и фамилната обремененост. Основание за този извод са нашите резултати за наличие на:

Артериална хипертония:

Систолна - при 53.6%

Диастолна - при 15.4% и

Систолна и диастолна – при 15.4%

Атерогенна липидна констелация:

Намален на HDL-холестерол – при 50.3%

Повишено отношение Тригл./HDL-холестерол – при 24.2%

Хипертриглицеридемия – при 15.7%

Нарушения в глюкозната хомеостаза са налице при 15.4% групата затлъстели деца:

2. Базалната хипергликемия дефинира нарушенията в глюкозната обмяна **едва при 48.8%** от засегнатите пациенти.

3. При над 50% прецизната диагноза на нарушенията във въглехидратната обмяна може да стане само чрез провеждане на тест за оценка на стимулираната инсулинова секреция.

4. Метаболитният комфорт през вътреутробния период, изявен чрез теглото при раждане в рамките на 2.5 – 4.0 кг. е важен фактор, профилактиращ изявата на инсулинова резистентност в по-късната детска възраст. Както ниското, така и високото тегло при раждане са свързани със значимо намаление на общата телесна инсулинова чувствителност в следващите десетилетия.

5. Акантозис нигриканс е достъпен клиничен белег за изявена инсулинова резистентност, респективно МС.

6. Размерът на талията над 95 см. независимо от пола се асоциира значимо с артериална хипертония и е важен индикатор за МС, а талия **над 100 см.** се асоциира и с нарушена чернодробна ензимна активност.

7. Отношението Талия/Ръст над 0.61 се асоциира значимо с повишено атериално налягане и повишение на чернодробните ензими и подсказва абдоминално отлагане на мастна тъкан.

8. Размерът на талията и отношението Т/Р са достъпни и неинвазивни антропометрични критерии, предсказващи рисков тип затлъстяване, засягащ както чернодробната обмяна, така и съдовата стена.

9. Индексите за инсулинова резистентност и чувствителност /НОМА и QUICKI/ въз основа на базалните нива на кръвната глюкоза и инсулина имат висока информативна стойност и могат да служат като маркери за прогнозата на затлъстяването в детската възраст.

10. Индивидуалната прецизна диагноза и прогноза на тежестта на инсулиновата резистентност може да се направи само чрез комплексната оценка на антропометричните, клиничните и лабораторни показатели.

11. Момчетата със СПЯ показват по-неблагоприятен аспект на инсулинов ефект, въпреки, че характеристиките на самото затлъстяване предполага по-добра инсулинова чувствителност.

12. Диагнозата на метаболитен синдром при детското затлъстяване остава комплексна. Най-висока предсказваща роля, но с недостатъчна специфичност имат индексите:

Tr/HDL-холестерол /над 1.09/ и

VAI / над 1.64 за момичета и над 1.45 за момчета/,

чрез които и за двата пола може да се класифицира коректно МС при съответно 77% и 75% от случаите.

6. ОБЩИ ИЗВОДИ

1. Честотата на поднормения ИТМ за възрастта за страната е в рамките на около 6% и е сравнима с другите европейски страни.
2. Особено застрашени у нас са момичетата във възрастта 14 – 18 години, когато се наблюдава пик от 10.4% при 16-годишните и 11.6% при 17-годишните момичета. Такава честота има сред децата на възраст под 10 г. в други европейски страни, което е указание за акцелерация на проблема “слабост” в световен мащаб.
3. Ниската телесна маса при тази възрастова група момичета е израз на психологични отклонения, свързани с промяна в хранителното поведение, а не на недохранване в тесния смисъл на думата.
4. Установената акцелерация на този проблем налага личните лекари и педиатрите да имат предвид тази тенденция и да полагат усилия за своевременна диагноза на децата с нисък за възрастта и пола ИТМ, тъй като късната диагноза и лечение влошават прогнозата на живота.
5. Честотата на затлъстяването сред българските деца от 7 – 18 г. има възходящ ход през последните 4 десетилетия, с превес при мъжкия пол за всички възрастови групи.
6. Затлъстяването започва все по-рано в живота на българските деца, за да достигне над 10% още на 7-годишна възраст при двата пола. Това е най-високата честота установявана за тази възраст от всички досегашни изследвания у нас, подсказва значението на семейната среда и подчертава ролята на семейния лекар в превенцията на детското затлъстяване.
7. Основна причина за епидемията от детско затлъстяване и у нас се очертава да е нездравословният начин на живот, включващ двата компонента: неправилно хранене и намалена двигателна активност. Това са преодолими външни фактори на жизнената среда за всяко общество, което си постави такава цел.
8. Установената значимо по-ниска честота на наднорменото тегло сред децата живеещи в селата е вероятно отражение на по-малката злоупотреба с нездравословни храни, до които достъпът в селата е по-ограничен.

9. Статистически значимото нарастване на средния размер на талията /50-ти P/ за период от 5 години не само потвърждава епидемията от затлъстяване, но показва, че нараства и честотата на абдоминалното затлъстяване сред българските деца. Това може да доведе до значително повишаване на сърдечно-съдовия им риск в следващите десетилетия от техния живот.
10. Установеното от нас абдоминално натрупване на мастна тъкан при 4.3% децата с нормален ИТМ показва, че в антропометричната оценка трябва да се включват и размера на талията, както и отношението Талия/Ръст, които идентифицират пациентите с абдоминално отлагане на мастна тъкан.
11. Както ниското, така и високото тегло при раждане се асоциират с намалена инсулинова чувствителност и повишена инсулинова резистентност. Това налага осигуряване на метаболитен комфорт още по време на вътреутробното развитие – т.е. превенцията на затлъстяването и инсулиновата резистентност трябва да започва от периода на бременността.
12. Затлъстяването повишава атерогенния риск още от детството: при 24% от изследваните деца със затлъстяване се установява клинична, метаболитна и хормонална констелация за МС. Индивидуалната прецизна диагноза и прогноза на тежестта на инсулиновата резистентност може да се направи само чрез комплексната оценка на антропометричните, клиничните и лабораторни показатели. Въвеждането на показателите Тг/HDL-холестерол и VAI в ежедневната практика би било стъпка в правилната посока.
13. Нарушения в глюкозната хомеостаза са налице при 15.4% групата затлъстели деца, но при над 50% от засегнатите пациенти с такова нарушение, прецизната диагноза, съответно прогноза и решение за терапевтичен подход може да стане само чрез провеждане на тест за оценка на стимулираната инсулинова секреция.
14. Наличието на акантозис нигриканс се асоциира с по-висока степен на инсулинова резистентност и респективно – с намалена обща телесна чувствителност към инсулина и предразполага към развитие на МС.
15. Анализът на факторите свързани със синдрома на инсулиновата резистентност установи, че МС стартира от детска възраст, като затлъстяването е една от характеристиките му. Липсата на фамилна обремененост за свързаните с МС

заболявания не може да предпази децата със затлъстяване от неговото развитие. Това налага превенция на затлъстяване сред цялата детска популация в страната.

16. Размерът на талията и още по-достъпният за интерпретация индекс Талия/Ръст трябва да влязат в рутинните антропометрични скриниращи детското население изследвания за рисковия контингент деца от най-ранната им възраст.

17. Установената от нас сравнително висока честота /17%/ на поднормено ниво на хемоглобин, налага да се изследват и анализират причините за това състояние при всеки пациент със затлъстяване. Този факт потвърждава още веднъж хетерогенната изява на заболяването.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Епидемията от наднормено тегло и затлъстяване сред децата от училищна възраст в България има възходящ ход през последните 4 десетилетия. Засягат се все по-често децата от най-малката възрастова група. Това налага превенцията да започне от най-ранна възраст, като здравословните послания и практики трябва да достигат чрез всички възможни средства последователно и непрекъснато до всички слоеве на населението. Освен ролята на институциите, които са призвани да обезпечават здравословна жизнена среда на цялото общество и особено на децата, определено трябва да се подчертава огромната роля на собствената активност на всеки член от обществото за своевременната диагноза и лечение на това състояние. Това е единствения начин за справяне с епидемията от затлъстяване сред децата, която продължава с епидемия от сърдечно-съдови заболявания в младата и зряла възраст.

Синдромът на инсулинова резистентност стартира от детска възраст, като един от важните му критерии е абдоминалното затлъстяване. Въпреки, че неговата диагноза остава комплексна поради хетерогенната припода на заболяването, въвеждане в рутинната антропометрия на измерване на талията и изчислението на Т/Р би могло да даде бърз и сравнително по-коректен отговор на педиатъра за рисковия му контингент пациенти.

8. ПРЕПОРЪКИ

1. Препоръчваме в рутинната антропометрия на децата и подрастващите, провеждана от личните лекари, да се включат и изследване на размера на талията, както и изчисление на отношението талия/ръст, чрез които да се скринират рисковите контингенти детско население, налагащо по-нататъшно подробно изследване от педиатър или детски ендокринолог.
2. Препоръчваме наблюдението на децата, родени с високо и/или ниско тегло, които представляват рискова група пациенти за развитие на инсулинова резистентност, да бъдат обект на специално наблюдение от педиатър, с оглед предпазване от рязко наддаване на тегло в първите месеци и години от живота. С това бихме могли да намалим риска от сърдечно-съдова патология в средващите десетилетия от живота им.
3. Препоръчваме децата с наднормено тегло и затлъстяване да бъдат своевременно консултирани с педиатър или детски ендокринолог, за да бъдат провеждани необходимите изследвания за установяване степента на техния риск, както и започване на своевременно лечение.
4. Препоръчваме при деца с наднормено тегло или затлъстяване да се провежда своевременно цялостно изследване на въглехидратната обмяна с инсулинова секреция /ОГТТ/, за да се стартира максимално рано лечение и с това да се отдалечи риска от тип 2 диабет при тези пациенти.
5. Препоръчваме да се провежда по всички възможни начини обучение на младите жени, потенциални майки, за получаване на необходимите им познания за правилното протичане на бременността, раждането и по-нататъшното отглеждане на техните деца, с цел осигуряване на метаболитен комфорт по време на цялата бременност, както и предпазване от затлъстяване в първите години от живота.

9. НАУЧНИ ПРИНОСИ

1. Проведено е актуално трансверзално проучване на представителна извадка за децата в училищна възраст в България, с подробен анализ на честотата и причините за поднормения, наднормения ИТМ и на затлъстяването сред българските ученици.
2. За първи път в страната е анализирана честотата на зачестяващите в световен мащаб отклонения в хранителното поведение при децата в пубертетна възраст. Установена е сравнително висока честота на тези отклонения, които се срещат при децата не само с поднормен, но и при такива с нормален и наднормен ИТМ.
3. Актуализирани са референтните стойности за размера на талията в представителна извадка за страната и са сравнени с предходните референтни стойности. На базата на това сравнение се потвърди не само нарастващата честотата на затлъстяването, но и на абдоминалното, рисково за сърдечно-съдови заболявания затлъстяване след детското население в страната.
4. За първи път в страната са изработени референтни стойности за отношението Талия/Ръст за българските деца на възраст 6 – 18 г., които дават възможност за комплексна оценка на здравословното състояние на детското население в страната.
5. Доказа се зависимост между лесно достъпния показател Талия/Ръст и артериалното налягане, отклоненията в чернодробната функция и критериите за инсулинова резистентност.
6. Въведени са в клиничната практика два нови критерия за оценка прогнозата на затлъстяването в детската възраст: отношение Тг/HDL-cholesterol и VAI, чиято прогностична значимост достига желаната чувствителност.

7. Въз основа на подробен статистически анализ, е изведена клиничната значимост на анамнестичните, клиничните, хормоналните, биохимичните и антропометрични индексите, свързани с прогнозата на затлъстелите деца.

8. Доказа се, че при затлъстяване гликемията на гладно в съчетание с инсулиновото ниво могат да диагностицират само половината от засегнатите пациенти с нарушение във въглехидратната обмяна. Останалите 50% от потенциалните пациенти, нуждаещи се от различен терапевтичен подход, за да се профилактира сърдечно-съдовия им риск остават неразпознати. Това доказва необходимостта ОГТТ с изследване на стимулираната инсулинова секреция да бъде провеждан рутинно в практиката на детския ендокринолог, особено при високо рисковите пациенти.

9. Доказа се наличието на още един неблагоприятен клинично-лабораторен показател при затлъстяване в детската възраст – поднормено ниво на хемоглобина, чиято патогенеза остава неясна.

10. Потвърди се хетерогенността на затлъстяването в детската възраст и по отношение на предилекционното засягане на тъканите. Въпреки, че някои антропометрични параметри и индекси за инсулинова резистентност имат сходни стойности при пациентите както с АХ, така и при тези с нарушения в чернодробната ензимна функция, това са различни подгрупи пациенти, с различен патогенетичен профил и терапевтични изисквания.

10. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Константинова М.:** Затлъстяване в детската възраст – хетерогенен синдром на метаболитно и хормонално ниво. Автореферат на дис. за присъждане на научната степен «кандидат на медицинските науки», София, 1994 г.
2. Дамянова, М., Л. Христова, В. Станчева, **М. Константинова:** Персентилни стойности за дебелината на кожните гънки при деца от 3 до 6 години. Педиатрия, 1987; 26(6):73-77.
3. Дамянова, М., **М. Константинова**, К. Коприварова, В. Станчева: Персентилни стойности за дебелината на кожните гънки при деца от 7 до 14 год. Педиатрия, 1987; 26(6):78-87.
4. Дамянова М., **М. Константинова**, Е. Михайлова, Н. Мумджиев, Н. Станимирова: Затлъстяване в детската възраст. Ред. Мария Дамянова. Мед. и Физк. София, 1990 г.
5. **Константинова М.**, М. Дамянова, И. Стоева, Б. Захариева, Р. Савова, К. Коприварова, М. Атанасова: Базална и стимулирана секреция на тиреотропен хормон при деца със затлъстяване. Педиатрия, 1994; 33(1):14-18.
6. **Константинова, М.** Затлъстяването сред децата в европейските страни расте с епидемични темпове. Доктор D, 1998; 1(3):15
7. **Константинова, М.**, К. Коприварова, Е. Димова: Приложение на Метформин /Сиофор/ при лечение на затлъстяване и диабет в детската възраст. Педиатрия 1999; 2:34-37.
8. **Константинова М.:** Затлъстяването в детската възраст – диагностични, терапевтични и психосоциални проблеми. Съвременни проблеми на педиатрията, том. 3, 1999, ред. Е. Симеонов. Изд. Фокус.
9. Дамянова, М., **М. Константинова** и И. Стоева: Затлъстяване в детската и юношеска възраст. Настолна книга. Ред. М. Дамянова. Изд. Византия 2004 год.
10. Дамянова М., **М. Константинова:** Хранене на детето. Режим при диабет и профилактика. Ред. Г. Чаушева. Изд. Букмарк Пъблишинг ЕООД, София, 2007 год
11. **Константинова М.:** Болести и синдроми на нарушения в мастната и въглехидратната обмяна. GP News 2005, 1, 5 – 8.

12. **Константинова М.** Диагностичен и терапевтичен алгоритъм при затлъстяване. Практическа педиатрия. 2008, 7:17 – 18.
13. **Константинова М.:** Поведение при деца и юноши със затлъстяване. Медицинфо 2009, 8, 73-76.
14. **Константинова М,** Ч. Петрова, С. Галчева, В. Йотова, Р. Колева, П. Граматикова, Т. Тодоров: Персентилни стойности за обиколка на талията за българските деца от 1 до 18 годишна възраст. Педиатрия, 2010, 4, 32-35.
15. **Константинова М.:** Нови акценти в разбирането за диагнозата, етиологията, патогенезата и превенцията на метаболитния синдром в детската възраст. Педиатрия 2011, 1, 7-10.
16. **Константинова М.,** С. Петрова, В. Дулева, Г. Ангелова, П. Благоева, С. Бранкова, Т. Владимирова, В. Деспотова, С. Дукошка, В. Карагъзова, Е. Николова, Г. Попова, А. Симоска, Н. Спасова, Д. Стаматов, Т. Христова, К. Чачулова, Р. Шентова: Какво е това адипозопатия. Какви са последните данни за честотата на наднорменото тегло и затлъстяването сред българските ученици и как да предпазим българските деца от затлъстяване. Практическа педиатрия, 2012, 1, 3 – 6.
17. Маркова Р. и **М. Константинова:** Респираторна патология и наднормено тегло в детска възраст. Практическа педиатрия, 2012, 1, 6 – 9.
18. Аршинкова М., **М. Константинова,** К. Коприварова, Р. Савова, Р. Тинчева, И. Стоева, Ю. Стайкова и Р. Милушева: Синдромно затлъстяване в детската възраст. Клиничен слрчай на момиче със синдрома на Prader- Willi . Практическа педиатрия, 2012, 1, 22 - 24.
19. Маркова Р., **М. Константинова:** Астма и затлъстяване в детската възраст. GP news 2012, 3: 26-28.
20. Петрова С, В Дулева, Л Рангелова, П Димитров, Д Байкова, **М. Константинова.** Мониторинг на хранителен статус на населението в България: разпространение и тенденции на затлъстяването и поднорменото тегло. Наука Диететика 2012;2:18 – 29.

ЛЕКЦИИ ПО ВРЕМЕ НА КОНГРЕСИ:

1. **Konstantinova M.:** Childhood obesity in Bulgaria – where are we now? -9-th International Symposium on obesity and related diseases. May 21-23, 2011. Albena, Bulgaria

2. Петрова, С., В. Дулева, Л. Рангелова, **М. Константинова**, П. Димитров: Свръхтегло и затлъстяване при учениците в България: Тенденции и рискови фактори. XII Национален Педиатричен конгрес с международно участие. 31 Май – 2. Юни 2012 г. Пловдив. Материали на конгреса стр. 32-33.

УЧАСТИЯ С ПОСТЕРИ В БЪЛГАРСКИ И МЕЖДУНАРОДНИ КОНГРЕСИ:

1. **Konstantinova M.**, S. Petrova et al. Association between body mass index and waist circumference in Bulgarian children and adolescents aged 6 – 18 years. 19 –th European Congress on Obesity. Lyon, France, May 9 -12, 2012, CO-PS1,886

2. **Konstantinova M.**, S Petrova, L Rangelova, V Duleva, P Dimitrov, D Bojilova. Association between body mass index, physical activity and dietary intake in Bulgarian schoolchildren aged 6 – 18 years. The 2-nd Global Congress for Consensus in Pediatrics and Child Health: 17 – 20 May, 2012, Moscow, Russia. E-138.

3. Petrova, S, L. Rangelova, **M. Konstantinova**, V. Duleva, P. Dimitrov, D.Bojilova. Prevalence of overweight and obesity in Bulgarian schoolchildren: comparison of Cole standards with WHO Reference for Body Mass Index. 19th European Congress on Obesity (ECO2012), 9-12 May 2012, Lyon, France, Obesity facts 2012; Vol.5 (1): 236.

4. Petrova S., V Duleva, L Rangelova, P Dimitrov, **M Konstantinova**: Trends in prevalence of overweight and obesity among schoolchildren in Bulgaria. Relationships with dietary intake. World Nutrition Rio 2012, April 27 – 30-th, Rio de Janeiro State University, RJ-Brazil.

5. **Константинова М.**, С. Петрова, В. Дулева, Л. Рангелова, П. Димитров: Отношение на Талията към Ръста като индикатор за свръхтегло и затлъстяване при децата в ученическа възраст. XII Национален Педиатричен Конгрес с международно участие, 31.05. – 02.06.2012 г. Пловдив. Материали на конгреса стр. 99.

11. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Антова, В., М. Дамянова, Л. Тихова и сътр.: Дихателна функция при деца със затлъстяване. V Национален конгрес по педиатрия. Хасково, 14-16. X.1983 г., 94.
2. Белова, Д., Р. Недкова, Р. Рахнева, В. Петрова: Връзка между артериалната хипертония и атеросклерозата – педиатрични аспекти. В кн. Ювенилна артериална хипертония. Под ред. На Ст. Коларов, Д. Белова, София, Мед. и. физк., 1985, 140
3. Влахова, Д. Ниво на високоспецифичен CRP и клинично-химична характеристика на метаболитен синдром при деца със затлъстяване. Дис. „доктор” София, 2011г.
4. Дамянова Цв. И сътр.: Епидемиологични проучвания на затлъстяването при деца от 7 до 14 г, проведено в две софийски поликлиники. Педиатрия /С/, 1979;XXIV,4, 17.
5. Дамянова, М.: Захарна болест и затлъстяване в детската възраст . Дис. Доктор на науките, София, 1976.
6. Дамянова, М: Затлъстяване у децата: в Болести на обмяната на веществата в детската възраст. Под ред. На М. Дамянова, С., Мед. и физк. 1982.
7. Дамянова, М., Е. Михайлова, Н. Мумджиев, Н. Станимирова, М.Константинова: Затлъстяване в детската възраст. Под ред. На М. Дамянова, С., Мед. и физк., 1990.
8. Галчева С., В. Йотова, К. Петрова, В. Стратев, В. Цанева. Честота на затлъстяване и наднормено тегло сред децата и юношите от гр. Варна. Педиатрия 2009;4:15-18.
9. Галчева С.. Абдоминално затлъстяване в детско-юношеска възраст и свързаните с него метаболитни и възпалителни промени при деца в предпубертетна възраст. Дис. Дм, Варна 2009 г..
10. Йотова В. Ефект на ниското тегло и ръст при раждане върху постнаталния растеж и някои маркери на повишен кардиоваскуларен и метаболитен риск у юноши. Дис. Доктор, Варна, 2002 г.
11. Йотова В. Общо и абдоминално затлъстяване – пренатални и постнатални влияния. Значение за повишения рисков профил от детска възраст. Дис. Доктор на науките, Варна, 2012 г.

12. Каменов З., М. Орбецова, А. Гатева: Синдром на поликистозните яйчници. София, 2010 г., ИЗ “ЗИП” ЕООД. ISBN 978-954-9369-17-5.
13. Караханян, Е., Е.Ташева: Динамика на артериалното налягане у деца с екзогенно-конституционално затлъстяване в условията на летен оздравителен лагер. Педиатрия, (С.), XXVII, 1988, 3, 38-42.
14. Караханян, Е. Честота на затлъстяването сред децата в Хасковски окръг. III Национален симпозиум по затлъстяване, Варна 1983г. Резюме 65.
15. Кедикова-Андреева С.: Менструални нарушения при девойки с наднормено тегло в пубертетно-юношеска възраст. Дис. „доктор” София, 2012 г.
16. Константинова, М: Затлъстяване в детската възраст – хетерогенен синдром на метаболитно и хормонално ниво. Канд. Дис., С., 1994.
17. Константинова М, М.Дамянова, И.Стоева, Б.Захариева, Р.Савова, К.Коприварова, М.Атанасова: Базална и стимулирана секреция на тиреотропен хормон при деца със затлъстяване. Педиатрия, 1994; 33(1):14-18
18. Константинова М, Ч Петрова, С Галчева, В Йотова, Р Корева, П Благоева-Граматинова, Т Тодоров. Норми за обиколка на талия при български деца от 1 – 18 годишна възраст- Педиатрия, 2010;4:32-35.
19. Лазарова, Ц., Н. Станимирова, Р. Русанова, М. Българанова: Хиперурикемия в детската възраст. Педиатрия, (С.), XXVII, 1988, 5, 43-47.
20. Маринов, Л. Първична артериална хипертония при юноши от град Варна и на възраст от 14 до 18 години /кринико – епидемиологични проучвания/. Дис. „доктор”, Варна 2001 г.
21. Маринова, М.: Хранене и затлъстяване у деца, отглеждани в детски ясли. Канд. Дис., С., 1983.
22. Маркова Р. и М. Константинова. Респираторна патология и наднормено тегло в детска възраст. Практическа педиатрия, 2012;1;6-9.
23. Маркова Р. и М. Константинова. Астма и затлъстяване в детската възраст. GP news, 2012;3:26-28.

24. Михов Хр. И сътр. Честота и фактори за затлъстяване сред децата от 3 до 14 години в някои селища на Пловдивски и Смолянски окръг. Педиатрия /С/, 1985, XXIV, 2:30.
25. Мумджиев Н., Н. Станимирова: Епидемиология на затлъстяването в „Затлъстяване в детската възраст” ред. М. Дамянова, 1990 Мед. и физк., София, 91-98.
26. Ничева А. Практики на хранене, физическо развитие и заболяемост при деца от ромски и български произход на 6 – 11 мес. възраст: MEDINFO, 11, 2012, 18 – 23.
27. Орбецова М., В. Орбецова, З. Каменов, Г. Коларов, М. Андреева, Г. Генчев, С. Захариева, И. Борисов. Сравняване на диагностичните показатели за оценка на нарушенията във въглехидратния метаболизъм при жени със синдром на поликистозни яйчници. Акушерство и гинекология. 4, 2003: 10-15.
28. Орбецова М, С. Захариева, З. Каменов, Г. Коларов. Синдромът на поликистозните яйчници – рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания. Съвременна медицина 2000;6:22-28.
29. Петрова С, В Дулева , Л Рангелова. Хранителен статус на деца от 0 до 5-годишна възраст в България, оценен чрез стандарти за растеж на деца , СЗО, 2006 г. В Хранене и хранителен статус на кърмачета и малки деца до 5-годишна възраст в България. Ред. Стефка Петрова, Изд. „Пропелер”, С., 2012.
30. Петрова С, В Дулева, Л Рангелова, П Димитров, Д Байкова, М Константинова. Мониторинг на хранителен статус на населението в България: разпространение и тенденции на затлъстяването и поднорменото тегло. Наука Диететика 2012;2:18 – 29.
31. Петрова Ч К. Количество и разпределение на мастната маса при затлъстяване в детската възраст и значението му за по-късните усложнения. Канд. Дис. София, 2000.
32. Пехливанов Бл., Н Калева-Ходжева, М. Орбецова, М. Митков. Метаболитен синдром при синдрома на поликистозните яйчници. Акушерство и гинекология. 2007;46(9):37-40.
33. Станимирова Н, Л Пенева, Ц Балтова. Физическо и пубертетно развитие на българските деца от 0 до 18 годишна възраст. Норми и стандартни криви. София, 2007.

34. Станимирова Н., И. Топузов и сътр. Клинико-епидемиологичния характеристика на детско-юношеското затлъстяване в Плевен и околна. I-ва Национална конференция, посветена на профилактиката и рехабилитацията на затлъстяването в детско-юношеската възраст. Плевен, 1986, Материали,3.
35. Танкова Цв.И. Оценка на общ индивидуален риск за захарен диабет. Дис.дмн, София 2012г.
36. Aeberli I, Hurrell RF, Zimmermann MB. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *Int J Obes* 2009 Oct;33(10):1111-7.
37. Aeberli I, M Gut-Knabenhans, RS Kusche-Ammann, L Molinari, M Zimmermann. Waist circumference and waist-to height ratio percentiles in nationally representative sample of 6 – 13 year old children in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13227.
38. Ahrens W, I Pigeot, H Pohlmann, S De Henauw, L Lissner, D Molner, LA Moreno, M Tornaritis, T Veidebaum and A Siani /IDEFICS consortium/. Prevalence of overweight and obesity in European children below the age of 10. *Int J Obesity* 2014; 38, S2: S99-S107.
39. Ahrens W, LA Moreno, S Mårild, D Molner, A Siani, S De Henauw, J Böhm, K Günther et al. /IDEFICS consortium/. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obesity* 2014; 38, S2: S4-S14.
40. Ajala O, Hosking J, Metcalf BS, Jeffery AN, Voss LD, Wilkin TJ. The contribution of parental BMI to the metabolic health of their offspring: a longitudinal cohort study (*EarlyBird* 55). *Pediatr Obesity* 2012 Apr;7(2):143-50.
41. Al Kadi HA, EM Alissa. Prevalence of hyperlipidemia and associated risk factors among healthy young Saudi females: relationship with waist circumference and BMI. *Endocrinology and Metabolic Syndrome* 2011; S2:001.doi:10.4172/2161-1017.S2-001.
42. Alisi A., M. Manku, A. Vania et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009. *Journal of Pediatrics*, 2009, 155, 469-474.
43. Alme MS, M Rask-Andersen1, JA Jacobsson et al: Determination of the obesity-associated gene variants within the entire FTO gene by ultra-deep targeted sequencing in obese and lean children. *International Journal of Obesity* 2013; 37: 424–431.

44. Al-Raees G, MA Al-Amer, AO Musaiger, R D'Souza. Prevalence of overweight and obesity among children aged 2-5 years in Bahrain: A comparison between two reference standards. *Int J Pediatr Obes* 2009;4(4):414-416.
45. Amato MC, C Giordano, M Galia, A Criscimanna et al: Visceral adiposity index. A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010; 33 (4):920-922.
46. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Crit Care Med*. 1995; 153:866-878.
47. Arenz S, R Rückerl, B Koletzko and R von Kries. Breast-feeding and childhood obesity—a systematic review. *International Journal of Obesity*. 2004; 28: 1247–1256.
48. Amed S, A Hamilton, EAC Sellers et al: Differing clinical features in Aboriginal vs. non-Aboriginal children presenting with type 2 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2012; 13:470-475.
49. Arslanian SA: Clamp techniques in paediatrics: what have we learned? *Horm Res* 2005;64:16-24.
50. Ashwell M, SD Hsieh. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr* 2005;56(5):303-307.
51. Ashwell M, P Gunn, S Gibson. Waist-to - height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2012;13 (3):275-286.
52. Ashwell M and LM Browning. The Increasing Importance of Waist-to-Height Ratio to Assess Cardiometabolic Risk: A Plea for Consistent Terminology. *The Open Obesity Journal*, 2011; 3: 70-77.
53. Atabek ME, O Pirgon and A S Kivrak. Evidence for Association Between Insulin Resistance and Premature Carotid Atherosclerosis in Childhood Obesity. *Pediatric Research* 2007; 61: 345–349; doi:10.1203/pdr.0b013e318030d206
54. Bac A. Prevalence of overweight and obesity in children aged 6 – 13 years – alarming increase in obesity in Cracow, Poland. *Eur J Pediatr* 2012;171:245-251.

55. Backhed F, H Ding, T Wang et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15718-15723.
56. Baird J, D Fisher, P Lucas, J Kleijnen, H Roberts, C Law. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 2005;331:929-934.
57. Bajaj M, RA DeFronzo: Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *J Nucl Cardiology* 2003; 10:311-323.
58. Baker, JL., LW. Olsen, and TI.A. Sørensen: Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. *The NEJM* 2007 vol. 357, 23, 2329 – 2337.
59. Bacha F, R Saad, N Gungor, SA Arslanian. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. *Diabetes Care* 2004;27:547-552.
60. Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1994;154:1842-1847.
61. Barg E, J Szopa, K Pesz, K Gasiorowski. Indices of insulin resistance and dyslipidemia are correlated with lymphocyte proneness to apoptosis in obese or overweight low birth weight children. *Horm Res Pediat* 2013;79:293-299.
62. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;1(8489):1077–1081.
63. Barker DJ, CN Hales, CH Fall et al: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-67.
64. Barreira TV, AE Staiano, DM Harrington et al: Anthropometric correlates of total body fat, abdominal adiposity , and cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of men and women. Doi:10.1016/j.mayocp.2011.12.017.
65. Bassali R, JL Waller, B Gower, J Allison, C Davis. Utility of waist circumference percentile for risk evaluation in obese children. *Int J Pediat Obesity* 2010; 5(1):97-101.

66. Bedblad B, P Nilsson, L Janson et al: Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in non-diabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmö, Sweden. *Diabet Med* 2002; 17:299-307.
67. Bellizzi MI, WH Dietz. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. *Am J Clin Nutr* 1999;70:173-175S.
68. Benzinou M, A Walley, S Lobbens, et al: Bardet-Biedl syndrome gene variants are associated with both childhood and adult common obesity in French Caucasians. *Diabetes* 2006;55:2876-2882.
69. Berenson GS, S R. Srinivasan, W Bao, W P. Newman, RE. Tracy, and W A. Wattigney: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650-1656.
70. Bitsori M, M Linardakis, M Tabakaki, A Kafatos. Waist circumference as a screening tool for the identification of adolescents with the metabolic syndrome phenotype. *Int J Pediatr Obesity* 2009;4 (4):325-331.
71. Bjelland M, N Lien, IK Bergh, M Grydeland, SA Anderssen, KI Klepp, Y Ommundsen & LF Andersen. Overweight and waist circumference among Norwegian 11-year olds and associations with reported parental overweight and waist circumference: The HEIA study. *Scandinavian J Publ Health* 2010;38(Suppl 5):19-27.
72. Bochukova EG, N Huang, J Keogh et al: Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 2010; 463 (7281):666-670.
73. Bonora E, S Kiechl, J Willeit et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population: the Bruneck Study. *Diabetes Care* 2007; 30:318-324.
74. Bonora E, G Formentini, F Calcaterra et al: HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002; 25:1135-1141.
75. Boström P, J Wu, MP Jedrychowski, A Korde, L Ye, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-468

76. Bouchard C. Childhood obesity: are genetic differences involved? *Am J Clin Nutr* 2009;89(5):1494S-1501S.
77. Bouret SG, JN Gorski, CM Patterson et al. Hypothalamic neural projections are permanently disrupted in diet-induced obese rats. *Cell Metabol* 2008;7:179-185.
78. Butte NF, C Garza, and M de Onis. Evaluation of the feasibility of international growth standards for school-aged children and adolescents. *J Nutr* 2007;137:153-157.
79. Cai D. Neuroinflammation and Neurodegeneration in Overnutrition - induced Diseases *Trends Endocrinol Metab.* 2013; 24(1): 40–47.
80. Cani PD, R Bibiloni, C Knauf et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice . *Diabetes* 2008; 57:1470 – 1481.
81. Cannon B, T Nedergaard. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84: 277-359
82. Carter MA, L Dubois, IM Ramsay. Examining the relationship between obesity and math performance among Canadian school children: A prospective analysis *International Journal of Pediatric Obesity* 2010; 5 (5): 412-419.
83. Casazza K, Fontaine KR, Astrup A, et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. *N Engl J Med* 2013;368:446-54.
84. CDC/NCHS, National Health Examination Surveys 11 (ages 6-11), 111 (ages 12-17), and National Health and Nutrition Examination Surveys
85. Centers for Disease Control and Prevention: Trends in the Prevalence of Extreme Obesity Among US Preschool-Aged Children Living in Low-Income Families, 1998-2010. *JAMA* 2012; 308 (24): 2563-2565.
86. Chen X, MA Beydoun and Y Wang. Is Sleep Duration Associated With Childhood Obesity? A Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity* (2008) 16, 265–274.
87. Chen B, HF Li. Waist circumference as an indicator of high blood pressure in preschool obese children. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011;20(4):557-562.

88. Child Measurement Programme for Wales Report 2011/2012. Public Health Wales NHS Trust, July 2013; ISBN:9780-0-95-72759-3-5.
website:www.publichealthwales.org/childmeasurement.
89. Choy CS, WY Chan, TL Chen, CC Shih, LC Wu, CC Liao. Waist circumference and risk of elevated blood pressure in children. A cross-sectional study. *BMJ Public Health* 2011;11: 613-618.
90. Chrzanowska M, S Koziel, SJ Ulijaszek. Changes in BMI and the prevalence of overweight and obesity in children and adolescents in Cracow, Poland, 1971-2000. *Econ Hum Biol.* 2001;5:370-378.
91. Clement K, W Luck, G Brabant, A Gruters. Severe early onset obesity, adrenal insufficiency and red pigmentation caused by POMC mutation in humans. *Nat genet* 1998; 19:155-157.
92. Cole TJ, KM Flegal, D Nicholls, AA Jackson. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007; doi:10.1136/bmj.39238.399444.55
93. Cole T, JV Freeman, MA Preece. Body mass index reference curves for the UK 1990. *Arch Dis Child* 1995; 73: 25-29.
94. Cole T, MC Bellizzi, K M Flegal, W H Dietz. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMI* 2000;6:1240-1243.
95. Cole T, T Lobstein. Extended international /IOTF/ body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes* 2012;7:284-294.
96. Cote M, P Mauriege, J Bergeron, N Almeras et al. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein-lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1434-1439.
97. Cook et al (2003). Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 157, 821-827.
98. Corbo GM, F Fuciarelli, A Foresi, F De Benedetto. Snoring in children: Association with respiratory symptoms and passive smoking. *BMJ* 1989; 299:1491-1494.

99. Corte CD, D. Fintini, U Giordano, M Cappa et al. Fatty liver and insulin resistance in children with hypobetalipoproteinemia: the importance of aetiology. *Clinical Endocrinology*, 2013, 79, 1, 49- 54.
100. Cunningham SA, MR. Kramer, and K.M.V Narayan. Incidence of Childhood Obesity in the United States *The NEJM* 2014;370:(5):403-411.
101. Cutfield WS, RN Bergman, RK Menon, MA Sperling. The modified minimal model: application to measurement of insulin sensitivity in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1644-1650.
102. Cutfield WS, CA Jefferies, W Jackson, FM Robinson, PL Hofman. Evaluation of HOMA and QUICKI as a measure of insulin sensitivity in prepubertal children. *Pediatr Diabetes* 2003;4:119-125.
103. Cusi K, K Maezono, A Osman et al: Insulin resistance differentially affects the PI-kinase and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000;105:311-320.
104. DeFronzo RA, JD Tobin, R Andreas: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-E223.
105. DeFronzo RA, E Ferrannini: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and ASCVD. *Diabetes Care Reviews* 1991; 14:173-194.
106. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-687.
107. DeFronzo RA: Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing link. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* 2010; 53:1270-1287.
108. DeFronzo RA., R Eldor, M Abdul-Ghani. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:Suppl 2:S127-S138.
109. deOnis M, AW Onyango, E Borghi, C Garza, H Yang for the WHO multicenter growth reference study group. Comparison of the WHO child growth standards and the National Center for Health Statistics/WHO International Growth reference: Implications for the child health programmes. *Public Health Nutr*, 2006;9:942-947.

110. deOnis M, AW Onyango, E Borghi, A Siyam, C Nishida, Siekmann. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *J Bulletin of the WHO*, 2007; 85: 660 - 667.
111. Depres JP. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Europ Heart J Suppl* 2006;8 (Suppl B): B 4 - B12.
112. de Wilde JA, van Dommelen P, Middelkoop BJC Appropriate Body Mass Index Cut-Offs to Determine Thinness, Overweight and Obesity in South Asian Children in The Netherlands. *PLoS ONE* 2013; 8(12): e82822. doi:10.1371/journal.pone.0082822
113. Dewulf EM, PD Cani, SP Claus, S Fuentes, PG Puylaert, AM Neyrinck, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*. 2012;
114. Dharmendrakumar AP, S Srinivasan, W Chen, G. Berenson. Serum alanin aminotransferase and its association with metabolic syndrom in children: The Bogalusa Heart Study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2011; 9,(3):211-216.
115. D'Hondt E , B Deforche, I Gentierp, I De Bourdeaudhuij, R Vaeyens, R Philippaerts and M Lenoir. A longitudinal analysis of gross motor coordination in overweight and obese children versus normal-weight peers. *International Journal of Obesity* 2013; 37: 61–67.
116. Diamond MP, D Grainger, MC Diamond, RS Sherwin, RA DeFronzo. Effects of methyltestosterone on insulin secretion and sensitivity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4420-4425.
117. DiBaise JK, D N. Frank, and R Mathur. Impact of the Gut Microbiota on the Development of Obesity: Current Concepts. *Am J Gastroenterol Suppl* 2012; 1:22– 27.
118. Dietz WH, TN Robinson. Use of the BMI as a measure of overweight in children and adolescents. *J Pediatr* 1998;132:191-193.
119. Dina C, Meyre D, Gallina S, et al: Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 2007;39:724–726.
120. Drenick, EJ, GS Bale, F Seltzer and DG Johnson: Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men. *JAMA*, 243, 1980: 443-445.

121. Duntas L., B Biondi: The interconnection between obesity, thyroid function and autoimmunity: The multifold role of leptin. *Thyroid* 2013;23(6):646-653.
122. Ehehalt S, A Neu. Insulin resistance in childhood and adolescents. In: *Diagnostics of endocrine function in childhood and adolescents*, ed.4, Eds: Ranke MB and P-E Mullis. Basel, Karger, 2011; 294-309.
123. Ehrmann DA, RB Barnes, RL Rosenfeld, MK Cavaghan, J Imperial: Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-146.
124. Elizondo-Montemayor L, M Serrano-Gonzalez, P A Ugalde-Casas, et al. Waist-to height: Cutoff matters in predicting metabolic syndrome in Mexican Children. *Metab Syndr and Related Disord* 2011;9 (3):183-190.
125. Eidsdóttir SP, AL Kristjánsson, ID Sigfusdóttir, et al: Secular trends in overweight and obesity among islandic adolescents: Do parental education levels and family structure plays a part. *Scand. J Public Health* 2013;41:384-391.
126. Faienza MF, R Francavilla, R Coffredo et al: Oxidative stress in obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *Horm. Res Paediatr.* 2012. 78, 3:158-164.
127. Faienza MF, G Brunetti, V D'Aniello et al: Nonalcoholic fatty liver disease in prepubertal children born small for gestational age: influence of rapid weight catch-up growth. *Hormone Res Pediatr* 2013;79:103-109.
128. Faith MS, M Heo, KL Keller and A Pietrobelli. Childhood food neophobia is heritable, associated with less compliant eating, and moderates familial resemblance for BMI. *Obesity* 2013; 21:1650-1655.
129. Fanghänel G, L Sanchez-Reyes, L Felix-Garcia, et al. Impact of waist circumference reduction on cardiovascular risk in treated obese subjects. *Cir Cir* 2011;79 (2):159-164.
130. Farooqi IS, K Volders, R Stanhope, et al: Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3369-3373.
131. Farooqi, S, E Bullmore, J Keogh, et al: Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* 2007; 317:1355.

132. Favier CF, EE Vaughan, WM de Vos, AD Akkermans. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:219-226.
133. Fernandez JR, D Reeden, A Pietrobelli, D Allison. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African –American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004;145:439-444.
134. Ferrannini E, B Balkau, SW Coppack et al. Insulin resistance, insulin response, and obesity indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2885-2892.
135. Flannery CA, B Rackow, X Cong et al: Polycystic ovary syndrome in adolescents: impaired glucose tolerance occurs across the spectrum of BMI. *Pediatric Diabetes* 2013;14:42-49.
136. Fontbonne, A., G. Tchobrodsky, E Eschwege, JR Richards, JR Claude and GE Rosselin: Coronary heart disease mortality risk: plasma insulin level is a more sensitive marker than hypertension or abnormal glucose tolerance in overweight males. The Paris prospective study. *Int. J. Obesity*, 12, 1988, 557-565.
137. Ford, ES, F. Destefano: Risk factors for mortality from all causes and from coronary heart disease among persons with diabete: findings from the National Health Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow up. *Am. J. Epidemiology*, USA, 133, 1991,12, 1220-1230.
138. Freedman DS, M Zuguo, SR Srinivasan, GS Berenson, WH Dietz. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescent. the Bogalusa Heart Study. *J Pediatrics* 2007; 150(1):12-17.
139. Freeland KR, C Wilson, TM Wolever. Adaptation of colonic fermentation and glucagon-like peptide-1 secretion with increased wheat fibre intake for 1 year in hyperinsulinaemic human subjects. *Br J Nutr.* 2010;103:82–90.
140. Freidenberg GR, D Reichart, JM Olefsky et al: Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin dependent diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest* 1988; 82:1398-1406.

141. Fujita Y, Kouda H. Cut-off values for body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio and abdominal fat: population-based screening among Japanese children. *J Epidemiol* 2011;21(3):191-196.
142. Galcheva S, V Iotova, Y Yotov, K Grozdeva, V Stratev, V Tzaneva. Waist circumference percentile curves for Bulgarian children and adolescents aged 6 – 18 years. *International J Pediatr Obesity* 2009;1-8.
143. Gallagher EJ, D LeRoith. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes and the metabolic syndrome with cancer. *Diabetes Care* 2013;36: Suppl 2:S233-S239.
144. Gardner DSL, J Hosking, B Metcalf, A Jeffery, L Voss and T Wilkin. Contribution of early weight gain to childhood overweight and metabolic health: A longitudinal study (EarlyBird 36). *Pediatrics* 2009; 123: e67-e73 DOI:10.1542/peds.2008-1292.
145. Giannini C, CD Man, L Groop, C Cobelli, H Zhao, MM Shaw, E Duran, et al: Co-occurrence of risk alleles in or near genes modulating insulin secretion predisposes obese youth to prediabetes. *Diab Care* 2014;37: 475-482.
146. Goon DT: Waist circumference: Diagnostic tool for health risk in children. *Indian Pediatrics* 2013; 50:889.
147. Govindan, M., R. Gurm, S. Mohan, E. Kline-Rogers, N. Corriveau, C.Goldberg, J. DuRussel-Weston, K.Eagle, E.A. Jackson: Gender Differences in Physiologic Markers and Health Behaviors Associated With Childhood Obesity. *Pediatrics* 2013; Vol. 132 No. 3, 468-474.
148. Grandone A, N Santoro, F Copola et al: Thyroid function derangement and childhood obesity. An Italian experience. *BMC Endocrine disorders* 2010;10:8 doi:10.1186/1472-6823-10-8.
149. Guran T, S Turan, T akcay, A Bereket. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *J Pediatr Child Health* 2008;44 (66): 338-341.
150. Hadaegh F, A Zabetian, H Harati, F Azizi. Waist/height ratio as a better predictor of type 2 diabetes compared to BMI in Tehranian adult men – a 3.6- year prospective study. *Exp Clin Endocrin Diabetes* 2006;114(6):310-315.

151. Hakanen M, OT Raitaki, T Lehtimäki et al. FTO genotype is associated with body mass index after the age of seven years but not with energy intake or leisure time physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2461-2466.
152. Halfon N., Examining the link between poverty and obesity. *JAMA* 2014;5; 311:915.
153. Hamza RT, Hamed AI, Kharshoum RR. Iron homeostasis and serum hepcidin-25 levels in obese children and adolescents: relation to body mass index. *Horm Res* 2013;80(1):11-7.
154. Hanley AJ, K Williams, MP Stern et al: Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25:1177-1184.
155. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight. *Am J Epidemiol.* 2005;162(5):397-403.
156. Harmsen HJ, AC Wildeboer, GC Raangs et al: Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants using molecular identification and detection method. *Microb Ecol Health Dis* 2000;30:61-67.
157. Han TS, K Williams, N Sattar, KL Hunt, MEJ Lean, SM Haffner. Analysis of obesity and hyperinsulinemia in the development of metabolic syndrome: San Antonio Heart Study. *Obes Res* 2002;10:923-931.
158. Hatipoglu N, A Ozturk, M Mazicioglu, S Kurtoglu, S Seyhan, F Lokoglu. Waist circumference percentiles for 7 – to 17 year old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2008;167:383-389.
159. Hirschler V, C Aranda, M Calcagno, G Macclini, M Jadzinsky. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:740-744.
160. Hirschler V, G Maccallini, C Gonzalez et al: Comparison of different markers of insulin resistance in indigenous Argentinean school children. *Pediatr Diabetes* 2014, 15; Suppl.19:76: P72.
161. Hoefle G, CH Saely, S Aczel, W Benzer et al. Impact of total and central obesity on vascular mortality in patients undergoing coronary angiography. *Int J Obes* 2005; 29:785-791.

162. Horta B, Bahl R, Martinex J, Victora C. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analyses. Geneva: World Health Organization; 2007.
163. Howard G, DH O'Leary, D Zaccaro et al: Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996; 93:1809-1917.
164. Hubert, HB, M. Feinleib, R. McNamara: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 67, 1983, 968-977.
165. Ibáñez L, N Potau, MV Marcos, F De Zegher. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3251-3255.
166. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. In: Evidence Report/Technology Assessment Number 153. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007.
167. Isomaa B, B Forsèn, K Lanhti et al: A family history of diabetes is associated with reduced physical fitness in the Prevalence, Prediction and Prevention of Diabetes (PPP)-Botnia study. *Diabetologia* 2010; 53: 1709-1713.
168. Isomaa B, P Almgren, T Tuomi et al: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
169. Jacobsson JA, J Klovins, I Kapa et al: Novel genetic variant in FTO influences insulin levels and insulin resistance in severely obese children and adolescents. *Int J Obesity (London)* 2008; 32:1730-1735.
170. Juonala M., C. Magnussen G. Berenson, A. Venn et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *NEJM* 2011, 365, 20: 1876-1885.
171. Kalidas K, E Dow, PJ Saker, et al. Prohormone convertase 1 in obesity, gestational diabetes mellitus, and NIDDM: No evidence for a major susceptibility role. *Diabetes* 1998; 47:287-289.

172. Kannel WB. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988;62:1109-1112
173. Kashyap SR, RA DeFronzo: The insulin resistance syndrome: physiologic considerations. *Diab Vasc Res* 2007; 4:13-19.
174. Katz A, S. Nambi, K Mather, A Baron, D Follmann, G Sullivan and M Quon. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (7):2402-2410.
175. Knutson KL, K Spiegel, P Penev, and E Van Cauter. The Metabolic Consequences of Sleep Deprivation. *Sleep Med Rev.* 2007; 11(3): 163–178.
176. Kommareddy S. TSH levels not linked to metabolic syndrome in patients with overweight and obesity. American Thyroid Association Annual meeting 2014, Oct. 29-Nov. 2, Coronado, California. Poster 27.
177. Konstantino M., L Molyneaux, F Limacher-Gisler et al: Long- term complications and mortality in young-onset diabetes. *Diabetes Care* 2013;36 (12):3863-3869.
178. Konstantinova M., S. Petrova, L. Rangelova, P. Dimitrov, V. Duleva, D. Bojilova. Association between Body Mass Index and waist circumference in Bulgarian children and adolescents aged 6 – 18 years. 19th European Congress on Obesity (ECO2012), 9-12 May 2012, Lyon, France, *Obesity facts* 2012; Vol.5 (1): 246.
179. Konstantinova M., S. Petrova, L. Rangelova, V. Duleva, P. Dimitrov, D. Bojilova. Association between body mass index, physical activity and dietary intake in Bulgarian schoolchildren aged 6 – 18 years. The 2-nd Global Congress for Consensus in Pediatrics and Child Health: 17 – 20 May, 2012, Moscow, Russia. E-138.
180. Kosti RI, DB Panagiotakos: The epidemic of obesity in children and adolescents in the world. *Cent Eur J Public Health*, 2006, Dec., 14 (4) 151-9.
181. Kotronen A, H Yki-Jarvinen. Fatty liver: A novel component of the metabolic syndrome. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:27-38.
182. Kovac J, T Sutus, S Horvat, K T Podkrajšek, T Battelino and P Klotnik. DEPTOR 5'UTR polymorphisms and insulin resistance in obese children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; Vol. 15 Suppl 19, 21: O13

183. Kovach VA, A Gabor, Z Fajcsak, E Martos. Role of waist circumference in predicting the risk of high blood pressure in children. *Int J Pediatr Obesity* 2010;5(2):143-150.
184. Kromeyer-Kauschild K, R Dortschy, H Stoizenberg, H Neuhauser, A Rosano. Nationally representative waist circumference percentiles in German adolescents aged 11.0-18.0 years. *Int J Obesity* 2010 (doi:10.3109/17477166.2010.490267)
185. Kromeyer-Hauschild K, H Neuhauser, AS Rosario, A Schienkiewitz. Abdominal Obesity in German Adolescents Defined by Waist-to-Height Ratio and Its Association to Elevated Blood Pressure: The KiGGS Study *Obes Facts* 2013;6:165–175
186. Krude H, H Biebermann, D Schnabel, MZ Tansek, et al: Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: Three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;11:15-22.
187. Kurtoglu S, MM Mazicioglu, A Ozturk, N Hatipoglu, B Cicek, H Ustunbas. Body fat reference curves for healthy Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2010;169:1329-1335.
188. Laitinen J, S Taponen, H Martikainen, et al. Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:710-715.
189. Latner & Stunkard (2003). Getting worse: The stigmatization of obese children. *Obes Res*, 11, 452-456.
190. Lavene JE, JB Schwimmer. Non alcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2004; 8:549-558.
191. Lecerf JM, E Depeint, E Clerc, Y Dugenet, et al. Xylo-oligosaccharide (XOS) in combination with inulin modulates both the intestinal environment and immune status in healthy subjects, while XOS alone only shows prebiotic properties. *Br J Nutr.* 2012;108:1847–1858.
192. Leduc L, E Levy, M Bouity-Voubou, E Delvin. Fetal programming of atherosclerosis: possible role of the mitochondria. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 2010;149:127-130.
193. Legro RS, AR Kunesman, WF Dodson, A Dunaif: Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a

prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165-169.

194. Leunissen RWJ, GF Kerkhof, T Stijnen, ACS Hokken-Koelega. Effect of birth size and catch-up growth on adult blood pressure and carotid intima-media thickness. *Horm Res Paediatr* 2011;77:394-401.

195. Ley RE, PJ Turnbaugh, S Klein et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022 – 1023.

196. Liu A, A Hills, X Hu, Y Li, L Du, Y Xu, NM Byrne, G Ma. Waist circumference cut-off values for the prediction of cardiovascular risk factors clustering in Chinese school-aged children: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2010;10:82-90.

197. Livadas S, E Diamanti-Kandarakis. Polycystic ovary syndrome: Definitions, phenotypes and diagnostic approach. In: *Polycystic ovary syndrome. Novel insights into causes and therapy*. Front Horm Res. Ed.s: Macut D, M Pfeifer, BO Yildiz, E Diamanti-Kandarakis. Basel, Karger, 2013, Vol 40:1-21.

198. Llewellyn, C H, M Trzaskowski, R Plomin² and J Wardle.³ Finding the missing heritability in pediatric obesity: the contribution of genome-wide complex trait analysis. *International Journal of Obesity* (2013) 37, 1506–1509;

199. Lobstein T, LA Baur. (2012) *International Obesity Taskforce (IOTF) The Global Epidemic*. International Association for the Study of Obesity, London, UK.

200. Lobotkova D, D Stanikova, J Stanic et al. Lack of association between peripheral activity of thyroid hormones and elevated TSH levels in childhood obesity. *Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(2):100-104.

201. López-Bermejo A, Petry CJ, Díaz M, Sebastiani G, de Zegher F, Dunger DB, Ibáñez L: The association between the FTO gene and fat mass in humans develops by the postnatal age of two weeks. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1501–1505.

202. Măginean A, A Graciun, M Marazau et al. metabolic and endocrine consequences of childhood obesity. *Practica Pharmaceutica* 2014;7(1):26-29.

203. Malaguarnera M, M Vacante, T Antic, M Giordano, G Chisari, R Acquaviva R, et al. Bifidobacterium longum with Fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57:545–553.
204. Manson, JE, GA Colditz, MJ Stampfer: A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *NEJM*, 322, 1990, 882-889.
205. Martin RM, Patel R, Kramer MS, et al. Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on adiposity and insulin-like growth factor-I at age 11.5 years: a randomized trial. *JAMA* 2013;309:1005-13.
206. Martínez-Vizcaíno V, MS López, PM Martínez, MS Martínez, BN Pacheco, FS Aguilar and F Rodríguez-Artalejo. Trends in excess weight and thinness among Spanish schoolchildren in the period 1992–2004: the Cuenca study *Public Health Nutrition*. *Public Health Nutrition* 2009; 12(7): 1015-1018.
207. Matsuda M, RA DeFronzo. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-1470.
208. Matthews DR, JP Hosker, AS Rudenski, BA Naylor, DF Treacher, RC Turner. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
209. McCarthy HD, KV Jarrett, HF Crawley. The development of waist circumference centiles in British children aged 5.0-16.9 years. *Europ J Clin Nutr* 2001;55:902-907.
210. McCarthy HD, SM Ellis, T Cole. Central overweight and obesity in British youth aged 11-16 years: cross sectional surveys of waist circumference. *BMJ* 2003; 326:624-627.
211. McCarthy HD, KV Jarrett, P Emmett, I Rogers and the ALSPAC Study Team. Trends in waist circumferences in young British children: a comparative study. *Int J Obesity* 2005;29:157-162.
212. McCarthy HD, TJ Cole, T Fry, SA Jebb and AM Prentice. Body fat reference curves for children. *International Journal of Obesity*. 2006; 30: 598–602.

213. McCarthy HD, M Ashwell. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message – “keep your waist circumference to less than half your height”. *Int J Obes* 2006; 30(6):988-992.
214. Meier JJ: Linking genetics of type 2 diabetes with low birth weight: role for prenatal islet maldevelopment? *Diabetes* 2009;58:1255-1256.
215. Million M, E Angelakis, M Maraninchi, M Henry, R Giorgi, R Valero, B Vialettes and D Raoult. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *International Journal of Obesity* 2013; 37:1460–1466.
216. Montague CT, IS Farooqi, JP Whitehead et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*; 1997;387:903-908.
217. Moss A, J Klenk, K Simon, H Thaiss, T Reinehr and M Wabisch. Declining prevalence rates for overweight and obesity in German children starting school *European Journal of Pediatrics* 2012; 171(2):289-299.
218. Motswagole BS, HS Kruger, M Faber, JM Van Rooyen, JH De Ridder. The sensitivity of waist-to-height ratio in identifying children with high blood pressure. *Cardiovascular J Africa*• 2011; 22 (4):208-211.
219. Mueller WH, RB Harris, DR Labather. Percentiles of body composition from bioelectrical impedance and body measurements in US adolescents 8–17 years old: Project Heartbeat!. *Am J Human Biol* 2004; 16:135–150.
220. Nambiar S, Truby H, Abbott RA, Davies PS: Validating the waist-height ratio and developing centiles for use amongst children and adolescents. *Acta Paediatr* 2009, 98(1):148-152.
221. Nead KG, JS Halterman, JM Kaczorowski et al: Overweight children and adolescents: A risk group for iron deficiency. *Pediatrics* 2004; 114:104-108.
222. Novak V, D Last, DC Alsop et al: Cerebral blood flow velocity and periventricular white matter hypertensities in type 2 diabetes. *Diab Care* 2006;29:1529-1534.
223. NHNS-J 1976-2004

224. NHS Information Centre for health and social care – Status 2009 - 2010
225. NHS Information Centre for health and social care – Status 2012 – 2013
226. Ochiai H, T Shirasawa, R Nishimura, A Morimoto, N Shimada, T Ohtsu, et al. Relationship of body mass index to percent body fat and waist circumference among schoolchildren in Japan – the influence of gender and obesity: a population – based cross-sectional study. *BMC Public health* 2010;10:493-498.
227. Ogden CL, Carroll, MD, Kit, BK, Flegal, KM: Prevalence of Obesity and Trends in Body Mass Index Among US Children and Adolescents, 1999-2010. *JAMA*, February 1, 2012—Vol 307, No. 5, 483-490.
228. Ogden C, M Carroll, B Kit, K Flegal. Prevalence of obesity in USD, 2009-2010. *NCHS data brief*, No 82, Jan. 2012.
229. Oh JY, YA Sung HJ Lee. The Visceral Adiposity Index as a predictor of insulin resistance in young women with PCOS. *Obesity* 2013;21 (8):1690-1694.
230. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB: Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000;320:967–971.
231. Orbetzova M., Z Kamenov, G Kolarov, VT Orbetzova, GD Genov, SZ Zaharieva. Metabolic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Folia medica*. 2003;5:12-20.
232. Orrhage K, CE Nord. Factors controlling the bacterial colonization in the intestine in breast-fed infants. *Acta Paed* 1999; Suppl 88:47-57.
233. Ott V, H Oster, H Lehnert: FTO-genotype affects postprandial neuronal responses to visual food cues. *Molecular Metabolism* 2014: published online 09 January 2014.
234. Page JH, KM Rexrode, F Hu, CM Albert, CU Chae, JE Manson. Waist-height ratio as a predictor of coronary heart disease among women. *Epidemiology* 2009; 20(3):361-366.
- Palmert MR, CM Gordon, AI Kartashov et al: Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1017-1023.

235. Parrino C, P Rossetti, R Baratta, N La Spina, L La Delfa. Secular Trends in the Prevalence of Overweight and Obesity in Sicilian Schoolchildren Aged 11–13 Years During the Last Decade. *PLoS ONE* 2012;7(4): e34551
236. Parnell JA, RA Reimer. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1751–1759.
237. Pastucha D, J. Malinčíková, J. Hyjánek, D Horáková, L. Čížek, G Janoutová, V. Janout. Obesity and insulin resistance in childhood. *Cent Eur J Public Health* 2007; 15 (3): 103–105.
238. Peplies J, D Jiménez-Pavon, SC Savva, C Buck, et al. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *Int J Obesity* 2014; 38, S2: S39- S47.
239. Petry CJ, A Lopez-Bermejo, M Diaz et al: Association between a common variant near MC4R and change in body mass index develops by two weeks of age. *Horm Res Pediatr* 2010;73:275-280.
240. Petrova, S, L. Rangelova, M. Konstantinova*, V. Duleva, P. Dimitrov, D. Bojilova. Prevalence of overweight and obesity in Bulgarian schoolchildren: comparison of Cole standards with WHO Reference for Body Mass Index. 19th European Congress on Obesity (ECO2012), 9-12 May 2012, Lyon, France, *Obesity facts* 2012; Vol.5 (1): 236.
241. Pinhas-Hamiel O, RS Newfield, I Koren et al: Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Ob Metab Disord* 2003; 27:416-418.
242. Purkayastha S, D Cai. Neuroinflammatory basis of metabolic syndrome. *Molecular metabolism* 2013;2:356-363.
243. Rabkin, SW, FAL Mathewson, PH Hsu: Relation of body weight to development of ischemic heart disease in cohort of young North American men after 26 year observation period. The Manitoba study. *Am. J. Cardiology*, 39, 1977, 542-458.
244. Raitakari O T, Juonala M, Kähönen M. et al Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *JAMA* 2003. 290, 2277–2283.

245. Reeder, BA, A Angel, M Ledoux, SW Rabkin, TK Young, LE Sweet: Obesity and its relation to cardiovascular disease risk factors in Canadian adults. In: Canadian Heart Health Surveys. A profile of cardiovascular risk. CMAT, Suppl. 1992, 37-
246. Reilly JJ, K Gerasimidis, N Papatheou, A Sherriff, A Carmichael, A Ness, J Wells. Validation of dual-energy x-ray absorptiometry and foot-foot impedance against deuterium dilution measure of fatness in children. *Intern J Pediatr Obes* 2010;5 (1):111-115.
247. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011;23(4):415-420.
248. Rodrigues-Rodrigues E, C Palmeros-Exsome, A Lopez-Sobaler, R Ortega. Preliminary data on the association between waist circumference and insulin resistance in children without a previous diagnosis. *Eur J Pediatr* 2011;170(1):35-43.
249. Rolland-Cachera MF, M Sempe, M Guilloud-Bataille, E Patois, F Pequignot-Guggenbuhl, V Fautrad. Adiposity indices in children. *Am J Clin Nutr* 1982;36:178-184.
250. Rolland-Cachera MF; Castetbon K; Arnault N; Bellisle F; Romano M-C; Lehingue, Y Frelut M-L; Hercberg, S Body mass index in 7–9-y-old French children: frequency of obesity, overweight and thinness. *Int. J Obes Rel Metab Dis* . 2002; 26 (12):1610-1617.
251. Rosen CL, EK Larkin, HL Kirchner et al: Prevalence and risk factors for sleep disordered breathing in 8 – 11 year old children: association with race and prematurity. *J Pediatr* 2003;142:383-389.
252. Rossner S, M Neovius, S M Montgomery, C Marcus, S Norgren. Alternative Methods of Insulin Sensitivity Assessment in Obese Children and Adolescents. *Diabetes Care* 2008;31:802–804.
253. Rotteveel J, M. van Weissenbruch, J Twisk, H A Delemarre-Van de Waal. Infant and Childhood Growth Patterns, Insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics* 2008;122:313–321.
254. Russo MD, W Ahrens, T De Vriendt et al. Gestational weight gain and adiposity, fat distribution, metabolic profile, and blood pressure in offspring: the IDEFICS project. *International Journal of Obesity* 2013; 37: 914–919.

255. Samosa-Bonet D, V Campbell, A Viardot et al: A family history of type 2 diabetes increases risk factors associated with overfeeding. *Diabetologia* 2010; 53:1700-1708.
256. Sangeeta L. A study to correlate the predictability of waist circumference and body mass index on respiratory function in obese children. *Indian J Physiotherapy and Occupational Therapy*. 2012;6:1:91-195.
257. Scheer JC, HA Guthrie: Hemoglobin criteria with respect to obesity. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2748-2750.
258. Schindhelm RK, JM Dekker, G Nijpels et al: Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007; 191:391-396.
259. Schwartz B, DR Jacobs, A Moran, J Steinberger, C-P Hong, AR Sinalko. Measurement of Insulin Sensitivity in Children. *Diabetes Care* 2008; 31:783–788.
260. Schwimmer JB, R Deutsch, JB Rauch et al. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003; 143:300-505.
261. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al: Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007;3:e115.
262. Seltzer CC, J Mayer: Serum iron and iron-binding capacity in adolescents: part II: Comparison of obese and nonobese subjects. *Am J Clin Nutr* 1963;13:354-361.
263. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T: Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med* 1993, 22 (2), 167-77.
264. Shaw LJ, CN Bairey Merz, R Azzir et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institute of Health-National Heart, Lung and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1276-1284.
265. Shields M, and M Tremblay. Canadian childhood obesity estimates based on WHO, IOTF and CDC cut-points. *Intern J Pediatr Obesity* 2010;5(3):265-273.

266. Sjoström, LV: Morbidity of severely obese subjects. *Am J Clin Nutr.* 55, 1992, 508S-515S.
267. Smith S, LC Craig, EA Raja, G McNeill, SW Turner. Prevalence and year-on-year trends in childhood thinness in a whole population study. *Arch Dis Child.* 2014 Jan;99(1):58-61.
268. Smoak CG, Burke GL, Webber LS, Harsha DW, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of obesity to clustering of cardiovascular disease risk factors in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 1987;125(3):364-372.
269. Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M et al. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5762–5771.
270. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435–1439.
271. Steinberg HO, G Brechtel, A Johnson et al: Insulin-mediated skeletal muscle vasodilatation is nitric oxide dependent: a novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994; 94:1172-1179.
272. Stuncard AJ, TT Foch, Z Hrubec. A tween study of human obesity. *JAMA* 1986; 256:51-54.
273. Stuncard AJ, JR Harris, NL Pedersen, GE McClearn. The body-mass index of tweens reared apart. *N Engl J Med* 1990;322:1483-1487.
274. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004;1:e62.
275. Taheri S. The link between short sleep duration and obesity: we should recommend more sleep to prevent obesity. *Arch Dis Child* 2006;91:881–884.
276. Tauman R, D Gozal. Obesity and obstructive sleep apnea in children. *Pediatr Respir Rev* 2006; 7:247-259.
277. The Rotterdam ESHRE/ASRM- sponsored workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.

278. Tirosh A., I Shai, A. Afek et al.: Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *NEJM* 2011, 364, 14: 1315-1325.
279. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B. et al Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001. 358, 1400–1404.
280. Trasande L, J Blustein, M Liu, E Corwin, LM Cox and MJ Blaser. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *International Journal of Obesity* 2013; 37: 16–23.
281. Turconi G, M Rossi, L Testa, S Moro, C Roggi and L Maccarini. Overweight, Obesity and abdominal obesity in primary school children in Pavia, Northern Italy. *J Nutr Health* 2014; 1:101.
282. Turnbaugh PJ, RE Ley, MA Mahowald, et al: An obesity associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-1031.
283. Tussing-Humphreys LM, Nemeth E, Fantuzzi G, Freels S, Guzman G, Holterman AX, Braunschweig C. Elevated systemic hepcidin and iron depletion in obese premenopausal females. *Obesity* 2010 Jul;18(7):1449-56.
284. Utsal L, V Tillmann, M Zilmer, J Mäestu et al:Elevated serum IL-6, IL-8, MCP-1, and INF- γ levels in 10-to 11-year- old boys with increased BMI. *Horm Res Paediatr* 2102; 78:31-39.
285. Ůňvar T, A Anik, G Catli et al: Isolated hyperthyrotropinemia in childhood obesity and its relation with metabolic parameters. *J Endocr Investigation* 2014;37(9):799-804.
286. Vaisse C, K Clement, E Durand et al: Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000; 106: 253-262.
287. Van Itallie and JG Kral: The dilemma of morbid obesity. *JAMA*, 246,1981, 999-1003.
288. Van Dommelen P, MC de Gunst, van der Vaart, DI Boomsma. Genetic study of the height and weight process during infancy. *Twin Res* 2004;7:607-616.
289. Voss JD, P Masuoka, BJ Webber, AI Scher and RL Atkinson. Association of elevation, urbanization and ambient temperature with obesity prevalence in the United States. *International Journal of Obesity* 2013; 37: 1407–1412.

290. Vrieze A, F Hollemah, EG Zoetendal, WM de Vos et al: The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010;53:606-613.
291. Wabitsch M., A Moss and K Kromeyer-Hauschild. Unexpected plateauing of childhood obesity rates in developed countries. *BMC Medicine* 2014, 12:17.
292. Wallace TM, JC Levy, DR Mathews. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-1495.
293. Walley SJ, AL Blakemore, P Froguel. Genetics of obesity and the prediction of risk for the health. *Hum Mol Genet* 2006;15(special issue 2):R124-130.
294. Wang Y., T. Lobstein: Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int. J Pediat Ob*: 2006, 1, 11–25.
295. Wang Q, M Zhang, G Ning, W Gu, T Su, M Xu, B Li, W Wang. Brown adipose tissue in humans is activated by elevated plasma catecholamines levels and is inversely related to central obesity. *PLoS One* 2011; 6: e21006
296. Wardle J, S Carnell, C Haworth, R Plomin: Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment *Am J Clin Nutr* February 2008; 8(2:) 398-404.
297. Wardle J, S Carnell, C MA Hawarth, R. Plomin. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *J. Clin. Nutr.* 2008; 87:398-404.
298. Weight – for length, weight –for-height and body mass index-for age. *Methods and development.* Geneva, WHO2006.
299. Weintraub Y, S Singer, D Alexander, S Hacham, G Menuchin, R Lubetzky, DM Steinberg and O Pinhas-Hamiel. Enuresis—an unattended comorbidity of childhood obesity. *International Journal of Obesity* 2013; 37: 75–78.
300. Weiss et al (2004). Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*, 350, 2362 - 2374.

301. Wenzel BJ, HB Stults, J Mayer: Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet* 1962; 7251:327-328.
302. Whitaker et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*, 1997;337, 869-873.
303. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO, 1995
304. WHO Growth Reference 5-19 years, available at http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en
305. WHO. Childhood overweight and obesity. 2008. www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/index.html.
306. Wild S, T Pierpoint, P McKeigue, H Jacobs. Cardiovascular disease in women with PCOS at long-term follow – up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2000;52:595-600.
307. Wild RA, E Carmina, Diamanti-Kandarakis et al: Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and PCOS Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2038-2049.
308. Woo K S, Chook P, Yu C W. et al Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004. 109, 1981–1986.
309. Xiao-Yan Wu, CL Hu, YH Wan, PY Su, C Xing, XY Oi, FB Tao. Higher waist-t-height ratio and waist circumference are predictive of metabolic syndrome and elevated serum alanine aminotransferase in adolescents and young adults in mainland China. *Public Health* published online on 16 December 2011;
310. Xu X, Z Ying, M Cai, Z Xu, Y Li, et al: Exercise ameliorates high-fat diet-induced metabolic and vascular dysfunction, and increases adipocyte progenitor cell population in brown adipose tissue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 300: R1115-R1125.
311. Yan W, H Bingxizn, Y Hua, et al: Waist-to-height ratio is an accurate and easier index for evaluating obesity in children and adolescents. *Obesity* 2007;15 (3):748 – 752.

312. Yau PL, DC Javier, CM Ryan, et al: Preliminary evidence for brain complications in obese adolescents with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53:2298-2306.
313. Yeckel CW, R Weiss, J Dziura et al. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1096 – 1101.
314. Yilmazer MM, V Talvi, O Carti et al. Cardiovascular risk factors and noninvasive assessment of arterial structure and function in obese Turkish children. *Eur J Pediatr* 2010;169:1241-1248.
315. Yusuf S, S Hawken, S Ounpuu, L Batista et al. INTRHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: case-control study. *Lancet* 2005;366:1640-1649.
316. Yusuf S, S Hawken, S Ounpuu, T Dans et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTRHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004;364: 937-952.
317. Zimmet P, KG Alberti, F Kaufman et al: The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007;8:299-306.
318. Zoedental EG, EE Vaughan, WM de Vos. A microbial world within us. *Mol Microbiol* 2006;59:1639-1650.
319. Zoedental EG, AD Akkermans, WM de Vos. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis* 2001;13:129-134.