

Визначення чинників ризику розвитку метаболічно-асоційованої хвороби печінки в дітей, хворих на ожиріння

Identification of risk factors for the development of metabolic-associated liver disease in children with obesity



Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова, К.В. Самойлик

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

H.O. Lezhenko, O.Ye. Pashkova, K.V. Samoylyk

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

Мета роботи — оцінити прогностичну значущість та інформативність деяких клініко-лабораторних показників, що визначають ризик розвитку метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП) у дітей, хворих на ожиріння, та розробити математичну модель прогнозування розвитку патології.

Матеріали та методи. Обстежено 45 дітей віком 11–17 років, хворих на ожиріння, яких розподілили на дві групи. В основну групу залучено 22 дитини з ожирінням, хворих на МАЖХП, у групу порівняння — 23 дитини з ожирінням без МАЖХП. Контрольну групу утворили 29 дітей, репрезентативних за віком та статтю без порушень вуглеводного обміну. Тип жировідкладення аналізували за відношеннями обводу талії та стегон й обводу талії та зросту. Біохімічний аналіз крові передбачав визначення рівня глюкози, холестерину, β-ліпопротеїнів, загального білірубину, тимолової проби, аланін-амінотрансферази, аспартатамінотрансферази з розрахунком їхнього співвідношення (коефіцієнт де Рітца). Визначення в сироватці крові вмісту інсуліну, лептину,

Objective — to evaluate the prognostic significance and diagnostic value of selected clinical and laboratory indicators associated with the risk of developing metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in children with obesity and to develop a mathematical model for predicting disease development.

Materials and methods. A total of 45 children aged 11–17 years with obesity were examined and divided into two groups. The main group consisted of 22 obese children with MAFLD. The comparison group consisted of 23 obese children without MAFLD. The control group consisted of 29 children, representative in terms of age and gender, without carbohydrate metabolism disorders. The type of fat deposition was analysed based on the waist-to-hip ratio (WHR) and waist-to-height ratio (WHtR). Biochemical blood analysis included determination of glucose, cholesterol, β-lipoproteins, total bilirubin, thymol turbidity test, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) with calculation of the De Ritis ratio (AST/ALT). The determination of insulin, leptin,

адипонектину, остеопонтину, резистину й альдостерону проводили за допомогою імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів. Математичну модель прогнозування МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння, будували за допомогою рівняння логістичної регресії з оцінкою її якості з використанням ROC-аналізу.

Результати та обговорення. Установлено, що формування МАЖХП у дітей з ожирінням супроводжувалося розвитком абдомінального типу ожиріння, інсулінорезистентністю, зменшенням коефіцієнта де Рітиса, активацією синтезу інсуліну, альдостерону, лептину й остеопонтину та зниженням вмісту адипонектину. Для прогнозування розвитку МАЖХП найбільшу прогностичну значущість мали 7 предикторів (індекс маси тіла, співвідношення ОТ/зріст, коефіцієнт де Рітиса, індекс НОМА-IR, QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), вміст інсуліну в сироватці крові та лептину). Перевірка якості рівняння логістичної регресії підтвердила високу значущість моделі та можливість її застосування для прогнозування розвитку МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння.

Висновки. Запропонована математична модель дає змогу вірогідно спрогнозувати розвиток МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння, та може бути використана в ранній діагностиці МАЖХП, що дасть змогу підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів дітям, хворим на ожиріння.

Ключові слова: ожиріння, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, діагностика, прогноз, рівняння логістичної регресії, ROC-аналіз, кластерний аналіз, діти.

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) стала найпоширенішим хронічним захворюванням печінки в дітей через зростання частоти дитячого ожиріння. Хвороба набула глобального статусу епідемії [13]. Частота розвитку МАЖХП у дітей становить 5–10 %, але цей показник зростає до 50–80 % у дітей з метаболічними захворюваннями (надмірна маса тіла, ожиріння, цукровий діабет 2 типу та/або дисліпідемія) [6, 23]. Установлено значний вплив МАЖХП не лише на захворюваність і смертність, пов'язані з хронічною патологією печінки, а й на підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу та гепатоцелюлярної карциноми в дорослому віці [3, 20, 24]. Крім того, МАЖХП є другою провідною причиною трансплантації печінки в дорослих [2]. Рання діагностика МАЖХП у дітей має вирішальне значення для запобігання прогресуванню захворювання та поліпшення результатів лікування. Нині біопсія печінки залишається золотим стандартом діагностики МАЖХП, але її застосування в дитячому віці обмежене через інвазивний характер і потенційно можливі ускладнення, пов'язані з цим методом [8]. Існує потреба у пошуку точних, неінвазивних та широкодоступних інструментів як для скринінгу, так і для діагностики МАЖХП, які можуть замінити біопсію печінки в дітей. Незважаючи на те, що ожиріння є основним чинником ризику, пов'язаним із розвитком МАЖХП, ступінь ожиріння не завжди корелює з тяжкістю МАЖХП у дитячому

адипонектин, osteopontin, resistin, and aldosterone levels in blood serum was performed using enzyme-linked immunosorbent assay with commercial kits. A mathematical model for predicting MAFLD in obese children was constructed using a logistic regression equation with quality assessment using ROC analysis.

Results and discussion. It was established that the formation of MAFLD in obese children was accompanied by the development of abdominal obesity, insulin resistance, a decrease in the De Ritis ratio, activation of insulin, aldosterone, leptin, and osteopontin synthesis, and a decrease in adiponectin content. Seven predictors had the greatest prognostic significance for the MAFLD development: body mass index, WHtR, De Ritis ratio, HOMA-IR index, QUICKI index (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), serum insulin content, and leptin. Assessment of the logistic regression model confirmed its high predictive value and suitability for predicting MAFLD development in children with obesity.

Conclusions. The proposed mathematical model allows accurate prediction of MAFLD development in children with obesity and can be used in early diagnosis of MAFLD, which will improve the effectiveness of treatment and preventive measures for obese children.

Keywords: obesity, metabolic-associated fatty liver disease, diagnosis, prognosis, logistic regression equation, ROC analysis, cluster analysis, children.

Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) has become the most common chronic liver disease in children due to the alarming increase in childhood obesity. The disease has reached epidemic proportions globally and has led to a significant increase in the prevalence of MAFLD and its associated complications [13]. The incidence of MAFLD in children is 5–10 %, but this percentage increases significantly in children with metabolic diseases, including overweight, obesity, type 2 diabetes mellitus and/or dyslipidaemia, with a prevalence of up to 50–80 % [6, 23]. MAFLD has been found to have a significant impact not only on morbidity and mortality associated with chronic liver disease, but also on the increased risk of developing cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus and hepatocellular carcinoma in adulthood [3, 20, 24]. In addition, MAFLD is currently known as the second leading cause of liver transplantation in adults [2]. Early diagnosis of MAFLD in children is crucial for preventing disease progression and improving treatment outcomes. Currently, liver biopsy remains the gold standard for diagnosing MAFLD, but its use in childhood is limited due to its invasive nature and potential complications associated with the procedure [8]. There is a need for accurate, non-invasive and widely available tools for both screening and diagnosis of MAFLD that can replace liver biopsy in children. Although obesity is a major risk factor for the development of MAFLD, the degree of obesity does not always correlate with the severity of MAFLD in children. Not

віці. Не в усіх дітей з ожирінням виникає МАЖХП. Це свідчить про те, що в патогенезі МАЖХП бере участь поєднання кількох чинників, збереження яких індукує її прогресування до фіброзу печінки за відсутності вторинних причин ураження печінки та надмірного споживання алкоголю [16]. Тому необхідно поглибити знання щодо чинників, пов'язаних із виникненням МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння, для виявлення осіб з ризиком розвитку цього захворювання печінки та впровадження стратегій профілактики та раннього втручання.

Мета роботи — оцінити прогностичну значущість та інформативність деяких клініко-лабораторних показників, що визначають ризик розвитку метаболічно-асоційованої хвороби печінки в дітей, хворих на ожиріння, та розробити математичну модель прогнозування розвитку патології.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 45 дітей віком 11–17 років (середній вік $-(13,4 \pm 0,3)$ року), хворих на ожиріння.

Діагноз ожиріння в дітей підліткового віку встановлювали за рекомендаціями ВООЗ при визначенні індексу маси тіла (ІМТ), що перевищував 97-й перцентиль [17]. Тип жировідкладення визначали за відношеннями обводу талії та стегон (ОТ/ОС) та ОТ/зріст. Верифікацію діагнозу МАЖХП проводили за рекомендаціями Європейського та Північно-Американського товариств дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN, NASPGHAN) [19, 21].

Дітей розподілили на дві групи. В основну групу залучено 22 дитини з ожирінням, хворих на МАЖХП, у групу порівняння — 23 дитини з ожирінням без МАЖХП. Контрольну групу утворили 29 дітей без порушень вуглеводного обміну. Усі групи були репрезентативними за статтю та віком.

Усім дітям проводилося стандартне обстеження, яке передбачало збір анамнезу, фізикальне обстеження, біохімічний аналіз крові з визначенням рівня глюкози, холестерину, β -ліпопротеїнів, загального білірубину, тимолової проби, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ) з розрахунком їхнього співвідношення (коефіцієнт де Рітіса).

Забір зразків крові (сироватки) для дослідження проводили із периферійної вени натще з 08:00 до 10:00. Виділену аліквоту сироватки поміщали в мікропробірки типу Eppendorf та зберігали в холодильній камері за температури -60°C . Антропометричні вимірювання проводили того самого дня, коли брали зразок крові.

Оцінку стану інсулінорезистентності та чутливості до інсуліну проводили за допомогою гомеостатичної моделі з визначенням індексів HOMA-IR та QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), які розраховували за формулами:

all obese children develop MAFLD. This suggests that the pathogenesis of MAFLD involves a combination of several factors, the persistence of which induces its progression to liver fibrosis in the absence of secondary causes of liver damage and excessive alcohol consumption [16]. Therefore, it is necessary to deepen knowledge about the factors associated with the onset of MAFLD in obese children in order to identify individuals at risk of developing this liver disease and to implement prevention and early intervention strategies.

Objective — to evaluate the prognostic significance and informative value of certain clinical and laboratory parameters that determine the risk of developing metabolically associated liver disease in obese children, and to develop a mathematical model for predicting the development of pathology.

Materials and methods

We observed 45 obese children aged 11–17 years (mean age 13.4 ± 0.3 years). The diagnosis of obesity in adolescents was established according to the recommendations of the World Health Organisation (WHO, 2016) when determining the body mass index (BMI, kg/m^2), which exceeded the 97th percentile [17]. The type of fat distribution was analysed based on the waist-to-hip ratio (WHR) and waist-to-height ratio (WHtR). Verification of the diagnosis of MAFLD was carried out according to the recommendations of the European and North American Societies of Paediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists (ESPGHAN, NASPGHAN) [19, 21].

The children were divided into two groups. The main observation group included 22 obese children with MAFLD. The comparison group consisted of 23 obese children without MAFLD. All groups were representative by gender and age of children.

All children had a standard check-up, which included taking their medical history, a physical exam, and blood tests to check their glucose, cholesterol, β -lipoproteins, total bilirubin, thymol test, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels. Additionally, the De Ritis ratio (AST/ALT) was determined.

Blood (serum) samples for testing were collected between 08:00 and 10:00 from a peripheral vein on an empty stomach. The separated serum aliquot was placed in Eppendorf microtubes and stored in a refrigerator at -60°C . Anthropometric measurements were taken on the same day as the blood was collected.

Insulin resistance and insulin sensitivity were assessed using a homeostatic model with the HOMA-IR and QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) indices, calculated using the following formulas:

$\text{HOMA-IR} = \text{fasting serum glucose level (mmol/L)} \times \text{fasting serum insulin level (mU/L)} / 22.5.$

НОМА-IR = рівень глюкози в сироватці крові натще (ммоль/л) · рівень інсуліну в крові натще (мкОд/л)/22,5.

QUICKI = 1/(log інсулін, мкМО/мл + log глюкоза, мг/дл).

Дослідження вмісту інсуліну, лептину, адипонектину, остеопонтину, резистину й альдостерону проводили з використанням комерційних наборів для імуноферментного аналізу (Insulin ELISA (DRG, Німеччина), DRG Leptin ELISA EIA-2395 (Німеччина), Human Adiponectin ELISA (BioVendor, Німеччина), Osteopontin, ENZO LIFE SCIENCE AG (Швейцарія), Human Resistin ELISA RD191016100 (BioVendor, Чеська Республіка) та Aldosterone (DRG, США).

Відбір предикторів, найбільшою мірою пов'язаних із розвитком МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння, проводили в два етапи. На першому етапі — попередній відбір (фільтрація) усіх ознак за статистичними критеріями. Як критерій фільтрації застосовували t-критерій Стьюдента. На другому етапі побудови моделі (метод обгортки) відбір ознак здійснювали за допомогою методу ROC-аналізу (Receiver Operator Characteristic — операційна характеристика приймача) з оцінкою площі під кривою AUC (Area Under Curve) та її асимптотичної значущості.

Відібрані показники були протестовані на моделі логістичної регресії:

$$p = 1/(1 + \exp(-z)),$$

де $z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$; x_1, \dots, x_n — незалежні змінні; a_0, \dots, a_n — коефіцієнти регресії 2.

Якщо розраховане значення $p \geq 0,5$, то пацієнта відносили до групи хворих з МАЖХП, якщо розраховане значення $p < 0,5$, то до групи хворих без МАЖХП. Вірогідність побудованої моделі оцінювали за її чутливістю та специфічністю [1]. Статистичну значущість моделі розраховували за допомогою Omnibus Test (універсальний критерій коефіцієнтів) та розрахунку прогностичної категоріальної валідності тесту. Якість отриманої моделі прогнозування оцінювали за допомогою ROC-аналізу. Значення площі AUC від 0,9 до 1,0 відповідає відмінній якості моделі; від 0,8—0,9 — дуже хороший; 0,7—0,8 — хороший; 0,6—0,7 — середній; 0,5—0,6 — незадовільний [14]. Для оцінки дискримінуючої здатності моделі розраховували індекс Gini за формулою:

$$\text{Gini} = 2 \cdot (\text{AUC} - 0,5) \cdot 10,$$

де AUC — площа під ROC-кривою.

Значення індексу Gini > 40 % відповідає допустимій якості методики аналізу; > 60 % — відмінній якості [18].

Для виявлення стійких груп факторів, що характеризуються спільністю досліджуваних параметрів для всієї вибірки, проводили кластерний аналіз. Класифікацію об'єктів здійснювали за допомогою ієрархічної кластеризації (Hierarchical Cluster Analysis) методом міжгрупових зв'язків. Ієрархічна кластеризація полягала в об'єднанні найбільш схожих

QUICKI = 1 / (log insulin, mU/mL + log glucose, mg/dL)

Insulin, leptin, adiponectin, osteopontin, resistin and aldosterone levels were measured using commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits (Insulin ELISA (DRG, Germany), DRG Leptin ELISA EIA-2395 (Germany), Human Adiponectin ELISA (BioVendor, Germany), Osteopontin, ENZO LIFE SCIENCE AG (Switzerland), Human Resistin ELISA RD191016100 (BioVendor, Czech Republic) and Aldosterone (DRG, USA), respectively.

The selection of predictors most closely associated with the development of MAFLD in obese children was carried out in two stages. At the first stage, preliminary selection (filtering) of all characteristics was performed according to statistical criteria. Student's t-test was used as the filtering criterion. At the second stage of model construction (wrapping method), the selection of features was carried out using the ROC analysis method (Receiver Operator Characteristic), with an assessment of the area under the curve (AUC) and its asymptotic significance.

The selected indicators were tested on a logistic regression model:

$$p = 1/(1 + \exp(-z)),$$

where $z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$; x_1, \dots, x_n — independent variables, a_0, \dots, a_n — regression coefficients 2.

If the calculated value of 'p' was equal to or greater than 0.5, the patient was classified as having MAFLD. If the calculated value of 'p' was less than 0.5, the patient was classified as not having MAFLD. The reliability of the constructed model was assessed by its sensitivity and specificity [1]. The statistical significance of the model was calculated using the Omnibus Test (universal criterion of coefficients) and the calculation of the prognostic categorical validity of the test. The quality of the resulting prediction model was assessed using ROC analysis. An AUC value of 0.9 to 1 corresponds to excellent model quality, 0.8—0.9 to very good, 0.7—0.8 to good, 0.6—0.7 to average, and 0.5—0.6 to unsatisfactory [14]. To assess the discriminatory ability of the model, the Gini index was calculated using the formula:

$$\text{Gini} = 2 \cdot (\text{AUC} - 0,5) \cdot 100,$$

where AUC is the area under the ROC curve.

A Gini index value > 40 % corresponds to acceptable quality of the analysis method; Gini > 60 % corresponds to excellent quality of the analysis method [18].

Cluster analysis was performed to identify stable groups of factors characterised by common parameters for the entire sample. The classification procedure was carried out using hierarchical cluster analysis with the intergroup connection method. Hierarchical clustering consisted of combining the most similar objects and was completed by constructing a dendrogram. Euclidean distances were used as a measure of the distance between the formed clusters [7].

об'єктів і завершувалася побудовою дендрограми. Мірою відстані між сформованими кластерами слугувала Евклідова відстань (Euclidean distances) [7].

Результати дослідження оброблені із застосуванням ліцензійного пакета програм Statistica for Windows 13.0, серійний номер JPZ8041382130 ARCN10-J, та SPSS 23.0 for Windows. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

На проведення дослідження отримано дозвіл комісії з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Усі процедури, виконані в дослідженнях за участю дітей, відповідали етичним стандартам інституційного й національного комітету з досліджень і Гельсінській декларації 1964 р. та її пізнішим поправкам й іншим етичним стандартам. Інформована згода була отримана від кожного учасника або їхніх офіційних опікунів.

Результати та обговорення

Порівняння антропометричних показників груп спостереження (табл. 1) показало, що в групі дітей із МАЖХП ІМТ був статистично значуще вищим за показник у дітей без МАЖХП ($p < 0,05$).

Збільшення ІМТ в основній групі супроводжувалося розвитком абдомінального (андроїдного) типу ожиріння, про що свідчило підвищення величини співвідношень ОТ/ОС та ОТ/зріст ($p < 0,05$). Діти, хворі на МАЖХП, мали статистично значущу різницю між значеннями коефіцієнта де Рітіса порівняно з групою дітей без МАЖХП ($p < 0,05$). За показниками холестерину, β -ліпопротеїнів і глюкози в сироватці крові групи статистично значущо не відрізнялися ($p > 0,05$).

У дітей із МАЖХП за нормальних показників глюкози середні значення концентрації інсуліну натще та індексу НОМА-ІR перевищували в 1,8 разу аналогічні показники дітей групи порівняння ($p < 0,05$), що разом з нижчими показниками QUICKI ($p < 0,05$) вказувало на розвиток інсулінорезистентності.

Аналіз рівня адипокінів показав, що розвиток МАЖХП супроводжувався статистично вищими показниками лептину й остеопонтину та зниженням вмісту адипонектину в сироватці крові ($p < 0,05$). За вмістом специфічного секреторного фактора жирової тканини — резистину групи суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$). У пацієнтіві з МАЖХП відзначено активацію синтезу альдостерону, вміст якого в 1,5 разу перевищував такий у дітей без МАЖХП ($p < 0,05$).

На першому етапі дослідження методом фільтрації для подальшого аналізу було відібрано 11 показників: ІМТ, ОТ/ОС, ОТ/зріст, коефіцієнт де Рітіса, індекс НОМА-ІR, індекс QUICKI, інсулін, лептин, адипонектин, остеопонтин, альдостерон.

Для оцінки дискримінаційної здатності досліджених маркерів МАЖХП застосовували ROC-

The research results were processed using the licensed statistical software package Statistica for Windows 13.0, serial number JPZ8041382130 ARCN10-J, and SPSS 23.0 for Windows. For all types of analysis, differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

When planning the study, permission was obtained from the regional bioethics committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. All procedures performed in studies involving children complied with the ethical standards of the institutional and national research committee and the 1964 Helsinki Declaration and its subsequent amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from each participant included in the study and their legal guardians.

Results and discussion

A comparison of the anthropometric parameters of the observation groups, shown in Table 1, demonstrated that the body mass index in the group of children with MAFLD was significantly higher than the corresponding parameter in the comparison group ($p < 0.05$).

As can be seen from the Table 1, the increase in BMI in the main group was accompanied by the development of abdominal (android) obesity, as evidenced by an increase in the ratios of WHR and WHtR compared to the children without MAFLD ($p < 0.05$). Patients with MAFLD had a statistically significant difference in the De Ritis ratio compared to the group of children without MAFLD ($p < 0.05$). The observation groups were not statistically different in cholesterol, β -lipoprotein and glucose levels in blood serum ($p > 0.05$).

In children with MAFLD, with normal glucose levels, the average values of fasting insulin concentration and HOMA index were 1.8 times higher than in children from the comparison group ($p < 0.05$), which, together with lower QUICKI index values ($p < 0.05$), indicated the development of insulin resistance.

Analysis of the results of adipokine levels in children from the observation groups revealed that development of MAFLD was accompanied by statistically higher levels of leptin and osteopontin and a decrease in serum adiponectin ($p < 0.05$). The levels of another specific secretory factor of adipose tissue, resistin, did not differ significantly between patients with MAFLD and the comparison group ($p > 0.05$). In the group of patients with MAFLD, activation of aldosterone synthesis was noted, the content of which was 1.5 times higher than in the group of children without MAFLD ($p < 0.05$).

At the first stage of the study, 11 indicators were selected for further analysis using the filtration method: BMI, WHR and WHtR, De Ritis ratio, HOMA index, QUICKI index, insulin, leptin, adiponectin, osteopontin and aldosterone.

Subsequently, ROC analysis was used to assess the discriminatory ability of the studied MAFLD markers, determining the optimal cut-off point — the value of

Таблиця 1
Клініко-лабораторні характеристики груп спостереження (M ± m)

Показник	Ожиріння з МАЖХП (n = 22)	Ожиріння без МАЖХП (n = 23)
ІМТ, кг/м ²	34,45 ± 1,05 ¹	29,86 ± 0,80
ОТ/ОС, у.о.	0,97 ± 0,02 ¹	0,93 ± 0,01
ОТ/зріст, у.о.	0,67 ± 0,01 ¹	0,58 ± 0,01
Холестерин, ммоль/л	4,47 ± 0,24	4,53 ± 0,23
β-ліпопротеїни, ммоль/л	42,69 ± 2,4 ¹	41,73 ± 2,33
Глюкоза, ммоль/л	4,18 ± 0,15	4,15 ± 0,10
Коефіцієнт де Рітіса, у.о.	0,55 ± 0,05 ¹	0,88 ± 0,05
Індекс НОМА-ІR	4,34 ± 0,41 ¹	2,43 ± 0,20
Індекс QUICKI	0,31 ± 0,04 ¹	0,34 ± 0,007
Інсулін, мкМО/мл	23,25 ± 1,95 ¹	13,11 ± 1,05
Альдостерон, пг/мл	540,77 ± 68,91 ¹	357,5 ± 25,30
Адипонектин, мкг/мл	1,63 ± 0,19 ¹	2,54 ± 0,38
Лептин, нг/мл	43,73 ± 4,04 ¹	22,17 ± 3,20
Резистин, нг/мл	4,75 ± 0,62	3,99 ± 0,44
Остеопонтин, нг/мл	21,25 ± 2,67 ¹	13,53 ± 2,46

Примітка. ¹ p < 0,05 – порівняно з пацієнтами без МАЖХП.

Table 1
Clinical and laboratory characteristics of the observation groups (M ± m)

Indicator	Obesity with MAFLD (n = 22)	Obesity without MAFLD (n = 23)
BMI, kg/m ²	34.45 ± 1.05 ¹	29.86 ± 0.80
WHR, c. u.	0.97 ± 0.02 ¹	0.93 ± 0.01
WHtR, c. u.	0.67 ± 0.01 ¹	0.58 ± 0.01
Cholesterol, mmol/l	4.47 ± 0.24	4.53 ± 0.23
β-lipoproteins, mmol/l	42.69 ± 2.4 ¹	41.73 ± 2.33
Glucose, mmol/L	4.18 ± 0.15	4.15 ± 0.10
De Ritis ratio	0.55 ± 0.05 ¹	0.88 ± 0.05
HOMA index	4.34 ± 0.41 ¹	2.43 ± 0.20
QUICKI index	0.31 ± 0.04 ¹	0.34 ± 0.007
Insulin, μU/ml	23.25 ± 1.95 ¹	13.11 ± 1.05
Aldosterone, pg/ml	540.77 ± 68.91 ¹	357.5 ± 25.30
Adiponectin, μg/ml	1.63 ± 0.19 ¹	2.54 ± 0.38
Leptin, ng/ml	43.73 ± 4.04 ¹	22.17 ± 3.20
Resistin, ng/ml	4.75 ± 0.62	3.99 ± 0.44
Osteopontin, ng/ml	21.25 ± 2.67 ¹	13.53 ± 2.46

Note. ¹ p < 0.05 – compared to patients without MAFLD.

аналіз із визначенням оптимальної точки відсікання (optimal cut-off point) – значення показника для прогнозу, чутливості та специфічності, що відповідають визначеній дискримінаційній точці (табл. 2).

За результатами ROC-аналізу, найбільшу прогностичну цінність для визначення ризику розвитку МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння, мали 7 предикторів: значення ІМТ ≥ 32,08 кг/м², величина співвідношення ОТ/зріст ≥ 0,62 у.о., коефіцієнт де Рітіса ≤ 0,73 у.о., індекс НОМА-ІR ≥ 2,78, QUICKI ≤ 0,32, вміст інсуліну в сироватці крові натще ≥ 18,75 мкМО/мл, лептину ≥ 25,5 нг/мл. Операційні характеристики площ під ROC-кривими цих факторів набули статистично значущого рівня (p < 0,05) – 0,752–0,879, що за загальноприйнятою класифікацією вказує на добру і дуже добру їхню прогностичну цінність щодо прогнозування розвитку МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння. Інші чотири показники (ОТ/ОС, вміст адипонектину, остеопонтину й альдостерону в сироватці крові) на другому етапі відбору були вилучені як такі, що не мають статистичної значущості дискримінаційної здатності.

Відібрані фактори використали для побудови рівняння логістичної регресії (табл. 3).

За результатами логістичної регресії модель прогнозу ймовірності розвитку МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння, мала такий вид:

$$p = 1 / (1 + \exp(-(-39,133 + 0,261X1 + 33,406X2 - 7,788X3 + 2,184X4 + 31,526X5 - 0,145X6 + 0,007X7)))$$

Класифікаційна здатність моделі визначена за даними навчальної вибірки – 91,1 % (табл. 4).

the indicator for prognosis, sensitivity and specificity indicators corresponding to the specified discriminatory point (Table 2).

According to the results of ROC analysis, seven predictors had the greatest prognostic value in determining the risk of developing MAFLD in obese children, namely: BMI of 32.08 kg/m² and above, waist-to-height ratio of 0.62 standard units and above, De Ritis ratio of 0.73 units and below, a HOMA index of 2.78 and above, a QUICKI index of 0.32 and below, fasting serum insulin levels of 18.75 μU/ml and above, and leptin levels of 25.5 ng/ml and above. The operating characteristics of the areas under the ROC curves of these factors reached a statistically significant level (p < 0.05) and ranged from 0.752 to 0.879, which, according to the generally accepted classification, indicates their good and very good prognostic value in predicting the development of MAFLD in obese children. The other four indicators (waist-to-hip ratio, serum adiponectin, osteopontin and aldosterone levels) were excluded in the second stage of selection as they did not have statistically significant discriminatory power.

The selected factors were used to construct a logistic regression equation (Table 3).

Based on the results of logistic regression, the model for predicting the probability of developing MAFLD in obese children was as follows:

$$p = 1 / (1 + \exp(-(-39.133 + 0.261X1 + 33.406X2 - 7.788X3 + 2.184X4 + 31.526X5 - 0.145X6 + 0.007X7)))$$

The classification ability of the model was determined based on the training sample data and amounted to 91.1 % (Table 4).

Таблиця 2

Оцінка дискримінаційної здатності досліджених маркерів МАЖХП за результатами ROC-аналізу

Показник	AUC	Стандартна похибка	Асимптоматична значущість, p	Асимптоматичний 95 % ДІ		Точка відсікання	Чутливість, %	Специфічність, %
				Нижня межа	Верхня межа			
ІМТ	0,752	0,062	0,001	0,630	0,875	32,08	73,3	71,9
ОТ/ОБ	0,604	0,091	0,233	0,425	0,783	0,96	50,0	73,9
ОТ/зріст	0,879	0,055	0,0001	0,772	0,987	0,62	81,8	82,6
Коефіцієнт де Рітіса	0,805	0,066	0,0001	0,676	0,934	0,73	86,4	73,9
НОМА-IR	0,818	0,094	0,017	0,633	1,000	2,78	72,7	77,8
QUICKI	0,834	0,061	0,0001	0,715	0,953	0,32	72,7	73,9
Інсулін	0,857	0,055	0,0001	0,749	0,965	18,75	72,7	87,0
Лептин	0,834	0,061	0,0001	0,714	0,954	25,5	77,3	78,3
Адипонектин	0,702	0,104	0,080	0,498	0,907	1,67	71,4	58,3
Остеопонтин	0,695	0,092	0,056	0,514	0,875	16,05	64,7	68,7
Альдостерон	0,635	0,122	0,311	0,395	0,874	370,0	53,8	62,5

Table 2

Discriminatory ability scores of the studied MAFLD markers based on the results of ROC analysis

Indicator	Area	Standard Error	Asymptotic Significance, p	Asymptotic 95 % CI		Cut-off point	Sensitivity, %	Specificity, %
				Lower Bound	Upper Bound			
BMI	0.752	0.062	0.001	0.630	0.875	32.08	73.3	71.9
WHR	0.604	0.091	0.233	0.425	0.783	0.96	50.0	73.9
WHtR	0.879	0.055	0.0001	0.772	0.987	0.62	81.8	82.6
De Ritis ratio	0.805	0.066	0.0001	0.676	0.934	0.73	86.4	73.9
HOMA	0.818	0.094	0.017	0.633	1.000	2.78	72.7	77.8
QUICKI	0.834	0.061	0.0001	0.715	0.953	0.32	72.7	73.9
Insulin	0.857	0.055	0.0001	0.749	0.965	18.75	72.7	87.0
Leptin	0.834	0.061	0.0001	0.714	0.954	25.5	77.3	78.3
Adiponectin	0.702	0.104	0.080	0.498	0.907	1.67	71.4	58.3
Osteopontin	0.695	0.092	0.056	0.514	0.875	16.05	64.7	68.7
Aldosterone	0.635	0.122	0.311	0.395	0.874	370.0	53.8	62.5

Імовірність вірного позитивного результату (чутливість моделі) при використанні моделі становила 90,9 %, вірного негативного результату (специфічність моделі) — 91,2 %. Отримані результати вказують на достатній ступінь узгодженості реального розподілу спостережень і розподілу на підставі побудованого рівняння логістичної регресії. Оцінка рівняння логістичної регресії за результатами Omnibus Test показала його адекватність, оскільки визначено статистично значущий рівень χ^2 -квадрату ($\chi^2 = 44,862$; $df = 7$; $p < 0,001$). Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту становив 0,858 ($p < 0,01$), коефіцієнт детермінації моделі $R^2 = 0,737$, що свідчить про те, що побудоване рівняння логістичної регресії має значну пояснювальну силу щодо прогнозу розвитку МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння.

At the same time, the probability of a correct positive result (model sensitivity) when using this model was 90.9 %, and the probability of a correct negative result (model specificity) was 91.2 %. The obtained results indicate a sufficient degree of consistency between the actual distribution of observations and the distribution based on the constructed logistic regression equation. The evaluation of the logistic regression equation based on the results of the Omnibus Test showed its adequacy, since a statistically significant χ^2 -squared level was determined ($\chi^2 = 44.862$, $df = 7$, $p < 0.001$). The coefficient of predictive categorical validity of the test was 0.858 ($p < 0.01$), and the coefficient of determination of the model R^2 was 0.737, which indicates that the constructed logistic regression equation has significant explanatory power for predicting the development of MAFLD in children with obesity.

Таблиця 3

Ознаки, залучені в модель прогнозу ймовірності розвитку МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння

Показник	Рівень ознаки	Коефіцієнт регресії	Відношення шансів	95 % ДІ	χ^2	p
ІМТ	X1	0,261	6,1	1,67–22,19	8,05	0,0046
ОТ/зріст	X2	33,406	12,75	3,06–53,19	14,03	0,0002
Коефіцієнт де Рітиса	X3	–7,788	17,94	3,88–83,09	16,55	0,00001
НОМА-ІR	X4	2,184	7,77	2,04–59,54	9,91	0,0016
QUICKI	X5	31,526	10,18	2,5–41,39	11,89	0,0006
Інсулін	X6	–0,145	17,78	3,83–82,43	16,42	0,0001
Лептин	X7	0,007	12,24	3,0–49,92	13,88	0,0002
Константа		–39,133	–	–	–	–

Table 3

Features included into the model of predicting the probability of developing MAFLD in obese children

Indicator	Feature level	Regression coefficient	OR	95 % CI	χ^2	p
BMI	X1	0.261	6.1	1.67–22.19	8.05	0.0046
WHtR	X2	33.406	12.75	3.06–53.19	14.03	0.0002
De Ritis ratio	X3	–7.788	17.94	3.88–83.09	16.55	0.00001
НОМА	X4	2.184	7.77	2.04–59.54	9.91	0.0016
QUICKI	X5	31.526	10.18	2.5–41.39	11.89	0.0006
Insulin	X6	–0.145	17.78	3.83–82.43	16.42	0.0001
Leptin	X7	0.007	12.24	3.0–49.92	13.88	0.0002
Constant		–39.133	–	–	–	–

Таблиця 4

Класифікаційна таблиця розрахованої ймовірності розвитку МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння

	Прогнозовано за рівнянням регресії		Збіг, %
	Так	Ні	
Без МАЖХП	21	2	91,2
З МАЖХП	2	20	90,9
Загальна частка			91,1

Table 4

Classification table of calculated probability of development of MAFLD in children with obesity

	Predicting with a Regression Equation		Percent Correctly Classified
	Yes	No	
Without MAFLD	21	2	91.2 %
With MAFLD	2	20	90.9 %
Overall Accuracy			91.1 %

Додатково проводили оцінку прогностичної точності рівняння логістичної регресії за формою ROC-кривої та площею під нею (рис. 1).

Площа під ROC-кривою рівняння логістичної регресії становила $0,970 \pm 0,020$ (95 % довірчий інтервал (ДІ) $0,931–1,000$; $p < 0,0001$). Індекс Gini – 94,0 %, що свідчить про високу прогностичну силу та ефективність побудованої моделі.

За результатами ієрархічного кластерного аналізу в досліджуваній вибірці патогенетичних чинників розвитку МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння, виділено два кластери (рис. 2).

Ієрархічний кластерний аналіз демонструє, що на початковому етапі формується асоціативний взаємозв'язок між показниками ІМТ, інсуліну та лептину (кластер 1), що свідчить про їхню ключову роль у розвитку МАЖХП.

Additionally, the predictive accuracy of the logistic regression equation was assessed using the ROC curve and the area under it (Fig. 1).

It was determined that the area under the ROC curve of the logistic regression equation was $AUC = 0.970 \pm 0.020$ (95 % CI $0.931–1.0$, $p < 0.0001$). The Gini Index was 94.0 %, indicating high prognostic power and effectiveness of the constructed model.

Subsequently, based on the results of hierarchical cluster analysis in the studied sample of pathogenetic factors of MAFLD development in obese children, two clusters were identified (Fig. 2).

The hierarchical cluster analysis clearly demonstrates that at the initial stage, an associative relationship is formed between BMI, insulin and leptin indicators (cluster 1), which demonstrates their key role in the development of MAFLD.

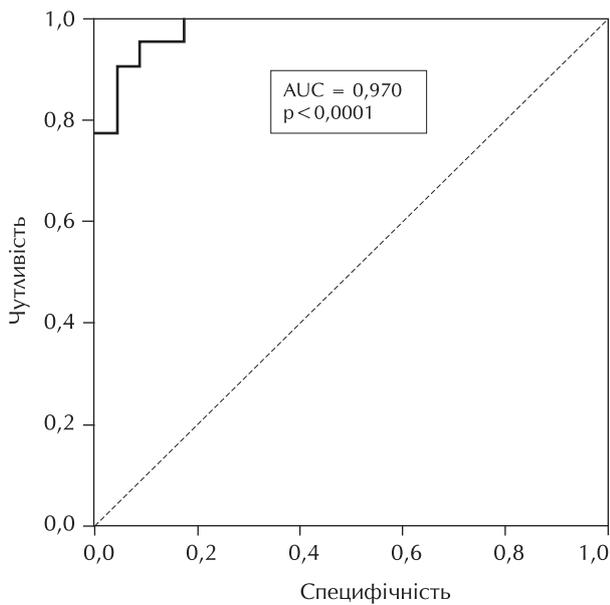


Рис. 1. ROC-крива отриманого рівняння логістичної регресії

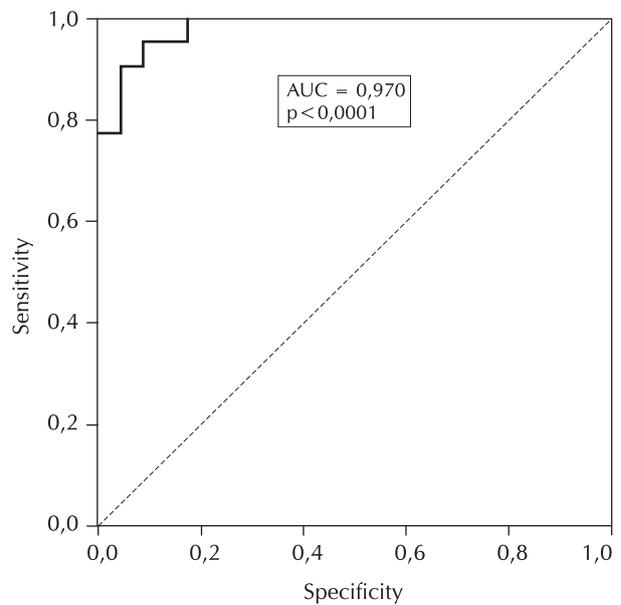


Fig. 1. ROC curve of the obtained logistic regression equation

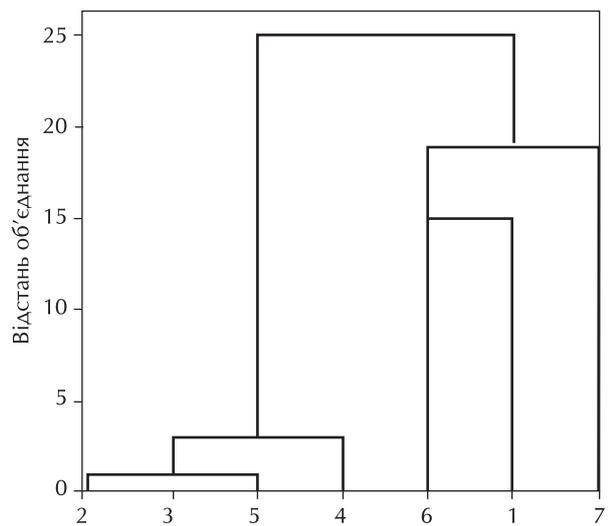


Рис. 2. Дендрограма кластерного аналізу провідних патогенетичних чинників розвитку МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння (метод міжгрупових зв'язків)

Примітка. 1 – ІМТ; 2 – ОТ/ріст; 3 – коефіцієнт де Рітиса; 4 – індекс НОМА-ІР; 5 – QUICKI; 6 – інсулін; 7 – лептин.

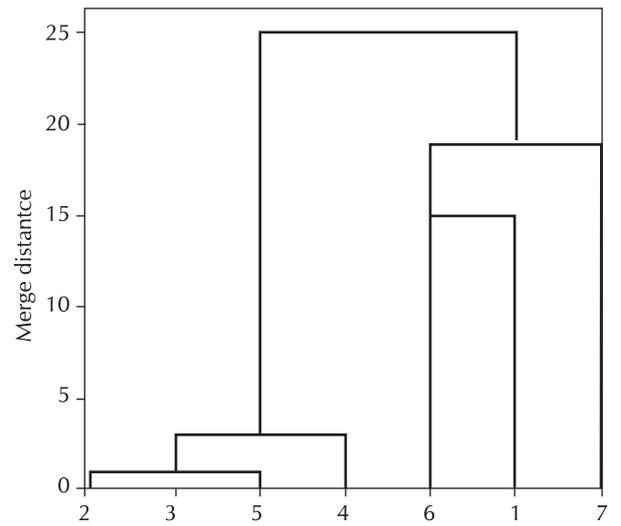


Рис. 2. Dendrogram of cluster analysis of the leading pathogenetic factors in the development of MAFLD in obese children (method of intergroup relationships)

Note. 1 – BMI; 2 – WHtR; 3 – De Ritis ratio; 4 – HOMA index; 5 – QUICKI index; 6 – insulin; 7 – leptin.

Другий кластер сформований конгломерацією, яку становили індекси НОМА-ІР та QUICKI, співвідношення ОТ/ріст та коефіцієнт де Рітиса. Отримана конгломерація відображена в ієрархічному дереві різними гілками, а зазначений кластер підкреслював ініціальну роль інсулінорезистентності.

Для уточнення структурних взаємозв'язків досліджуваних чинників, які впливають на розвиток МАЖХП у дітей з ожирінням, проведено кореляційний аналіз змінних. Відзначено наявність значущих кореляцій між усіма виділеними чинниками й розвитком МАЖХП (табл. 5).

Ранжування установлених чинників, що впливають на розвиток МАЖХП, наведено на рис. 3.

The second cluster is formed by a conglomerate consisting of the HOMA and QUICKI indices, the WHtR and the De Ritis ratio. The resulting conglomerate is reflected in a hierarchical tree of different branches, and this cluster emphasised the initial role of insulin resistance.

To clarify the structural relationships between the studied factors that influence the development of MAFLD in obese children, a correlation analysis of variables was performed. Significant correlations were found between all identified factors and the development of MAFLD (Table 5).

The ranking of the established factors influencing the development of MAFLD was as follows (Fig. 3).

Таблиця 5

Кореляційна матриця чинників, що впливають на розвиток МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння

Чинник		МАЖХП	ІМТ	Інсулін	Лептин	НОМА-IR	QUICKI	Коефіцієнт де Рітіса
ІМТ	r	0,462						
	p	0,001						
Інсулін	r	0,569	0,245					
	p	0,0001	0,105					
Лептин	r	0,531	0,376	0,448				
	p	0,0001	0,011	0,002				
НОМА-IR	r	0,533	0,228	0,951	0,414			
	p	0,0001	0,131	0,000	0,005			
QUICKI	r	-0,476	-0,131	-0,779	-0,173	-0,782		
	p	0,001	0,390	0,000	0,256	0,0001		
Коефіцієнт де Рітіса	r	-0,566	-0,165	-0,320	-0,161	-0,283	0,345	
	p	0,0001	0,279	0,032	0,291	0,060	0,020	
ОТ/зріст	r	0,631	0,505	0,532	0,587	0,453	-0,430	-0,299
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,002	0,003	0,046

Table 5

Correlation matrix of factors influencing the development of MAFLD in children with obesity

Indicator		MAFLD	BMI	Insulin	Leptin	HOMA	QUICKI	De Ritis ratio
BMI	r	0.462						
	p	0.001						
Insulin	r	0.569	0.245					
	p	0.0001	0.105					
Leptin	r	0.531	0.376	0.448				
	p	0.0001	0.011	0.002				
HOMA	r	0.533	0.228	0.951	0.414			
	p	0.0001	0.131	0.000	0.005			
QUICKI	r	-0.476	-0.131	-0.779	-0.173	-0.782		
	p	0.001	0.390	0.000	0.256	0.0001		
De Ritis ratio	r	-0.566	-0.165	-0.320	-0.161	-0.283	0.345	
	p	0.0001	0.279	0.032	0.291	0.060	0.020	
WHtR	r	0.631	0.505	0.532	0.587	0.453	-0.430	-0.299
	p	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.002	0.003	0.046

Системоутворюючим чинником у кореляційній матриці є співвідношення ОТ/зріст — показник, що визначає тип жировідкладення, який має закономірні взаємозв'язки з усіма іншими чинниками. Друге місце за величиною впливу на розвиток МАЖХП посів вміст інсуліну в сироватці крові, третє — рівень лептину в сироватці крові, індекс НОМА-IR та QUICKI, четверте та п'яте — коефіцієнт де Рітіса та ІМТ відповідно.

Обговорення

Математичний аналіз із покроковим відбором змінних для початкового набору дав змогу виділити 7 провідних чинників, що впливають на розвиток МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння. Уста-

The ratio of OT/growth acts as a system-forming factor in this correlation matrix — an indicator that determines the type of fat deposition, which has regular interrelations with all other factors. The second most influential factor in the development of MAFLD was serum insulin content. The next three factors had the same rank — serum leptin content, HOMA index and QUICKI index — ranked third among the factors determining the development of MAFLD. The fourth and fifth were the De Ritis ratio and BMI, respectively.

Discussion

Mathematical analysis based on stepwise selection of variables for the training set allowed us to identify seven leading factors influencing the development of

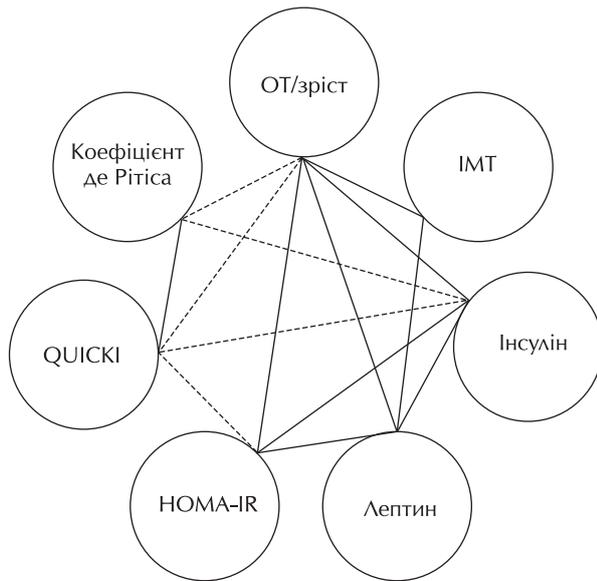


Рис. 3. Діаграма зв'язків чинників, що впливають на розвиток МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння

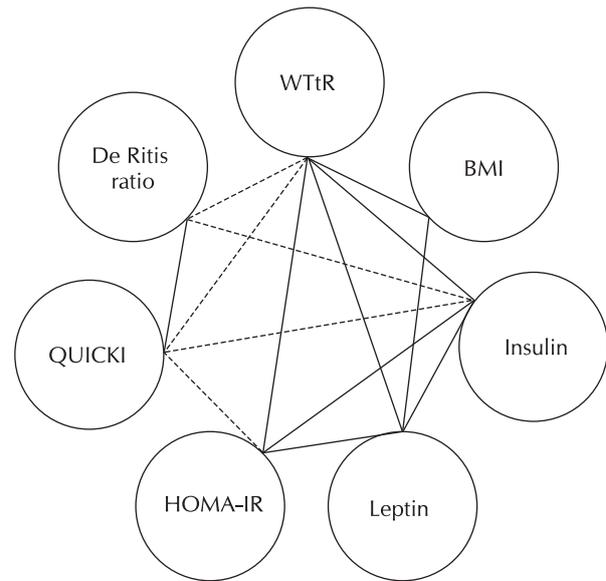


Рис. 3. Diagram of factors influencing the development of MAFLD in obese children

новлено, що абдоминальне ожиріння, гіперінсулінемія, гіперлептинемія та інсулінорезистентність є ключовими елементами пошкодження печінки й розвитку МАЖХП.

Зростання індексу маси тіла тісно пов'язано з МАЖХП дозозалежним чином: ризик розвитку МАЖХП підвищується приблизно на 20 % на кожну одиницю збільшення ІМТ [22]. У роботі S. Zhang і співавт. показано, що збільшення ІМТ за рахунок надмірного накопичення жиру в організмі й тип розподілу жиру в організмі можуть бути провідними чинниками ризику розвитку МАЖХП [25]. Ожиріння спричиняє гіперінсулінемію через збільшення базальної та постпрандіальної секреції інсуліну, що призводить до інсулінорезистентності [20]. Вважається, що інсулінорезистентність виникає переважно через надходження ліпідів у печінку, м'язи та інші тканини із жирової тканини, яка перевищила здатність до зберігання [12]. Гіперінсулінемія, пов'язана з інсулінорезистентністю, прискорює ліпоапоптоз гепатоцитів і фіброгенез під час розвитку МАЖХП [5]. Пошкодження гепатоцитів призводить до надходження ферментів у кровообіг. Як АСТ, так і АЛТ є важливими тестами функції печінки, але специфічнішою для пошкодження печінки вважають АЛТ, оскільки вона міститься переважно в печінці [11]. Підвищення активності АЛТ спостерігається на ранніх стадіях МАЖХП, тому коефіцієнт де Рітиса може бути меншим [15]. Незважаючи на чутливість цього маркера, використання лише АЛТ або коефіцієнта де Рітиса для скринінгу й діагностики МАЖХП не рекомендується, оскільки є кілька причин підвищення рівня АЛТ, окрім ожиріння та гіперінсулінемії (вірусні інфекції, токсичне пошкодження печінки або автоімунні захворювання) [10]. На фіброзно-циротичній стадії розвитку МАЖХП коефіцієнт де Рітиса має тенден-

цію до підвищення. Встановлено, що абдоминальне ожиріння, гіперінсулінемія, гіперлептинемія та інсулінорезистентність є ключовими елементами вшкодження печінки та розвитку метаболічно пов'язаного жирового захворювання печінки.

Підвищення індексу маси тіла тісно пов'язано з МАЖХП дозозалежним чином. Крім того, ризик розвитку МАЖХП зростає приблизно на 20 % на кожну одиницю збільшення ІМТ [22]. У дослідженні S. Zhang et al., було показано, що збільшення ІМТ через надмірне накопичення жиру в організмі та тип розподілу жиру в організмі можуть бути провідними факторами ризику розвитку МАЖХП [25]. Ожиріння спричиняє гіперінсулінемію через збільшення базальної та постпрандіальної секреції інсуліну, що призводить до інсулінорезистентності [20]. Вважається, що інсулінорезистентність виникає переважно через надходження ліпідів у печінку, м'язи та інші тканини із жирової тканини, яка перевищила здатність до зберігання [12]. Гіперінсулінемія, пов'язана з інсулінорезистентністю, прискорює ліпоапоптоз гепатоцитів і фіброгенез під час розвитку МАЖХП [5]. Пошкодження гепатоцитів призводить до надходження ферментів у кровообіг. Як АСТ, так і АЛТ є важливими тестами функції печінки, але специфічнішою для пошкодження печінки вважають АЛТ, оскільки вона міститься переважно в печінці [11]. Підвищення активності АЛТ спостерігається на ранніх стадіях МАЖХП, тому коефіцієнт де Рітиса може бути меншим [15]. Незважаючи на чутливість цього маркера, використання лише АЛТ або коефіцієнта де Рітиса для скринінгу й діагностики МАЖХП не рекомендується, оскільки є кілька причин підвищення рівня АЛТ, окрім ожиріння та гіперінсулінемії (вірусні інфекції, токсичне пошкодження печінки або автоімунні захворювання) [10]. На фіброзно-циротичній стадії розвитку МАЖХП коефіцієнт де Рітиса має тенден-

цію до зростання через руйнування клітин печінки й вивільнення АСТ із мітохондрій [15].

Як компенсаторна реакція на гіперінсулінемію та інсулінорезистентність відбувається активація синтезу лептину з розвитком гіперлептинемії [4]. Якщо у фізіологічних умовах лептин має антистеатотичну дію, то за розвитку гіперлептинемії цей гормон може спричинити погіршення стеатозу печінки, розвиток МАЖХП і фіброзу печінки [9].

З огляду на діагностичне значення кожного з біомаркерів, відібраних для прогнозування МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння, запропоновано рівняння логістичної регресії для визначення групи ризику й діагностики цього патологічного стану, що ґрунтується на оцінці як клінічних ознак, так і окремих інтегральних показників та біохімічних маркерів, що значно підвищує чутливість отриманої моделі.

Висока прогностична цінність і простота застосування запропонованої моделі дають змогу використовувати її в клінічній практиці для визначення ймовірності розвитку МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння. Спрогнозувати розвиток МАЖХП з використанням рівняння логістичної регресії можна за допомогою програми MS Office Excel.

Висновки

Розвиток МАЖХП у дітей з ожирінням асоціюється з такими чинниками: надмірним ІМТ (ВШ – 6,1; 95 % ДІ 1,67–22,19), збільшенням величини співвідношення ОТ/зріст (ВШ – 12,75; 95 % ДІ 3,06–53,19), гіперінсулінемією (ВШ – 17,78; 95 % ДІ 3,83–82,43), гіперлептинемією (ВШ – 12,24; 95 % ДІ 3,0–49,92), розвитком інсулінорезистентності (індекс НОМА-ІR) (ВШ 7,77; 95 % ДІ 2,04–59,54), порушенням інсуліносенситивності (QUICKI) (ВШ – 10,18; 95 % ДІ 2,5–41,39) та зменшенням коефіцієнта де Рітиса як маркера пошкодження печінки (ВШ – 17,94; 95 % ДІ 3,88–83,09).

Запропонована математична модель дає змогу вірогідно спрогнозувати розвиток МАЖХП у дітей, хворих на ожиріння, та може бути використана для ранньої діагностики цієї патології, що дасть змогу підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів у дітей, хворих на ожиріння.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті, остаточне затвердження статті – Г.О. Леженко; аналіз та інтерпретація даних, написання статті – О.Є. Пашкова; збір та компонування даних, написання статті – К.В. Самойлик.

to increase due to the destruction of liver cells and the release of AST from mitochondria [15].

As a compensatory response to hyperinsulinemia and insulin resistance, leptin synthesis is activated, leading to the development of hyperleptinemia [4]. And if under physiological conditions leptin has an anti-steatotic effect, then in the case of hyperleptinaemia, the hormone can contribute to the worsening of liver steatosis, promoting the development of MAFLD and liver fibrosis [9].

Thus, taking into account the diagnostic significance of each of the biomarkers selected for predicting MAFLD in obese children, a logistic regression equation was proposed to determine the risk group and diagnose this pathological condition, based on the assessment of both clinical signs and separate integral indicators and biochemical markers, which significantly increases the sensitivity of the resulting model.

The high predictive value and ease of implementation of the proposed model allow it to be used in clinical practice to determine the probability of developing MAFLD in obese children. Calculations of the prognosis for MAFLD development based on the logistic regression equation obtained in our study can be made on a personal computer using MS Office Excel.

Conclusions

The development of MAFLD in obese children is associated with the following factors: excessive BMI (OR 6.1, 95 % CI 1.67–22.19), increased WC/height ratio (OR 12.75, 95 % CI 3.06–53.19), hyperinsulinemia (OR 17.78, 95 % CI 3.83–82.43), hyperleptinemia (OR 12.24, 95 % CI 3.0–49.92), development of insulin resistance (HOMA index) (OR 7.77, 95 % CI 2.04–59.54), impaired insulin sensitivity (QUICKI index) (OR 10.18, 95 % CI 2.5–41.39) and a decrease in the De Ritis ratio as a marker of liver damage (OR 17.94, 95 % CI 3.88–83.09).

The proposed mathematical model allows reliable prediction of the development of MAFLD in obese children and can be used in the early diagnosis of MAFLD, which will increase the effectiveness of treatment and preventive measures for obese children.

No conflicts of interest.

Authors' participation: research concept and design, critical revision of the article; final approval of the article – H.O. Lezhenko; data analysis and interpretation, writing the article – O.Ye Pashkova; collection and assembly of data, writing the article – K.V. Samoylyk.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, Цехмістер ЯВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка, 2018. 208 с.
2. Battistella S, D'Arcangelo F, Grasso M, Zanetto A, Gambato M, Germani G, Burra P. Liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease: indications and post-transplant management. *Clin Mol Hepatol.* 2022;29(Suppl):S286. doi: 10.3350/cmh.2022.0392.
3. Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of cardiovascular disease and other cardiac complications. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Feb;24 Suppl 2:28-43. doi: 10.1111/dom.14484.
4. Dagogo-Jack S. Leptin and insulin sensitivity: endogenous signals of metabolic homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Apr 19;109(5):e1402-e1403. doi: 10.1210/clinem/dgad653.
5. Engin A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Staging of Hepatic Fibrosis. Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1460:539-574. doi: 10.1007/978-3-031-63657-8_18.
6. Hartmann P, Schnabl B. Risk factors for progression of and treatment options for NAFLD in children. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018;11:11-15. doi: 10.1002/cld.685.
7. Jaeger A, Banks D. Cluster analysis: A modern statistical review. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Computational Statistics.* 2023; 15(3):e1597. doi: 10.1002/wics.1597.
8. Jayasekera D, Hartmann P. Noninvasive biomarkers in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2023 May 27;15(5):609-640. doi: 10.4254/wjh.v15.i5.609.
9. Jiménez-Cortegana C, García-Galey A, Tami M, et al. Role of leptin in non-alcoholic fatty liver disease. *Biomedicines.* 2021;9(7):762. doi: 10.3390/biomedicines9070762.
10. Johansen MJ, Vonsild Lund MA, Ångquist L, et al. Possible prediction of obesity-related liver disease in children and adolescents using indices of body composition. *Pediatr Obes.* 2022 Oct;17(10):e12947. doi: 10.1111/ijpo.12947.
11. Kwon Y, Kim ES, Choe YH, Kim MJ. Stratification by non-invasive biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease in children. *Front Pediatr.* 2022 Apr 4;10:846273. doi: 10.3389/fped.2022.846273.
12. Lotta LA, Gulati P, Day FR, Payne F, Ongen H, van de Bunt M, Scott RA. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet.* 2017;49:17-26. doi: 10.1038/ng.3714.
13. Mărginean CO, Meliț LE, Săsăran MO. Metabolic associated fatty liver disease in children-from atomistic to holistic. *Biomedicines.* 2021;9(12):1866. doi: 10.3390/biomedicines9121866.
14. Naghibi SA, Ahmadi K, Daneshi A. Application of Support Vector Machine, Random Forest, and Genetic Algorithm Optimized Random Forest Models in Groundwater Potential Mapping. *Water Resources Management.* 2017;31:2761-2775. doi: 10.1007/s11269-017-1660-3.
15. Ndrepepa G. De Ritis ratio and cardiovascular disease: evidence and underlying mechanisms. *Journal of Laboratory and Precision Medicine.* 2023;8:1-24. doi: 10.21037/jlpm-22-68.
16. Neri CR, Scapaticci S, Chiarelli F, Giannini C. Liver steatosis: a marker of metabolic risk in children. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4822. doi: 10.3390/ijms23094822.
17. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241510066>.
18. Schechtman E, Schechtman G. The Relationship between Gini Terminology and the ROC Curve. *Metron.* 2019;77:171-178. doi: 10.1007/s40300-019-00160-7.
19. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, Nobili V. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(5):700-713. doi: 10.1097/MPG.0b013e318252a13f.
20. van Vliet S, Koh HE, Patterson BW, Yoshino M, LaForest R, Gropler RJ, Mittendorfer B. Obesity is associated with increased basal and postprandial β -cell insulin secretion even in the absence of insulin resistance. *Diabetes.* 2020;69:2112-9. doi: 10.2337/db20-0377.
21. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319-334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.

REFERENCES

1. Guryanov VG, Lyakh YuE, Pariy VD, Korotkyi OV, Chaly OV, Chalyi KO, Tsekhmister YaV. [Biostatistics Manual. Analysis of medical research results in the EZR (R-statistics) package]. Kyiv: Vistka, 2018. 208 p. Ukrainian.
2. Battistella S, D'Arcangelo F, Grasso M, Zanetto A, Gambato M, Germani G, Burra P. Liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease: indications and post-transplant management. *Clin Mol Hepatol.* 2022;29(Suppl):S286. <http://doi.org/10.3350/cmh.2022.0392>.
3. Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of cardiovascular disease and other cardiac complications. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Feb;24 Suppl 2:28-43. <http://doi.org/10.1111/dom.14484>.
4. Dagogo-Jack S. Leptin and insulin sensitivity: endogenous signals of metabolic homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Apr 19;109(5):e1402-e1403. <http://doi.org/10.1210/clinem/dgad653>.
5. Engin A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Staging of Hepatic Fibrosis. Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1460:539-574. http://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_18.
6. Hartmann P, Schnabl B. Risk factors for progression of and treatment options for NAFLD in children. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018;11:11-15. <http://doi.org/10.1002/cld.685>.
7. Jaeger A, Banks D. Cluster analysis: A modern statistical review. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Computational Statistics.* 2023; 15(3):e1597. <http://doi.org/10.1002/wics.1597>.
8. Jayasekera D, Hartmann P. Noninvasive biomarkers in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2023 May 27;15(5):609-640. <http://doi.org/10.4254/wjh.v15.i5.609>.
9. Jiménez-Cortegana C, García-Galey A, Tami M, et al. Role of leptin in non-alcoholic fatty liver disease. *Biomedicines.* 2021;9(7):762. <http://doi.org/10.3390/biomedicines9070762>.
10. Johansen MJ, Vonsild Lund MA, Ångquist L, et al. Possible prediction of obesity-related liver disease in children and adolescents using indices of body composition. *Pediatr Obes.* 2022 Oct;17(10):e12947. <http://doi.org/10.1111/ijpo.12947>.
11. Kwon Y, Kim ES, Choe YH, Kim MJ. Stratification by non-invasive biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease in children. *Front Pediatr.* 2022 Apr 4;10:846273. <http://doi.org/10.3389/fped.2022.846273>.
12. Lotta LA, Gulati P, Day FR, Payne F, Ongen H, van de Bunt M, Scott RA. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet.* 2017;49:17-26. <http://doi.org/10.1038/ng.3714>.
13. Mărginean CO, Meliț LE, Săsăran MO. Metabolic associated fatty liver disease in children-from atomistic to holistic. *Biomedicines.* 2021;9(12):1866. <http://doi.org/10.3390/biomedicines9121866>.
14. Naghibi SA, Ahmadi K, Daneshi A. Application of Support Vector Machine, Random Forest, and Genetic Algorithm Optimized Random Forest Models in Groundwater Potential Mapping. *Water Resources Management.* 2017;31:2761-2775. <http://doi.org/10.1007/s11269-017-1660-3>.
15. Ndrepepa G. De Ritis ratio and cardiovascular disease: evidence and underlying mechanisms. *Journal of Laboratory and Precision Medicine.* 2023;8:1-24. <http://doi.org/10.21037/jlpm-22-68>.
16. Neri CR, Scapaticci S, Chiarelli F, Giannini C. Liver steatosis: a marker of metabolic risk in children. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4822. <http://doi.org/10.3390/ijms23094822>.
17. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241510066>.
18. Schechtman E, Schechtman G. The Relationship between Gini Terminology and the ROC Curve. *Metron.* 2019;77:171-178. <http://doi.org/10.1007/s40300-019-00160-7>.
19. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, Nobili V. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(5):700-713. <http://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318252a13f>.
20. van Vliet S, Koh HE, Patterson BW, Yoshino M, LaForest R, Gropler RJ, Mittendorfer B. Obesity is associated with increased basal and postprandial β -cell insulin secretion even in the absence of insulin resistance. *Diabetes.* 2020;69:2112-9. <http://doi.org/10.2337/db20-0377>.
21. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319-334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.

22. Younossi ZM, Corey KE, Alkhoury N, Noureddin M, Jacobson I, Lam B, US Members of the Global Nash Council. Clinical assessment for high-risk patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary care and diabetology practices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Aug;52(3):513-526. doi: 10.1111/apt.15830.
23. Yu EL, Schwimmer JB. Epidemiology of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021;17:196-199. doi: 10.1002/cld.1027.
24. Zhang C, Liu S, Yang M. Hepatocellular Carcinoma and Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease: Causing Factors, Molecular Links, and Treatment Options. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:808526. doi: 10.3389/fendo.2021.808526.
25. Zhang S, Wang L, Yu M, Guan W, Yuan J. Fat mass index as a screening tool for the assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2022 Nov 23;12(1):20219. doi: 10.1038/s41598-022-23729-1.
- 2017;64(2):319-334. <http://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>.
22. Younossi ZM, Corey KE, Alkhoury N, Noureddin M, Jacobson I, Lam B, US Members of the Global Nash Council. Clinical assessment for high-risk patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary care and diabetology practices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Aug;52(3):513-526. <http://doi.org/10.1111/apt.15830>.
23. Yu EL, Schwimmer JB. Epidemiology of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021;17:196-199. <http://doi.org/10.1002/cld.1027>.
24. Zhang C, Liu S, Yang M. Hepatocellular Carcinoma and Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease: Causing Factors, Molecular Links, and Treatment Options. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:808526. <http://doi.org/10.3389/fendo.2021.808526>.
25. Zhang S, Wang L, Yu M, Guan W, Yuan J. Fat mass index as a screening tool for the assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2022 Nov 23;12(1):20219. <http://doi.org/10.1038/s41598-022-23729-1>.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ • FOR CITATION

- Леженко ГО, Пашкова ОЕ, Самойлик КВ. Визначення чинників ризику розвитку метаболічно-асоційованої хвороби печінки в дітей, хворих на ожиріння. *Український журнал дитячої ендокринології.* 2025;4:11-24. doi: 10.30978/UJPE2025-4-11.
- Lezhenko GO, Pashkova OYe, Samoylyk KV. Identification of risk factors for the development of metabolic-associated liver disease in children with obesity. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology.* 2025;4:11-24. <http://doi.org/10.30978/UJPE2025-4-11>.