

Патогенетичне значення запалення й інсулінорезистентності при неалкогольній жировій хворобі печінки в дітей з ожирінням

Ю. М. Степанов^{id A,E,F}, Н. Ю. Завгородня^{id *A,B,C,D,E}, О. М. Татарчук^{id B,C,D},
І. А. Кленіна^{id B,C}, І. С. Коненко^{id B,C}, О. П. Петішко^{id B,C}

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

жирова хвороба печінки, інсулінорезистентність, запалення, ожиріння, діти.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 538-546

*E-mail:

nzavgorodni75@gmail.com

Гіпотеза первинності в причинно-наслідковому зв'язку інсулінорезистентності (IP) та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) нині залишається дискусійною, тому актуальними є додаткові дослідження.

Мета роботи – дослідити відмінності цитокінового профілю та маркерів інсулінорезистентності в дітей із НАЖХП залежно від ступеня ушкодження печінки порівняно з дітьми з нормальною вагою та ожирінням без НАЖХП; вивчити їхній зв'язок з антропометричними й інструментальними параметрами.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 170 пацієнтів віком 6–17 років (середній вік – 12,15 ± 2,51 року). Стеатоз печінки виявляли шляхом транз'єнтної еластографії. За наявності стеатозу, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та ожиріння пацієнтів поділили на 4 групи: 1 – 37 хворих на НАСГ; 2 – 53 дітей із простим стеатогепатозом; 3 – 65 пацієнтів з ожирінням без стеатозу; 4 (контрольна) – 15 осіб із нормальною масою тіла без стеатозу. Визначали антропометричні параметри, показники вуглеводного обміну, розраховували HOMA-IR, досліджували цитокіновий профіль.

Результати. Виявили підвищення сироваткового вмісту IL-6 і TNF α у дітей із НАЖХП порівняно з групою контролю ($p < 0,05$), зниження IL-10 у дітей із НАЖХП ($p < 0,05$), а також зростання TNF α /IL-10 ($p < 0,05$) у хворих на НАСГ порівняно з дітьми з ожирінням без стеатозу. Визначили зростання HOMA-IR у дітей із НАЖХП порівняно з групою контролю та хворими на ожиріння без стеатозу ($p < 0,05$). Підтвердили позитивну асоціацію вмісту IL-6, TNF α , TNF α /IL-10, HOMA-IR із показниками, що характеризують ступінь розвитку та тип розподілу жирової тканини, ступенем стеатозу паренхіми печінки, показником CAP; негативну асоціацію вмісту IL-10 зі ступенем стеатозу печінки.

Висновки. У дітей із НАЖХП на тлі ожиріння виявили достовірне підвищення HOMA-IR, IL-6, TNF α , що корелює з надлишком і характером розподілу жирової тканини, ступенем жирової інфільтрації печінки та показником CAP. Це можна використовувати для ранньої діагностики НАЖХП у дітей. Вірогідне підвищення співвідношення TNF α /IL-10 у дітей із НАСГ дає підстави вважати цей показник можливим кандидатом для диференційної діагностики різних форм НАЖХП у педіатричній клінічній практиці.

Key words:

fatty liver, insulin resistance, inflammation, obesity, children.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (5), 538-546

Pathogenetic role of inflammation and insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease in obese children

Yu. M. Stepanov, N. Yu. Zavhorodnia, O. M. Tatarchuk, I. A. Klenina, I. S. Konenko, O. P. Petishko

The hypothesis of primacy between insulin resistance (IR) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) remains debatable, which requires additional research.

Aim. To examine the differences between cytokine profile and IR markers in children with NAFLD depending on liver damage degree compared to children with normal weight and obesity without NAFLD and to study their association with anthropometric and instrumental parameters.

Materials and methods. 170 patients aged 6–17 years (mean 12.15 ± 2.51 years) were included. Hepatic steatosis was determined by transient elastography. Patients were divided into 4 groups according to the presence of hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and obesity: group 1 – 37 obese patients with NASH; group 2 – 53 obese patients with simple steatosis; group 3 – 65 obese patients without NAFLD; group 4 (control) – 15 patients with normal weight without NAFLD. Anthropometric parameters, carbohydrate metabolism with the HOMA-IR calculation, and cytokine profile were examined.

Results. An increase in serum IL-6 and TNF α levels in NAFLD children compared to the control group ($P < 0.05$), a decrease in IL-10 level in NAFLD children ($P < 0.05$), and an increase in TNF α /IL-10 ratio ($P < 0.05$) in NASH children compared to obese children without steatosis were demonstrated. In NAFLD children, a progressive increase in HOMA-IR was found compared to the control group and obese children without steatosis ($P < 0.05$). The serum IL-6, TNF α levels, TNF α /IL-10 ratio, and HOMA-IR were positively correlated with obesity degree, adipose tissue distribution parameters, hepatic steatosis degree, CAP, while IL-10 level was negatively correlated with the hepatic steatosis degree.

Conclusions. In obese NAFLD children, a significant increase in HOMA-IR, IL-6, TNF α is correlated with excessive fat accumulation, adipose tissue distribution parameters, hepatic steatosis degree, and CAP that may be useful for early diagnosis of NAFLD in children. A significant increase in the TNF α /IL-10 ratio in NASH children allows to consider this indicator as a probable marker for diagnosis of different NAFLD forms in pediatric clinical practice.

Внаслідок стрімкого зростання поширеності в педіатричній і дорослій популяції в останні десятиліття неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) набула значення всесвітнього масштабу для системи охорони здоров'я. Глобальна епідемія НАЖХП відбувається паралельно зі зростанням поширеності інших дисметаболических захворювань, передусім ожиріння та діабету 2 типу, що спричинило впровадження в англійській фаховій літературі нового терміну *diabesity* (*diabetes + obesity*), що поєднує ці нозології [1]. Обсерваційні дослідження показали майже 2-разове зростання поширеності предіабету та діабету в дітей із гістологічно підтвердженою НАЖХП, що є незалежними предикторами розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [2]. У дітей із надмірною масою тіла й ожирінням поширеність гістологічно підтвердженої НАЖХП майже вчетверо перевищує показник дітей із нормальною масою тіла (38,0 % проти 9,6 %) [3].

Персистенція дитячого ожиріння пов'язана з розвитком НАЖХП і порушенням функції β -клітин підшлункової залози у ранньому дорослому віці [4]. НАЖХП також є одним із ключових предикторів, що зумовлюють розвиток фенотипу метаболічно нездорового ожиріння [5]. Отже, за сучасними уявленнями, НАЖХП, метаболічно нездоровий фенотип ожиріння та порушення толерантності до глюкози, формуючи так зване «замкнене коло», перебувають у складних зв'язках взаємного потенціювання, посередником і промотором яких вважають інсулінорезистентність (ІР) та системне запалення, індуковане накопиченням надмірної кількості жиру [6,7]. Втім, нині гіпотеза первинності в причинно-наслідковому зв'язку ІР і НАЖХП залишається дискусійною, а результати нечисленних досліджень, що здійснені з використанням менделівської рандомізації, є обмеженими та суперечливими [8–10]. Тому актуальними є додаткові дослідження у цьому напрямі.

Тяжкість uszkodження печінки при НАЖХП варіює від простого стеатозу до активного стеатогепатиту, що може швидко прогресувати, спричиняє незворотні зміни – фіброз і цироз печінки. Есенціальними факторами, що зумовлюють ступінь акумуляції ліпідів у печінці та швидкість прогресування структурних змін, вважають також рівень ІР та активність запалення [11,12]. Отже, в умовах малосимптомності перебігу НАЖХП, неспецифічності клінічних ознак, низької чутливості скринінгових тестів, інвазивності «золотого стандарту» діагностики, що створюють перешкоди на шляху ранньої діагностики захворювання, показники, які характеризують запалення та інсулінорезистентність, вважають перспективними і доцільними для дослідження прогностичними та діагностичними неінвазивними маркерами.

Мета роботи

Дослідити відмінності цитокинового профілю та маркерів інсулінорезистентності в дітей із НАЖХП залежно від ступеня uszkodження печінки порівняно з дітьми з нормальною вагою та ожирінням без НАЖХП; вивчити їхній зв'язок з антропометричними й інструментальними параметрами.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження «випадок – контроль» залучили 170 пацієнтів віком від 6 до 17 років, які перебували в

відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»: 102 (60 %) хлопці, 68 (40 %) дівчат. Середній вік пацієнтів становив $12,15 \pm 2,51$ року. Ознаки стеатозу печінки за результатами транз'єнтної еластографії печінки (FibroScan®502 touch F60156, Echosens, Франція) мали 90 (53 %) пацієнтів: у 37 (41 %) – ознаки НАСГ, у 53 (59 %) – простого стеатозу. За наявності стеатозу (визначали за показником контрольованої атенуації ультразвуку (*controlled attenuation parameter* (CAP), *таблиця 1*), НАСГ (згідно зі стат'є-специфічними рівнями АЛТ) [13,14] й надмірної ваги чи ожиріння (залежно від індексу маси тіла) пацієнтів поділили на 4 групи: 1 – 37 (22 %) хворих на НАСГ; 2 – 53 (31 %) дитини зі стеатогепатозом; 3 – 65 (38 %) пацієнтів із надмірною вагою та ожирінням без стеатозу печінки; 4 – 15 (9 %) осіб пацієнтів з нормальною вагою без стеатозу. Групи не мали значущих відмінностей залежно від віку.

Параметри жорсткості печінки (LSM) оцінювали так: показники еластометрії до 5,56 кПа відповідали стадії фіброзу F0; 5,6–7,0 кПа – стадії фіброзу F1; 7,1–8,6 кПа – стадії F2; понад 8,7 кПа – F3 за шкалою Metavir [17,18].

Критерій залучення в дослідження – наявність ожиріння. Критерії виключення – інфекційні чи інші запальні хвороби; клініко-анамнестичні, біохімічні та серологічні ознаки хронічного вірусного, аутоімунного та токсичного гепатитів, хвороби Вільсона.

Усім обстеженим здійснили антропометричні дослідження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ). Стантрофіки оцінювали за рекомендаціями ВООЗ згідно з таблицями стандартних відхилень (*Z-score*) значень ІМТ відповідно до віку й статі [19]. Якщо ІМТ перевищував значення 2 стандартних відхилень, діагностували ожиріння. Вимірювали обвід талії (ОТ), стегна (ОС), зіставляли одержані значення з даними центильних таблиць. ОТ визначали, використовуючи сантиметрову стрічку, вимірювали обвід вище від верхньої бічної межі клубової кістки наприкінці нормального видуху. Абдомінальний (андроїдний) тип ожиріння діагностували, коли ОТ перевищувала 90 перцентиль для відповідного віку та статі [20]. Діагноз НАЖХП верифікували за рекомендаціями Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN) [14].

Вміст інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ІФА) тест набором «DRG International Inc» (ФРН). Кількісно концентрацію ІЛ-6, ІЛ-10, TNF α у сироватці крові визначали шляхом ІФА, використовуючи тест-систему Вектор-Бест (рф). ІФА виконували за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США).

ІР визначали за допомогою індексу HOMA-IR, який розраховували за формулою: $HOMA-IR = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$ [21]. Результати порівнювали з референтними значеннями [22].

Статистично результати досліджень опрацювали, використавши методи варіаційної статистики, що реалізовані стандартним пакетом прикладних програм Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США, ліцензійний № AGAR909E415822FA). Для статистичного аналізу даних застосували описативну статистику; середні

Таблиця 1. Параметри САР для діагностики й визначення ступеня стеатозу [15,16]

Показник САР	Ступінь стеатозу	Частка гепатоцитів із жировими включеннями за даними морфометрії
До 232 дБ/м	S ₀	менше ніж 10 %
233–255 дБ/м	S ₁	11–33 %
256–289 дБ/м	S ₂	34–66 %
Понад 290 дБ/м	S ₃	67–100 %

Таблиця 2. Характеристика фізичного розвитку дітей із груп дослідження

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n = 37)	2 група (n = 53)	3 група (n = 65)	4 група (n = 15)
Маса тіла, кг	70,50 ± 2,03**	74,83 ± 2,42**	57,92 ± 1,81#	42,31 ± 2,91
Довжина тіла, см	160,80 ± 1,71**	160,72 ± 5,21**	155,01 ± 1,64	154,92 ± 4,23
ІМТ, кг/м ²	26,71 ± 0,50**	23,71 ± 0,34**	21,72 ± 0,07#	17,24 ± 0,37
Z-score ІМТ	2,12 ± 0,09**	1,85 ± 0,07#	1,83 ± 0,96#	0,61 ± 0,10
Обвід талії, см	89,61 ± 1,08**	91,12 ± 11,62**	80,91 ± 1,16#	64,52 ± 1,05
Обвід стегна, см	61,82 ± 1,15**	63,81 ± 11,34**	57,31 ± 1,37#	51,31 ± 1,99
ОТ/ОС	1,48 ± 0,02**	1,44 ± 0,17**	1,35 ± 1,07	1,22 ± 0,25
Перцентиль ОТ	95,61 ± 1,06**	92,03 ± 1,05**	71,22 ± 5,84#	57,95 ± 6,06

*: p < 0,05 – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 3 групою; #: p < 0,05 – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 4 групою.

Таблиця 3. Характеристика рівнів цитокінів в досліджуваних групах

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n = 37)	2 група (n = 53)	3 група (n = 65)	4 група (n = 15)
IL-6, пг/мл	3,61 (0,11; 5,02)*	2,73 (0,35; 4,45)*	2,32 (0,67; 4,91)*	1,01 (0,20; 1,11)
IL-10, пг/мл	2,42 (0,61; 7,52)**	2,52 (0,73; 8,95)**	4,82 (1,88; 10,93)*	8,72 (5,45; 11,44)
TNFα, пг/мл	1,51 (0,22; 1,92)*	1,15 (0,25; 3,20)*	1,21 (0,32; 3,65)*	0,21 (0,12; 0,28)
TNF-α/IL-10	0,61 (0,33; 1,16)**	0,51 (0,19; 1,03)*	0,44 (0,09; 0,85)*	0,02 (0,01; 0,11)

*: p < 0,05 – значущість відмінностей за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 4 групою; #: p < 0,05 – значущість відмінностей за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 3 групою.

значення змінних порівнювали за допомогою параметричних методів (t-критерій Стюдента), якщо розподіл ознак відповідав нормальному закону. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна–Вітні). Відповідність розподілу нормальному закону перевіряли за допомогою методу Шапіро–Вілка. Середні значення наведено як M ± m або Me (LQ; UQ) залежно від характеру розподілу змінних. Різницю вважали достовірною, якщо досягнутий рівень значущості (p) становив менше ніж 0,05. Для порівняння якісних ознак, що належать до номінальної або порядкової шкали, використовували критерій Фішера. Кореляційний аналіз в умовах нормального розподілу змінних і лінійного зв'язку між ними виконали з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона; якщо розподіл відрізнявся від нормального, а зв'язок між змінними нелінійний, розраховували коефіцієнт кореляції Спірмена.

Усі засоби для вимірювань, що використані під час роботи, перевірені за встановленим порядком.

Дослідження здійснили відповідно до вимог Гельсінської декларації, Конвенції про права дитини, правил належної клінічної практики та належної лабораторної практики, національних нормативно-правових документів у сфері біоетики. До початку дослідження батьки пацієнтів були поінформовані про методи й обсяг досліджень, надали письмову згоду на участь. Усі процедури затверджені локальним комітетом з біоетики.

Результати

Під час порівняльного аналізу антропометричних даних виявили, що діти з різними формами НАЖХП (1 і 2 групи) відрізнялися від дітей з ожирінням (3 група) вірогідно вищими середніми значеннями ІМТ (p < 0,05); середні значення обводу талії, співвідношення ОТ/ОС у цих групах також достовірно відрізнялися від інших груп. Це свідчило про здебільшого абдомінальний тип розподілу жирової тканини у пацієнтів із НАЖХП (табл. 2).

Діти з НАЖХП (1 та 2 групи) достовірно відрізнялись від 3 групи за середніми значеннями показника жорсткості паренхіми печінки (liver stiffness measurement, LSM) (p < 0,001) (рис. 1А), а також за показником САР (рис. 1В).

Поділ пацієнтів із НАЖХП за частотою виявлення різних ступенів фіброзу та стеатозу печінки наведено на рис. 2.

Хворі на НАСГ (1 група) відрізнялися вищою частотою виявлення фібротичних змін печінки різних ступенів (12,9 %) від дітей із простим стеатозом (6 %). Розбіжності за параметром САР спричинені переважанням найвищого ступеня стеатозу (S3) у 1 групі порівняно з другою.

У дітей з ожирінням (1–3 групи) виявили вірогідно вищі концентрації циркулюючих прозапальних цитокінів IL-6 і TNFα порівняно з групою контролю. Рівні цих показників у дітей із НАСГ максимальні, але не встановили вірогідну різницю за цими даними між групами дітей із НАСГ (1 група), простим стеатозом (2 група) та ожирінням (3 група) (табл. 3).

Медіани рівнів IL-6 і TNFα у хворих 1 групи перевищували показники контрольної групи в 3,6 раза (p < 0,05) та 7,5 раза (p < 0,05) відповідно, у пацієнтів 2 групи – в 2,7 раза (p < 0,05) та в 5,8 раза (p < 0,05) відповідно, у дітей 3 групи – в 2,3 раза (p < 0,05) та в 6,0 раза (p < 0,05) відповідно.

Медіани рівнів протизапального цитокіну IL-10 достовірно нижчі у хворих на ожиріння (1–3 групи) порівняно з контрольною групою. Ступінь зниження IL-10 максимальний у 1 групі, де медіана його рівня в 2,0 раза (p < 0,05) та 3,6 раза (p < 0,05) менша, ніж у хворих 3 і 4 групи відповідно.

Співвідношення TNFα/IL-10 також вірогідно вище у хворих 1–3 груп: у дітей 1 групи цей показник перевищував значення в контрольній групі в 29,0 раза (p < 0,05), у пацієнтів 2 групи – в 25,7 раза (p < 0,05), у хворих 3 групи – в 21,0 раза (p < 0,05). Крім того, рівень TNF-α/IL-10 у дітей 1 групи достовірно вищий, ніж у дітей 3 групи.

У дітей з ожирінням (1–3 групи) виявили статистично значущі відмінності середніх рівнів інсуліну й індексу НОМА-ІР порівняно з контрольною групою. Ба більше, діти 1 і 2 груп істотно відрізнялися за цими показниками від хворих на ожиріння без стеатозу (табл. 4).

У хворих 1 групи визначили збільшення медіани рівня інсуліну в 2,3 раза (p < 0,05), індексу НОМА-ІР в 2,6 раза (p < 0,05) щодо показників дітей із контрольної групи; в 1,5 раза (p < 0,05) та в 1,6 раза (p < 0,05) відповідно – щодо показників пацієнтів 3 групи. У дітей 2 групи медіана концентрації інсуліну збільшувалася в 1,3 раза (p < 0,05) та в 2,0 раза (p < 0,05) порівняно з показниками 3 і 4 групи відповідно. Індекс НОМА-ІР у 2 групі

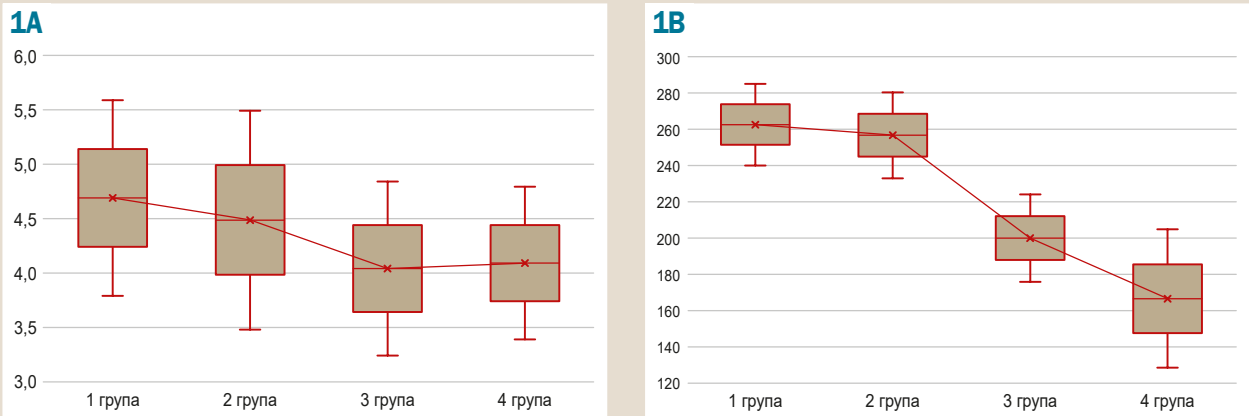


Рис. 1. Середні значення LSM (А) і CAP (В) печінки обстежених дітей за даними транз'єнтної еластографії.

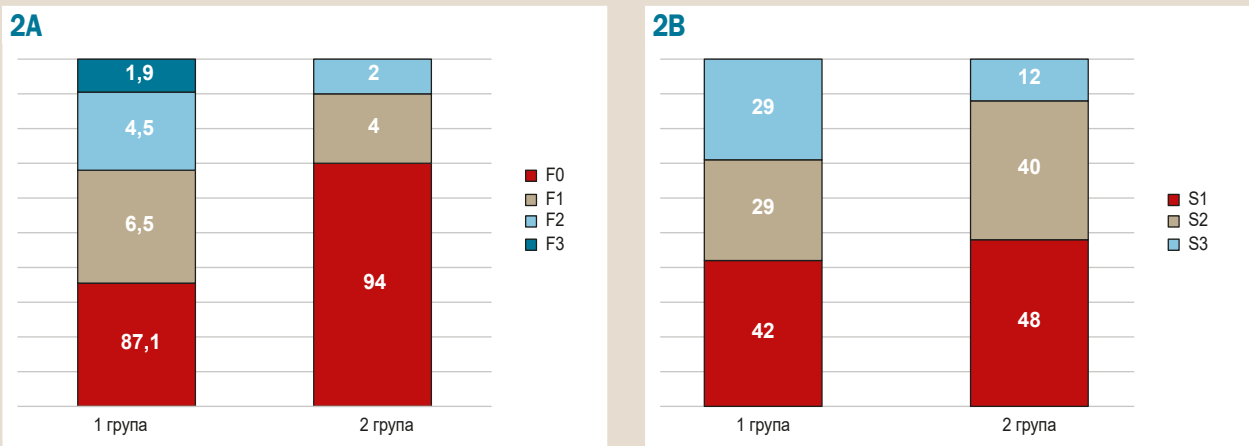


Рис. 2. Частота виявлення різних ступенів фіброзу (А) та стеатозу (В) в дітей із НАЖХП.

Таблиця 4. Характеристика показників вуглеводного обміну в обстежених

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n = 37)	2 група (n = 53)	3 група (n = 65)	4 група (n = 15)
Інсулін, мкОД/мл	27,91 (22,61; 36,41)**	24,81 (15,32; 35,33)**	19,01 (13,35; 28,82)*	12,32 (8,52; 14,85)
Глюкоза, ммоль/л	5,01 (4,72; 5,23)**	4,82 (4,52; 5,23)	4,62 (4,22; 5,24)	4,62 (4,33; 4,82)
НОМА-ІR	6,22 (5,23; 8,52)**	5,32 (3,05; 7,72)**	4,01 (2,72; 5,98)*	2,02 (1,62; 2,54)

*: $p < 0,05$ – значущість відмінностей за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 4 групою; #: $p < 0,05$ – значущість відмінностей за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 3 групою.

підвищений в 1,4 раза ($p < 0,05$) та в 2,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з показниками хворих із 3 і 4 груп відповідно.

Рівень IL-6 у дітей із НАЖХП мав прямий позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з ІМТ ($r = 0,37$; $p < 0,05$); TNF α – з обводом талії ($r = 0,47$; $p = 0,01$); співвідношення TNF α /IL-10 – з ІМТ ($r = 0,33$; $p < 0,05$), обводом талії ($r = 0,38$; $p = 0,03$) та обводом стегна ($r = 0,33$; $p = 0,03$). Рівень IL-10 мав негативний кореляційний зв'язок зі ступенем стеатозу печінки ($r = -0,45$; $p < 0,05$).

У дітей із НАЖХП показник НОМА-ІR характеризувався наявністю прямого позитивного кореляційного зв'язку середньої сили з антропометричними параметрами, що описують ступінь ожиріння та тип розподілу жирової тканини: з ІМТ ($r = 0,44$, $p = 0,01$) та обводом талії ($r = 0,33$, $p = 0,03$). Виявили кореляцію НОМА-ІR із сонографічними параметрами кількісного оцінювання стеатозу: CAP ($r = 0,36$, $p = 0,01$) і ступенем стеатозу печінки ($r = 0,44$; $p < 0,05$).

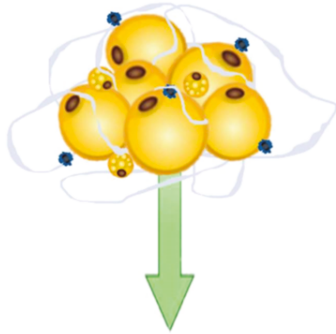
Обговорення

Хронічне низькорівневе запалення – характерна ознака дисметаболических захворювань, включаючи ожиріння та НАЖХП. Результати здійсненого дослідження показали, що в дітей із ожирінням ще до формування стеатозу печінки відбувається вірогідне підвищення рівнів циркулюючих прозапальних цитокінів IL-6 та TNF α , що супроводжується зниженням рівня протизапального IL-10. Ці дані підтверджують гіпотезу про формування так званого «метаболічно нездорового ожиріння», яке відбувається внаслідок вичерпання компенсаторних можливостей жирової тканини в умовах персистенції позитивного енергетичного балансу, що лежить в основі ожиріння, збільшення маси жирової тканини передусім внаслідок гіпертрофії адипоцитів і зміни спектра цитокінів, які продукуються, в бік прозапального патерну (рис. 3) [23].

Результати дослідження показали, що активність продукції IL-6 і TNF α суттєво зростає, а продукція IL-10

3

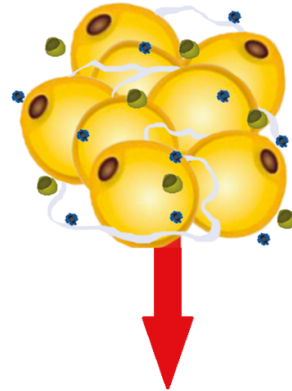
**Фізіологічна маса
жирової тканини**



Адипонектин, трансформуючий фактор росту β ,
інтерлейкін-10, інтерлейкін-4, інтерлейкін-13, оксид азоту

Протизапальний патерн

Ожиріння



Лептин, резистин,
фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін-6

Прозапальний патерн

Рис. 3. Метазапалення, асоційоване з ожирінням [23, модифікація].

4

Гіпертрофовані адипоцити

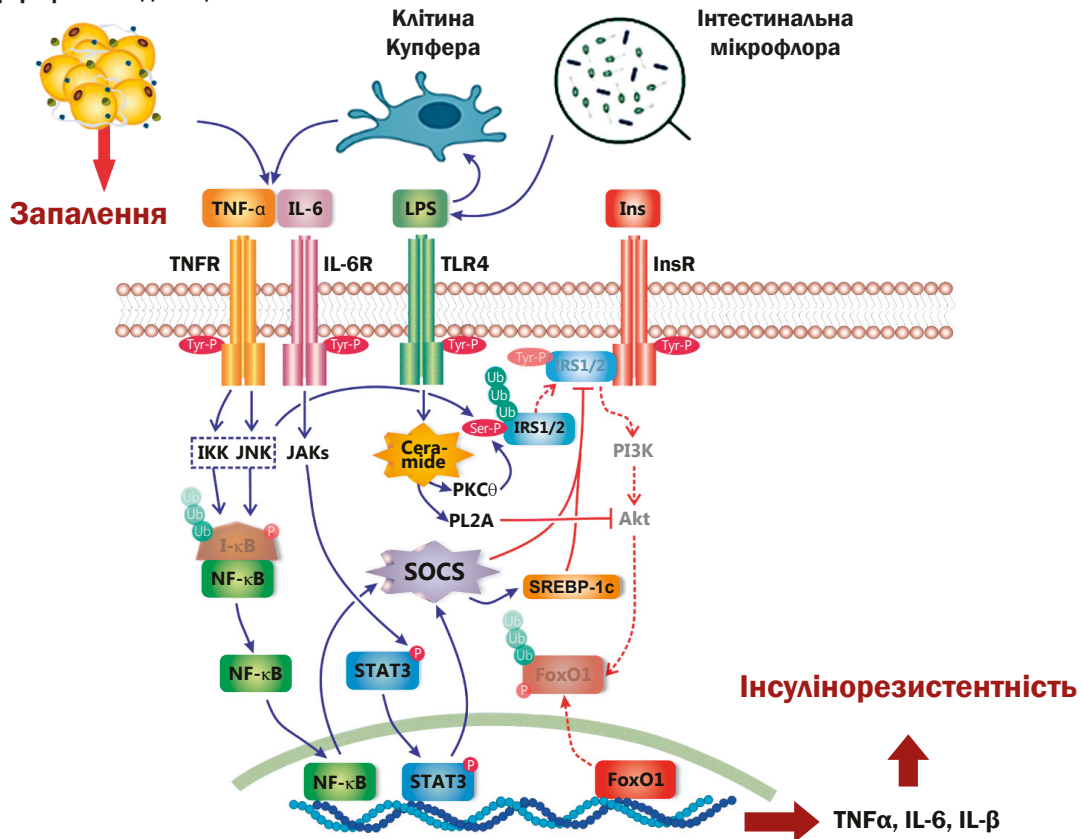


Рис. 4. Механізми розвитку печінкової інсулінорезистентності [35, модифікація].

TNF α : tumor necrosis factor α – фактор некрозу пухлини α ; **IL-6**: interleukine-6 – інтерлейкін-6; **TNFR**: tumor necrosis factor α рецептор – рецептор фактора некрозу пухлини α ; **IL-6R**: interleukine-6 рецептор – рецептор інтерлейкіну-6; **IRS1/2**: insulin receptor substrates 1/2 – субстрати інсулінового рецептора 1/2; **PI3K**: phosphoinositide 3-kinase – фосфоінositид-3-кіназа; **IKK**: inhibitor of κ B (I- κ B) kinase – інгібітор κ B-кінази; **JAK**: Janus activated kinase – Янус-активована кіназа; **STAT3**: signal transducer and activator of transcription 3 – трансдюсер сигналу та активатор транскрипції 3; **SOCS**: suppressor of cytokine signaling – супресор цитокінового сигналіну; **TLR4**: toll-like receptor 4 – тол-подібний рецептор-4; **PLA2**: phospholipase-A2 – фосфоліпаза A2; **FoxO1**: forkhead box protein O1 – фактор транскрипції сімейства FOX; **сині суцільні лінії**: шляхи активації; **червоні суцільні лінії**: гальмівні шляхи; **червоні пунктирні лінії**: шляхи інактивації.

прогресивно знижується в разі появи ектопічних осередків акумуляції жиру: середні рівні IL-6 і TNF α вищі в пацієнтів із НАЖХП порівняно з дітьми з ожирінням без стеатозу; у хворих, які залучені в дослідження, виявили збільшення насамперед вісцерального компартменту жирової тканини, що спостерігали за достовірним збільшенням обводу талії та перцентилу обводу талії. Ці результати збігаються з висновками дослідження Doaa El Amrousy et al. [24], котрі також виявили вірогідне підвищення рівнів IL-6 і TNF α у хворих на НАЖХП. Підтримуємо думку Zofia Prokora et al. [25], які вважають вимірювання обводу талії ефективним засобом діагностики НАЖХП, що досі не визнано та широко не впроваджено в рутинну загальну клінічну практику.

Продукція прозапальних цитокінів, за даними нашого дослідження, активізується зі підвищенням ступеня ожиріння: рівень IL-6 позитивно корелює з ІМТ, TNF α – з обводом талії. У пацієнтів із НАЖХП продукція прозапальних цитокінів прямо пропорційно, а протизапальних – обернено пропорційно залежить від ступенів жирової інфільтрації печінки та ушкодження гепатоцитів: рівні IL-6 і TNF α , співвідношення TNF α /IL-10 максимальні в пацієнтів із НАСГ, рівень IL-10 обернено пропорційно корелює зі ступенем стеатозу печінки. Наші результати не збігаються з даними Jun-Qi Shi et al. [26], які виявили підвищення рівнів IL-10 у пацієнтів із НАСГ, пояснивши це зростанням своєрідною «компенсацією» запалення; проте збігаються з відомостями інших дослідників, котрі на експериментальних тваринних моделях і в клінічних дослідженнях за участю дорослих підтвердили протективний вплив IL-10 на ймовірність прогресування НАЖХП [27–30].

Елевация прозапальних цитокінів, за результатами нашого дослідження, супроводжується вірогідним підвищенням середніх рівнів інсуліну натще та НОМА-IR у дітей з ожирінням без стеатозу та у хворих на НАЖХП щодо значень групи контролю. Ступінь зростання цих показників вірогідно вищий у дітей із НАЖХП (1–2 групи), найвищий – у пацієнтів із НАСГ. Ці дані збігаються з результатами інших досліджень, де показано істотне підвищення інсуліну натще й НОМА-IR у дітей із НАЖХП [31,32], а рівень інсуліну натще та НОМА-IR вважали предикторами ризику розвитку НАЖХП у дітей [25]. Отже, виявили двоспрямований зв'язок між НАЖХП та ІР, що підтримує концепцію «хибного кола» між ІР та запаленням [33].

Молекулярні механізми ІР остаточно не з'ясовані, нині є кілька потенційних концепцій, що пояснюють її розвиток [34]. ІР жирової тканини може бути і наслідком, і промотором розвитку печінкової ІР, що ініціює розвиток і прогресування НАЖХП. Прозапальні цитокіни, як-от TNF α та IL-6, що продукуються гіпертрофованими гепатоцитами або клітинами Купфера, а також ліпополісахариди інтестинального походження активують різні (в тому числі NF- κ B- і STAT3-асоційовані) сигнальні шляхи передавання сигналів. Це призводить до протеасомної деградації субстратів 1 та 2 рецепторів інсуліну (IRS1/2) та інгібування інсулінового сигналіну (рис. 4).

Отже, наші результати збігаються з даними американських дослідників [36] і підтримують концепцію опосередкованої запаленням інсулінорезистентності.

Зв'язок активності запалення з ІР показано в роботі Byung Han Park et al. [37], які довели: пацієнти з високими

показниками НОМА-IR мають вищий ступінь лобулярного запалення та фіброзу за результатами гістологічного дослідження печінки. В нашому дослідженні хворі на НАСГ (12,9 % із них мали фіброз печінки 1–3 ступенів за даними транзїєнтної еластографії) також мали найвищий ступінь ІР.

Дослідження факторів, що впливають на рівень ІР, підтвердили: зростання НОМА-IR асоціюється зі збільшенням ступеня жирової інфільтрації печінки [38]. У нашій роботі в дітей із НАЖХП показник НОМА-IR позитивно корелював і зі ступенем ожиріння, зокрема абдомінального, й зі ступенем стеатозу печінки та показником САР, що кількісно характеризує ступінь жирової інфільтрації печінки.

Отже, надмірний розвиток жирової тканини в дітей з ожирінням без НАЖХП супроводжується формуванням прозапального патерну цитокінового профілю певною мірою «компенсованого» зростанням протизапального IL-10 в поєднанні з ознаками інсулінорезистентності. Поява ектопічних осередків жирової тканини (НАЖХП), прогресування ступеня стеатозу й ушкодження гепатоцитів призводить до зростання активності запалення та рівня інсулінорезистентності, сягаючи максимуму при НАСГ. Сироваткові рівні IL-6, TNF α , TNF α /IL-10, НОМА-IR мали позитивний кореляційний зв'язок зі ступенем ожиріння, типом розподілу жирової тканини, а також зі ступенем жирової інфільтрації печінки, показником САР.

Розуміння ролі запалення й інсулінорезистентності в патогенезі НАЖХП відкриває перспективи щодо розроблення нових діагностичних маркерів та актуалізує наступні дослідження для визначення діагностичної цінності цих показників і можливості їхнього впровадження в клінічну практику.

Висновки

1. У дітей із простим стеатозом і НАСГ на тлі ожиріння виявили вірогідне підвищення НОМА-IR порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла й ожирінням без стеатозу, а достовірне підвищення співвідношення TNF α /IL-10 порівняно з хворими на ожиріння без стеатозу встановили тільки в дітей із НАСГ. Це дає змогу вважати названі маркери імовірними кандидатами для ранньої діагностики НАЖХП, а також для диференційної діагностики різних форм НАЖХП у педіатричній клінічній практиці.

2. Сироваткові рівні IL-6, TNF α , TNF α /IL-10, НОМА-IR у дітей із НАЖХП позитивно корелюють з надлишком і характером розподілу жирової тканини, а також зі ступенем жирової інфільтрації печінки, показником САР.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні діагностичної цінності НОМА-IR при НАЖХП, а також можливостей застосування комбінованих із НОМА-IR маркерів для підвищення діагностичної цінності при цій патології.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»: «Вивчити провідні фактори впливу на перебіг неалкогольного стеатозу печінки у дітей, розробити критерії прогнозування несприятливого перебігу та диференційований алгоритм лікувальних заходів», № держреєстрації 0114U005583.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests.

Надійшла до редакції / Received: 13.07.2022

Після доопрацювання / Revised: 16.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 22.08.2022

Відомості про авторів:

Степанов Ю. М., чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро; головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, заслужений лікар України. ORCID ID: [0000-0002-6721-2468](https://orcid.org/0000-0002-6721-2468)

Завгородня Н. Ю., канд. мед. наук, зав. відділу дитячої гастроентерології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0001-5821-1351](https://orcid.org/0000-0001-5821-1351)

Татарчук О. М., канд. біол. наук, старший науковий співробітник науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-0672-972X](https://orcid.org/0000-0002-0672-972X)

Кленіна І. А., канд. біол. наук, зав. науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-5878-179X](https://orcid.org/0000-0002-5878-179X)

Коненко І. С., канд. мед. наук, зав. відділу мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-7619-699X](https://orcid.org/0000-0002-7619-699X)

Петішко О. П., науковий співробітник відділу науково-організаційної, методичної роботи та інформаційних технологій, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-4559-4055](https://orcid.org/0000-0002-4559-4055)

Information about authors:

Stepanov Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Chief Specialist of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in Gastroenterology and Dietetics, Honored Doctor of Ukraine. Zavhorodnia N. Yu., MD, PhD, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Tatarchuk O. M., PhD, Senior Researcher of the Department of Scientific Researches, SI "Institute Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Klenina I. A., PhD, Head of the Research Department, SI "Institute Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Konenko I. S., MD, PhD, Head of the Minimally Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics Department, SI "Institute Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Petishko O. P., Researcher of the Department of Scientific-Organizational, Methodological Work and Information Technologies, SI "Institute Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Список літератури

- [1] Wells J. The diabetes epidemic in the light of evolution: insights from the capacity-load model. *Diabetologia*. 2019. Vol. 62. Issue 10. P. 1740-1750. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4944-8>
- [2] Prevalence of prediabetes and diabetes in children and adolescents with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease / V. Nobili et al. *Journal of hepatology*. 2019. Vol. 71 Issue 4. P. 802-810. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.023>
- [3] Prevalence of fatty liver in children and adolescents / J. B. Schwimmer et al. *Pediatrics*. 2006. Vol. 118 Issue 4. P. 1388-1393. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1212>
- [4] Obesity and impairment of pancreatic β -cell function in early adulthood, independent of obesity age of onset: The Santiago Longitudinal Study / R. Burrows et al. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2021. Vol. 37. Issue 2. P. e3371. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3371>
- [5] Stefan N., Häring H. U., Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019. Vol. 7. Issue 4. P. 313-324. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30154-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30154-2)
- [6] The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) / D. M Tanase et al. *Journal of diabetes research*. 2020. Vol. 20. P. 3920196. <https://doi.org/10.1155/2020/3920196>
- [7] Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Youth With Insulin Resistance and Type 2 Diabetes / S. Scapaticci et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 639548. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.639548>
- [8] Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver / P. Dongiovanni et al. *Journal of internal medicine*. 2018. Vol. 283. Issue 4. P. 356-370. <https://doi.org/10.1111/joim.12719>
- [9] Causal relationships between NAFLD, T2D and obesity have implications for disease subphenotyping / Z. Liu et al. *Journal of hepatology*. 2020. Vol. 73. Issue 2. P. 263-276. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.006>
- [10] Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Estimated Insulin Resistance in Obese Youth: A Mendelian Randomization Analysis / A. Morandi et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020. Vol. 105. Issue 11. P. dgaa583. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa583>
- [11] Intrahepatic fat, irrespective of ethnicity, is associated with reduced endogenous insulin clearance and hepatic insulin resistance in obese youths: A cross-sectional and longitudinal study from the Yale Pediatric NAFLD cohort / D. Tricò et al. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2020. Vol. 22. Issue 9. P. 1628-1638. <https://doi.org/10.1111/dom.14076>
- [12] The NLRP3 Inflammasome in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis / J. Knorr, A. Wree, F. Tacke, A. E. Feldstein. *Seminars in liver disease*. 2020. Vol. 40. Issue 3. P. 298-306. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708540>
- [13] 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) / M. B. Vos et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017. Vol. 64. Issue 2. P. 319-334. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>
- [14] Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / P. Vajro et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012. Vol. 54. Issue 5. P. 700-713. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318252a13f>
- [15] Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography / V. de Lédinghen et al. *Liver international*. 2012. Vol. 32. Issue 6. P. 911-918. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x>
- [16] Comparison of Controlled Attenuation Parameter and Liver Biopsy to Assess Hepatic Steatosis in Pediatric Patients / N. K. Desai et al. *The Journal of pediatrics*. 2016. Vol. 173. P. 160-164.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.021>
- [17] Normal liver stiffness and influencing factors in healthy children: An individual participant data meta-analysis / D. K. Li et al. *Liver international*. 2020. Vol. 40. Issue 11. P. 2602-2611. <https://doi.org/10.1111/liv.14658>
- [18] Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease / N. Alkhoury et al. *Liver international*. 2013. Vol. 33. Issue 1. P. 79-85. <https://doi.org/10.1111/liv.12024>
- [19] BMI-for-age (5-19 years) / World Health Organization. URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>
- [20] Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents / J. R. Fernández, D. T. Redden, A. Pietrobello, D. B. Allison. *The Journal of pediatrics*. 2004. Vol. 145. Issue 4. P. 439-444. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.044>
- [21] Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents / N. Gungor, R. Saad, J. Janosky, S. Arslanian. *The Journal of pediatrics*. 2004. Vol. 144. Issue 1. P. 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.045>
- [22] Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians / B. Shashaj et al. *Acta diabetologica*. 2016. Vol. 53. Issue 2. P. 251-260. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0782-4>
- [23] Абатуров О. С., Нікуліна А. О. Фенотипи ожиріння у дітей, клінічні прояви й генетичні асоціації. *Здоров'я дитини*. 2020. Т. 15. № 4. С. 49-62. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.15.4.2020.208476>
- [24] El Amrousy D., El-Affify D. Osteocalcin and osteoprotegerin levels and their relationship with adipokines and proinflammatory cytokines in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Cytokine*. 2020. Vol. 135. P. 155215. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155215>

- [25] Prokopowicz Z., Malecka-Tendera E., Matusik P. Predictive Value of Adiposity Level, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance for the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosis in Obese Children. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2018. Vol. 2018. P. 9465784. <https://doi.org/10.1155/2018/9465784>
- [26] Relationship Between Immune Parameters and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children / J. Q. Shi et al. *Indian pediatrics*. 2017. Vol. 54. Issue 10. P. 825-829. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1143-x>
- [27] Cytokines Genotype-Phenotype Correlation in Nonalcoholic Steatohepatitis / I. C. Bocsan et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017. P. 4297206. <https://doi.org/10.1155/2017/4297206>
- [28] PGC1 α protects against hepatic steatosis and insulin resistance via enhancing IL10-mediated anti-inflammatory response / X. Wan et al. *FASEB journal*. 2020. Vol. 34. Issue 8. P. 10751-10761. <https://doi.org/10.1096/fj.201902476R>
- [29] IL-10 Expression-Inducing Gut Bacteria Alleviate High-Fat Diet-Induced Obesity and Hyperlipidemia in Mice / H. I. Kim et al. *Journal of microbiology and biotechnology*. 2020. Vol. 30. Issue 4. P. 599-603. <https://doi.org/10.4014/jmb.1912.12014>
- [30] Expression of NF- κ B, IL-6, and IL-10 genes, body composition, and hepatic fibrosis in obese patients with NAFLD-Combined effects of oleoylethanolamide supplementation and calorie restriction: A triple-blind randomized controlled clinical trial / H. Tutunchi et al. *Journal of cellular physiology*. 2021. Vol. 236. Issue 1. P. 417-426. <https://doi.org/10.1002/jcp.29870>
- [31] Zhao K., Ju H., Wang H. Metabolic characteristics of obese children with fatty liver: A STROBE-compliant article. *Medicine*. 2019. Vol. 98. Issue 16. P. e14939. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014939>
- [32] Increased serum concentration of ceramides in obese children with nonalcoholic fatty liver disease / N. Wasilewska et al. *Lipids in health and disease*. 2018. Vol. 17. Issue 1. P. 216. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0855-9>
- [33] A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease / Z. Chen et al. *Lipids in health and disease*. 2017. Vol. 16. Issue 1. P. 203. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0572-9>
- [34] Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms / H. Yariyebeygi, F. R. Farrokhi, A. E. Butler, A. Sahebkar. *Journal of cellular physiology*. 2019. Vol. 234. Issue 6. P. 8152-8161. <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>
- [35] Bessone F., Razori M. V., Roma M. G. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2019. Vol. 76. Issue 1. P. 99-128. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2947-0>
- [36] Associations of Insulin Resistance and Glycemia With Liver Enzymes in Hispanic/Latino Youths: Results From the Hispanic Communities Children's Health Study/Study of Latino Youth (SOL Youth) / C. M. Parrinello et al. *Journal of clinical gastroenterology*. 2019. Vol. 53. Issue 2. P. e46-e53. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000946P>
- [37] Pathologic Impact of Insulin Resistance and Sensitivity on the Severity of Liver Histopathology in Pediatric Non-Alcoholic Steatohepatitis / B. H. Park et al. *Yonsei medical journal*. 2017. Vol. 58. Issue 4. P. 756-762. <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.4.756>
- [38] Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? / J. F. Fu et al. *World journal of gastroenterology*. 2011. Vol. 17. Issue 6. P. 735-742. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i6.735>
- [7] Scapaticci, S., D'Adamo, E., Mohn, A., Chiarelli, F., & Giannini, C. (2021). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Youth With Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Frontiers in endocrinology*, 12, 639548. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.639548>
- [8] Dongiovanni, P., Stender, S., Pietrelli, A., Mancina, R. M., Cespiati, A., Petta, S., Pelusi, S., Pingitore, P., Badiali, S., Maggioni, M., Mannisto, V., Grimaudo, S., Pipitone, R. M., Pihlajamaki, J., Craxi, A., Taube, M., Carlsson, L., Fargion, S., Romeo, S., Kozlitzina, J., ... Valenti, L. (2018). Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *Journal of internal medicine*, 283(4), 356-370. <https://doi.org/10.1111/joim.12719>
- [9] Liu, Z., Zhang, Y., Graham, S., Wang, X., Cai, D., Huang, M., Pique-Rege, R., Dong, X. C., Chen, Y. E., Willer, C., & Liu, W. (2020). Causal relationships between NAFLD, T2D and obesity have implications for disease subphenotyping. *Journal of hepatology*, 73(2), 263-276. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.006>
- [10] Morandi, A., Di Sessa, A., Zusi, C., Umamo, G. R., El Mazloum, D., Fornari, E., Miraglia Del Giudice, E., Targher, G., & Maffei, C. (2020). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Estimated Insulin Resistance in Obese Youth: A Mendelian Randomization Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(11), dgaa583. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa583>
- [11] Tricò, D., Galderisi, A., Mari, A., Polidori, D., Galuppo, B., Pierpont, B., Samuels, S., Santoro, N., & Caprio, S. (2020). Intrahepatic fat, irrespective of ethnicity, is associated with reduced endogenous insulin clearance and hepatic insulin resistance in obese youths: A cross-sectional and longitudinal study from the Yale Pediatric NAFLD cohort. *Diabetes, obesity & metabolism*, 22(9), 1628-1638. <https://doi.org/10.1111/dom.14076>
- [12] Knorr, J., Wree, A., Tacke, F., & Feldstein, A. E. (2020). The NLRP3 Inflammasome in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Seminars in liver disease*, 40(3), 298-306. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708540>
- [13] Vos, M. B., Abrams, S. H., Barlow, S. E., Caprio, S., Daniels, S. R., Kohli, R., Mouzaki, M., Sathya, P., Schwimmer, J. B., Sundaram, S. S., & Xanthakos, S. A. (2017). 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). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 64(2), 319-334. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>
- [14] Vajro, P., Lenta, S., Socha, P., Dhawan, A., McKiernan, P., Baumann, U., Durmaz, O., Lacaille, F., McLin, V., & Nobili, V. (2012). Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 54(5), 700-713. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318252a13f>
- [15] De Lédinghen, V., Vergniol, J., Foucher, J., Merrouche, W., & le Bail, B. (2012). Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver international*, 32(6), 911-918. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x>
- [16] Desai, N. K., Harney, S., Raza, R., Al-Ibraheemi, A., Shillingford, N., Mitchell, P. D., & Jonas, M. M. (2016). Comparison of Controlled Attenuation Parameter and Liver Biopsy to Assess Hepatic Steatosis in Pediatric Patients. *The Journal of pediatrics*, 173, 160-164.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.021>
- [17] Li, D. K., Khan, M. R., Wang, Z., Chongsrisawat, V., Swangsak, P., Teufel-Schäfer, U., Engelmann, G., Goldschmidt, I., Baumann, U., Tokuhara, D., Cho, Y., Rowland, M., Mjelle, A. B., Ramm, G. A., Lewindon, P. J., Witters, P., Cassiman, D., Ciuca, I. M., Prokop, L. D., Haffar, S., ... Bazerbachi, F. (2020). Normal liver stiffness and influencing factors in healthy children: An individual participant data meta-analysis. *Liver international*, 40(11), 2602-2611. <https://doi.org/10.1111/liv.14658>
- [18] Alkhouri, N., Sedki, E., Alisi, A., Lopez, R., Pinzani, M., Feldstein, A. E., & Nobili, V. (2013). Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver international*, 33(1), 79-85. <https://doi.org/10.1111/liv.12024>
- [19] World Health Organization. (n.d.). *BMI-for-age (5-19 years)*. WHO http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/
- [20] Fernández, J. R., Redden, D. T., Pietrobello, A., & Allison, D. B. (2004). Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *The Journal of pediatrics*, 145(4), 439-444. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.044>
- [21] Gungor, N., Saad, R., Janosky, J., & Arslanian, S. (2004). Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children

- and adolescents. *The Journal of pediatrics*, 144(1), 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.045>
- [22] Shashaj, B., Luciano, R., Contoli, B., Morino, G. S., Spreghini, M. R., Rustico, C., Sforza, R. W., Dallapiccola, B., & Manco, M. (2016). Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta diabetologica*, 53(2), 251-260. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0782-4>
- [23] Abaturov, O., & Nikulina, A. (2020). Fenotypy ozhyrinnia u ditei, klinichni proiavy y henetychni asotsiatsii [Phenotypes of obesity in children, clinical manifestations and genetic associations]. *Zdorovia dytyny*, 15(4), 49-62. [in Ukrainian]. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.15.4.2020.208476>
- [24] El Amrousy, D., & El-Afify, D. (2020). Osteocalcin and osteoprotegerin levels and their relationship with adipokines and proinflammatory cytokines in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Cytokine*, 135, 155215. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155215>
- [25] Prokopowicz, Z., Malecka-Tendera, E., & Matusik, P. (2018). Predictive Value of Adiposity Level, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance for the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosis in Obese Children. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2018, 9465784. <https://doi.org/10.1155/2018/9465784>
- [26] Shi, J. Q., Shen, W. X., Wang, X. Z., Huang, K., & Zou, C. C. (2017). Relationship Between Immune Parameters and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children. *Indian pediatrics*, 54(10), 825-829. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1143-x>
- [27] Bocsan, I. C., Milaciu, M. V., Pop, R. M., Vesa, S. C., Ciurmeanu, L., Matei, D. M., & Buzoianu, A. D. (2017). Cytokines Genotype-Phenotype Correlation in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 4297206. <https://doi.org/10.1155/2017/4297206>
- [28] Wan, X., Zhu, X., Wang, H., Feng, Y., Zhou, W., Liu, P., Shen, W., Zhang, L., Liu, L., Li, T., Diao, D., Yang, F., Zhao, Q., Chen, L., Ren, J., Yan, S., Li, J., Yu, C., & Ju, Z. (2020). PGC1 α protects against hepatic steatosis and insulin resistance via enhancing IL10-mediated anti-inflammatory response. *FASEB journal*, 34(8), 10751-10761. <https://doi.org/10.1096/fj.201902476R>
- [29] Kim, H. I., Yun, S. W., Han, M. J., Jang, S. E., & Kim, D. H. (2020). IL-10 Expression-Inducing Gut Bacteria Alleviate High-Fat Diet-Induced Obesity and Hyperlipidemia in Mice. *Journal of microbiology and biotechnology*, 30(4), 599-603. <https://doi.org/10.4014/jmb.1912.12014>
- [30] Tutunchi, H., Ostadrahimi, A., Saghafi-Asl, M., Roshanravan, N., Shakeri-Bavil, A., Asghari-Jafarabadi, M., Farrin, N., & Mobasser, M. (2021). Expression of NF- κ B, IL-6, and IL-10 genes, body composition, and hepatic fibrosis in obese patients with NAFLD-Combined effects of oleoylethanolamide supplementation and calorie restriction: A triple-blind randomized controlled clinical trial. *Journal of cellular physiology*, 236(1), 417-426. <https://doi.org/10.1002/jcp.29870>
- [31] Zhao, K., Ju, H., & Wang, H. (2019). Metabolic characteristics of obese children with fatty liver: A STROBE-compliant article. *Medicine*, 98(16), e14939. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014939>
- [32] Wasilewska, N., Bobrus-Chociej, A., Harasim-Symbor, E., Tarasów, E., Wojtkowska, M., Chabowski, A., & Lebensztejn, D. M. (2018). Increased serum concentration of ceramides in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids in health and disease*, 17(1), 216. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0855-9>
- [33] Chen, Z., Yu, R., Xiong, Y., Du, F., & Zhu, S. (2017). A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids in health and disease*, 16(1), 203. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0572-9>
- [34] Yarbeygi, H., Farrokhi, F. R., Butler, A. E., & Sahebkar, A. (2019). Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8152-8161. <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>
- [35] Bessone, F., Razori, M. V., & Roma, M. G. (2019). Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 76(1), 99-128. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2947-0>
- [36] Parrinello, C. M., Rudolph, B. J., Lazo, M., Gallo, L. C., Thyagarajan, B., Cotler, S. J., Qi, Q., Seeherunvong, T., Vidot, D. C., Strickler, H. D., Kaplan, R. C., & Isasi, C. R. (2019). Associations of Insulin Resistance and Glycemia With Liver Enzymes in Hispanic/Latino Youths: Results From the Hispanic Community Children's Health Study/Study of Latino Youth (SOL Youth). *Journal of clinical gastroenterology*, 53(2), e46-e53. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000946>
- [37] Park, B. H., Yoon, J. M., Kim, J. H., Moon, J. H., Lee, Y. H., Jang, S. M., & Kim, Y. J. (2017). Pathologic Impact of Insulin Resistance and Sensitivity on the Severity of Liver Histopathology in Pediatric Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Yonsei medical journal*, 58(4), 756-762. <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.4.756>
- [38] Fu, J. F., Shi, H. B., Liu, L. R., Jiang, P., Liang, L., Wang, C. L., & Liu, X. Y. (2011). Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? *World journal of gastroenterology*, 17(6), 735-742. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i6.735>