

© 2025 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Як цитувати статтю: Beketova H, Malinovska D, Moshchych O, Klymova Yu, Beketova N, Moshchych O. Obesity and its consequences for health of children, adolescents and adults: what is known today? *East Ukr Med J.* 2025;13(4):974-992. [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(4\);974-992](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(4);974-992)

ABSTRACT

Halyna Beketova

<https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

Department of Pediatrics, Child
Neurology and Medical Rehabilitation,
Shupyk National University of
Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Daria Malinovska

MN “Dobrobut”, Kyiv, Ukraine

Ostap Moshchych

Department of Pediatrics, Child
Neurology and Medical Rehabilitation,
Shupyk National University of
Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Yiulia Klymova

Department of Pediatrics, Child
Neurology and Medical Rehabilitation,
Shupyk National University of
Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Nataliia Beketova

<https://orcid.org/0000-0002-5698-3430>

Department of Psychology, Mykhaylo
Dragomanov Ukrainian State
University, Kyiv, Ukraine

Oleksandr Moshchych

<https://orcid.org/0000-0003-3505-6250>

OBESITY AND ITS CONSEQUENCES FOR HEALTH OF CHILDREN, ADOLESCENTS AND ADULTS: WHAT IS KNOWN TODAY?

Obesity is a common disease with a biological and genetic basis and pronounced psychosocial components. It is diagnosed not only in adults, but also in children and adolescents with the subsequent formation of severe comorbid socially significant pathology and complications, impaired quality of life and reduced life expectancy. Obesity is recognized as a non-communicable epidemic of the 21st century, a global medical and psychosocial problem, and a heavy economic burden on the healthcare system of countries with any level of material prosperity, which requires further study and effective solutions.

The purpose of the study is to conduct a narrative review of the scientific literature to clarify the problematic aspects of obesity in children and adolescents in modern conditions.

Methods. The literature review was based on published scientific studies using the information search systems PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, and ResearchGate. We considered studies published mainly in the last 5 years. 124 scientific publications were selected for this article.

Results. The review highlights issues related to modern approaches of verifying overweight and obesity in childhood, types of adipose tissue, and their biological functions in the body. It was found that in the recent decades, risk factors for obesity in children of different age groups have been actively studied, however, the scientific literature lacks data on determining their statistically significant combinations necessary for creating appropriate mathematical prediction models. The paper provides current data on the pathophysiological mechanisms of obesity formation in children and adolescents (the role of genetic factors; microbiome disorders using the latest genetic sequencing methods and all components of the microbiome-immune-metabolic axis;

Department of Otorhinolaryngology,
Pediatric Otorhinolaryngology and Deaf
Studies, Shupyk National University of
Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

stress and psycho-emotional changes; unhealthy lifestyle; exposure to glutamate-containing foods, vitamin D insufficiency/deficiency). The results of clinical and experimental studies on the influence of obesity on the formation of such socially significant diseases as atherogenic dyslipidemia, arterial hypertension, hyperglycemia and non-insulin-dependent diabetes mellitus, metabolic syndrome, bronchial asthma, gallstone disease and metabolically associated steatotic liver disease, musculoskeletal problems, polycystic ovary syndrome and obstructive sleep apnea. The impact of glutamate-induced (alimentary) obesity on the development of gastroesophageal reflux disease, erosive reflux esophagitis, and Barrett's esophagus in adolescents is reviewed.

Conclusion. Insufficiently analysed aspects of the growing obesity crisis require further studying of the problem in children and adolescents in order to create a modern algorithm for predicting risks of the disease development and effectively manage such patients by specialists of a multidisciplinary team as well as to prevent the disease progression and the formation of life-threatening complications and early death.

Keywords: health, obesity, children, adolescents, healthy lifestyle, vitamin D, nutrition, gastroesophageal reflux disease, microbiome, stress, psychoemotional disorders.

Corresponding author: Halyna V. Beketova, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. e-mail: docbeketova59@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Галина Бекетова

<https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

Кафедра педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації,
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Дарія Маліновська

ММ "Добробут", Київ, Україна

Остап Мошнич

Кафедра педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації,

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Юлія Климова

Кафедра педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації,

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Наталія Бекетова

<https://orcid.org/0000-0002-5698-3430>

Кафедра психології, Український

ОЖИРІННЯ ТА ЙОГО НАСЛІДКИ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, ПІДЛІТКІВ І ДОРОСЛИХ: ЩО НА СЬОГОДНІ ВІДОМО?

Ожиріння є поширеним захворюванням з біологічною та генетичною основою і вираженими психосоціальними компонентами. Його діагностують не тільки у дорослих, а й у дітей та підлітків з подальшим формуванням тяжкої коморбідної соціально значущої патології й ускладнень, порушенням якості життя і скороченням його тривалості. Ожиріння визнане неінфекційною епідемією ХХІ століття, глобальною медико-психосоціальною проблемою та тяжким економічним тягарем для системи охорони здоров'я країн з будь-яким рівнем матеріального достатку, що потребує її подальшого вивчення та ефективного вирішення.

Мета дослідження. Здійснити нарративний огляд наукової літератури для з'ясування проблемних аспектів ожиріння у дітей та підлітків в сучасних умовах.

Методи: огляд літератури базувався на аналізі результатів опублікованих наукових досліджень з використанням інформаційно-пошукових систем PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar та ResearchGate. Ми розглядали дослідження, опубліковані в основному за останні 5 років. Для даної статті було відібрано 124 наукові публікації.

Результати. В огляді розглянуті питання щодо сучасних підходів до верифікації надмірної маси тіла й ожиріння в дитячому віці, видів жирової тканини та їх біологічних функцій в організмі. Авторами з'ясовано, що в останні десятиріччя активно вивчаються фактори ризику формування ожиріння у дітей різних вікових груп, однак, в науковій літературі відсутні дані щодо визначення статистично значущих їх комбінацій, необхідних для створення відповідних математичних моделей прогнозу. В роботі надані

державний університет імені
Михайла Драгоманова, Київ, Україна

Олександр Мощик

<https://orcid.org/0000-0003-3505-6250>

Кафедра оториноларингології,
дитячої оториноларингології та
сурдології, Національний університет
охорони здоров'я України імені
П. Л. Шупика, Київ, Україна

сучасні дані стосовно патофізіологічних механізмів формування ожиріння у дітей та підлітків (ролі генетичних факторів; порушень мікробіому з використанням найновіших методів генетичного секвенування та всіх компонентів мікробіом-імуно-метаболическої осі; стресу і психо-емоційних змін; нездорового способу життя; впливу глутамат-вмісних продуктів харчування, недостатності/дефіциту вітаміну D). Розглянутий вплив глутамат-індукованого (аліментарного) ожиріння на розвиток гастроєзофагальної рефлюксної хвороби, ерозивного рефлюкс-езофагіту та стравоходу Барретта у підлітків. Надані результати клініко-експериментальних досліджень щодо впливу ожиріння на формування таких соціально значущих захворювань, як атерогенна дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія й інсуліннезалежний цукровий діабет, метаболічний синдром, бронхіальна астма, жовчокам'яна хвороба та метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки, проблеми опорно-рухової системи, синдром полікістозних яєчників і обструктивного апное сну.

Висновки. Недостатньо з'ясовані аспекти зростаючої кризи щодо ожиріння потребують подальшого вивчення проблеми у дітей та підлітків для створення сучасного алгоритму прогнозування ризику розвитку захворювання та ефективного ведення таких пацієнтів спеціалістами мультидисциплінарної команди для попередження прогресування хвороби і профілактики формування життєво небезпечних ускладнень та ранньої смерті.

Ключові слова: ожиріння, діти, підлітки, здоровий спосіб життя, вітамін D, харчування, гастроєзофагальна рефлюксна хвороба, мікробіом, стрес, психоемоційні порушення.

Автор, відповідальний за листування: Галина Бекетова, кафедра педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна
e-mail: docbeketova59@gmail.com

“Один з восьми жителів Землі страждає на ожиріння” (ВООЗ, 2024)

“Згідно прогнозу до 2050 року понад 50% дорослих будуть мати надмірну масу тіла та ожиріння...”
(BBC News, 4th March 2025)

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
БА – бронхіальна астма
ВНС – вегетативна нервова система
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГГНВ – гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь
ГЕРХ – гастроєзофагальна рефлюксна хвороба
ЕПР – ендоплазматичний ретикулум
ЖКХ – жовчно-кам'яна хвороба
ЖК – жирні кислоти
ЖТ – жирова тканина
ІАП-1 – інгібітор-активатор плазміногену-1
ІВЧГ – ідіопатична внутрішньочерепна
гіпертензія
ІМТ – індекс маси тіла
ІПФР-1 – інсуліноподібний фактор росту-1

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
МАСХП – метаболічно асоційована стеатотична
хвороба печінки
МІМВ – мікробіом-імуно-метаболическа вісь
МТ – маса тіла
НМТ – надмірна маса тіла
ОАС – обструктивне апное сну
ПЗ – підшлункова залоза
ПТГ – паратиреоїдний гормон
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова
система
РЗП-4 – ретинол-зв'язувальний протеїн-4
СДУГ – синдром дефіциту уваги та
гіперактивності
СО – слизова оболонка

СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
 ТГ – тригліцериди
 ТТ – травний тракт
 ТФР-β – трансформуючий фактор росту-β
 ЦД – цукровий діабет
 ЦНС – центральна нервова система
 ФНП-α – фактор некрозу пухлин-α
 ФР – фактори ризику
 Adrb1 – beta-1 adrenergic receptor (бета-1 адренергічний рецептор)
 АНА – American Heart Association (Американська кардіологічна асоціація)
 CDC – Centers for Disease Control and Prevention (Центри контролю та профілактики захворювань США)
 ECOG – European Childhood Obesity Group (Європейська група з питань дитячого ожиріння)
 IL – interleukin (інтерлейкін)

IOTF – International Obesity Task Force (Міжнародної цільової групи по боротьбі з ожирінням)
 KLF-15 – Kruppel-like factor 15 (Круппель-подібний фактор-15)
 MC4R – melanocortin 4 receptor (рецептор металокортину 4)
 PCSK1 – Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1 (протеїнконтвертаза субтилізіну/кексину I типу)
 POMC – Pro-opiomelanocortin (проометокортин)
 TNF-α – tumor necrosis factor-α (фактор некрозу пухлин-α)
 ТРВМІ – tri-ponderal body mass index (трипондерний індекс маси тіла)
 UCP-1, 2 – uncoupling protein-1, 2 (роз'єднувальний білок-1, 2)

ВСТУП

Згідно оцінок експертів Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), ожиріння в сучасному світі визнане неінфекційною епідемією XXI століття та глобальною медико-психосоціальною проблемою не тільки у дорослих, а й у дітей всіх вікових груп. Так, станом на 2022 рік до 37 мільйонів дітей 5 років та понад 390 мільйонів дітей і підлітків від 5 до 19 років мали надмірну масу тіла (НМТ), а 160 мільйонів – ожиріння [1]. І якщо раніше НМТ й ожиріння вважалися проблемою високорозвинених держав, то на сьогодні вона стосується країн з будь-яким матеріальним рівнем доходу. Про це свідчать негативні тенденції останніх років щодо зростання на 23% поширеності НМТ й ожиріння у дітей до 5 років життя в країнах Африки та на 50% – в азійському регіоні. У віковій групі 5-19 років поширеність НМТ й ожиріння різко зросла з 8% у 1990 році до 20% у 2022 році за відсутності достовірної гендерної різниці (серед дівчат 19% і 21% у хлопців) [1].

Результати оцінки поширеності ожиріння, надмірної та недостатньої маси тіла (МТ) у дітей і підлітків в Україні, що були опубліковані на сайті Global Obesity Observatory свідчать, що в 2022 році 11,5% хлопчиків і 8,5% дівчат у віці 6–18 років мали НМТ, а 2,3% і 1,8% відповідно – страждали на ожиріння згідно критеріїв Міжнародної цільової групи по боротьбі з ожирінням (International Obesity Task Force (IOTF) [2]. Аналогічні результати оприлюднили експерти Бюро ВООЗ в Україні – в 2022 році 2,5% дівчат і 6,5% хлопців віком від 5 до 19 років мали ожиріння [3]. При цьому у світі, найбільше дітей і підлітків з НМТ та ожирінням проживають на Багамах, Тонга, Палау, Тувалу, Американській Самоа, Чилі, Токелау, Науру, Островах Кука, Ніуе [4].

Такі негативні тенденції стали підставою для стимулювання та підтримки багатосекторальних дій на рівні країн по всьому світу. Саме тому на 75-й Всесвітній асамблеї охорони здоров'я у 2022 році держави-члени прийняли нові рекомендації щодо профілактики та лікування ожиріння і схвалили План ВООЗ щодо прискорення заходів у боротьбі з ожирінням до 2030 року. Спираючись на політику, яка науково обґрунтована, апробована та перевірена, План пропонує низку поступових змін у реалізації зусиль щодо подолання на планеті зростаючої кризи стосовно ожиріння, його профілактики та управління спільними зусиллями урядів, громадськості та приватного сектору. Зараз План реалізується більш, як у 30 країнах світу, що відіграють провідну роль у протидії неінфекційній епідемії ожиріння [5].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ. Здійснити нарративний огляд наукових літературних джерел для з'ясування проблемних аспектів ожиріння у дітей та підлітків в сучасних умовах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ: огляд літератури базувався на аналізі результатів опублікованих у відкритому доступі наукових досліджень з використанням інформаційно-пошукових систем PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar та ResearchGate. Ми розглядали наукові дослідження, опубліковані переважно за останні 5 років. Для даної статті було відібрано 124 наукові публікації.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сучасні підходи до верифікації НМТ й ожиріння

Зараз ожиріння розглядають як медичний стан / хворобу, коли надлишок жирової тканини (ЖТ) в організмі накопичується до такої міри, що потенційно може мати негативний вплив на здоров'я [6, 7, 8],

а згідно визначення ВООЗ, ожиріння – це ненормальне або надмірне накопичення жиру, що становить ризик для здоров'я і вважається складним генетичним захворюванням, спричиненим взаємодією генетичної схильності, епігенетики, метагеноміки та несприятливих факторів навколишнього середовища [9].

Для верифікації діагнозу “Ожиріння” та визначення НМТ у дітей і підлітків в сучасних умовах використовують міжнародні стандарти індексу маси тіла (ІМТ), а саме граничні показники IOTF, стандарти ВООЗ і Центрів контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), які також схвалені і Європейською групою з питань дитячого ожиріння (European Childhood Obesity Group (ECOG) [10]. Згідно зі Стандартом класифікації значень ІМТ, НМТ верифікується при $ІМТ \geq 85$ -го перцентилля, а ожиріння – $ІМТ \geq 95$ -го перцентилля для того ж віку та статі [11]; IOTF визначила патологічне ожиріння у підлітків віком до 18 років при $ІМТ = 35 \text{ кг/м}^2$ і вищому [12], а Американська кардіологічна асоціація (American Heart Association) характеризує ожиріння важкого ступеня, як $ІМТ = 120\%$ або більше від 95-го перцентилля для даного віку та статі [13]. Оскільки у дітей і підлітків віком до 18 років значення ІМТ змінюються з віком, доцільно використовувати ІМТ z-score (стандартне відхилення ІМТ), що дозволяє: *враховувати вік та стать* (порівнює ІМТ дитини з показниками її однолітків, враховуючи зміни у зрості та МТ, які відбуваються з віком); *оцінювати ризику* (визначити, чи є ІМТ дитини низьким, нормальним, надмірним або вказує на ожиріння, з урахуванням віку та статі); *відстежувати динаміку* змін у МТ дитини з часом і виявляти тенденції до надмірної або недостатньої МТ.

Розрахунок Z-score для ІМТ потребує використання спеціальних статистичних таблиць або програмного забезпечення і проводиться лікарем або іншим медичним фахівцем з наступною інтерпретацією показника: Z-score менше -2 (нижня межа норми, недостатня МТ); від -2 до $+1$ (нормальний діапазон); від $+1$ до $+2$ (НМТ); більше $+2$ (ожиріння) [10]. Однак, загалом такі підходи мають два суттєвих недоліки: по-перше, вони залежать від даних, які використовуються для оцінки рівня регресії, тому їх неможливо надійно застосувати до інших даних, оскільки вони не підлягають узагальненню і, подруге, будучи заснованими на регресії, вони не є оборотними. Проте показники поширеності НМТ та ожиріння на основі стандартів IOTF і ВООЗ повинні бути взаємозамінними і перетворення повинно здійснюватись з одного значення в інше, а потім і у вихідне, тобто потрібен надійний алгоритм для пере-

творення показників поширеності ожиріння, які є як узагальненими, так і оборотними [10]. В цьому плані в останні роки розглядається відносно новий показник – tri-ponderal body mass index (ТРВМІ) (трипондерний ІМТ) для оцінки ожиріння та ризику серцево-судинних захворювань. Але поки що відсутні достовірні дані, які б підтверджували, що трипондерний ІМТ є ефективнішим за його рутинний показник [14, 1]. При цьому, для правильного визначення абдомінального ожиріння, що має найбільший зв'язок з рівнем захворюваності та смертності, більш корисним, точним та скринінговим інструментом може бути показник обводу талії у дітей та підлітків, що свідчить про недостатню, нормальну чи надмірну кількість ЖТ в організмі [16].

Види жирової тканини

Патогенетичною сутністю ожиріння є тривалий позитивний енергетичний баланс між споживаними і витраченими калоріями, що призводить до збільшення маси ЖТ, яка в організмі людини поділяється на білу, буру та перехідну (бежеву), клітини якої імплементавані в білий жир. Біла ЖТ може трансформуватись в бежеву і навпаки, таким чином реалізуючи фізіологічну реакцію організму на вплив дієти, стресу, фізичного навантаження і, особливо, холоду. Бежеві жирові клітини містять роз'єднуючий протеїн-1 (uncoupling protein-1 (UCP1), який дозволяє їм використовувати (“спалювати”) білий жир для виробництва тепла і підтримки температури тіла в умовах холоду, що, в свою чергу, призводить до зменшення накопичення жиру в організмі і зниження МТ. Експериментально розшифрований механізм трансформації білих жирових клітин у бежні через обмеження/блокаду синтезу протеїну KLF-15 (Kruppel-like factor 15) – транскрипційного фактору, що контролює вміст та експресію рецепторів Adrb1 (beta-1 adrenergic receptors), які беруть участь у регуляції енергетичного балансу. [20].

Отже, біла ЖТ (як вісцеральна, так і підшкірна) [21] має теплоізоляційні властивості, є основним місцем зберігання енергії, містить велику кількість адипоцитів та відіграє ключову роль в енергетичному статусі і метаболізмі, утримуючи надлишок енергії [22]. Бура ЖТ, на відміну від білої, має високий вміст мітохондрій і нервових волокон з кращою васкуляризацією, що зумовлено її більшою потребою в кисні, оскільки вона відповідає за витрату енергії і термогенез. А бежева – оскільки її клітини є перехідними, здатна, за потреби, як накопичувати енергію (як білі жирові клітини), так і витрачати її за необхідності (як бура ЖТ) [23].

Функції жирової тканини

На сьогодні ЖТ вважаються високо динамічною ендокринною структурою, якій притаманна низка

ендо-, пара- й автокринних функцій [24]. Це, зокрема, синтез естрогенів, ретинол-зв'язувального протеїну-4 (РЗП-4), хемокінів (MCP-1, RANTES) [25], адипокінів (адипонектин, вісфатин, апелін, васпін, оментин, хемерин, білок, що стимулює ацилювання), що відіграють важливу *метаболичну роль* [26], впливають на *регенерацію тканин* (ангіотензин, ренін, інгібітор-активатор плазміногену-1 (ІАП)-1, фактор росту судинного ендотелію, трансформуючий фактор росту (ТФР)- β , інсуліноподібного фактору росту I (ІПФР-1), фактор росту гепатоцитів, епідермальний фактор росту людини тощо) [27], а також контролюють *запальний процес*. Доведено, що при ожирінні збільшується співвідношення вісцерального компоненту ЖТ до підшкірного та відбуваються такі зміни в її гомеостатичних механізмах, що обумовлюють формування прозапального фенотипу імунних клітин [28] з надмірним синтезом адипоцитами резистину, гепсидину, адипсину, простагландинів, фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкінів (ІЛ) 1, 6, 10, антагоніста рецептора ІЛ-1, CCL2 і 5, CXCL8 та 10, інгібітора міграції макрофагів і сироваткового амілоїдного протеїну А) [29], що критично підвищують ризик формування соціально значущої кардіометаболичної патології та низки захворювань травного тракту (ТТ) [30] – поліпів та раку товстої кишки/жовчного міхура/підшлункової залози (ПЗ), холангіокарциноми, метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП), жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), гепатиту, гастроєзофагальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), рефлюкс-езофагіту, стравоходу Барретта та аденокарциноми, порушень в опорно-руховій системі [31].

При цьому, білі адипоцити у відповідь на певний енергетичний стан, для підтримки енергетичного балансу, виділяють такі адипокіни, як лептин і ліпокалін, що регулюють роботу центральної нервової системи (ЦНС) і метаболічну активність периферичних органів [32], а секреторні ефекти бурої ЖТ, опосередковані іризином, фактором росту фібробластів-21, ІЛ-6 і нейрегуліном-4, впливають на інші органи людини [33].

Збільшення при ожирінні кількості ЖТ за рахунок гіпертрофії адипоцитів призводить до гіпоксії, стресу та некрозу їх клітинного ендоплазматичного ретикулуму (ЕПР) і, з одного боку, активує, а з іншого – рекрутує тканиноспецифічні макрофаги, кількість яких збільшується з 5–10% до 40–50%. Макрофаги, виділяючи низку прозапальних цитокінів (TNF- α , ІЛ-6 та ІЛ-1 β) та хемокінів (CCL1, CXCL1 і CXCL2), додатково активують імунну систему, а також локально послаблюють дію інсуліну та сприяють *резистентності* до нього, що зрештою призводить до зниження утилізації цукру та нездатності

пригнічувати як ліполіз, так і синтез глюкози в печінці. У свою чергу, резистентність до інсуліну, гіперглікемія, підвищений рівень вільних жирних кислот (ЖК) і цитокінів сприяють додатковому стресу клітинного ЕПР і мітохондрій та формують т.з. “хибне коло”, призводячи розвитку цукрового діабету (ЦД) та іншої метаболічної патології [34].

Фактори ризику та патофізіологічні механізми розвитку ожиріння

Генетична схильність до розвитку ожиріння. Зараз у світі активно продовжуються дослідження щодо з'ясування патофізіологічних механізмів розвитку ожиріння, серед яких важливе значення мають генетичні чинники – моногенні та полігенні. Доведено, що моногенне ожиріння становить лише 5% від всіх випадків захворювання, в той час як полігенне (звичайне) – є складною з точки зору спадковості патологією, у патогенезі якої відіграє значну роль низка одонуклеотидних поліморфізмів, генно-генна або генно-середовищна взаємодія. Моногенне ожиріння зазвичай проявляється в ранньому дитинстві та зумовлене дисфункцією одного гену, який пов'язаний з лептин-мелано-кортиновою віссю, що призводить до дефектів у регуляції почуття голоду і насичення в гіпоталамусі. На відміну від звичайного (полігенного) ожиріння, його моногенний варіант є рідкісним і характеризується важким перебігом із раннім початком у віці до 10 років [17] та включають дефіцит POMC (Pro-opiomelanocortin), PCSK1 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1), MC4R (melanocortin 4 receptor), експресії рецептора лептину тощо [18]. Найпоширенішою полігенною причиною ожиріння у дітей є синдром Прадера-Віллі, рідше – синдроми Барде-Бідля, ламкої Х-хромосоми, Альстрома, Коена, Беквіта-Відемана, спадкова остеодистрофія Олбрайта та інші [19].

Вплив недостатності/дефіциту вітаміну D на формування ожиріння.

В останні роки рівень поширеності ожиріння, так само, як і дефіциту вітаміну D, досягли рівня епідемії у всьому світі, ставши критичними проблемами охорони здоров'я з далекосяжними негативними наслідками [35].

Відомо, що взаємодія між вітаміном D та ЖТ є складною та багатогранною. Жиророзчинний вітамін D надходить до організму з їжею та утворюється під дією сонячних променів і щоб стати гормонально активною формою, 1,25(OH)₂D проходить послідовні етапи гідроксилювання в печінці та в нирках. Активна форма вітаміну D регулює безліч клітинних функцій через свій ядерний рецептор, що експресується в усіх тканинах, включаючи і жирову [36]. Дослідження *in vitro* свідчать, що іонізований кальцій та 1,25(OH)₂D впливають на експресію адипокі-

нів у вісцеральній ЖТ, регулюють секрецію лептину та адипонектину, що відіграє ключову роль в фізіологічному розподілі жиру в організмі [37]. Такий же ефект реалізує і здатність вітаміну D модифікувати β-окислення й експресію роз'єднувального білка адипоцитів 2 (uncoupling protein-2 (UCP-2)) [38, 39].

В нормі активність печінкової 25-гідроксилази, на відміну від ниркової 1α-гідроксилази, не регулюється паратиреоїдним гормоном (ПТГ). При ожирінні, незалежно від статусу вітаміну D, рівні ПТГ є вищими, ніж при нормальній МТ, що збільшує надходження кальцію в адипоцити, призводить до посилення ліпогенезу і зменшення ліполізу, сприяючи накопиченню жиру. Однак, ці аспекти поки що залишаються недостатньо з'ясованими при ожирінні у дітей і, особливо, у підлітків та потребують подальшого вивчення [40].

В метааналізі [41] був продемонстрований очевидний зв'язок між ожирінням та дефіцитом вітаміну D у дітей та підлітків, однак на сьогодні цей причинно-наслідковий зв'язок та механізми його реалізації залишаються невизначеними [41, 16, 42]. Відомо, що при ожирінні аномальні метаболічні процеси призводять до накопичення неактивних форм вітаміну D, його більшого об'єму розподілу, поглинання, розведення та щільного зв'язування в ЖТ, зниженого засвоєння і, як наслідок, недоступності для реалізації біологічних функцій [43]. При цьому в науковій літературі відсутні порівняльні дані щодо добового раціону харчування підлітків з ожирінням та нормальною МТ і частоти виявлення у них дефіциту вітаміну D. З іншого боку, діти і підлітки з ожирінням, зазвичай, ведуть малорухомий спосіб життя і відповідно менше зазнають впливу сонячних променів, що також сприяє розвитку гіповітамінозу D [37, 39, 44]. Зазначене погіршує метаболічний профіль пацієнтів, знижує їх чутливість до інсуліну, порушує засвоєння глюкози [45] та сприяє розвитку абдоминального ожиріння [16], з яким пов'язаний вищий рівень захворюваності і смертності, а також зменшує на 45% біодоступність 1,25(OH)D у порівнянні з однолітками з нормальною МТ [46]. Саме тому, при ожирінні рекомендовано збільшити добову дозу вітаміну D вдвічі, а іноді навіть утричі, особливо в осінньо-зимовий період, або цілорічно, якщо влітку є недостатнє сонячне опромінення [47, 48] на фоні оптимального харчування, збалансованого як за макро-, та і мікронутрієнтами. І хоча терапевтична ефективність добавок вітаміну D ще потребує додаткового підтвердження, їх профілактична дія вже обґрунтована проспективними дослідженнями, оскільки дефіцит 25(OH)D достовірно сприяє збільшенню МТ у всіх вікових категорій населення [42, 45].

Вплив порушень мікробіому на формування ожиріння у дітей та підлітків.

Результати сучасних досліджень щодо патогенезу ожиріння також підтвердили суттєву роль порушень в мікробіомі ТТ [49, 50]. Доведено, що компоненти мікробіому ТТ тісно взаємодіють з імунними клітинами і метаболічними структурами організму, включаючи ЖТ і формують т.з. мікробіом-імунно-метаболічну вісь (МІМВ) [51], роль якої у формуванні ожиріння в дитячому віці вивчена ще недостатньо [52, 53]. Аномальні зміни у мікробіомі ТТ призводять до стимуляції синтезу прозапальних цитокинів та активації запальних процесів [49], трансформації білої ЖТ в буру [54, 55] з розладами її імунних та метаболічних функцій і порушенням засвоєння поживних речовин, збільшенням проникності кишечника, що на тлі набутих в сім'ї нездорових стереотипів харчування [56] і недотримання здорового способу життя, сприяють розвитку ожиріння у дітей [55, 54]. Ось чому, на сьогодні не викликає сумніву важливість гармонійного формування мікробіому в дитинстві, як одного із вирішальних факторів, що визначає ризик розвитку ожиріння в подальшому житті [57, 58]. Згідно даних сучасних досліджень, немовлята народжуються нестерильними й активне становлення їх мікробіому продовжується протягом перших років життя. Тому дуже важливо щоб дитина народилася фізіологічним шляхом на 39-40 тижні гестації [55, 59, 60], від здорових батьків [61, 62], а також отримувала грудне вигодовування [63-65] за відсутності агресивних медикаментозних впливів протягом раннього періоду життя.

Багатьма дослідженнями доведено, що при природньому шляху народження немовля контамінується лактобактеріями пологових шляхів матері, тому, безумовно, надзвичайно важливим є стан соматичного здоров'я матері і такі фактори, як ожиріння [66], ЦД, недоїдання, вживання ліків та спосіб життя (до, під час та після вагітності), можуть несприятливо впливати на МІМВ [67] і суттєво підвищувати ризик розвитку метаболічних захворювань, включаючи ожиріння, у дитини в майбутньому. Результати сучасних досліджень підтвердили, що:

(а) матері з ожирінням/ЦД ще до вагітності мають підвищену експресію мутантних генів у репродуктивних клітинах, що імпринтуються та передаються їх нащадкам;

(б) у таких жінок під час вагітності може індукуватися імпринтинг генів у клітинах ембріона;

(в) шкідливі метаболіти на фоні метаболічної патології у вагітної можуть проникати через плацентарні бар'єри і впливати на ризик розвитку ожиріння та ЦД у дитини;

(г) матері, у яких розвивається ожиріння після пологів, також можуть передати шкідливі метаболіти, жири, білки та бактерії через грудне молоко своїм дітям, негативно впливаючи на їх МІМВ.

Отже, передпологовий, інтра- і післяпологовий стан здоров'я матерів може суттєво впливати на ризик розвитку ожиріння у їх дітей [68].

Важливим протекторним аспектом щодо ожиріння є вигодовування немовляти грудним молоком, яке є універсальним фізіологічним продуктом. Воно містить не тільки велику кількість материнських пробіотичних мікроорганізмів, з якими імунна система дитини контактувала ще внутрішньоутробно, а й унікальні пребіотичні речовини, зокрема олігосахариди, що сприяють розвитку індигенних бактерій у ТТ немовляти і метаболічно активної амінокислоти таурину, що попереджує формування НМТ й ожиріння [69]. Окрім цього, відсутність агресивних медикаментозних впливів (антибіотиків, глюкокортикоїдів та нестероїдних протизапальних засобів) в ранньому віці також значно знижує ризик дитячого ожиріння за рахунок збереження здорового мікріоіому та фізіологічного рівня метаболізму [70]. Вказані особливості перебігу раннього періоду життя дитини є важливими детермінантами формування нормального мікріоіому, імунних і метаболічних функцій та знижують вірогідність розвитку ожиріння й інших метаболічних захворювань протягом всього життя.

Вплив навколишнього середовища на формування ожиріння.

На сьогодні визнається значна роль впливу навколишнього середовища на формування ожиріння, що навіть окреслюється спеціальним терміном "Obesogenic environment" [71]. Це стосується передусім нездорового способу життя (гіподинамія, зменшення часу сну, шкідливі звички, неправильний стиль харчування, великий розмір порцій їжі) та маркетингу і реклами "фаст-фуду". Продукти "фаст-фуду" зазвичай збагачені глутаматом натрію (речовина умами), що є одним із найбільш відомих та популярних у світі посилювачів смаку й аромату і заміником солі. Глутамат натрію забезпечує специфічний смак м'ясу, білковим речовинам і є харчовою добавкою групи E600-E699, що широко використовується у виробництві ковбасних виробів, оскільки добре маскує смак сої, надаючи їй смаку м'яса. На сьогодні доведений зв'язок між ожирінням та вживанням "фаст-фуду" у дорослих і дітей. Вказане обґрунтовує доцільність вивчення впливу аліментарного (глутамат-індукованого) ожиріння на формування та тяжкість перебігу, асоційованих з ним захворювань (АГ, метаболічний синдром, ЦД, ГЕРХ, ерозивний рефлюкс-езофагіт, стравохід Барретта), а

також оцінки всіх аспектів добового раціону харчування здорових та хворих дітей і підлітків в сучасних умовах [72, 73].

Роль стресу на розвиток ожиріння.

Окрім генетичної схильності, епігенетичних впливів, порушень в мікріоіомі, нездорового способу життя, важливим фактором формування ожиріння визнаний стрес. Результати дослідження 2024 року підтвердили, що молоді люди, які в підлітковому віці перенесли гострий чи хронічний стрес, достовірно частіше мали високий кров'яний тиск, ожиріння та інші кардіометаболічні проблеми в дорослому віці [74].

Стрес зазвичай визначається як загрозливий стан стосовно гомеостазу/благополуччя людини під впливом зовнішніх чи внутрішніх подразників, що викликають складну нейроендокринну реакцію. Доведено, що зміни у функціонуванні стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих систем при гострому/хронічному стресі, зокрема гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь (ГГНВ) і симпатична ланка вегетативної нервової системи (ВНС) та їх медіатори [75], безпосередньо впливають на патофізіологію НМТ й ожиріння. Однак, механізми впливу стресу (травматичні події, насильство, булінг, фінансові труднощі, негармонійне домашнє середовище, війна) на формування НМТ та ожиріння в дитячому віці, вивчені ще недостатньо [76]. Доведено, що при стресі включається ГГНВ з виділенням кортикотропін-рилізінг-фактору, адренкортикотропного гормону і глюкокортикоїдів та активується симпатична ланка ВНС зі значним викидом катехоламінів (норадреналіну й адреналіну). В нормальних умовах активація системи відповіді на повсякденні стресори призводить до реакції, обмеженої часом їх впливу з поверненням до вихідного стану, однак, при хронічному стресі зберігається її надмірна активація з тривалою гіперкортизолемією, що супроводжується підвищенням апетиту, гіперсекрецією інсуліну з подальшим формуванням інсулінорезистентності й накопиченням вісцерального жиру в довгостроковій перспективі [76]. Слід зазначити, що результати досліджень у дорослих свідчать про прямий зв'язок між ожирінням і рівнями кортизолу у зв'язку з більшим відновленням кортизолу через активацію ферменту 11 β -гідроксистероїддегідрогенази 1 типу в адипоцитах. В поодиноких дослідженнях за участі дітей виявлені неоднозначні дані щодо ролі вегетативних розладів у розвитку ожиріння: з одного боку – це хронічна гіперсимпатикотонія з низьким тиском n. vagus, з іншого, навпаки, зниження активності як парасимпатичної, так і симпатичної ланок ВНС [77]. Тим не менш, дисрегуляція ГГНВ і ВНС мають безпосереднє відношення до патофізіології ожиріння

у дітей та підлітків і ранній вплив хронічного стресу пов'язаний з вищим ризиком розвитку захворювання в подальшому [78]. Що стосується ролі гормону стресу, то у дівчат препубертатного віку з підвищеним ІМТ було виявлено гіперкортизолемію, що не узгоджується з дослідженням в якому НМТ була пов'язана зі зниженим рівнем кортизолу в крові [79, 80]. При цьому, стрес тісно пов'язаний з низкою психоемоційних розладів, зокрема високим рівнем тривожності та депресією.

Стан психоемоційної сфери та розвиток ожиріння.

На сьогодні отримані дані, що підтверджують зв'язок між депресією та іншими психоемоційними і навіть психічними проблемами та ожирінням у дітей і, особливо, у підлітків, які є найбільш вразливою категорією населення. При цьому діти з депресивними проявами мають підвищений ризик виникнення і збереження ожиріння в підлітковому та молодому віці [81]. Зв'язок між дитячим ожирінням і психологічними проблемами є складним та двонаправленим – ожиріння підвищує ризик тривожності та депресії і навпаки, а успішне лікування захворювання асоціюється з меншим ризиком розвитку депресії [82], що також підтверджено низкою досліджень та метааналізів [83-85]. Так, [86] довели, що при ожирінні у підлітків 12–17 років є підвищений ризик розвитку та збереження тривоги / депресії на тлі низької самооцінки, труднощів у регуляції емоцій та зниженні когнітивних можливостей. Саме тому діти та підлітки з ожирінням стикаються з багатьма проблемами в житті, особливо, в шкільному середовищі, де зазвичай стають об'єктами для насмішок та булінгу з боку однолітків, частота якого зростає зі збільшенням тяжкості ожиріння і може призвести до соціальної ізоляції, депресії та навіть суїцидальної й аддиктивної поведінки пацієнта. Окрім цього, близько 50% хлопців та 45% дівчат-підлітків з ожирінням стикаються не тільки з фізичним, а й психоемоційним цькуванням в онлайн-сфері (кіберзалякування) і, безперечно, потребують вчасного виявлення проблеми та ефективного психологічного супроводу [87].

У широкомасштабному епідеміологічному дослідженні, в якому взяли участь 114248 осіб у віці від 6 до 29 років, що спостерігалися у 226 спеціалізованих центрах по лікуванню ожиріння у Німеччині та Австрії, у 42,5% обстежених діагностований синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), у 31,3% пацієнтів виявлені тривожні розлади, у 24,3% – депресія та у 12,9% – порушення харчової поведінки. Прояви СДУГ найчастіше були у хлопців та чоловіків, в той час як тривожність, депресія і розлади харчової поведінки були пов'язані з жіночою

статтю, а також з підлітковим віком та екстремальним ступенем ожирінням. Частка тяжкого ожиріння була вищою за наявності депресії (23,7%), тривожних розладів (17,8%) та порушень харчової поведінки (33,3%), але нижчою у осіб зі СДУГ (10,3%) [88]. При цьому молоді люди з тяжким ожирінням мали вищі рівні тривожності порівняно з особами з НМТ або легким ступенем ожирінням [89, 90].

Однак, на сьогодні в доступних міжнародних базах даних відсутні публікації щодо комплексної оцінки психо-емоційного статусу підлітків з ожирінням з урахуванням не тільки ступеню тривожності і депресії, а й рівня нейротизму, когнітивних можливостей та показників якості життя, що є важливим аспектом для розробки алгоритму мультидисциплінарного медико-психологічного супроводу та підвищення ефективності лікування цієї тяжкої патології, що має біологічну й генетичну основу з вираженими психосоціальними компонентами, а також попередження смертності пацієнтів через самогубство або самошкодження та покращення їх якості життя [89].

Наслідки ожиріння для здоров'я дітей, підлітків та дорослих.

Як підтвердили результати багатьох досліджень, ожиріння супроводжується низкою негативних наслідків для здоров'я [91, 92], призводячи до формування такої соціально значущої патології, як метаболічний синдром, інсулінонезалежний ЦД, артеріальна гіпертензія (АГ), бронхіальна астма (БА), обструктивне апное сну (ОАС), МАСХП і ЖКХ, ГЕРХ, переломи кісток тощо [93].

Метаболічний синдром (синдром X) – це кластер факторів ризику (ФР), характерних для серцево-судинних захворювань, таких як АГ, а також ЦД, дисліпідемія та абдомінальне ожиріння, які зазвичай виникають у дітей/підлітків із ожирінням, що підтверджено експериментальними моделями метаболічного синдрому [125]. Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія є основними факторами, що сприяють метаболічному синдрому [93], оскільки у дітей з ожирінням спостерігаються вторинні зміни метаболізму стероїдів [94] та зниження рівня жиророзчинного вітаміну D. Як показали попередні дослідження, сироваткові концентрації 25(ОН)D демонструють сильну зворотну кореляцію з масою ЖТ та рівнями лептину в сироватці крові, однак причинно-наслідковий зв'язок остаточно не був підтверджений. Тим не менш, ризик нестачі вітаміну D у дітей з ожирінням в 3 рази вищий, ніж у їх однолітків з нормальною МТ [94].

Атерогенна дисліпідемія – стан, що часто зустрічається у дітей та підлітків із ожирінням, тому у них необхідно обов'язково визначати рівень ліпопротеї-

нів. Підвищені рівні тригліцеридів (ТГ) і вільних ЖК, зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і нормальний або помірно підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у сироватці крові є біохімічними маркерами дитячого ожиріння [93]. Проведені дослідження показують, що 40% дітей старше 14 років мають атерогенні дисліпідемії, з них у 48% – за рахунок підвищення рівня ТГ [95, 96].

Гіперглікемія також достовірно частіше зустрічається у підлітків з ожирінням, збільшуючи ризик розвитку ЦД 2 типу у 4 рази порівняно з їх однолітками з нормальною МТ [97]. Аномальний метаболізм глюкози при ожирінні є наслідком периферичної та печінкової резистентності до інсуліну з подальшим прогресуючим погіршенням функції β-клітин ПЗ [98]. При цьому зв'язок між ожирінням і ЦД 2 типу у підлітків є навіть сильнішим, ніж у дорослих, хоча патогенез захворювання подібний до такого у дорослих, проте у підлітків і молодих людей він пов'язаний зі зниженням чутливості до інсуліну на тлі його гіперсекреції та швидшої втрати функції β-клітин ПЗ [97].

Артеріальна гіпертензія при ожирінні формується на фоні посилення активності симпатичної ланки ВНС, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і компресії нирок через надмірне накопичення жиру. Ожиріння порушує фізіологічний процес пригнічення функціонування РААС і сприяє порушенню натрійурезу з затримкою натрію в організмі. Вісцеральне ожиріння є прогностично значущим ФР розвитку АГ [99], яка є частим (до 25%) проявом у дітей з ожирінням [100]. Однак, на сьогодні є недостатньо порівняльних даних щодо частоти виникнення АГ у дітей з нормальною МТ в ранньому дитинстві та з ожиріння у підлітковому віці порівняно з дітьми, у яких ожиріння є протягом всього життя [101] для співставлення параметрів їх метаболічного статусу та з'ясування ФР.

Метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки, згідно даних статистики, розвивається у 52,5% осіб з ожирінням та у 7,4% у загальній популяції, залежить від регіону проживання і до 2040 року, за прогнозом експертів, цей показник досягне 30,7% [102]. Патогенез МАСХП у дітей і підлітків до кінця не вивчений, але відомо, що наявність комплексу причин, що включає ожиріння, деякі особливості харчування, зміни способу життя, генетичні й епігенетичні фактори, може призводити до розвитку цього поширеного метаболічного захворювання печінки [103]. Зокрема, ожиріння та нездорове харчування матерів під час вагітності є одними з найбільш значущих ФР формування МАСХП у їх дітей в подальшому та проявляють несприятливий вплив

на печінку ще до народження дитини. Важливим ФР розвитку МАСХП є також надмірне споживання їжі, що викликає гіпертрофію та гіперплазію ЖТ з подальшим розвитком системної інсулінорезистентності. Склад раціону і, зокрема, споживання простих вуглеводів (фруктози) може сприяти розвитку МАСХП, тоді як неперетравлювані вуглеводи (харчові волокна), позитивно впливаючи на мікробіом кишечника, сприяють збереженню цілісності його стінки, зменшують запалення і протидіють цьому процесу. Значна частка насичених жирів у харчовому раціоні також може сприяти розвитку МАСХП, тоді як достатня кількість ненасичених (зокрема, поліненасичених) ЖК проявляє потужний гепатопротекторний ефект за відсутності впливу рівню споживання білка [104].

Жовчнокам'яна хвороба також частіше діагностується у пацієнтів з ожирінням, яке достовірно підвищує ризик її розвитку внаслідок порушення моторики жовчного міхура, надмірної секреторної активності печінки та насичення жовчі холестерином [105]. При цьому негемолітичний холелітіаз найчастіше діагностують у дівчат-підлітків саме з НМТ та ожирінням [106, 107].

ГЕРХ, рефлюкс-езофагіт і стравохід Барретта по частоті виникнення тісно корелюють з НМТ й ожирінням, оскільки при ожирінні підвищується внутрішньочеревний тиск з минулим розслабленням нижнього стравохідного сфінктера, що й обумовлює високий ризик формування ГЕРХ та її тяжких ускладнень [108]. За результатами сучасних досліджень встановлено, що для розвитку ГЕРХ значення має не стільки підвищений ІМТ, скільки наявність абдомінального вісцерального ожиріння, що зумовлене надмірним споживанням калорій з гіпертрофією ЖТ та підвищеним синтезом прозапальних цитокинів [109] і адипокіну лептину [110], рівень якого у пацієнтів із ожирінням та ГЕРХ є достовірно вищим, а експресія рецепторів лептину в слизовій оболонці (СО) стравоходу нижчою, ніж у хворих на ГЕРХ без ожиріння [111]. При цьому рівні лептину позитивно корелюють як з частотою симптомів ГЕРХ [112], так і тяжкістю її перебігу, зокрема, частотою виникнення ерозивного рефлюкс-езофагіту, стравоходу Барретта і, навіть, аденокарциноми [113].

Зважаючи на те, що частота ГЕРХ у світі на останні десятиліття зросла в 3 рази і цю негативну тенденцію пов'язують саме з неінфекційною епідемією ожиріння, існує нагальна необхідність подальшого з'ясування патогенетичних механізмів формування ГЕРХ у пацієнтів саме з ожирінням [114]. На тлі великої кількості досліджень щодо наявності структурно-функціональних змін стравоходу у пацієнтів з ожирінням [115], дані стосовно таких ура-

жень у підлітків із глутамат-індукованим (аліментарним) ожирінням відсутні. Результати омікс-менделівської рандомізації у поєднанні з методами мета-аналізу довели, що глутамат натрію достовірно збільшує ризик формування й прогресування ГЕРХ через його негативний вплив на нервову систему та індукцію запалення [116]. Водночас у світі, в значній мірі, спостерігається прогресивний розвиток мережі “фаст-фудів”, продукти яких є дешевим, доступним, а часом і головним джерелом харчування у дітей і, особливо, у підлітків. Вказане обґрунтовує необхідність з'ясування механізмів впливу глутамат-індукованого (аліментарного) ожиріння на розвиток ГЕРХ з використанням добре відтворюваних та загальноприйнятих у світі експериментальних моделей на тваринах.

Бронхіальна астма також частіше розвивається у пацієнтів з ожирінням порівняно з дітьми, які мають нормальну МТ. У пацієнтів з ожирінням БА перебігає тяжче, з недостатнім контролем над її симптомами, частішими загостреннями та нижчою якістю життя, ніж у дітей/підлітків з нормальною МТ [117]. Результати деяких досліджень свідчать, що від 23% до 27% вперше встановлених діагнозів БА у дітей можуть бути безпосередньо пов'язані з уже наявним у них ожирінням. Природа цього зв'язку є складною, може бути двонаправленою та все ще потребує уточнення [118].

Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія (ІВЧГ) також відома як синдром первинної псевдопухлини головного мозку, є загальним терміном для сукупності симптомів, спричинених підвищенням внутрішньочерепного тиску при нормальних параметрах цереброспінальної рідини та паренхіми мозку. ІВЧГ часто буває у підлітків із НМТ і перебігає з головним болем, нудотою/блюванням або зоровими симптомами (тимчасова втрата зору, порушення поля зору, фотопсія, подвійне бачення та біль в очах). Кілька досліджень, що оцінювали взаємозв'язок між ІВЧГ та НМТ й ожирінням у підлітків дали суперечливі результати та свідчать про те, що ожиріння, скоріш за все, є лише ФР розвитку ІВЧГ у дітей в пубертатному періоді [119].

Обструктивне апное сну є поширеним ускладненням, яке спостерігається у 60% дітей і підлітків з ожирінням та пов'язане з погіршенням кардіометаболічних функцій і нейрокогнітивним дефіцитом [120]. Ризик ОАС прямо корелює з тяжкістю ожиріння. Кілька сучасних досліджень показали, що ОАС може погіршити гомеостаз глюкози й призвести до переддіабету та ЦД 2 типу. Вважається, що десатурація кисню є однією з основних причин порушення метаболізму глюкози та резистентності до інсуліну. Не зважаючи на наведені докази, пато-

фізіологічні основи зв'язку між ОАС та метаболізмом глюкози залишаються неясними, особливо в педіатричних групах. Експериментальні дослідження на тваринах показують, що хронічна гіпоксія, яка є клінічним наслідком ОАС, може викликати пошкодження β -клітин ПЗ та знижує індуковану глюкозою секрецію інсуліну [121].

Ортопедичні наслідки ожиріння. Ожиріння значно впливає на ризик переломів нижніх кінцівок у підлітків. Пацієнти з ожирінням у 2 рази частіше мають низькоенергетичні переломи великогомілкової кістки, порівняно з дітьми без ожиріння. Це вказує на ожиріння як потенційний ФР перелому нижніх кінцівок незалежно від варіанту падіння. Вітамін D та його метаболіт 25(OH)D зберігаються в ЖТ і негативно корелюють з гіпертригліцеридемією, гіперхолестеринемією та високим рівнем ЛПНЩ. Клінічні та фундаментальні дослідження показують, що дефіцит вітаміну D опосередковує порушення ліпідного обміну, які, у свою чергу, впливають на ріст і розвиток кісток. При цьому, вирішальне значення для підтримки здоров'я та розвитку кісток має саме вітамін D, бо накопичення мінералів у кістках в дитинстві та підлітковому віці впливає на їх довгострокове здоров'я. Дефіцит вітаміну D є основною причиною остеопорозу та переломів, особливо на стадії росту та розвитку дітей. Він опосередковує порушення ліпідного обміну та негативно корелює з рівнями ТГ, як основними метаболітами ліпідів, оскільки шлях їх синтезу відіграє ключову роль у розвитку кісток у дітей та підлітків з ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D. При ожирінні надмірне навантаження на опорно-рухову систему призводить до травм суглобів (особливо великих середньо-осьових), кісток та м'язів і, як наслідок, такі діти і підлітки мають значно вищі показники опорно-рухового дискомфорту, переломів кісток, деформацій ніг і проблем з рухливістю порівняно з однолітками з нормальним ІМТ, однак, конкретний механізм цих взаємодій до кінця не з'ясований [122].

Ще одним захворюванням, що пов'язують з НМТ/ожирінням є підліткова хвороба Блаунта, яка часто супроводжується одностороннім болем у медіальній частині коліна і може бути пов'язаним з аномаліями дистального відділу стегнової кістки. Хоча ожиріння і ранній початок ходьби визнані ФР розвитку хвороби Блаунта, патофізіологічні механізми розвитку захворювання поки що залишаються неясними [123].

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є одним із найпоширеніших гормональних розладів, що розвиваються у дівчат-підлітків та жінок, етіологія якого невідома. Вважається, що в етіології та пато-

генезі СПКЯ є аномальний стероїдогенез яєчників, порушення нейроендокринних функцій, метаболізму, гіперінсулінемія, резистентність до інсуліну, запальний процес, розлади функцій ЖТ, фактори навколишнього середовища, порушення харчування та відсутність достатньої фізичної активності. Дівчата-підлітки та молоді жінки, які страждають на СПКЯ, мають значно більшу загальну частоту ожиріння порівняно з тими, хто не мав цього захворювання. Однак, на сьогодні недостатньо з'ясовані причини, згідно яких при перипубертатному ожирінні розвивається СПКЯ, особливо у дівчат-підлітків [124, 126].

Ожиріння у дорослому віці. Зазвичай витоки патології дорослих знаходяться в дитячому та підлітковому віці. Обмежені дослідження показали, що розвиток ожиріння в перші 5 років життя пов'язаний з вищим ІМТ у віці 50 років у порівнянні з особами, які мали нормальну МТ в ранньому дитинстві. Однак, хоча НМТ та ожиріння у віці 5 років були пов'язані зі значною різницею ІМТ у віці ~50 років, ці дитячі захворювання мали низьку чутливість для прогнозування ожиріння у віці ~50 років. В той же час, позитивна прогностична цінність наявності ожиріння у підлітків для прогнозування вірогідності виникнення захворювання у осіб ~50 років, була високою, що обґрунтовують доцільність вивчення статистично значущих комбінацій ФР саме в підлітковому віці для прогнозування ризику ожиріння в майбутньому [83].

Таким чином, наративний огляд результатів сучасних наукових досліджень свідчить, що:

1. В останні десятиліття ожиріння у світі стало глобальною медико-психологічною та соціально-економічною проблемою, що стосується не лише дорослих, а й дітей і підлітків та супроводжується формуванням коморбідної патології і тяжких ускладнень, порушенням якості життя та скороченням його тривалості.

2. Не зважаючи на значний прогрес у вивченні ФР та патофізіологічних механізмів розвитку ожиріння й асоційованої з ним соціально-значущої патології у дітей різних вікових груп, багато питань залишаються відкритими:

- в науковій літературі відсутні дані щодо визначених комбінацій статистично значущих ФР розвитку ожиріння, необхідних для створення відповідних математичних моделей прогнозу формування захворювання у дітей, підлітків та дорослих;

- недостатньо вивчена роль порушень мікробіому з використанням найновіших методів генетичного секвенування та всіх компонентів МІМО при ожирінні саме у підлітків, як найбільш уразливої категорії населення;
- неоднозначними є результати досліджень стосовно ролі стресу і психо-емоційних порушень у розвитку НМТ й ожиріння у підлітків за відсутності даних щодо комплексного визначення у них рівня нейротизму, особистісної та реактивної тривоги, оцінки когнітивних функцій, стресостійкості і порушення якості життя;
- відсутні порівняльні дані щодо добового раціону харчування здорових та хворих дітей і підлітків з ожирінням та нормальною МТ і частоти виявлення у них дефіциту вітаміну D;
- потребують продовження дослідження щодо уточнення та визначення:
 - причинно-наслідкового зв'язку між рівнями 25(OH)D, лептину та МТ при метаболічному синдромі у дітей і підлітків;
 - частоти виникнення АГ у дітей з нормальною МТ в ранньому дитинстві та з ожирінням у підлітковому віці порівняно з дітьми, у яких ожиріння є протягом всього життя для співставлення параметрів їх метаболічного статусу і з'ясування відповідних ФР;
 - уражень стравоходу при глутаматіндукованому ожирінні для з'ясування впливу саме аліментарного ожиріння на розвиток ГЕРХ та її ускладнень з використанням добре відтворюваних і загальноприйнятих у світі експериментальних моделей на тваринах;
 - природи складного та, скоріш за все, двонаправленого зв'язку БА та ожиріння у дітей і підлітків;
 - патофізіологічних основ зв'язку між ОАС та метаболізмом глюкози й ожирінням, особливо в педіатричних групах;
 - конкретного механізму взаємодії між ожирінням, дефіцитом вітаміну D, остеопенією й опорно-руховим дискомфортом, переломами кісток, деформацією ніг і проблемами з рухливістю у дітей різних вікових груп порівняно з однолітками без ожиріння;
 - патогенетичних механізмів формування СПКЯ при перипубертатному ожирінні, особливо у дівчат підліткового віку.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Подолання зростаючої кризи стосовно ожиріння у світі та ефективно вирішення цієї глобальної медико-психосоціальної проблеми потребує тісної міжсекторальної взаємодії і спільних зусиль на рівні ВООЗ, урядів держав, громадськості, приватного сектору та медичної спільноти з продовженням багатопланових комплексних наукових досліджень.

Оскільки витоки ожиріння знаходяться в антенатальному періоді та дитячому і підлітковому віці, вивчення та уточнення дискусійних і недостатньо з'ясованих аспектів зазначеної проблеми доцільне, передусім, саме в педіатричній

популяції. Це стосується з'ясування ролі несприятливого перебігу вагітності та стану здоров'я матері, ФР і патофізіологічних механізмів розвитку захворювання, його зв'язку і впливу на формування та перебіг соціально значущої, асоційованої з ожирінням патології, розробки сучасного й ефективного алгоритму прогнозу та мультидисциплінарного ведення таких пацієнтів, попередження прогресування ожиріння, профілактики формування життєво небезпечних ускладнень і ранньої смерті хворих та зменшення матеріальних затрат на рівні як сім'ї, так і держави.

ВКЛАД АВТОРІВ

(Бекетова Г.В., Маліновська Д.О., Мощич О.О., Климова Ю.В., Бекетова Н.В.):

А – концепція та дизайн дослідження:	10% + 60% + 10% + 10% + 10%.
В – збір даних:	10% + 60% + 10% + 10% + 10%.
С – аналіз та інтерпретація даних:	10% + 60% + 10% + 10% + 10%.
Д – написання статті:	10% + 60% + 10% + 10% + 10%.
Е – редагування статті:	60% + 10% + 10% + 10% + 10%.
Ф – остаточне затвердження статті:	60% + 10% + 10% + 10% + 10%.

ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Дослідження проводилось за відсутності будь-яких комерційних чи фінансових відносин, які можна було б тлумачити як потенційний конфлікт інтересів. Дослідження виконане як фрагмент ініціативно-пошукової науково-дослідної роботи «Клініко-патогенетичні та психологічні особливості формування соматичної патології у дітей і підлітків та удосконалення лікувально-профілактичних заходів» № держаної реєстрації 01199 U100944.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ

Не використовували.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. One in eight people are now living with obesity. *World Health Organization*. 1 March 2024. Retrieved from: <https://www.who.int/news/item/01-03-2024-one-in-eight-people-are-now-living-with-obesity>
2. Prevalence of obesity among children and adolescents, BMI > +2 standard deviations above the median, 2022. *World Health Organization*. Retrieved from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-children-and-adolescents-bmi-2-standard-deviations-above-the-median-\(crude-estimate\)-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-children-and-adolescents-bmi-2-standard-deviations-above-the-median-(crude-estimate)-(-))
3. Ukraine, World Obesity Federation Global Obesity Observatory, 2025. Retrieved 04, February 2025
4. Global obesity trends in children, 2022. *Obesity Evidence Hub*. Retrieved 04 February 2025.
5. Acceleration plan to support Member States in implementing the recommendations for the prevention and management of obesity over the life course, 2022. *World Health Organization A75/10 Add.6. Annex 12* – 27 April 2022.
6. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143 (21):e984-e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>. PMC 8493650. PMID 33882682
7. CDC. Causes and Consequences of Childhood Obesity. Centers for Disease Control and Prevention. Archived from the original on 15 April 2022. Retrieved 18 August 2022.

8. Policy Finder. American Medical Association (AMA). Retrieved from: <https://policysearch.ama-assn.org/policyfinder/detail/obesity?uri=/AMADoc/HOD.xml-0-3858.xml>
9. Keller M, Svensson SIA, Rohde-Zimmermann K, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and Epigenetics in Obesity: What Do We Know so Far? *Curr Obes Rep.* 2023;12(4):482-501. <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00526-z>
10. Cole JT, Lobstein T. Exploring an Algorithm to Harmonize International Obesity Task Force and World Health Organization Child Overweight and Obesity Prevalence Rates. *Pediatric Obesity.* 2022;17(7):e12905. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12905>
11. Wang T, Wang H, Zhang Zy, Chang T, Yu Y, Miao D, Zhang B, Qiu W, Zhang Ch, Tong X. A new perspective on bone development in vitamin D deficiency-associated obese children. *Sci Rep.* 2024;14:31482. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-83079-y>
12. Vita Š, Justina T, Monika G, Vilma K, Aušra P. Changes of anthropometric indicators of lithuanian first-graders in 2008-2019 according to International Obesity Task Force (IOTF) and World Health Organization (WHO) definitions. *BMC Public Health.* 2023;23(1):2097. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17031-6>
13. Fyfe-Johnson AL, Ryder JR, Alonso A, MacLehose RF, Rudser KD, Fox CK, Gross AC, Kelly AS. Ideal Cardiovascular Health and Adiposity: Implications in Youth. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(8):e007467. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007467>
14. Alvim R. de O, et al. Reference values for the tri-ponderal mass index and its association with cardiovascular risk factors in Brazilian adolescents aged 12 to 17 years. *Nutrition.* 2022;99-100:111656. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111656>
15. Sun J, Yang R, Zhao M, Bovet P, Xi B. Tri-Ponderal Mass Index as a Screening Tool for Identifying Body Fat and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Frontiers in Endocrinology.* 2021;12:694681. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.694681>
16. Hajhashemy Z, Lotfi K, Heidari Z, Saneei P. Serum Vitamin D Levels in Relation to Abdominal Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Front Nutr.* 2022;9:806459. Published 2022 Feb 16. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.806459>
17. Mohammed I, Haris B, Al-Barazeni T, Vasudeva D, Tomei S, Al Azwani I, Dauleh H, Shehzad S, Chirayath S, Mohamadsalih G, Petrovski G, Khalifa AR, Love D, Al-Shafai M, Hussain K. Understanding the Genetics of Early-Onset Obesity in a Cohort of Children From Qatar. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2023;108(12):3201-13. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad366>
18. Cuda S, Censani M, Kharofa R, Williams D, O'Hara V, Karjoo S, Paisley J, Browne N. Social consequences and genetics for the child with overweight and obesity: An obesity medicine association (OMA) clinical practice statement 2022. *Obesity Pillars.* 2022;3:100032. <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2022.100032>
19. Sohn YB. Genetic obesity: an update with emerging therapeutic approaches. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism.* 2022;27(3):169-75. <https://doi.org/10.6065/apem.2244188.094>
20. Pan R, Chen Y. Fat biology and metabolic balance: On the significance of sex. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;533:111336. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111336>
21. Ghesmati Z, Rashid M, Fayezi S, Gieseler F, Alizadeh E, Darabi M. An update on the secretory functions of brown, white, and beige adipose tissue: Towards therapeutic applications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024;25(2):279-308. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09850-0>. Epub 2023 Dec 5.
22. Lin Y, Zhong X, Lu D, Yao W, Zhou J, Wu R, Feng F. Association of visceral and subcutaneous fat with bone mineral density in US adults: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2023;13(1):10682. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37892-6> PMID: 37393338; PMCID: PMC10314932.
23. Gagelin A, Largeau C, Masscheleyn S, Piel MS, Calderón-Mora D, Bouillaud F, Hénin J, Miroux B. Molecular determinants of inhibition of UCP1-mediated respiratory uncoupling. *Nat Commun.* 2023;14(1):2594. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38219-9>
24. Romero-Herrera I, Nogales F, Gallego-López MDC, Díaz-Castro J, Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Carreras O, Ojeda ML. Adipose tissue homeostasis orchestrates the oxidative, energetic, metabolic and endocrine disruption induced by binge drinking in adolescent rats. *J Physiol.* 2023;601(24):5617-5633. <https://doi.org/10.1113/JP285362>
25. Wang S, Liu Y, Chen J, He Y, Ma W, Liu X, Sun X. Effects of multi-organ crosstalk on the physiology and pathology of adipose tissue. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1198984. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1198984>
26. Würfel M, Blüher M, Stumvoll M, Ebert T, Kovacs P, Tönjes A, Breitfeld J. Adipokines as Clinically Relevant Therapeutic Targets in Obesity. *Biomedicine.* 2023;11(5):1427. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11051427>
27. Gilani A, Stoll L, Homan EA, Lo JC. Adipose Signals Regulating Distal Organ Health and Disease. *Diabetes.* 2024;73(2):169-177. <https://doi.org/10.2337/dbi23-0005>
28. Holubkina YeO, Tykhonova TM. Pathogenetic features in patients with various phenotypic forms of obesity and osteoarthritis: focus on meta-inflammation. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine. 2024;32(2(49)):238-255. [HTTPS://DOI.ORG/https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-12](https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-12)

29. Reyes-Farias M, Fos-Domenech J, Serra D, Herrero L, Sánchez-Infantes D. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem Pharmacol.* 2021;192:114723. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114723>
30. Kerr AG, Andersson DP, Rydén M, Arner P. Insulin resistance in adipocytes: Novel insights into the pathophysiology of metabolic syndrome. *Clin Nutr.* 2023;43(2):468-475. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.12.012>
31. Dalamaga M, Spyrou N. Special Issue on Excess body weight and Cancer: Novel biologic insights and challenges. *Semin Cancer Biol.* 2024;23:S1044-579X(24)00008-7. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2024.01.002>
32. Marcelin G, Silveira ALM, Martins LB, Ferreira AV, Clément K. Deciphering the cellular interplays underlying obesity-induced adipose tissue fibrosis. *J Clin Invest.* 2019;129: 4032–40. <https://doi.org/10.1172/JCI129192>
33. Villarroya J, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, Peyrou M, Giral M, Villarroya F. New insights into the secretory functions of brown adipose tissue. *J Endocrinol.* 2019;243(2):R19-R27. <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0295>
34. March CA, Becker JD, Libman IM. Nutrition and Obesity in the Pathogenesis of Youth-Onset Type 1 Diabetes and Its Complications. *Frontiers in Endocrinology.* 2021;12:622901. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.622901>
35. Kamińska W, Bobrzyk A, Łyko G, Antos M, Bator P, Wawryszuk A, Rumian M, Makowska W, Rachwał K, Kosel A. Supplementation of vitamin D in children with obesity and vitamin D deficiency - review of outcomes in terms of obesity parameters and comorbidities. *Journal of Education, Health and Sport.* Online. 2023;44(1):322-332. [Accessed 18 May 2025]. <https://doi.org/10.12775/jehs.2023.44.01.021>
36. Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J Ster Biochem Mol Biol.* 2017;165:369–81. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.08.004>
37. Lu S, Cao ZB. Interplay between Vitamin D and Adipose Tissue: Implications for Adipogenesis and Adipose Tissue Function. *Nutrients.* 2023;15(22):4832. Published 2023 Nov 18. <https://doi.org/10.3390/nu15224832>
38. Shulhai O, Shulhai A, Pavlyshyn H. Peculiarities of the prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine. *Arch Balkan Med Union.* 2019;54:57–63. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.1.08>
39. Lee MJ. Vitamin D Enhancement of Adipose Biology: Implications on Obesity-Associated Cardiometabolic Diseases. *Nutrients.* 2025;17(3):586. Published 2025 Feb 6. <https://doi.org/10.3390/nu17030586>
40. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. Vitamin D Deficiency in Childhood Obesity: Behavioral Factors or Altered Metabolism? Submitted: 26 April 2022, Published:01 July 2022 <https://doi.org/10.5772/intechoptn.105819>
41. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2020;97(3):273-279. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.08.0y06> PMID: 33022267; PMCID: PMC9432231
42. Bennour I, Haroun N, Sicard F, Mounien L, Landrier JF. Vitamin D and Obesity/Adiposity-A Brief Overview of Recent Studies. *Nutrients.* 2022;14(10):2049. Published 2022 May 13. <https://doi.org/10.3390/nu14102049>
43. Alzohily B, AlMenhali A, Gariballa, S, Munawar N, Yasin J, Sha I. Unraveling the complex interplay between obesity and vitamin D metabolism. *Sci Rep.* 2024;(14):7583. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58154-z>
44. Park SY, Han SN. Vitamin D and obesity. *Advances in Food and Nutrition Research.* 2024;109:221–247. doi.org/10.1016/bs.afnr.2023.12.006
45. Corsello A, Macchi M, D’Oria V, Pigazzi Ch, Alberti I, Treglia G, De Cosmi V, Mazzocchi A, Agostoni C, Milani GP. Effects of vitamin D supplementation in obese and overweight children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research.* 2023;192:106793. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106793>
46. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Lazaretti-Castro M, Marcocci C, Napoli N, Rizzoli R, Giustina A. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2021;22:1201–1218. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09693-7>
47. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, De’ Angelis GL, Massari M, Del Giudice EM, Peroni D, Terracciano L, Agostiniani R, Careddu D, Ghigliani DG, Bona G, Di Mauro G, Corsello G. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital. J. Pediatr.* 2018;44:51. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7>
48. Pludowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients.* 2023;15(3):695. Published 2023 Jan 30. <https://doi.org/10.3390/nu15030695>
49. Magalhães MI, Azevedo MJ, Castro F, Oliveira MJ, Costa ÂM, & Sampaio Maia B. The link between obesity and the gut microbiota and immune system in early-life. *Critical Reviews in Microbiology.* 2024;51(2), 264–284. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2024.2342427>
50. Milano W, Carizzone F, Foia M, Marchese M, Milano M, Saetta B, Capasso A. Obesity and its multiple clinical implications between inflammatory states and gut microbiotic alterations. *Diseases.* 2022;11(1):7. <https://doi.org/10.3390/diseases11010007>

51. Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, Shokri F, Heidary M, Sadeghifard N, et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(5):e24420. <https://doi.org/10.1002/jcla.24420>
52. He B, Xu S, Schooling CM, Leung GM, Ho JWK, Yeung SLA. Gut Microbiome and Obesity in Late Adolescence: A Case-Control Study in 'Children of 1997' Birth Cohort. *Annals of Epidemiology.* 2025;101:58–66. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2024.12.009>
53. Bhardwaj K., Das B., Zuo T., Vratsi S. Gut Microbiota: Role in Health and Diseases. in Probiotics, Prebiotics, and Postbiotics in Human Health and Sustainable Food Systems [Working Title]. *IntechOpen.* 2025. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1007004>
54. Kincaid HJ, Nagpal R, Yadav H. Microbiome-immune-metabolic axis in the epidemic of childhood obesity: Evidence and opportunities. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2020;21(2):e12963. <https://doi.org/10.1111/obr.12963>
55. Sajdel-Sulkowska EM. The impact of maternal gut microbiota during pregnancy on fetal gut–brain axis development and life-long health outcomes. *Microorganisms.* 2023;11(9):2199. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11092199>
56. Cerdó T, Nieto-Ruiz A, García-Santos JA, Rodríguez-Pöhnlein A, García-Ricobaraza M, Suárez A, Bermúdez MG, Campoy C. Current knowledge about the impact of maternal and infant nutrition on the development of the microbiota–gut–brain axis. *Annu Rev Nutr.* 2023;43(1):251–278. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-061021-025355>
57. Yao Y, Cai X, Ye Y, Wang F, Chen F, Zheng C. The role of microbiota in infant health: from early life totadulthood. *Front Immunol.* 2021;12:708472. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708472>
58. Wang W, Yan Y, Yu F, Zhang W, Su S. Role of oral and gut microbiota in childhood obesity. *Folia Microbiol.* 2023;68(2):197–206. <https://doi.org/10.1007/s12223-023-01033-3>
59. Sim K, Powell E, Cornwell E, Simon Kroll J, Shaw AG. Development of the gut microbiota during early life in premature and term infants. *Gut Pathog.* 2023;15(1):3. <https://doi.org/10.1186/s13099-022-00529-6>
60. Dreisbach C, Prescott S, Siega-Riz AM, McCulloch J, Habermeyer L, Dudley D, Trinchieri G, Kelsey C, Alhusen J. Composition of the maternal gastrointestinal microbiome as a predictor of neonatal birth weight. *Pediatr Res.* 2023;94(3):1158–1165. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02584-4>
61. Gilley SP, Ruebel ML, Sims C, Zhong Y, Turner D, Lan RS, Pack LM, Piccolo BD, Chintapalli SV, Abraham A, et al. Associations between maternal obesity and offspring gut microbiome in the first year of life. *Pediatric Obesity.* 2022;17(9):e12921. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12921>
62. Nieto-Ruiz A, Cerdó T, Jordano B, Torres-Espínola FJ, Escudero-Marín M, García-Ricobaraza M, Bermúdez MG, García-Santos JA, Suárez A, Campoy C, et al. Maternal weight, gut microbiota, and the association with early childhood behavior: the PREOBE follow-up study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2023;17(1):41. <https://doi.org/10.1186/s13034-023-00589-9>
63. Ma J, Li Z, Zhang W, Zhang C, Zhang Y, Mei H, Zhuo N, Wang H, Wang L, Wu D, et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Sci Rep.* 2020;10(1):15792. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72635-x>
64. Pärnänen KMM, Hultman J, Markkanen M, Satokari R, Rautava S, Lamendella R, Wright J, McLimans CJ, Kelleher SL, Virta MP, et al. Early-life formula feeding is associated with infant gut microbiota alterations and an increased antibiotic resistance load. *Am J Clin Nutr.* 2022;115(2):407–421. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab353>
65. Embleton ND, Sproat T, Uthaya S, Young GR, Garg S, Vasu V, Masi AC, Beck L, Modi N, Stewart CJ, et al. Effect of an exclusive human milk diet on the gut microbiome in preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(3):e231165. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.1165>
66. Beckers KF, Flanagan JP, Sones JL. Microbiome and pregnancy: focus on microbial dysbiosis coupled with maternal obesity. *Int J Obes.* 2024;48(4):439–448. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01438-7>
67. Önnestam L, Vad OH, Andersson T, Jolesjö A, Sandegård J, Bengtsson Boström K. Maternal body mass index in early pregnancy is associated with overweight and obesity in children up to 16 years of age. *PLOS ONE* 2022;17(10):e0275542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275542>
68. Krause BJ, Vega-Tapia FA, Soto-Carrasco G, Lefever I, Letelier C, Saez CG, Castro-Rodríguez JA. Maternal obesity and high leptin levels prime pro-inflammatory pathways in human cord blood leukocytes. *Placenta.* 2023;142:75–84. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.08.069>
69. Rais N, Ved A, Shadab M, Ahmad R, Shahid M. Taurine, a non-proteinous essential amino acid for human body systems: an overview. *Arab Gulf Journal9 of Scientific Research.* 2023;41(1), 48-66. <https://doi.org/10.1108/AGJSR-04-2022-0019>
70. Turta O, Selma-Royo M, Kumar H, Collado MC, Isolauri E, Salminen S, Rautava S. Maternal intrapartum antibiotic treatment and gut microbiota development in healthy term infants. *Neonatology.* 2022;119(1):93–102. <https://doi.org/10.1159/000519574>
71. Vourdoumpa A, Paltoglou G, Charmandari E. The Genetic Basis of Childhood Obesity: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023;15(6):1416. <https://doi.org/10.3390/nu15061416>
72. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, Edwards KCA, Eneli I,

- Hamre R, Joseph MM, Lunsford D, Mendonca E, Michalsky MP, Mirza N, Ochoa JrER, Sharifi M, Staiano AE, Weeden AE, Flinn SK, Lindros J, Okechukwu K. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-060640>
73. Kaczynski AT, Eberth JM, Stowe EW, Wende ME, Liese AD, McLain AC, Breneman CB, Josey MJ. Development of a national childhood obesogenic environment index in the United States: differences by region and rurality. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2020;17(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12966-020-00984-x>
74. Guo F, Chen X, Howland S, Danza P, Niu Z, Gauderman WJ, Habre R, McConnell R, Yan M, Whitfield L, Li Y, Hodis HN, Breton CV, Bastain TM, Farzan SF. Perceived Stress From Childhood to Adulthood and Cardiometabolic End Points in Young Adulthood: An 18-Year Prospective Study. *J.American Heart*. 2024;13(3):e03074. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030741>
75. Longo S, Rizza S, Federici M. Microbiota-gut-brain axis: relationships among the vagus nerve, gut microbiota, obesity, and diabetes. *Acta Diabetol*. 2023;60(8):1007–1017. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02088-x>
76. Kappes C, Stein R, Körner A, Merckenschlager A, Kiess W. Stress, Stress Reduction and Obesity in Childhood and Adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*. 2023;96(1):88–96. <https://doi.org/10.1159/000519284>
77. Campos JO, Barros MAV, Oliveira TLPSA, Nobre IG, Morais AS, Santos MAM, Leandro CG, Costa-Silva JH. Cardiac autonomic dysfunction in school age children with overweight and obesity. 2022;32(10):2410-2417. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.06.009>
78. Jaruchart T. Autonomic nervous system activity and heart rate variability in obesity. *Journal of Sports Science & Health*. 2020;21(2):177–194. retrieved from https://he02.tci-thaijo.org/index.php/spsc_journal/article/view/244878
79. Ma L., Lui X., Yan N., Gan Y., Wu Y., Li Y., Chu M., Chui D.T., Ma L. (2022) Associations Between Different Cortisol Measures and Adiposity in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol 9 [HTTPS://DOI.ORG/10.3389/fnut.2022.879256](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.879256)
80. De Moraes RCS, Viana TAF, Pereira JKG, Da Costa PCT, Duarte DB, Toscano LLT, Lima MFA, Galdino MKC, De Souza JR, De Oliveira Júnior FA, De Arruda Neta ACP, De Brito Alves JL, Martins VJB. Lower Cortisol and Dehydroepiandrosterone Sulfate and Higher Food Addiction in Childhood Obesity: Associations With Stress and Dietary Parameters. 2025;9(3). <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaf011>
81. Rankin J, Matthews L, Copley S, Han A, Sanders R, Wiltshire HD, Baker J. Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention. *Adolesc Health Med Ther*. 2016;7:125–46. PMID: 27881930, PMCID: PMC5115694 <https://doi.org/10.2147/AHMT.S101631>
82. Drosopoulou G, Sergeantanis TN, Mastorakos G, Vlachopapadopoulou E, Michalacos S, Tzavara C, Bacopoulou F, Psaltopoulou T, Tsitsika A. Psychosocial health of adolescents in relation to underweight, overweight/obese status: the EU NET ADB survey. *European Journal of Public Health*. 2021;31(2):379–84. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa189>
83. Rundle AG, Factor-Litvak P, Suglia SF, Susser ES, Kezios KL, Lovasi GS, Cirillo PM, Cohn BA, Link BG. Tracking of Obesity in Childhood into Adulthood: Effects on Body Mass Index and Fat Mass Index at Age 50. *Childhood Obesity*. 2020;16(3):226–33. <https://doi.org/10.1089/chi.2019.0185>
84. Lindberg L, Hagman E, Danielsson P, Marcus C, Persson M. Anxiety and depression in children and adolescents with obesity: a nationwide study in Sweden. *BMC Med*. 2020;18:30. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-1498-z>
85. Sutaria S, Devakumar D, Yasuda SS, Das S, Saxena S. (2019). Is obesity associated with depression in children? Systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2019;104:64–74. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314608>
86. Öz B, Kıvrak AC. (2023). Evaluation of depression, anxiety symptoms, emotion regulation difficulties, and self-esteem in children and adolescents with obesity. *Archives de Pédiatrie*. 2023;30(4):226-231. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2023.02.003>
87. Prieto-Latorre C, Lopez-Agudo LA, Marcenaro-Gutierrez OD. Influence of Body Mass Index on Health Complaints and Life Satisfaction. *Quality of Life Research*. 2024;33(3):705–19. <https://doi.org/10.1007/s11136-023-03557-0>
88. Galler A, Thönnies A, Joas J, Joisten Ch, Körner A, Reinehr Th, Röbl M, Schauerte G, Siegfried W, Weghuber D, Wehrauch-Blüher S, Wiegand S, Holl RW, Prinz N. Clinical characteristics and outcomes of children, adolescents and young adults with overweight or obesity and mental health disorders. *Int J Obes*. 2024;48:423–432. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01449-4>
89. Lindberg L, Danielsson P, Persson M, Marcus C, Hagman E. Association of Childhood Obesity with Risk of Early All-Cause and Cause-Specific Mortality: A Swedish Prospective Cohort Study. *PLoS Medicine*. 2020;17(3):e1003078. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003078>
90. Prinz N, Pomares-Millan H, Dannemann A, Giordano GN, Joisten C, Körner AD, Wehrauch-Blüher S, Wiegand S, Holl RW, Lanzinger S. Who benefits most from outpatient lifestyle intervention? An IMI-SOPHIA study on pediatric individuals living with overweight and obesity. *Obesity*. 2023;31:2375–85. <https://doi.org/10.1002/oby.23844>
91. Di Gesù CM, Matz LM, Buffington SA. Diet-induced dysbiosis of the maternal gut microbiome in early life

- programming of neurodevelopmental disorders. *Neurosci Res.* 2021;168:3–19. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2021.05.003>
92. Hong JY, Medzhitov R. On developmental programming of the immune system. *Trends Immunol.* 2023;44(11):877–889. <https://doi.org/10.1016/j.it.2023.09.004>
93. Balasundaram P. Obesity Effects on Child Health. *StatPearls. Treasure Island (FL).* 2025. StatPearls Publishing NBK570613 PMID: 34033375
94. Molnár D, Mazur A, Gawlik AM, Telega G, Vlachopapadopoulou E, Wojcik M. Editorial: Endocrine and metabolic consequences of childhood obesity. *Frontiers in Endocrinology.* 2022;13:1000597. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1000597>
95. Andrades CDS, Poletti VV, Closs VE, Gustavo ADS, Oliveira MDS, Donadio MVF, Feoli AMP. Prevalence of Dyslipidemia, Atherogenic and Cardiovascular Risk in Overweight and Obese Adolescents. *Revista Paulista De Pediatria: Orgao Oficial Da Sociedade De Pediatria De Sao Paulo.* 2023;4:e2021312. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2021312>
96. Brzeziński M, Metelska P, Myśliwiec M, Szlagatys-Sidorkiewicz A. Lipid disorders in children living with overweight and obesity - large cohort study from Poland. *Lipids in Health and Disease.* 2020;19(1):47. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01218-6>
97. Niechciał E, Wais P, Bajtek J, Kędzia A. Current Perspectives for Treating Adolescents with Obesity and Type 2 Diabetes: A Review. *Nutrients.* 2024; 16(23):4084. <https://doi.org/10.3390/nu16234084>
98. Salama M, Biggs BK, Creo A, Prissel R, Nofal AA, Kumar S. Adolescents with Type 2 Diabetes: Overcoming Barriers to Effective Weight Management. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity.* 2023;16:693–711. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S365829>
99. Jeong SI, Kim SH. Obesity and hypertension in children and adolescents. *Clinical Hypertension.* 2024;30(1):23. <https://doi.org/10.1186/s40885-024-00278-5>
100. Aparicio-Cercós C, Alacreu M, Salar L, Moreno Royo L. Waist-to-Height Ratio and Skipping Breakfast Are Predictive Factors for High Blood Pressure in Adolescents. *Scientific Reports.* 2020;10(1):16704. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73355-y>
101. Pausova Z. Distinct Trajectories of Overweight During Childhood and Elevated Blood Pressure at Late Adolescence. *Hypertension.* 2022;79(8):1614–16. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.18990>
102. Li J, Ha A, Rui F, Zou B, Yang H, Xue Q, Hu X, Xu Y, Henry L, Barakat M, Stave CD, Shi J, Wu C, Cheung R, Nguyen MH. Meta-Analysis: Global Prevalence, Trend and Forecasting of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents, 2000-2021. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2022;56(3):396–406. <https://doi.org/10.1111/apt.17096>
103. Scapatucci S, D'Adamo E, Mohn A, Chiarelli F, Giannini C. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Youth With Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology.* 2021;12:639548. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.639548>
104. Bonsembiante L, Targher G, Maffei C. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents: A Role for Nutrition? *European Journal of Clinical Nutrition.* 2022;76(1):28–39. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00928-z>
105. Zdanowicz K, Daniluk J, Lebensztejn DM, Daniluk U. The Etiology of Cholelithiasis in Children and Adolescents—A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(21):13376. <https://doi.org/10.3390/ijms232113376>
106. Chamorro CCC, Pabón Arteaga JS, Caicedo Paredes CA, Cabrera Bravo N, Villamil Giraldo CE, Chávez Betancourt G, Zarama Márquez RA, Rincón Torres CA. Cholelithiasis and Associated Complications in Pediatric Patients. *Cir Pediatr.* 2020;33(4):172-176. English, Spanish. PMID: 33016656.
107. Krawczyk M, Kułaga Z, Niewiadomska O, Jankowska I, Lebensztejn D, Więcek S, Socha P. Are children with gallstone disease more overweight? Results of a matched case-control analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2023; 47(8):102204. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2023.102204>
108. Nortunen M, Väkiparta N, Porvari K, Saarnio J, Karttunen TJ, Huhta H. Pathophysiology of reflux oesophagitis: role of Toll-like receptors 2 and 4 and Farnesoid X receptor. *Virchows Arch.* 2021;479(2):285-293. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03066-w>
109. Nikitina N, Stepanova L, Moshchych OO, Beketova GV. The level of cytokines in the esophageal mucosa of rats with glutamate-induced obesity. *Slovak international scientific journal.* 2021;(57):7-10.
110. Bilski J, Pinkas M, Wojcik-Grzybek D, Magierowski M, Korbut E, Mazur-Bialy A, Krzysiek-Maczka G, Kwiecien S, Magierowska K, Brzozowski T. Role of Obesity, Physical Exercise, Adipose Tissue-Skeletal Muscle Crosstalk and Molecular Advances in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3942. <https://doi.org/10.3390/ijms23073942>
111. Emont MP, Rosen ED. Exploring the heterogeneity of white adipose tissue in mouse and man. *Curr Opin Genet Dev.* 2023;80:1020-45. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2023.1020458>
112. Sugano K, Spechler SJ, El-Omar EM, McColl KEL, Takubo K, Gotoda T, Fujishiro M, Iijima K, Inoue H, Kawai T, Kinoshita Y, Miwa H, Mukaisho KI, Murakami K, Seto Y, Tajiri H, Bhatia S, Choi MG, Fitzgerald RC, Fock KM, Goh KL, Ho KY, Mahachai V, O'Donovan M, Odze R, Peek R, Rugge M, Sharma P, Sollano JD, Vieth M, Wu J, Wu MS, Zou D, Kaminishi M, Malfertheiner P. Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and

- clinical significance of the gastro-oesophageal junction. *Gut*. 2022;71(8):1488-1514. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327281>
113. Pardak P, Filip R, Woliński J, Krzaczek M. Associations of Obstructive Sleep Apnea, Obestatin, Leptin, and Ghrelin with Gastroesophageal Reflux. *J Clin Med*. 2021;10(21):5195. <https://doi.org/10.3390/jcm10215195>.
114. He T, Sun XY, Tong MH, Zhang MJ, Duan ZJ. Association Between Different Metabolic Obesity Phenotypes and Erosive Esophagitis: A Retrospective Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024 Aug 16;(17):3029-3041. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S471499>. PMID: 39166154; PMCID: PMC11334917.
115. Yuan S, Larsson SC. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: A mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol*. 2022;(37):747–54. <https://doi.org/10.1007/s10654-022-00842-z>
116. Chen J, Guo Y, Cao R. The relationship between amino acids and gastroesophageal reflux disease: evidence from a mendelian randomization analysis combined with a meta-analysis. *Front. Immunol*. 2025;(16):1-11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1420132>
117. Reyes-Angel J, Kaviyany P, Rastogi D, Forno E. Obesity-Related Asthma in Children and Adolescents. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022; 6(10):713–24. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00185-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00185-7)
118. Averill SH, Forno E. Management of the Pediatric Patient with Asthma and Obesity. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2024;132(1):30–39. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.10.001>
119. Zafar S, Panthangi V, Cyril Kurupp AR, Raju A, Luthra G, Shahbaz M, Almatooq H, Foucambert P, Esbrand FD, Khan S. A Systematic Review on Whether an Association Exists Between Adolescent Obesity and Idiopathic Intracranial Hypertension. *Cureus*. 2022;14(8):e28071. <https://doi.org/10.7759/cureus.28071>
120. Ng NBH, Lim CYS, Tan SCHL, Foo YW, Tok CLX, Lim YY, Goh DYT, Loke KY, Lee YS. Screening for Obstructive Sleep Apnea (OSA) in Children and Adolescents with Obesity: A Scoping Review of National and International Pediatric Obesity and Pediatric OSA Management Guidelines. *Obesity Reviews*. 2024;25(5):e13712. <https://doi.org/10.1111/obr.13712>
121. Umamo GR, Galderisi A, Aiello F, Martino M, Camponesco O, Di Sessa A, Marzuillo P, Alfonso P, Miraglia del Giudice E. Obstructive Sleep Apnea (OSA) Is Associated with the Impairment of Beta-Cell Response to Glucose in Children and Adolescents with Obesity. *International Journal of Obesity*. 2023;47(4):257–62. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01257-w>
122. Gu P, Pu B, Chen B, Zheng XH, Zeng ZP, Luo WD. Effects of vitamin D deficiency on blood lipids and bone metabolism: a large cross-sectional study. *J Orthop Surg Res*. 2023;18:20 <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03491-w>
123. Dakshina MTSS, Taqi M, De Leucio A. Blount Disease. в StatPearls. *Treasure Island (FL)*. 2025. StatPearls Publishing ID: NBK560923. PMID: 32809758. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560923/>
124. Aggarwal M, Chakole S. Prevalence of Polycystic Ovarian Syndrome and Its Link to Obesity in Adolescent Girls. *Cureus*. 2023;15(9):e45405. <https://doi.org/10.7759/cureus.45405>
125. Kuzmina IYu, Kuzmina OO. Age changes in the lipid profile of rats against experimental metabolic syndrome. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2024;32(1(48)):15–27. <https://doi.org/https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-02>
126. Fu L, Xie N, Qu F, Zhou J, Wang F. The Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Metabolic Syndrome in Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reproductive Sciences*. 2023;30(1):28–40. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00864-8>

Одержано 24.04.2025

Затверджено до друку 13.06.2025