УДК 616-056.52:616.36-003.826:616.37-008.64:616.98:578.834.11
DOI 10.24144/1998-6475.2024.65.67-72

# ОСОБЛИВОСТІ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА ОЖИРІННЯ В УМОВАХ COVID-19

***Сірчак Є. С., Калитич В. В., Волошин М. М., Коваль В. Ю., Росола Т. Ф.***

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, м. Ужгород*

**Резюме.** *Вступ.* Панкреатичний стеатоз – це нове клінічне захворювання, патофізіологія, перебіг і віддалені ускладнення якого погано описані в сучасній літературі. Хоча природний перебіг недостатньо вивчений, існує сильний зв'язок з ожирінням, метаболічним синдромом, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

*Мета дослідження.* Визначити особливості зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням та гіпотиреозом (ГТ) при COVID-19.

*Матеріали та методи.* На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб обстежено 94 хворих на НАЖХП та ожиріння при COVID-19. Хворих розподілено на дві клінічні групи залежно від наявності чи відчутності порушень гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) чи тиреотропного гормону (ТТГ). У І групу віднесено 44 хворих із НАЖХП та ожиріння при COVID-19, у яких діагностовано ГТ. До ІІ групи віднесено 50 пацієнтів із НАЖХП та ожирінням при COVID-19 із нормальним рівнем тиреоїдних гормонів. ЗСН ПЗ визначали за показником фекальної еластази-1 (ФЕ-1) та даних $^{13}$С-змішаного тригліцеридного ($^{13}$С-ЗТДТ) та $^{13}$С-амілазного дихальних тестів.

*Результати досліджень.* Результат копрологічного дослідження вказує на стеаторею (за рахунок жирних кислот в обох групах обстежуваних пацієнтів), проте більш виражені зміни встановлено у пацієнтів І групи. У хворих при ГТ достовірно частіше виявлено стеаторею, креаторею (за рахунок м'язових волокон, що зберігали поперечну посмугованість), а також наявність мила у підвищеній кількості, порівняно із даними у хворих ІІ групи. Аналіз рівня ФЕ-1 підтверджує ЗСН ПЗ у обох групах досліджуваних пацієнтів. Проте у хворих І групи рівень ФЕ-1 на 46,6±0,1 мкг/г перевищував такий показник у хворих ІІ групи ($p<0,05$). Результати $^{13}$С-ЗТДТ та $^{13}$С-АДТ підтверджують у ЗСН ПЗ у хворих на НАЖХП та ожиріння при COVID-19, що більш виражено у пацієнтів при гіпотиреозі.

*Висновки.* У хворих на НАЖХП та ожирінні при COVID-19 встановлено порушення ЗСН ПЗ за даними $^{13}$С-ЗТДТ та $^{13}$С-АДТ та результату ФЕ-1. Більш виражені зміни встановлено у пацієнтів із гіпофункцією щитоподібної залози.

**Ключові слова**: неалкогольна жирова хвороба печінки, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, хронічний панкреатит, ожиріння, ліпідний обмін, інсулінорезистентність, гіпотиреоз, діагностика (фекальна еластаза, дихальні тести).

**Features of pancreatic exocrine insufficiency in patients with no-nalcoholic fatty liver disease and obesity in covid-19**

*Sirchak Ye.S., Kalytych V.V., Voloshyn M.M., Koval V.Yu., Rosola T.F.*

**Abstract.** *Introduction.* Pancreatic steatosis is a new clinical disease, the pathophysiology, course and long-term complications of which are poorly described in the current literature. Although the natural history is poorly understood, there is a strong association with obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus (DM) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

*The aim of the study.* To determine the features of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with NAFLD in combination with obesity and hypothyroidism (HT) in COVID-19.

*Materials and methods.* At the clinical base of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, 94 patients with NAFLD and obesity in COVID-19 were examined. Patients were divided into two clinical groups, depending on the presence or severity of thyroid hormone (TH) or thyroid-stimulating hormone (TSH) disorders. Group I included 44 patients with NAFLD and obesity in COVID-19 who were diagnosed with HT. Group II includ-

ed 50 patients with NAFLD and obesity in COVID-19 with normal thyroid hormone levels. PEI was determined by fecal elastase-1 (FE-1) and $^{13}$C-mixed triglyceride ($^{13}$C-TMBT) and $^{13}$C-amylase ($^{13}$C-ABT) breath tests.

*Results of the study.* The results of the coprological study indicate steatorrhoea (due to fatty acids in both groups of patients), but more pronounced changes were found in patients of group I. In patients with HT, steatorrhoea, creatorrhoea (due to muscle fibres that retained transverse striation), and the presence of soap in increased amounts were significantly more common compared with those in patients of group II. The analysis of the level of FE-1 confirms the presence of PEI in the both groups of patients. However, in patients of group I, the level of FE-1 was 46.6±0.1 μg/g higher than in patients of group II ($p < 0.05$). The results of $^{13}$C-TMBT and $^{13}$C-ABT confirm the following in the PEI in patients with NAFLD and obesity in COVID-19, which is more pronounced in patients with hypothyroidism.

*Conclusions.* In patients with NAFLD and obesity in COVID-19, impaired pancreatic endocrine function was found according to $^{13}$C-TMBT and $^{13}$C-ABT and FE-1 results. More pronounced changes were found in patients with thyroid hypofunction.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease; pancreatic exocrine insufficiency; chronic pancreatitis; obesity; lipid metabolism; insulin resistance; hypothyroidism; diagnostics (faecal elastase, breath tests).

**Вступ**

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) або метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки у світі з глобальною поширеністю серед дорослого населення на рівні 25% [1]. Основні супутні захворювання, пов'язані з ожирінням, є факторами ризику прогресування НАЖХП і навпаки [2]. Справді, НАЖХП є фактором ризику багатьох метаболічних захворювань, таких як серцево-судинні захворювання (основна причина смерті в усьому світі) і цукровий діабет 2 типу. Вік, тривалість і тяжкість ожиріння також впливають на поширеність і тяжкість НАЖХП та їх перебіг. Поширеність НАЖХП, що визначається за допомогою візуалізації, у дорослих із тяжким ожирінням і супутніми ознаками метаболічного синдрому становить приблизно 90–95%, і більше третини цих пацієнтів мають неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) при гістологічному дослідженні [3]. МАЖХП охоплює континуум захворювань печінки, починаючи від стеатозу печінки до метаболічного стеатогепатиту, гепатофіброзу та гепатоцелюлярного раку. Відомі причини та фактори ризику розвитку МАЖХП тісно пов'язані з модернізацією способу життя (зміни в харчуванні та зниження фізичної активності, пов'язані з соціально-економічними факторами). Ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2 типу і НАЖХП мають частково спільну патофізіологію, що включає, зокрема, метаболічне запалення та інсулінорезистентність (ІР). Ці аномалії самі по собі пов'язані з системними ускладненнями, такими як атеросклероз і позапечінковий рак [3].

Поширеність ожиріння продовжує експоненціально зростати в усьому світі і тісно пов'язана з численними супутніми захворюваннями, такими як серцево-судинні захворювання (ССЗ), діабет, гіпертонія та деякі види раку [4]. Ожиріння прискорює ранні атеросклеротичні зміни і є загальновизнаним незалежним фактором ризику ССЗ [5]. Тим не менш, не всі люди з ожирінням мають підвищений ризик кардіометаболічних захворювань. Останнім часом зростає інтерес до унікальної підгрупи людей з ожирінням, які не мають метаболічних порушень, так званого метаболічно здорового ожиріння, незважаючи на підвищену жирову масу [6, 7].

Панкреатичний стеатоз – це нове клінічне захворювання, патофізіологія, перебіг та віддалені ускладнення якого погано описані в сучасній літературі. Епідеміологічні та проспективні дослідження описують показники поширеності від 16% до 35%. Хоча природний перебіг недостатньо вивчений, існує сильний зв'язок з ожирінням, метаболічним синдромом, ЦД 2 типу та НАЖХП. Ектопічне накопичення жиру в підшлунковій залозі може спричинити хронічне запалення низького ступеня через дисбаланс адипоцитокінів, у якому беруть участь бета-клітини та ацинарні клітини. Цей механізм може призвести до ендокринної та екзокринної дисфункції підшлункової залози та ініціювати канцерогенез. Хоча стеатоз підшлункової залози пов'язаний з патологічними станами, він може піддаватися лікуванню за допомогою здорового харчування, зменшення споживання м'яса, фізичних вправ і відмови від куріння. Стеатоз підшлункової залози слід враховувати при прийнятті клінічних рішень і прогнозуванні стану пацієнтів із захворюваннями підшлункової залози та системними захворюваннями [8].

Отже, дослідження особливостей зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожи-

рінням, а також з іншими метаболічно-асоційованими станами, такими як ІР, ЦД 2 типу, гіпофункція щитоподібної залози, особливо в умовах пандемії COVID-19 є затребуваним і актуальним питанням сучасної медицини.

**Мета дослідження**

Визначити особливості зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням і гіпотиреозом при COVID-19.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

**Матеріали та методи**

Комплексне обстеження та лікування пацієнтів проводили на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет». У дослідження включено 94 пацієнтів із НАЖХП та ожирінням при COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОР) або на амбулаторному спостереженні у сімейного лікаря за період 2021 – 2024 рр. У всіх пацієнтів в анамнезі (до 6 місяців) діагностований і підтверджений діагноз COVID-19 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2).

Усі хворі були віком від 18 до 70 років, а середній вік становив 45,2±4,1 року. Хворих на НАЖХП та ожиріння при COVID-19 розподілено на дві клінічні групи, залежно від наявності чи відчутності порушень гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) чи тиреотропного гормону (ТТГ). У І групу віднесено 44 хворих із НАЖХП та ожиріння при COVID-19, у яких діагностовано гіпотиреоз (ГТ). Серед обстежених І групи жінок було 28 (63,3 %), а чоловіків було 16 (36,4 %). До ІІ групи віднесено 50 пацієнтів із НАЖХП та ожирінням при COVID-19 із нормальним рівнем тиреоїдних гормонів, серед них жінок 24 (44,0 %) та 26 чоловіків (56,0 %).

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, серед них 17 жінок (56,7 %) та 13 чоловіків (43,3 %), середній вік яких становив 45,1±5,8 року.

Усі дослідження проводилися за згодою пацієнтів, а їх методологія відповідала Гельсінській декларації про права людини 1975 року в редакції 1983 року, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини, а також законодавству України.

Усі пацієнти були обстежені за допомогою загально-клінічних методів дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг та анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні вимірювали зріст і вагу, розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Згідно з рекомендаціями ВООЗ, пацієнти були розподілені залежно від ІМТ, при якому ІМТ 16,0 і менше вважається дефіцитом маси тіла (виражений дефіцит маси тіла); 16,0–18,5 – недостатньою масою тіла; 18,5–24,9 – нормальною масою тіла; 25,0–29,9 – надлишковою масою тіла; 30,0–34,9 – ожирінням 1-го ступеня; 35,0–39,9 – ожирінням 2-го ступеня; 40,0 і більше – ожирінням 3-го ступеня.

Усім пацієнтам проведено ультразвукове обстеження органів черевної порожнини (з акцентом на органи гепато-пакреато-біліарної зони), а також ЩЗ. У сироватці крові проводили стандартні загальні та біохімічні дослідження з акцентом на ліпідний та вуглеводний обмін. Усім пацієнтам визначали рівень тиреоїдних гормонів у сироватці крові (вільний триоксин (Т4), трийодтиронін (Т3)) та тиреотропний гормон (ТТГ).

НАЖХП діагностували відповідно критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічних рекомендацій EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП. Ступінь ураження печінки визначали за допомогою сурогатних маркерів фіброзу із використанням онлайн-калькуляторів (NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), Фібротест), а також комерційного тесту FibroMax. Хворим також проведено еластометрію печінки.

Діагноз ГТ встановлювали відповідно до рекомендацій NICE (National Institute for Health and Care Excellence, 2019), настанов Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) та Американської тиреоїдної асоціації (ЕТА) – 2012–2014, а також з урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу.

Для вивчення ЗСН ПЗ проводилося копрологічне дослідження, визначався рівень амілази сироватки крові та показник фекальної еластази-1 (ФЕ-1). Також хворим проведено $^{13}$С-змішаний тригліцеридний ($^{13}$С-ЗТДТ) і $^{13}$С-амілазний дихальні тести. Діагноз ХП виставляли відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) та уточнень МКХ-10.

Критеріями виключення хворих із дослідження були: хворі з НАЖХП та ожирінням, що в анамнезі мали COVID-19 (від 1-го до 6-ти місяців); гіпотиреоз.

Критеріями виключення хворих із дослідження були: хронічний гепатит алкогольної, вірусної (вірус гепатитів В, С, D) етіологій, аутоімунний гепатит, хвороба Вільсона-коновалова, гемохроматоз, цукровий діабет (ЦД) 1 типу, ЦД 2 типу (стадія декомпенсації), онкологічні захворювання, психіатричні захворювання, що не дозволяють адекватно оцінити стан пацієнтів, гострі інфекційні захворювання.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалися за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

**Результати досліджень**

Проведено розподіл хворих із НАЖХП при COVID-19 залежно від показника ІМТ (табл. 1).

*Таблиця 1*

**Розподіл обстежених хворих залежно від показника ІМТ**

| Показник | Обстежені хворі | |
|---|---|---|
| | І група (n=44) Абс. кількість/% | ІІ група (n=50) Абс. кількість/% |
| **Ожиріння 1 ступеня** (ІМТ: 30,0 – 34,9) | 10/22,7 % | 18/36,0 % * |
| **Ожиріння 2 ступеня** (ІМТ: 35,0 – 39,9) | 23/52,3 % | 25/50,0 % |
| **Ожиріння 3 ступеня** (ІМТ: 40,0 і більше) | 11/25,0 % * | 7/14,0 % |

*Примітка: різниця між показниками у хворих І та ІІ групи достовірна: * - p<0,05.*

Оцінка результатів даних антропометричного дослідження підтверджує ожиріння різного ступеня вираженості в обстежуваних пацієнтів на НАЖХП при COVID-19. Проте слід зазначити деякі відмінності у пацієнтів щодо вираженості ожиріння залежно від наявності чи відсутності ураження ЩП, а саме: у хворих І групи (пацієнти із ГТ) на 11,0 % частіше встановлено ожиріння 3 ст., а у хворих ІІ групи на 13,3 % частіше визначалось ІМТ, що відповідало ожирінню 1 ст. (p<0,05). Ожиріння 2 ст. майже з однаковою частотою встановлено у пацієнтів обох груп.

Для дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ у обстежуваних нами пацієнтів проведено дослідження показників калу та сечі, а також оцінено результати дихальних тестів.

Результати копрологічного дослідження вказують на стеаторею (за рахунок жирних кислот в обох групах обстежуваних пацієнтів), проте більш виражені зміни встановлено у пацієнтів І групи (табл. 2). У хворих при пониженні функції ЩЗ достовірно частіше виявлено стеаторею, креаторею (за рахунок м'язових волокон, що зберігали поперечну посмугованість), а також наявність мила у підвищеній кількості, порівняно із даними у хворих ІІ групи.

*Таблиця 2*

**Результати копрологічного дослідження в обстежених**

| Показник | **Контрольна група** (n=30) | Обстежені хворі | |
|---|---|---|---|
| | | **І група** (n=44) | **ІІ група** (n=50) |
| **Копорлогічне дослідження** | | | |
| Стеаторея (+) | - | 81,2 %* | 64,0 % |
| Амілорея (+) | - | 40,9 % | 38,0 % |
| Креаторея (+) | - | 50,0 %* | 40,0 % |
| Мила | 6,7 % | 88,6 % * | 80,0 % |

*Примітка: статистично достовірна різниця між показниками у хворих І та ІІ групи: * – p<0,05.*

Амілорея (наявність крохмальних зерен) майже з однаковою частотою встановлена у пацієнтів обох досліджуваних груп. У хворих І групи частіше визначено мила при копрологічному дослідженні, що вказує на порушення функціонального стану жовчовидільної системи у обстежуваних пацієнтів. Отже, за даними копрологічного дослідження можна зробити висновок про наявність порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ у хворих обох досліджуваних груп з НАЖХП та ожирінням при COVID-19.

Оцінено показники амілази у сироватці крові, а також α-амілази (у сечі) та показник фекальної еластази-1 (ФЕ-1) калі (табл. 3).

*Таблиця 3*

**Лабораторні показники ЗСН ПЗ в обстежених**

| Показник | Контрольна група (n=30) | Обстежені хворі | |
|---|---|---|---|
| | | **І група** (n=44) | **ІІ група** (n=50) |
| Амілаза сироватки крові (норма: 0–115 ОД/л) | 62,3±3,2 | 82,6±5,4 + | 77,6±3,3 |
| α-амілаза сечі (норма: 0–350 ОД/л) | 70,6±2,4 | 85,9±3,6 | 80,3±2,0 |
| ФЕ-1, мкг/г | 423,8±10,5 | 98,2±3,0 ++,* | 144,8±2,9 ++ |

*Примітка: статистично достовірна різниця між показниками контрольної групи та обстеженими хворими: + – p<0,05; ++ – p<0,01; статистично достовірна різниця між показниками у хворих І та ІІ групи: * – p<0,05.*

Рівень сироваткової α-амілази у сечі та амілази у сироватці крові у обстежуваних пацієнтів не відрізнявся від такого показника у контрольної групи і не перевищував референтні значення, що вказують на норму. Проте результат рівня ФЕ-1 підтверджує виражену ЗСН ПЗ у обох групах досліджуваних пацієнтів. У хворих І групи рівень ФЕ-1 на 46,6±0,1 мкг/г перевищував такий показник у хворих ІІ групи (p<0,05).

Отже, у обстежених хворих на НАЖХП та ожиріння при COVID-19 діагностовано ЗСН ПЗ за даними результатів лабораторних методів обстеження, що проявлялося порушенням ЗСН ПЗ за даними копрологічного дослідження та зміни рівня фекальної еластази-1, що більш виражено у хворих І групи.

Оцінено ЗСН ПЗ за даними дихальних тестів ($^{13}$С-ЗТДТ та $^{13}$С-АДТ) (табл. 4).

*Таблиця 4*

**Результати дихальних тестів у обстежених хворих і контрольної групи**

| Показник | Контрольна група (n=30) | Обстежені хворі | |
|---|---|---|---|
| | | **І група** (n=52) | **ІІ група** (n=32) |
| $^{13}$С-ЗТДТ: | | | |
| Максимальна концентрація $^{13}CO_2$ між 150 і 210 хв дослідження | 16,2±0,8 % | 8,2±0,7 % ++* | 12,4±0,6 % + |
| Сумарна концентрація $^{13}CO_2$ у кінці дослідження (360 хв) | 34,1±0,6 % | 14,6±1,1 % ++* | 19,8±0,9 % + |
| **$^{13}$С-АДТ:** | | | |
| Сумарна концентрація $^{13}CO_2$ у кінці дослідження (360 хв) | 15,2±0,9 % | 8,7±0,8 % + | 9,7±0,4 % |

*Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими виявлена статистично достовірна різниця + – p<0,05; ++ - p<0,01; статистично достовірна різниця між показниками у хворих І та ІІ групи: * – p<0,05.*

Результати $^{13}$С-ЗТДТ та $^{13}$С-АДТ підтверджують у ЗСН ПЗ у хворих на НАЖХП та ожиріння при COVID-19, що більш виражено у пацієнтів при гіпотиреозі, на що вказують результати проведених досліджень. Слід зазначити більшу чутливість саме $^{13}$С-ЗТДТ щодо визначення ЗСН ПЗ у даних пацієнтів

Отже, результати поведених досліджень вказують на ЗСН ПЗ у хворих на НАЖХП при ожирінні та ЦД 2 типу й ожиріння при COVID-19. При цьому, більш виражені зміни функціонального стану ПЗ встановлено у пацієнтів при гіпофункції ЩЗ. Звертає увагу той факт, що клінічно, фактично нами не встановлено скарг, що б могли вказувати на функціональне порушення ПЗ у даної категорії пацієнтів. Отримані результати слід враховувати при введенні даних пацієнтів і в комплекс обов'язкових досліджень включити тести для визначення ЗСН ПЗ.

**Висновки**

У хворих на НАЖХП та ожиріння при COVID-19 встановлено порушення ЗСН ПЗ за даними $^{13}$С-ЗТДТ та $^{13}$С-АДТ та результату ФЕ-1. Більш виражені зміни встановлено у пацієнтів із гіпофункцією щитоподібної залози.

**REFERENCES**


1. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Hepatology. Hepatology. 2019; 69: 2672–2682. doi: 10.1002/hep.30251.
2. Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Nexus of Metabolic and Hepatic Diseases. Cell Metab. 2018 Jan 9; 27 (1): 22-41. doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.002. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28867301; PMCID: PMC5762395.
3. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. Ann Hepatol. 2020 Jul-Aug; 19 (4): 359-366. doi: 10.1016/j.aohep.2020.03.001. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32349939.
3. Le Garf S, Nègre V, Anty R, Gual P. Metabolic Fatty Liver Disease in Children: A Growing Public Health Problem. Biomedicines. 2021 Dec 14; 9 (12): 1915. doi: 10.3390/biomedicines9121915. PMID: 34944730; PMCID: PMC8698722.
4. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: A population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6: 944–953. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2.
5. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. Diabetol Metab. Syndr. 2019; 11: 74.
6. Stefan N, Häring HU, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: The low-hanging fruit in obesity treatment? Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6: 249–258. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30292-9. doi: 10.1186/s13098-019-0468-0.
7. Seo DH, Cho Y, Seo S, et al. Association between Metabolically Healthy Obesity and Subclinical Atherosclerosis in the Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center (CMERC) Cohort. J Clin Med. 2022 Apr 26;11(9):2440. doi: 10.3390/jcm11092440. PMID: 35566567; PMCID: PMC9103721.
8. Ramkissoon R, Gardner TB. Pancreatic Steatosis: An Emerging Clinical Entity. Am J Gastroenterol. 2019 Nov; 114 (11): 1726-1734. doi: 10.14309/ajg.0000000000000262. PMID: 31185002.


Отримано 01.10.2024 р.