

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-20-30>

## Гетерогенность метаболических фенотипов у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональной формой ожирения

Вторникова Н. И., Никитина И. Л., Кельмансон И. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, (ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия)

**Для цитирования:** Вторникова Н. И., Никитина И. Л., Кельмансон И. А. Гетерогенность метаболических фенотипов у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональной формой ожирения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 226 (6): 20–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-20-30

✉ Для переписки:

**Никитина Ирина**

**Леоровна**

nikitina0901@gmail.

com

**Вторникова Наталья Игоревна**, ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования

**Никитина Ирина Леоровна**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования

**Кельмансон Игорь Александрович**, д. м. н., профессор, профессор кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования

### Резюме

Изучена гетерогенность метаболических показателей у мальчиков-подростков с диагнозом «экзогенно-конституциональное ожирение» на основе кластерного анализа.

Обследовано 123 случайно отобранных пациента в возрасте от 14 до 17 лет с установленным диагнозом «экзогенно-конституциональное ожирение». Статистический анализ предполагал использование описательных и аналитических методов, в частности, направленных на выделение кластеров биохимических показателей, в числе которых уровень глюкозы в сыворотке натощак, уровень инсулина, уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП), высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов.

Выявлено 2 кластера наблюдений. Первый кластер составили 72 пациента (58,5%), для которых были характерны значения уровня глюкозы натощак немного ниже среднего, значения уровня инсулина выше среднего, значения общего уровня холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП выше среднего, значения уровня ЛПВП ниже среднего («метаболически нездоровое» ожирение). Во второй кластер вошел 51 подросток (41,5%). Для этих пациентов были характерны противоположные тенденции метаболических показателей («метаболически здоровое» ожирение). Подростки, отнесенные к первому кластеру, были немного старше, имели более высокие значения массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и z-скора ИМТ, достоверно более высокие показатели индекса HOMA-IR. Артериальная гипертензия и неалкогольная жировая болезнь печени были диагностированы статистически значимо чаще у подростков из этого кластера.

**Заключение.** Мальчики-подростки с ожирением представляют собой гетерогенную группу с точки зрения значений важнейших метаболических показателей.

**Ключевые слова:** кластерный анализ, метаболически здоровое ожирение, ожирение, подростки

EDN: QZCZIC

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-20-30>

## Heterogeneity of metabolic phenotypes in adolescent boys with obesity due to excess calories

N. I. Vtornikova, I. L. Nikitina, I. A. Kelmanson

The V. A. Almazov National Medical Research Centre, (2, Akkuratova Str., St Petersburg, 197341, Russia)

**For citation:** Vtornikova N. I., Nikitina I. L., Kelmanson I. A. Heterogeneity of metabolic phenotypes in adolescent boys with obesity due to excess calories. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 226 (6): 20–30. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-20-30

✉ *Corresponding author:*  
**Irina L. Nikitina**  
 nikitina0901@gmail.com

**Natalia I. Vtornikova**, Assistant at the Department of Children's Diseases with Clinics, Therapeutic Faculty of the Institute for Medical Education; ORCID: 0000-0003-0740-2646

**Irina L. Nikitina**, MD, PhD, Professor of Pediatrics, Head of the Department of Children's Diseases with Clinics, Therapeutic Faculty of the Institute for Medical Education; ORCID: 0000-0003-4013-0785

**Igor A. Kelmanson**, MD, PhD, Professor of Pediatrics, Professor at the Department of Children's Diseases with Clinics, Therapeutic Faculty of the Institute for Medical Education; ORCID: 0000-0002-4449-2786

## Summary

**The aim** of the study was to determine the heterogeneity of metabolic parameters in teenage boys diagnosed with "obesity due to excess calories" using cluster analysis.

**Materials and methods.** One hundred and twenty-three randomly selected patients aged 14 to 17 years diagnosed with "obesity due to excess calories" were examined. The statistical analysis included descriptive and analytical methods, in particular aimed to identify clusters of biochemical indicators, including serum fasting glucose level, insulin level, total cholesterol level, low density lipoproteins (LDLP), very low-density lipoproteins (VLDL), high density lipoproteins (HDLP) and triglycerides.

**Results.** Two clusters of observations have been identified. The first cluster consisted of 72 patients (58.5%) having fasting glucose levels slightly below average, insulin levels above average, total cholesterol, triglycerides, LDLP and VLDL above average, and HDLP levels below average ("metabolically unhealthy" obesity). The second cluster included 51 teenagers (41.5%) who presented with opposite trends in metabolic characteristics ("metabolically healthy" obesity). The adolescents from the first cluster were slightly older, had higher body mass, body mass index (BMI) and z-BMI scores, and higher HOMA-IR scores. Arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease were diagnosed statistically significantly more frequently in adolescents from this cluster.

**Conclusion.** Teenage boys with obesity are a heterogeneous group in terms of the values of major metabolic indicators.

**Keywords:** cluster analysis, metabolically healthy obesity, obesity, adolescents.

## Введение

Ожирение является частой патологией среди детей и подростков [1]. Приводятся данные, согласно которым за период с 1999 по 2004 год распространенность ожирения среди подростков в США увеличилась в три раза [2], что сопровождается увеличением распространенности факторов риска нарушений метаболизма [3]. Распространенность ожирения в детской популяции в США в 2016 году составила 18,5% [4], а в Европе, по данным 2020 года, распространенность ожирения в детской популяции составила 12% [5]. Высока встречаемость ожирения среди детей и подростков в Российской Федерации [6]. Несмотря на существующие различия в подходах к диагностике ожирения у детей и подростков, большинство экспертов сходятся во мнении, что индекс массы тела (ИМТ) является адекватным показателем, позволяющим опосредовано оценить количество жировой ткани в организме. Значение ИМТ, превышающее 2 среднеквадратических отклонения свыше медианы референтных показателей, разработанных ВОЗ, рассматривается как критический показатель, позволяющий констатировать ожирение у лиц 5–19 лет [7].

Формирование ожирения связано с взаимодействием многочисленных биологических, возрастных, поведенческих, генетических и внешних факторов [8]. При этом подростки рассматриваются как группа повышенного риска развития ожирения, что во многом связано с их особой подверженностью воздействию внешних факторов, провоцирующих ожирение [9].

Распространенность ожирения и его клиническая картина имеют особенности среди лиц мужского пола. Приводятся данные, согласно которым диагностированное ожирение среди мальчиков-подростков встречается чаще, чем среди девочек [10], что требует особого внимания к мальчикам-подросткам с ожирением. Существуют определенные различия метаболических проявлений ожирения у лиц мужского и женского пола. Так, у женщин выявляется более высокая концентрация лептина: гормона, способствующего снижению аппетита и усилению утилизации энергии [11], причем увеличение концентрации андрогенов сочетается со снижением уровня лептина [12]. Начиная с пубертатного возраста мужчины по сравнению с женщинами чаще характеризуются инсулинорезистентностью, что, как полагают, отчасти связано с протекторной ролью эндогенных эстрогенов у женщин [13]. Имеющиеся различия в частоте и проявлениях ожирения среди мальчиков и девочек могут быть обусловлены и социокультурными особенностями, связанными, в частности, с большим вниманием девочек-подростков к своей фигуре, их стремлением соблюдать соответствующую диету [14].

Несмотря на единую нозологическую принадлежность так называемой простой (экзогенно-конституциональной) формы ожирения (МКБ-10, рубрика E.66.0), в настоящее время сложилось понимание того, что пациенты, относящиеся к этой категории, представляют собой гетерогенную группу,

причем гетерогенность затрагивает различные клинические аспекты данной патологии. В частности, это касается особенностей пищевого поведения, эмоциональных характеристик, качества сна подростков с ожирением [15]. Не меньшего внимания заслуживает и гетерогенность метаболических показателей пациентов с ожирением. Известно, что ожирение в целом сопровождается неблагоприятными метаболическими сдвигами, которые рассматриваются как факторы риска многочисленных осложнений данного заболевания. Однако приводятся сведения о том, что не все взрослые и подростки, страдающие ожирением, в полной мере формируют такие сдвиги. В ряде случаев метаболические нарушения у лиц с ожирением весьма умерены, что дало основания говорить о так называемом «метаболически здоровом» ожирении (МЗО) («metabolically healthy» obesity, МНО), противопоставляя его «метаболически нездоровому» («metabolically unhealthy» obesity, МУО) [16]. МЗО также именуется доброкачественным (benign) или неосложненным (uncomplicated) [17]. Гетерогенность ожирения с наличием доброкачественного метаболического фенотипа была описана не только у взрослых, но и у детей [18].

Поскольку попытки полной нормализации массы тела у подростков с ожирением не всегда оказываются достаточно эффективными [19], внимание может быть сконцентрировано на поддержании у них состояния МЗО с целью минимизации риска негативных последствий. Однако оценка «метаболического здоровья» или «нездоровья» у пациентов с ожирением достаточно затруднительна. Это проявляется, прежде всего, в сведениях о самой встречаемости МЗО, которая, по данным различных исследователей, колеблется в диапазоне от 3% до 80% [16, 20–25]. Во многом такой широкий диапазон показателей связан с отсутствием четких критериев МЗО у детей, как и у взрослых [26]. Исследования, направленные

на изучение МЗО у детей, использовали различные диагностические подходы для определения этого состояния, в частности, более низкие показатели инсулинорезистентности [20, 23, 27], отсутствие проявлений метаболического синдрома [25, 28], оба указанные критерия [27], удовлетворительные показатели артериального давления, уровня глюкозы и липидного профиля при отсутствии стеатоза печени [21]. Чаще всего выделение МЗО предполагает оценку выраженности компонентов метаболического синдрома, однако значимость этих критериев остается спорной.

Спорными и во многом произвольными являются и пороговые значения биохимических показателей, рассматриваемые в качестве рубежных при разграничении различных метаболических вариантов, что особо актуально в отношении детей и подростков. В этой связи более продуктивным подходом к выделению подростков с различным метаболическим фенотипом на фоне ожирения представляется поиск кластеров, или сосуществующих групп индивидуумов, имеющих схожие характеристики метаболических показателей. Такой подход базируется на понимании того, что фиксируемые эффекты являются взаимосвязанными, многомерными, и основан на использовании принципов «машинного обучения» («machine learning»). Попытки кластеризации метаболических характеристик у детей и подростков с ожирением предпринимались ранее [29], однако подобные исследования немногочисленны, в частности, весьма ограничены сведения о попытках выделить отдельные кластеры пациентов среди подростков мужского пола в зависимости от их метаболических показателей.

**Целью настоящего исследования** явилась попытка изучить гетерогенность метаболических показателей у мальчиков-подростков с диагнозом «экзогенно-конституциональное ожирение» на основе кластерного анализа.

## Материалы и методы

В исследование вошли 123 случайно отобранные мальчики-подростки в возрасте от 14 до 17 лет с установленным диагнозом «экзогенно-конституциональное (простое, идиопатическое) ожирение» (МКБ-10: код E.66.0, «ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов»), проходившие обследование в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в период 2022–2024 гг. Все подростки были городскими жителями. Дети не имели признаков острых заболеваний или обострений хронических заболеваний на момент включения в исследование. У всех подростков диагностировано ожирение согласно критериям Всемирной организации здравоохранения и Национальным рекомендациям Российской Федерации: индекс массы тела (ИМТ) — более 2 стандартных отклонений выше медианы для данного пола и возраста. Критериями исключения из исследования явились наличие иных установленных хронических и прогрессирующих заболеваний органов и систем, включая психоневрологические заболевания, наличие установленных иных заболеваний, сопровождающихся развитием

ожирения (МКБ-10 коды: E66.1, E66.2, E66.8, E66.9, E67.8). Пациенты не получали каких-либо психоактивных препаратов или препаратов, влияющих на аппетит.

Проводилось изучение наследственного анамнеза, анамнеза жизни, клиническое обследование по стандартным протоколам [6]. Антропометрическое обследование включало измерение роста, массы тела, расчет показателя индекса массы тела (ИМТ) по формуле [масса (кг)/рост (м<sup>2</sup>)]. ИМТ оценивался по стандартизированным перцентильным таблицам (Всемирная организация здравоохранения, 2007 г.), а также таблицам Z-score с оценкой стандартного отклонения SDS.

Лабораторное обследование включало в себя оценку метаболических параметров. Уровень глюкозы плазмы натощак оценивали глюкозооксидазным методом, набором реагентов GLUCL для анализатора Abbott Architect 8000, США. Содержание инсулина в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом, набором реагентов и калибраторов ELECSYS Insulin для анализатора Roche

Diagnostics Cobas e411, ROCHE, Германия. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR-Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали по формуле: инсулин натощак (мкМЕ/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. Содержание общего холестерина, липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности, триглицеридов исследовано иммуноферментным методом набором реактивов, калибраторов и преципитатов для анализатора Roche Diagnostics Cobas Integra 400.

Проводилось инструментальное обследование, в том числе изучение показателей артериального давления, ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости.

Статистический анализ предполагал использование описательных и аналитических методов. Аналитические методы были направлены на выделение кластеров 7 биохимических показателей, в числе которых уровень глюкозы в сыворотке натощак, уровень инсулина, уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП), высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов. В соответствии с принятыми рекомендациями, численность выборки при проведении кластерного анализа должно составлять не менее 10 наблюдений на каждый показатель, учитываемый при анализе [30]. Учитывая, что предметом анализа послужили 7 признаков, численность выборки, равная 123 наблюдениям, была адекватной. Изученные показатели оценивались на наличие коллинеарности путем изучения их взаимных корреляций. Визуальная оценка тенденции к наличию кластеризации (допустимость кластерного анализа) осуществлялась после уменьшения размерности с использованием

процедуры стохастического вложения соседей с t-распределением (t-distributed stochastic neighbor embedding, t-SNE) [31]. Кластерный анализ осуществлялся при помощи процедуры k-средних (k-means) и с использованием алгоритма Hartigan–Wong. Для обеспечения сопоставимости показателей, включенных в кластерный анализ, все 7 показателей были предварительно стандартизованы (стандартное отклонение равно 1, среднее равно 0). Каждый выявленный кластер был представлен его центром (центроид), которому соответствовала средняя точка тех наблюдений, которые были отнесены к соответствующему кластеру. Оптимальное число кластеров оценивалось на основе статистики Gap [32] и Silhouette score [33] (оптимальному числу кластеров соответствовали максимальные значения этих показателей). Проанализирована возможность распределения пациентов на кластеры на основании конкретных значений метаболических показателей при помощи «дерева решений» (“decision tree”). Исследовались ассоциации между принадлежностью пациентов к тому или иному кластеру и наличием у него определенных клинических проявлений. При помощи логистического регрессионного анализа оценивалась предсказательная сила ряда показателей с точки зрения возможности отнесения пациента к тому или иному кластеру. Уровень статистической значимости был установлен при значении  $p < 0,05$ . В исследовании использовались прикладные статистические программы JAMOVI 2.3.28 [34], JASP .14.1 [35].

Исследование было одобрено этическим комитетом. Информированное согласие на участие в исследовании было получено у обследованных пациентов или их представителей.

## Результаты.

Важнейшие характеристики обследованных подростков представлены в табл. 1. Медиана возраста подростков на момент обследования составляла 15 лет (межквартильный диапазон: 14–16 лет). У обследованных пациентов были диагностированы все степени ожирения. В целом медианы показателей

липидного спектра, а также уровня глюкозы сыворотки крови натощак и уровня инсулина укладывались в допустимые показатели [6].

Проведено изучение корреляций биохимических показателей, которые предполагалось использовать для осуществления кластерного анализа. Многие

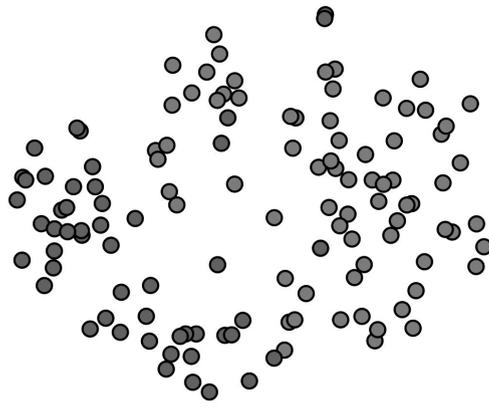
Таблица 1  
Характеристика  
обследованных  
пациентов

Table 1  
Patients'  
characteristics

Показатель	N = 123
Возраст, лет	15 (14,16)
Масса при обследовании, кг	108 (93, 131)
ИМТ	35 (31, 40)
zИМТ	3,16 (2,56; 3,77)
Степень ожирения	
первая	27 (22%)
вторая	26 (21%)
третья	42 (34%)
морбидное ожирение	28 (23%)
Гликемия натощак, ммоль/л	4,70 (4,34; 4,94)
Инсулин, мкМЕ/мл	23 (16, 34)
Общий холестерин, ммоль/л	4,19 (3,44; 4,66)
Триглицериды, ммоль/л	1,36 (0,94; 1,83)
ЛПВП, ммоль/л	0,96 (0,88; 1,13)
ЛПНП, ммоль/л	2,47 (1,85; 2,96)
ЛПОНП, ммоль/л	0,61 (0,42; 0,84)

n (%); медиана (межквартильный диапазон)

**Рисунок 1**  
График t-SNE с уменьшением размерности исходных данных. Визуальная оценка свидетельствует о тенденции к кластеризации наблюдений.



**Figure 1**  
t-SNE plot with reduced dimensionality of the original data. The visual assessment of cluster tendency indicates the existence of the meaningful clusters.

показатели значимо коррелировали между собой. В частности, уровень триглицеридов положительно коррелировал с уровнем инсулина и общего холестерина, уровень ЛПВП отрицательно коррелировал с уровнем инсулина и триглицеридов, уровень ЛПНП положительно коррелировал с уровнем холестерина и триглицеридов, а уровень ЛПОНП положительно коррелировал с уровнем холестерина, триглицеридов и отрицательно коррелировал с уровнем ЛПВП. При этом абсолютные значения коэффициентов корреляции не превышали величины 0,9, что давало основания говорить об отсутствии существенной мультиколлинеарности изученных показателей и позволяло их использовать совместно для проведения кластерного анализа.

**Рисунок 2**  
Центроиды кластеров. Представлены средние значения для каждого кластера и 95% доверительные интервалы. ТриГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности.

Визуальная оценка тенденции к наличию кластеризации после уменьшения размерности подтверждала, что обследованные пациенты распределялись по нескольким кластерам (рис. 1).

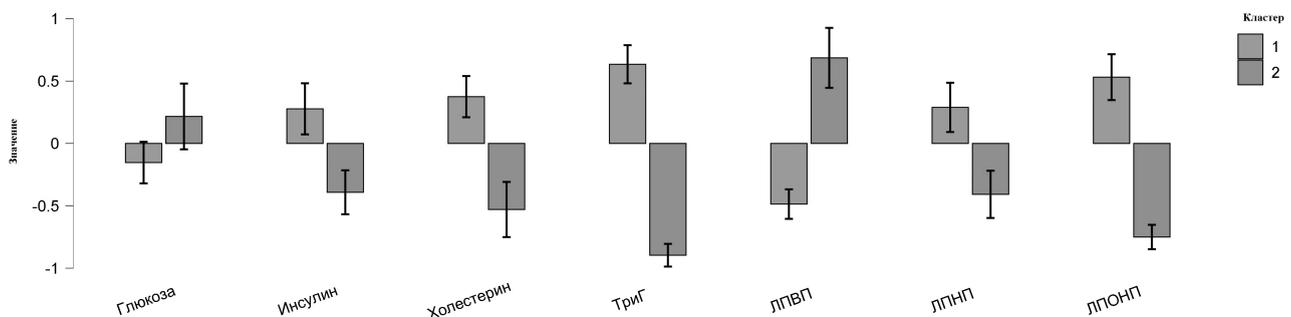
Использование в качестве критериев оптимального числа кластеров статистик Gap и Silhouette свидетельствовало о том, что наиболее обоснованным представляется разделение обследованных подростков на 2 кластера. На рис. 2 и в табл. 3 представлены характеристики этих 2 кластеров. Первый кластер составили 72 пациента (58,5%). Для этих подростков были характерны показатели уровня глюкозы натощак несколько ниже среднего, показатели уровня инсулина выше среднего, показатели общего уровня холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП выше средних, показатели ЛПВП ниже средних. Во второй кластер вошел 51 подросток (41,5%). Для этих пациентов были характерны противоположные тенденции метаболических показателей: уровень глюкозы был несколько выше среднего, хотя он значимо не отличался от уровня, характерного для пациентов из первого кластера; отмечались показатели уровня инсулина ниже

средних, показатели общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП ниже средних, показатели ЛПВП выше средних. Подобные особенности позволяли говорить о том, что подростки из первого кластера характеризовались неблагоприятным метаболическим профилем ожирения («метаболически нездоровое» ожирение), тогда как у пациентов, отнесенных ко второму кластеру, определялся более благоприятный метаболический профиль («метаболически здоровое» ожирение).

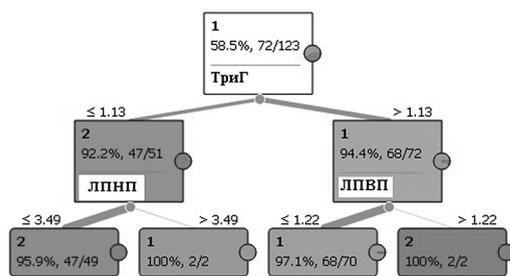
На основании использования «дерева решений» была предпринята попытка разработки алгоритма распределения пациентов на 2 полученных кластера с использованием изученных биохимических показателей. Результаты представлены на рис. 3, из которого следует, что при уровне триглицеридов, превышающих показатель 1,13 ммоль/л, вероятность отнесения пациента к первому, «метаболически нездоровому» кластеру составляла 94,4%; эта вероятность увеличивалась до 97,1% при одновременном снижении уровня ЛПВП до показателей 1,22 ммоль/л и ниже. Напротив, при уровне триглицеридов 1,13 ммоль/л и ниже вероятность отнесения пациента ко второму, «метаболически здоровому» кластеру составляла 92,2%, а при уровне ЛПНП 3,49 ммоль/л и ниже достигала 95,9%. В целом предложенный алгоритм обеспечивал верное отнесение пациентов к одному из выделенных кластеров в 119 из 123 случаев (96,8%), и лишь в 4 из 123 случаев (3,2%) пациенты распределялись ошибочно.

В табл. 4 приводится сопоставление важнейших клинических характеристик пациентов, отнесенных к двум кластерам. Подростки, отнесенные к первому кластеру, были немного старше, чем подростки из второго кластера; они имели более высокие значения массы тела, ИМТ и z-скора ИМТ. Кроме того, мальчики-подростки из первого, «метаболически нездорового», кластера ожирения имели достоверно более высокие показатели НОМА-IR, что свидетельствовало о большей выраженности у них инсулинорезистентности. Артериальная гипертензия была диагностирована статистически значимо чаще у подростков из этого кластера (в 60% наблюдений против 30% у подростков из второго кластера). Также среди подростков из первого кластера значимо чаще диагностировалась неалкогольная жировая болезнь печени (в 80% наблюдений против 50% среди подростков из второго кластера), и показатели АЛТ у этих подростков были значимо более высокими.

Изучены ассоциации между значением индекса инсулинорезистентности, возрастом пациентов, массой тела, ИМТ и z-скором ИМТ и вероятностью



**Рисунок 3**  
«Дерево решений» для распределения пациентов по двум полученным кластерам. 1 — первый кластер, 2 — второй кластер.



**Figure 3**  
“Decision tree” for patients assignment to defined clusters. 1 — first cluster, 2 — second cluster.

отнесения пациента к «метаболически нездоровому» первому кластеру (табл. 5). Результаты свидетельствуют о том, что при однофакторном анализе все указанные показатели повышали вероятность отнесения пациента к первому кластеру, в частности, с увеличением возраста 1 год риск «метаболически нездорового» варианта ожирения увеличивался в 1,36 раз (95% ДИ: 1,03–1,82), при увеличении массы тела на 1 кг риск увеличивался в 1,03 раза (95% ДИ: 1,02–1,05), при увеличении индекса массы тела на 1 единицу риск возрастал в 1,15 раз (95% ДИ: 1,08–1,24), а при увеличении z-скора индекса массы

тела на 1 риск увеличивался в 1,95 раз (95% ДИ: 1,26–3,22). Возрастал риск метаболического нездоровья и при увеличении показателя НОМА-IR, причем каждое повышение этого показателя на 1 единицу сопровождалось возрастание риска в 1,27 раз (95% ДИ: 1,10–1,49). Однако при многофакторном анализе с учетом совместного влияния указанных показателей именно индекс НОМА-IR оказывался единственным значимым предиктором принадлежности пациентов к первому кластеру: при увеличении значения индекса НОМА-IR на 1 единицу шансы отнесения пациента к первому кластеру возрастали в 1,20 раза (95% ДИ; 1,02–1,44).

Проведено исследование риска формирования артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени у подростков в зависимости от их принадлежности к тому или иному метаболическому кластеру и с учетом возможного влияния на данную ассоциацию клинических показателей, которые сами по себе также предположительно могли определять риск формирования указанной патологии и значимо различались среди подростков, отнесенных к двум кластерам, а именно: возраста подростков,

**Таблица 2**  
Корреляционные связи изученных биохимических показателей

		Глюкоза	Инсулин	Холестерин	Триглицериды	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП
Глюкоза	r	—						
	df	—						
	p	—						
Инсулин	r	-0,08	—					
	df	121	—					
	p	0,394	—					
Холестерин	r	-0,02	0,04	—				
	df	121	121	—				
	p	0,844	0,664	—				
Триглицериды	r	-0,10	0,20*	0,43***	—			
	df	121	121	121	—			
	p	0,273	0,023	<0,001	—			
ЛПВП	r	0,11	-0,20*	0,01	-0,46***	—		
	df	121	121	121	121	—		
	p	0,209	0,028	0,930	< 0,001	—		
ЛПНП	r	-0,02	0,04	0,88***	0,30***	-0,05	—	
	df	121	121	121	121	121	—	
	p	0,810	0,686	< 0,001	< 0,001	0,591	—	
ЛПОНП	r	0,01	0,08	0,32***	0,79***	-0,44***	0,10	—
	df	121	121	121	121	121	121	—
	p	0,877	0,369	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,254	—

Примечания: r — корреляция Пирсона, df — число степеней свободы, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001

**Таблица 3**  
Характеристики выявленных кластеров

	Кластер	
	1	2
Численность кластера	72	51
Объясненная доля внутрикластерной гетерогенности	0,614	0,386
Сумма квадратов внутри кластеров	391,555	246,011
Silhouette score	0,217	0,268
Центроид Глюкоза	-0,153	0,216
Центроид Инсулин	0,277	-0,392
Центроид Общий холестерин	0,375	-0,530
Центроид Триглицериды	0,635	-0,896
Центроид ЛПВП	-0,486	0,686
Центроид ЛПНП	0,289	-0,408
Центроид ЛПОНП	0,531	-0,750

Примечание. Сумма квадратов между двумя кластерами равна 216,43. Общая сумма квадратов двух кластеров равна 854.

**Таблица 4**  
Сопоставление некоторых клинических характеристик пациентов из двух кластеров.

	N	Кластер 1 (N=72)	Кластер 2 (N=51)	Статистика
Возраст, лет	123	15,0 <b>16,0</b> 16,0	14,0 <b>15,0</b> 16,0	$F_{1,121} = 4,46, P = 0,04^2$
Масса тела, кг	123	99,4 <b>116,5</b> 137,0	86,5 <b>96,7</b> 112,1	$F_{1,120} = 21,96, P < 0,01^2$
ИМТ	123	33,1 <b>36,5</b> 43,4	28,7 <b>31,9</b> 36,3	$F_{1,118} = 20,68, P < 0,01^2$
zИМТ	123	2,8 <b>3,3</b> 4,0	2,3 <b>2,9</b> 3,5	$F_{1,116} = 8,83, P < 0,01^2$
НОМА-IR	123	3,9 <b>5,6</b> 7,6	2,8 <b>4,2</b> 5,6	$F_{1,121} = 11,0, P = 0,01^2$
Артериальная гипертензия: да	89	0,6 34/55	0,3 11/34	$\chi^2_1 = 7,30, P = 0,01^1$
НАЖБП: да	81	0,8 39/46	0,5 16/35	$\chi^2_1 = 13,92, P < 0,01^1$
АСТ	55	15,9 <b>18,8</b> 25,2	16,4 <b>17,6</b> 19,8	$F_{1,53} = 0,42, P = 0,52^2$
АЛТ	51	20,9 <b>30,3</b> 48,0	12,5 <b>16,0</b> 27,1	$F_{1,49} = 9,20, P < 0,01^2$

**Table 4**  
Comparisons of the certain clinical characteristics between the patients from two clusters.

Приведены **медианы** показателей и межквартильный диапазон для количественных признаков или абсолютное число наблюдений и доля наблюдений для качественных признаков. ИМТ — индекс массы тела, zИМТ — z-скор индекса массы тела, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза.  
N — число наблюдений.<sup>1</sup> — критерий хи-квадрат,<sup>2</sup> — критерий Манна-Уитни.

**Таблица 5**  
Риск принадлежности пациента к «метаболически нездоровому» кластеру (показатель отношения шансов) в зависимости от индекса инсулинорезистентности и иных клинических признаков.

Зависимая переменная: Кластер		2	1	ОШ (95% ДИ, p) (однофакторное)	ОШ (95% ДИ, p) (многофакторное)
Возраст, лет	Среднее (СО)	14,9 (1,4)	15,4 (1,2)	1,36 (1,03–1,82, <b>p=0,036</b> )	1,19 (0,81–1,74, p=0,375)
Масса, кг	Среднее (СО)	100,7 (22,8)	122,6 (29,8)	1,03 (1,02–1,05, <b>p&lt;0,001</b> )	1,02 (0,98–1,06, p=0,353)
ИМТ	Среднее (СО)	32,6 (6,3)	38,7 (7,9)	1,15 (1,08–1,24, <b>p&lt;0,001</b> )	1,17 (1,01–1,67, p=0,277)
zИМТ	Среднее (СО)	3,0 (0,8)	3,5 (1,0)	1,95 (1,26–3,22, <b>p=0,005</b> )	0,40 (0,04–1,48, p=0,341)
НОМА-IR	Среднее (СО)	4,4 (2,4)	6,0 (3,1)	1,27 (1,10–1,49, <b>p=0,002</b> )	1,20 (1,02–1,44, <b>p=0,035</b> )

**Table 5**  
Risk of the attribution of the patient to the “metabolically healthy” cluster (odds ratio) as a function of insulin resistance index and other clinical signs.

*Примечания:* ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, СО — среднеквадратическое отклонение, ИМТ — индекс массы тела, zИМТ — z-скор ИМТ. Жирным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации.

индекса массы тела и z-скара индекса массы тела. Полученные результаты представлены в табл. 6, из которой следует, что при однофакторном анализе риск формирования артериальной гипертензии значимо повышался в случае принадлежности пациента к первому («метаболически нездоровому») кластеру по сравнению с принадлежностью к «метаболически здоровому» (в 3,39 раза, 95% ДИ: 1,40–8,58), по мере увеличения ИМТ (на каждую единицу ИМТ возрастал в 1,10 раз, 95% ДИ: 1,03–1,18) и z-скара ИМТ (на каждую единицу z-скара ИМТ возрастал в 2,04 раза, 95% ДИ: 1,28–3,50), а также по мере увеличения возраста пациента (с каждый годом в 1,86 раз, 95% ДИ: 1,30–2,76). Однако при многофакторном анализе статистическую значимость сохраняло лишь влияние возраста пациента, при этом на каждый год увеличения возраста шансы формирования артериальной гипертензии возрастали в 1,8 раз (95% ДИ: 1,20–2,82). Иная ситуация наблюдалась при изучении риска формирования

неалкогольной жировой болезни печени. Риск формирования данной патологии, по данным однофакторного анализа, значимо возрастал по мере увеличения показателей ИМТ (на каждую единицу ИМТ увеличивался в 1,17 раз, 95% ДИ: 1,07–1,31) и z-скара ИМТ (на каждую единицу z-скара ИМТ увеличивался в 6,05 раз, 95% ДИ: 2,58–17,88), а также при принадлежности пациента к первому, «метаболически нездоровому» кластеру по сравнению с «метаболически здоровым» (в 6,62 раза, 95% ДИ: 2,42–19,91). Возраст пациента не оказывал значимого влияния на риск НАЖБП. При проведении многофакторного анализа свое значимое влияние сохраняли принадлежность пациента к первому, «метаболически нездоровому» кластеру, а также z-скор ИМТ: принадлежность к первому кластеру повышала риск формирования НАЖБП в 6,23 раза (95% ДИ: 1,76–24,8), а с каждым увеличением показателя z-скара ИМТ на 1 единицу риск НАЖБП возрастал в 4,51 раз (95% ДИ: 1,74–23,96).

## Обсуждение

Настоящее исследование было попыткой выявить отдельные кластеры среди мальчиков-подростков с ожирением, основываясь на важнейших биохимических показателях. Полученные результаты свидетельствуют о том, что обследованные подростки оптимально распределялись на 2 кластера, которые, исходя из значений уровня инсулина, холестерина

и отдельных фракций липопротеидов, укладывались в условные «метаболически здоровый» и «метаболически нездоровый» фенотипы. При этом к категории «метаболически здорового» было отнесено 41,5% обследованных. Эти цифры в целом согласуются с литературными данными. Приводятся сведения, согласно которым 42% мальчиков и 74% девочек

Таблица 6

Риски развития артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени (показатели отношения шансов) у мальчиков-подростков в зависимости от их принадлежности к метаболическому кластеру и иных клинических характеристик.

Table 6

Risks of arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease (odds ratios) in adolescent boys as a function of their attribution to metabolic cluster and other clinical characteristics.

Зависимая переменная: Артериальная гипертензия		нет	да	ОШ (95% ДИ, p) (однофакторное)	ОШ (95% ДИ, p) (многочисленное)
Кластер	2	23 (67,6)	11 (32,4)	—	—
	1	21 (38,2)	34 (61,8)	3,39 (1,40–8,58, <b>p=0,008</b> )	2,17 (0,72–6,68, p=0,171)
ИМТ	Среднее (СО)	34,2 (5,5)	39,3 (9,4)	1,10 (1,03–1,18, <b>p=0,006</b> )	1,02 (0,89–1,12, p=0,749)
zИМТ	Среднее (СО)	3,1 (0,7)	3,7 (1,2)	2,04 (1,28–3,50, <b>p=0,005</b> )	1,58 (0,76–4,08, p=0,224)
Возраст, лет	Среднее (СО)	14,8 (1,3)	15,8 (1,1)	1,86 (1,30–2,76, <b>p=0,001</b> )	1,80 (1,20–2,82, <b>p=0,006</b> )
Зависимая переменная: неалкогольная жировая болезнь печени		нет	да		
Кластер	2	19 (54,3)	16 (45,7)	—	—
	1	7 (15,2)	39 (84,8)	6,62 (2,42–19,91, <b>p&lt;0,001</b> )	6,23 (1,76–24,80, <b>p=0,006</b> )
ИМТ	Среднее (СО)	32,7 (4,5)	39,4 (8,4)	1,17 (1,07–1,31, <b>p=0,002</b> )	1,01 (0,81–1,13, p=0,833)
zИМТ	Среднее (СО)	2,9 (0,6)	3,9 (1,0)	6,05 (2,58–17,88, <b>p&lt;0,001</b> )	4,51 (1,74–23,96, <b>p=0,008</b> )
Возраст, лет	Среднее (СО)	15,0 (1,4)	15,4 (1,3)	1,24 (0,87–1,79, p=0,243)	0,86 (0,54–1,34, p=0,502)

Примечания: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, СО — среднее квадратическое отклонение, ИМТ — индекс массы тела, zИМТ — z-скор ИМТ. Жирным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации.

подросткового возраста, имеющих ожирение, могут быть отнесены к категории так называемого МЗО [36]. По данным других исследователей, частота МЗО среди подростков колеблется в еще более широком диапазоне: от 16 до 68% [16, 20–23, 37], и такая широкая вариация зависит от выбора критериев, используемых для констатации МЗО, и от тех значений учитываемых метаболических показателей, которые рассматриваются в качестве пороговых.

Использование процедуры «дерева принятия решений», предполагающей выявление «узлов» для классификации наблюдений, позволило установить, что распределение пациентов по двум кластерам возможно с высокой точностью при использовании в качестве критериев показателей уровня триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП, причем определенные пороговые уровни этих показателей были близки к тем, которые рассматриваются в качестве критериев дислипидемии [6].

Причина так называемого «метаболического здоровья» или «нездоровья» у пациентов с ожирением окончательно не установлена и широко обсуждается. Собственные данные свидетельствуют о том, что статистически значимыми предикторами отнесения пациентов к кластерам с условным «метаболически здоровым» или «метаболически нездоровым» фенотипом явились возраст пациента, его масса и индекс массы тела, а также выраженность инсулинорезистентности, причем данные многофакторного анализа свидетельствуют о том, что инсулинорезистентность является наиболее значимым прогностическим признаком. В целом значения индекса НОМА-IR у подростков обоих кластеров были достаточно высокими, однако имеются указания, что высокие значения этого индекса характерны для

мальчиков-подростков [38]. Некоторые исследователи полагают, что центральным звеном механизмов формирования «метаболически здорового» или «нездорового» ожирения является именно инсулинорезистентность [39], что согласуется с нашими результатами. Связь инсулинорезистентности с метаболическим фенотипом ожирения у подростков была выявлена ранее [40]. Установлено, что инсулинорезистентность сочетается с повышенной продукцией печенью ЛПОНП и триглицеридов, что является отличительной особенностью дислипидемии, наблюдаемой при метаболическом синдроме и «метаболически нездоровом» ожирении. Низкий уровень ЛПВП, наблюдаемый при состоянии инсулинорезистентности, может быть во многом связан с их усиленным катаболизмом [41]. В то же время имеются работы, которые отводят главенствующую роль в формировании того или иного метаболического фенотипа ожирения степени его выраженности [3]. Самостоятельная прогностическая роль степени выраженности ожирения с точки зрения вероятности формирования «метаболически здорового» или «нездорового» ожирения у подростков отмечается рядом авторов [20, 21, 28]. Приводятся также сведения о том, что особое прогностическое значение имеет так называемая абдоминальная форма ожирения, которая влияет на риск «метаболически нездорового» ожирения в большей мере, чем сама по себе степень ожирения, оцененная по показателю ИМТ [36, 42]. Авторы отмечали, что как абдоминальный тип ожирения, так и инсулинорезистентность, являются предикторами «метаболически нездорового» фенотипа, независимо от жизненного стиля пациентов [36]. Некоторыми исследователями приводятся сведения о том, что имеющиеся

различия между подростками с так называемым «метаболически здоровым» и «нездоровым» ожирением могут быть связаны с различиями в пищевом поведении [20, 21], выраженности системной воспалительной реакции на фоне ожирения [28]. Эти сведения дают основания полагать, что отдельные фенотипы ожирения не следует рассматривать как фиксированные для каждого конкретного пациента. Выявленная в настоящем исследовании ассоциация риска «метаболически нездорового» ожирения с возрастом детей при относительно узком возрастном диапазоне обследованных пациентов также является аргументом в пользу высказанного предположения. Так называемое «метаболически здоровое» ожирение, вероятно, не является биологически детерминированным. По-видимому, имеет место динамический процесс, в ходе которого стаж заболевания, изменение показателей массы тела, ИМТ, инсулинорезистентности могут видоизменять метаболический фенотип пациента. Внести ясность в этот вопрос могут проспективные исследования, и имеются сведения, согласно которым до 50% случаев так называемого «метаболически здорового» ожирения могут трансформироваться в «метаболически нездоровое» в течение 10 лет наблюдения [43, 44].

В ходе настоящего исследования были выявлены риски развития определенных осложнений в зависимости от метаболического фенотипа ожирения. В частности, риск развития НАЖБП был значимо ассоциирован с принадлежностью пациентов к первому, «метаболически нездоровому» кластеру. У детей из этого кластера отмечались статистически значимо более высокие показатели АЛТ, что свидетельствует о большей выраженности структурных нарушений печени. Экспансия жировой ткани, наблюдающаяся при ожирении, может сопровождаться невыраженной системной воспалительной реакцией, провоцируемой метаболической нагрузкой [45]. При этом печень, поджелудочная железа и мускулатура

могут одновременно способствовать развитию воспалительной реакции и поражаться вследствие этой реакции [46]. В литературе приводятся сведения о том, что при прочих равных условиях (одинаковые возраст, пол, значения ИМТ), принадлежность пациента к категории так называемого «метаболически здорового» ожирения уменьшала риск формирования патологии печени [47]. Те же закономерности выявлялись авторами и в отношении риска развития патологии сердечно-сосудистой системы, что отчасти согласуется и с нашими собственными данными, позволившими выявить более высокий риск артериальной гипертензии у мальчиков-подростков, отнесенных к «метаболически нездоровому» кластеру, хотя многофакторный анализ выявил большую значимость стажа заболевания (возраста) с точки зрения риска развития данной патологии.

Преимуществами настоящего исследования, как мы полагаем, является попытка кластеризации обследованных пациентов на основе метаболических параметров без заранее предопределенного их порогового уровня, а основанное на машинном обучении, что позволяло добиться непредвзятости классификации. Однако следует признать и наличие ряда лимитирующих факторов, которые следует учесть при интерпретации результатов. Прежде всего, отбор тех метаболических показателей, которые легли в основу кластеризации пациентов, был произвольным, хотя и основывался на общеклиническом понимании составляющих метаболических нарушений при ожирении. Возможно, включение в анализ иных показателей могло привести к иному распределению обследованных пациентов. Кроме того, следует признать, что машинное обучение, использованное в настоящем исследовании, является формализованной процедурой, основанной на математическом моделировании, которая не может и не призвана заменить клинического подхода в работе с индивидуальным пациентом, а имеет целью выявить лишь наиболее значимые закономерности.

## Заключение

Мальчики-подростки с ожирением представляют собой гетерогенную группу с точки зрения значений важнейших метаболических показателей. Представляется

возможность выделить группы «метаболически нездорового» и «здорового» ожирения, характеризующиеся различными рисками развития осложнений.

## Литература | References

1. Di Cesare M., Sorić M., Bovet P. et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Medicine*. 2019;17(1):212. doi: 10.1186/s12916-019-1449-8.
2. Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., McDowell M.A., Tabak C.J., Flegal K.M. Prevalence of Overweight and Obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA*. 2006;295(13):1549–55. doi: 10.1001/jama.295.13.1549.
3. Steinberger J., Daniels S.R., Eckel R.H. et al. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Circulation*. 2009;119(4):628–47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191394.
4. Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief*. 2017;288:1–8.
5. WHO Regional Office for Europe. Report on the fifth round of data collection, 2018–2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
6. Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Bolotova N.V. et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (In Russ.) doi: 10.14341/probl12802.  
Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Болотова Н. В. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(5):67–83. doi: 10.14341/probl12802.
7. Kansra A.R., Lakkunarajah S., Jay M.S. Childhood and Adolescent Obesity: A Review. *Front Pediatr*. 2020;8:581461. doi: 10.3389/fped.2020.581461.

8. Qasim A., Turcotte M., de Souza R. J. et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obesity Reviews*. 2018;19(2):121–49. doi: 10.1111/obr.12625.
9. Boswell N., Byrne R., Davies P. S. W. Aetiology of eating behaviours: A possible mechanism to understand obesity development in early childhood. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018;95:438–48. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.10.020.
10. Shah B., Tombeau Cost K., Fuller A., Birken C. S., Anderson L. N. Sex and gender differences in childhood obesity: contributing to the research agenda. *BMJ nutrition, prevention & health*. 2020;3(2):387–90. doi: 10.1136/bmjnph-2020-000074.
11. Garnett S. P., Högl W., Blades B. et al. Relation between hormones and body composition, including bone, in prepubertal children. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(4):966–72. doi: 10.1093/ajcn/80.4.966.
12. Wabitsch M., Blum W. F., Muche R. et al. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *The Journal of Clinical Investigation*. 1997;100(4):808–13. doi: 10.1172/JCI119595.
13. Cooper A. J., Gupta S. R., Moustafa A. F., Chao A. M. Sex/Gender Differences in Obesity Prevalence, Comorbidities, and Treatment. *Current Obesity Reports*. 2021;10(4):458–66. doi: 10.1007/s13679-021-00453-x.
14. Wang V. H. C., Min J., Xue H. et al. What factors may contribute to sex differences in childhood obesity prevalence in China? *Public Health Nutrition*. 2018;21(11):2056–64. doi: 10.1017/S1368980018000290.
15. Nikitina I. L., Vtornikova N. I., Kelmanson I. A. Clinical heterogeneity of sleep quality, emotional and behavioral characteristics, and eating habits in adolescents with obesity: A cluster analysis. *European Journal of Pediatrics*. 2024;183(4):1571–84. doi: 10.1007/s00431-023-05406-1.
16. Camhi S. M., Waring M. E., Sisson S. B., Hayman L. L., Must A. Physical Activity and Screen Time in Metabolically Healthy Obese Phenotypes in Adolescents and Adults. *Journal of Obesity*. 2013;2013:984613. doi: 10.1155/2013/984613.
17. Brandao I., Martins M. J., Monteiro R. Metabolically Healthy Obesity-Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors. *Metabolites*. 2020;10(2):1–29. doi: 10.3390/metabo10020048.
18. Vukovic R., Dos Santos T. J., Ybarra M., Atar M. Children With Metabolically Healthy Obesity: A Review. *Front Endocrinology*. 2019;10:1–11. doi: 10.3389/fendo.2019.00865.
19. Tataranni P. Treatment of obesity: should we target the individual or society? *Current pharmaceutical design*. 2003;9(15):1151–63.
20. Prince R. L., Kuk J. L., Ambler K. A., Dhaliwal J., Ball G. D. C. Predictors of Metabolically Healthy Obesity in Children. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1462–8. doi: 10.2337/dc13-1697.
21. Sénéchal M., Wicklow B., Wittmeier K. et al. Cardiorespiratory Fitness and Adiposity in Metabolically Healthy Overweight and Obese Youth. *Pediatrics*. 2013;132(1):e85–e92. doi: 10.1542/peds.2013-0296.
22. Mangge H., Zelzer S., Puerstner P. et al. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. *Obesity*. 2013;21(1):E71–E7. doi: 10.1002/oby.20061.
23. Vukovic R., Mitrovic K., Milenkovic T. et al. Insulin-sensitive obese children display a favorable metabolic profile. *European Journal of Pediatrics*. 2013;172(2):201–6. doi: 10.1007/s00431-012-1867-5.
24. Camhi S. M., Katzmarzyk P. T. Prevalence of Cardiometabolic Risk Factor Clustering and Body Mass Index in Adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2011;159(2):303–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.01.059.
25. Damanhoury S., Newton A. S., Rashid M., Hartling L., Byrne J. L. S., Ball G. D. C. Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review. *Obesity Reviews*. 2018;19(11):1476–91. doi: 10.1111/obr.12721.
26. Blüher S., Schwarz P. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood — Does weight status alone matter? *Metabolism*. 2014;63(9):1084–92. doi: 10.1016/j.metabol.2014.06.009.
27. Bervoets L., Massa G. Classification and clinical characterization of metabolically “healthy” obese children and adolescents. 2016;29(5):553–60. doi: jpem-2015-0395.
28. Weghuber D., Zelzer S., Stelzer I. et al. High Risk vs. “Metabolically Healthy” Phenotype in Juvenile Obesity — Neck Subcutaneous Adipose Tissue and Serum Uric Acid are Clinically Relevant. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(07):384–90. doi: 10.1055/s-0033-1341440.
29. Brambilla P., Lissau I., Flodmark C. E. et al. Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(4):591–600. doi: 10.1038/sj.ijo.0803581.
30. Qiu W., Joe H. clusterGeneration: Random cluster generation (with specified degree of separation). R package version 1.3.8. 2023. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/clusterGeneration/cluster-Generation.pdf>. Accessed: 05.05.2024.
31. Van der Maaten L., Hinton G. Visualizing data using t-SNE. *Journal of machine learning research*. 2008;9(11):2579–605.
32. Tibshirani R., Walther G., Hastie T. Estimating the number of clusters in a data set via the gap statistic. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*. 2001;63(2):411–23. doi: 10.1111/1467-9868.00293.
33. Dalmaijer E. S., Nord C. L., Astle D. E. Statistical power for cluster analysis. *BMC Bioinformatics*. 2022;23(1):205. doi: 10.1186/s12859-022-04675-1.
34. The jamovi project (2022). jamovi. (Version 2.3) [Computer software]. Available at: <https://www.jamovi.org>. Accessed: 05.05.2024.
35. JASP Team (2020). JASP (Version 0.14.1) [Computer software].
36. Heinzle S., Ball G. D., Kuk J. L. Variations in the prevalence and predictors of prevalent metabolically healthy obesity in adolescents. *Pediatr Obes*. 2016;11(5):425–33. doi: 10.1111/ijpo.12083.
37. Camhi S. M., Whitney Evans E., Hayman L. L., Lichtenstein A. H., Must A. Healthy eating index and metabolically healthy obesity in U.S. adolescents and adults. *Preventive Medicine*. 2015;77:23–7. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.04.023.
38. Kurtoglu S., Hatipoglu N., Mazicioglu M., Kendirici M., Keskin M., Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(3):100–6. doi: 10.4274/jcrpe.v2i3.100.
39. Weigensberg M. J., Ball G. D. C., Shaibi G. Q., Cruz M. L., Gower B. A., Goran M. I. Dietary Fat Intake and Insulin Resistance in Black and White Children. *Obesity Research*. 2005;13(9):1630–7. doi: 10.1038/oby.2005.200.
40. Vinciguerra F., Tumminia A., Baratta R. et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Children and Adolescents with Metabolically Healthy Obesity: Role of Insulin Sensitivity. *Life (Basel)*. 2020;10(8):1–13. doi: 10.3390/life10080127.

41. Xerapadaki E., Nikdima I., Sagiadinou E. C., Zvintzou E., Kypreos K. E. HDL and type 2 diabetes: the chicken or the egg? *Diabetologia*. 2021;64(9):1917–26. doi: 10.1007/s00125-021-05509-0.
42. Bauer K.W., Marcus M. D., El Ghormli L., Ogden C. L., Foster G. D. Cardio-metabolic risk screening among adolescents: understanding the utility of body mass index, waist circumference and waist to height ratio. *Pediatric Obesity*. 2015;10(5):329–37. doi: 10.1111/ijpo.267.
43. Eckel N., Li Y., Kuxhaus O., Stefan N., Hu F. B., Schulze M. B. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(9):714–24. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2.
44. Kouvari M., Panagiotakos D. B., Yannakoulia M. et al. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort study. *Metabolism — Clinical and Experimental*. 2019;93:18–24. doi: 10.1016/j.metabol.2019.01.003.
45. Trayhurn P. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2022;127(2):161–4. doi: 10.1017/S0007114521003962.
46. Gregor M.F., Hotamisligil G. S. Inflammatory Mechanisms in Obesity. 2011;29:415–45. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
47. Dobson R., Burgess M. I., Sprung V. S. et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity: differential effects on myocardial function according to metabolic syndrome, rather than obesity. *International Journal of Obesity*. 2016;40(1):153–61. doi: 10.1038/ijo.2015.151.