

ОЖИРІННЯ В ДІТЕЙ – ВИЗНАЧЕННЯ, ЛІКУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА: КЛІНІЧНІ ПРАКТИЧНІ НАСТАНОВИ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНОГО ТОВАРИСТВА (ЧАСТИНА 1)

**D.M. Styne, S.A. Arslanian, E.L. Connor, I.S. Farooqi, M. Hassan
Murad, J.H. Silverstein, J.A. Yanovski**

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. March 2017; 102(3):709–757.
<https://doi.org/10.1210/jc.2016-2573>*

РЕФЕРАТ

Асоціації-співавтори: Європейське ендокринологічне товариство (European Society of Endocrinology) і Педіатричне ендокринологічне товариство (Pediatric Endocrine Society). Ці настанови було профінансовано Ендокринологічним товариством (Endocrine Society).

Мета: Сформулювати клінічні практичні настанови щодо визначення, лікування і профілактики ожиріння в дітей.

Учасники. Учасниками були обрані Ендокринологічним товариством шість експертів, методист та укладач медичних текстів.

Докази. Ці науково обґрунтовані настанови було розроблено з використанням принципу градації рекомендацій, оцінки та експертизи ступеня їх обґрунтованості (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation – GRADE) для опису як ступеня переконливості рекомендацій, так і якості доказової бази. Робоча група врахували дані двох систематичних оглядів і використала найкращі доступні свідчення інших опублікованих систематичних оглядів і окремих досліджень.

Процес узгодження. Одна групова зустріч, декілька конференц-зв'язків, а також спілкування електронною поштою забезпечили досягнення консенсусу. Комітет Ендокринологічного товариства, його члени, організації-співавтори вивчили та прокоментували попередні проекти цих рекомендацій.

Висновки. Дитяче ожиріння залишається постійною серйозною проблемою здоров'я в світі, що викликає стурбованість, оскільки вражає ~ 17% від дітей і підлітків в США і є загрозливим для здоров'я дорослих і тривалості їх життя. Дитяче ожиріння має своє коріння в генетичній сприйнятливості, на яку впливають фактори оточуючого середовища,

починаючи in utero і надалі впродовж дитинства і юності. Ендокринна етіологія ожиріння є рідкісною і зазвичай супроводжується ознаками затримки зростання. Ожиріння в дітей зазвичай супроводжується супутніми захворюваннями і тривалими ускладненнями здоров'я; скринінг на супутні ожирінню захворювання повинен проводитись на регулярній основі задля вчасного їх виявлення, до виникнення більш серйозних ускладнень. Генетичний скринінг на рідкісні синдроми показаний тільки за наявності специфічних анамнестичних або клінічних ознак. Психологічні впливи дитячого ожиріння на пацієнта і його родину вимагають проведення скринінгу на стан психічного здоров'я і у разі потреби – консультування. Профілактика дитячого ожиріння шляхом пропагування здорового харчування, активності й оточуючого середовища повинна бути основною метою, оскільки досягнення ефективних тривалих результатів зі зміною способу життя після виникнення ожиріння є дуже складним. Хоча деякі дослідження поведінкової та фармакотерапії повідомляють про певні успіхи, необхідні додаткові дослідження доступних та ефективних методів профілактики й лікування ожиріння в дітей. Використання препаратів для схуднення в дитячому та підлітковому віці повинно бути обмеженим до клінічних випробувань. Збільшується кількість свідчень, що демонструють ефективність бариатричної хірургії в найбільш тяжких випадках ожиріння в зрілих підлітків, в яких не вдалось досягти ефекту зміною способу життя, проте використання хірургічного лікування потребує досвідчених команд з ресурсами для тривалого подальшого спостереження. Підлітки, які отримують лікування ожиріння зміною способу життя, або з використанням медикаментів, або бариатричної

хірургії, потребують спільного планування, щоб допомогти їм ефективно перейти під нагляд в дорослому віці з продовженням необхідного моніторингу, підтримки і втручань. Перехідні програми за ожиріння є невід'ємною частиною допомоги, але їх ефективність вимагає подальшого дослідження. Незважаючи на значне зростання досліджень дитячого ожиріння від часу першої публікації цих настанов 8 років тому, необхідне подальше вивчення генетичних і біологічних факторів, які збільшують ризик збільшення маси тіла і які впливають на відповідь на терапевтичні втручання. Також необхідно більше досліджень для кращого розуміння генетичних і біологічних чинників, які в людини з ожирінням призводять до маніфестації однієї супутньої хвороби порівняно з іншою, або зумовлюють відсутність супутніх хвороб. Крім того, пріоритетним повинно бути продовження досліджень найбільш ефективних методів профілактики і лікування ожиріння, а також методів зміни екологічних і економічних факторів, які призведуть до глобальних культурних змін в раціоні харчування і фізичній активності. Особливої уваги зазнає важливість визначення шляхів досягнення системних змін у харчовому середовищі і загальній щоденній активності, а також методам підтримки здорового змінення індексу маси тіла.

Методичні розробки науково обґрунтованих клінічних рекомендацій

Підкомітет з розробки клінічних рекомендацій Ендокринологічного товариства вважає, що профілактика і лікування дитячого ожиріння є пріоритетною галуззю, яка потребує практичних настанов, і призначив Робочу групу для формулювання обґрунтованих на доказах рекомендацій. Робоча група використовувала підхід, рекомендований Робочою групою з розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE), міжнародної групи, яка має досвід у розробці та впровадженні доказових принципів [2]. Детальний опис схеми розробки було опубліковано в іншому документі [3]. Робоча група використала найкращі доступні дослідницькі докази для розробки рекомендацій. Робоча група також застосовувала погоджену термінологію та графічні описи як для переконливості рекомендацій, так і для якості доказової бази. Відповідно до ступеня переконливості рекомендацій, переконливі рекомендації містять фразу «ми рекомендуємо» та цифру 1, а непереконливі рекомендації містять фразу «ми пропонуємо (припускаємо)» та цифру 2. Кола з

перехрестям всередині вказують на якість доказової бази, наприклад, ⊕○○○ означає дуже низьку якість доказів; ⊕⊕○○ – низьку якість; ⊕⊕⊕○ – середню якість; та ⊕⊕⊕⊕ – високу якість доказів. Робоча група вважає, що люди, які отримують допомогу відповідно до переконливих рекомендацій, отримують, в середньому, більше користі, ніж шкоди. Непереконливі рекомендації потребують більш ретельного вивчення обставин хвороби, показників та уподобань пацієнта, щоб визначити найкраще спрямування дій. До кожної рекомендації додається опис доказів та показники, які члени групи враховують для надання рекомендацій; в деяких випадках, зазначаються зауваження – розділ, в якому експерти пропонують технічні рекомендації щодо умов тестування, дозування та моніторингу. Ці технічні коментарі відображають найкращу наявну доказову базу стосовно лікування типового пацієнта. Часто ці докази походять з безсистемних спостережень учасників дискусії і їхнього досвіду та уподобання, тому ці зауваження слід розглядати як пропозиції.

У цих настановах Робоча група зробила кілька заяв, щоб підкреслити важливість спільного прийняття рішень, загальних заходів профілактики та основних принципів профілактики та лікування дитячого ожиріння. Вони названі «Некласифіковані положення з належної практики». Прямі докази на підтримку цих тверджень були або недоступними, або оцінені не систематизовано і, таким чином, не розглядалися в рамках цих керівних настанов. Мета цих положень – привернути увагу і нагадати тим, кому призначено ці настанови; не слід розглядати ці положення як класифіковані рекомендації [4].

Ендокринологічне товариство постійно суворо контролює можливість конфлікту інтересів у розробці настанов для клінічної практики. Усі члени Робочої групи повинні декларувати будь-які потенційні конфлікти інтересів, заповнивши форму конфлікту інтересів. Форми конфлікту інтересів перевірені Підкомітетом клінічних настанов (Clinical Guidelines Subcommittee, CGS), перш ніж членів Робочої групи затверджено Радою товариства брати участь у розробці настанов і періодично – під час розробки настанови. Серед учасників розробки настанови повинна бути більшість осіб без конфлікту інтересів у цьому досліджуваному питанні. Учасники з конфліктом інтересів можуть брати участь у розробці настанови, але вони повинні розкрити всі конфлікти. CGS і Робоча група розглянули всі розкриття для цієї настанови і

ухвалили або відкоригували всі виявлені конфлікти інтересів.

Конфлікти інтересів визначаються винагородою в будь-якій кількості від комерційного інтересу(ів) у вигляді грантів; підтримки досліджень; консультаційних послуг; зарплати; частку участі (наприклад, акції, премії на акції, або частка участі за винятком диверсифікованих пайових інвестиційних фондів); гонорари або інші платежі за участь в бюро доповідачів, консультативних радах, або радах директорів; або інші фінансові вигоди. Заповнені форми доступні у офісі Ендокринологічного товариства.

Фінансування розробки цієї настанови було отримане виключно від Ендокринологічного товариства, і, отже, Робоча група не отримала фінансування або винагороди від комерційних структур чи інших осіб.

Здійснений систематичний огляд

Робоча група замовила 2 систематичних огляди, щоб підтримати цю настанову:

1) Лікування педіатричного ожиріння: узагальнюючий систематичний огляд [5];

2) Асоціація втрати маси тіла та кардіометаболічних наслідків у дітей з ожирінням: систематичний огляд та мета-регресійний аналіз [6].

Перший був огляд рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які тривали >6 місяців, і оцінювали ліки, хірургію, спосіб життя або втручання в межах громади у дітей або підлітків з надмірною масою тіла або ожирінням. Метою огляду було оцінити ефективність цих втручань та оцінити якість підтверджуючих доказів. У цьому огляді були підбиті дані 133 РКД, в яких було включено 30 455 пацієнтів, і було надано профілі доказів для кожного втручання. Другий – мета-регресійний аналіз даних досліджень, у яких вивчалися зміни ІМТ, пов'язані з кардіометаболічними змінами (ліпідні панелі, аналізи функцій печінки, систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск, гемоглобін А1с (HbA1c) та глюкоза натщесерце) у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням.

Проблема ожиріння

Дитяче ожиріння – це стійка, епідемічна, міжнародна проблема, і запобігання дитячому ожирінню та супутнім захворюванням має першорядне значення. Лікування дітей чи підлітків є складним і вимагає змін в харчуванні, активності та навколишньому середовищі. Інтенсивна модифікація способу життя, контактування як з пацієнтом, так і з родиною, принаймні щомісяця (і

щотижня, якщо це можливо) протягом перших 3 місяців, а також проведення дієтичного та харчового навчання, призначення фізичної активності та поведінкова терапія погано компенсуються, що часто перешкоджає цим послугам. Крім того, існує неадекватне визнання важливості вирішення глобальних проблем профілактики та лікування ожиріння на національному та міжнародному рівні, і ми повинні працювати з ключовими розробниками політики, щоб поліпшити цю ситуацію. Підвищений ІМТ серед американських дітей та підлітків віком від 6 до 19 років пов'язаний з 1,4 мільярда доларів додаткових витрат на охорону здоров'я для амбулаторних візитів та інших витрат на охорону здоров'я в порівнянні з дітьми та підлітками з нормальним ІМТ [7]. Брукінгський інститут спрогнозував, що, якщо всі 12,7 мільйона дітей та підлітків з ожирінням у США стануть дорослими з ожирінням, середні витрати на таку людину становитимуть >92 000 доларів США, а соціальні витрати протягом життя можуть становити >1,1 трильйона доларів [8].

1.0 Діагностування надмірної маси тіла і ожиріння

1.1. Ми рекомендуємо використовувати індекс маси тіла (ІМТ) і нормативи перцентилів ІМТ Центру контролю і профілактики захворювань (CDC) для діагностування надмірної маси тіла або ожиріння в дітей і підлітків, віком ≥ 2 років (1/⊕⊕⊕⊕).

1.2. Ми рекомендуємо діагностувати надмірну масу тіла в дитини або підлітка, віком >2 років, якщо ІМТ ≥ 85 -го перцентиля, але <95-го перцентиля для відповідного віку і статі, ожиріння – якщо ІМТ ≥ 95 -го перцентиля і екстремальне ожиріння якщо ІМТ $\geq 120\%$ від 95-го перцентиля або ≥ 35 кг/м² (1/⊕⊕⊕⊕). Ми пропонуємо, щоб клініцисти враховували, що на зміни ІМТ можуть по різному впливати інші супутні захворювання, відношення до певних етнічних/расових груп, а також те, що збільшення м'язової маси збільшує ІМТ (2/⊕⊕⊕⊕).

1.3. Ми пропонуємо розраховувати, фіксувати та переглядати перцентилі ІМТ дитини чи підлітка щонайменше щорічно під час огляду її здоровою та/або під час хвороби (Некласифіковані положення належної практики).

1.4. Ми пропонуємо діагностувати ожиріння в дитини, віком до 2 років, якщо на центильних графіках Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) маса тіла по відношенню до зросту $\geq 97,7$ -го перцентиля для дитини відповідної статі, оскільки американські та міжнародні педіатричні групи

визнають цей метод (2/⊕○○○).

Визначення

Дітям або підліткам віком >2 років діагностують надмірну масу тіла, якщо ІМТ \geq 85-го перцентиля, але <95-го перцентиля для відповідного віку і статі, ожиріння – якщо ІМТ \geq 95-го перцентиля відповідно до оновлених графіків CDC 2000 року. Дитина віком до 2 років має ожиріння, якщо маса тіла по відношенню до зросту \geq 97,7-го перцентиля відповідно до стандартів ВООЗ [9]. Екстремальне ожиріння визначається як ІМТ \geq 120% понад 95-й перцентиль або \geq 35 кг/м² [10]. Нещодавня пропозиція передбачає перегляд визначення цього стану як ожиріння 2 ступеня, оскільки це пов'язано з визначенням ожиріння 2 ступеня у дорослих; пропонується (але ще не повністю прийнято) визначати в дітей ожиріння 3 ступеня, якщо ІМТ \geq 140% понад 95-го перцентиля або \geq 40 кг/м², оскільки вважається, що це несе ще більший ризик. Ожиріння 2 і 3 ступеня зустрічається значно частіше серед дівчаток різного віку, найбільше – у віці від 6 до 11 років, а також у хлопчиків, віком 12-19 років з незначною тенденцією у хлопчиків віком до 12 років [11].

Докази

Діаграми ІМТ CDC [12] є прийнятими в США стандартами для дітей та підлітків віком \geq 2 років і є інструментом для визначення змін поширеності педіатричного ожиріння. Робоча група з профілактичних послуг США (US Preventive Services Task Force) встановила, що ІМТ дітей та підлітків досить добре співвідноситься з перцентильними показниками відсотків вмісту жиру в організмі, вимірними за допомогою більш прямих методів [13]. Проте ІМТ не може диференціювати м'язову тканину від жирової і, таким чином, не може відрізнити надлишок жирової тканини від збільшеної м'язової маси під час діагностування в дитини чи підлітка надмірної маси тіла або ожиріння. В дітей расові/етнічні відмінності у відсотках жиру при певному ІМТ ускладнюють розрахунок ІМТ; наприклад, non-Hispanic темношкірі діти та підлітки мають нижчий відсоток жиру, порівняно з non-Hispanic білошкірими або американськими мексиканцями з однаковим ІМТ, і вони менш імовірно мають високий вміст жиру [14]. Крім того, китайські підлітки, які мешкають в Сінгапурі, мають більший відсоток жиру при тому ж самому ІМТ, ніж у білошкірих з груп порівняння [15]. До того ж, проведене в 1999-2002 рр. (у США) Національне дослідження здоров'я і харчування

(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) показало, що хлопці підлітки Hispanic з ожирінням мали більш високий ризик виникнення стеатозу печінки, ніж дівчата та інші етнічні групи, що свідчить про те, що один лише ІМТ має обмеження в якості фактора ризику [16]. Систематичний огляд виявив відмінності в регіональному розподілі маси та складі тіла у дорослих в різних расових/етнічних групах, коли ІМТ і зріст залишаються незмінними, а надалі відрізняються в межах однієї статі та расової/етнічної групи за віком [17]. Тому, хоча ми рекомендуємо використовувати ІМТ в клінічній практиці, він не є непогрішним показником надмірної маси тіла або ожиріння. У разі виникнення питань клініцисти повинні проконсультуватися з ендокринологами.

Поширеність дитячого ожиріння загалом, і зокрема в усіх расових та етнічних групах зростала між 1960-ми і 1970-ми роками і аж до 2000, коли вона вирівнялась в більшості груп (табл. 1). У 2014 році поширеність ожиріння у пацієнтів віком від 2 до 19 років становила 17%. Причиною того, що 17% населення перевищує 95-ий перцентиль для відповідного віку є те, що CDC використовує для діаграми до 1980 р. (за даними NHANES II) тільки дані маси тіла для дітей віком >6 років (до розвитку епідемії ожиріння), а до кінця 1994 року (кінець збору даних NHANES III) використовує дані зросту. Деякі нещодавні дані свідчать про зниження поширеності надмірної маси тіла та ожиріння у дітей, віком до 5 років, але тривалість цього потенційного зниження залишається невідомою. Ця тенденція може бути пояснена надмірною вибіркою азіатських дошкільнят у цьому конкретному наборі даних; ці діти мали нижчий загальний ІМТ.

Різні расові та етнічні популяції демонструють відмінності в поширеності ожиріння та надмірної маси тіла і в траєкторії зміни протягом останніх десятиліть (табл. 1). Таким чином, використання цих ідентифікаторів ІМТ може недооцінювати ризик для здоров'я азіатських пацієнтів дитячого віку. Крім того, нещодавній мета аналіз, що охоплював 53 521 пацієнтів в середньому віці від 4 до 18 років, показав, що використання цих граничних показників ІМТ мало специфічність 0,93, а чутливість лише 0,73 порівняно з еталонними стандартними методами вимірювання вмісту жиру в тілі, такими як двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія, гідростатичне зважування, плетизмографія з повітряним зміщенням, ізотопне розведення,

¹Hispanic – до осіб Hispanic віднесено іспанців, латиноамериканців

Поширеність надмірної маси тіла та ожиріння серед дітей в США

Вік	Ожиріння				Разом надмірна маса тіла і ожиріння		
	1963-1970	1999-2000	2004	2011-2014	1999-2000	2003-2004	2011-2012
0-23 міс.	7,20%	11,60%		8,10%			
2-5 р.	5%	10,50%	13,90%	8,90%	22,0%	26,50%	22,80%
6-11 р.	4,20%	15,30%	18,80%	17,50%	29,8%	37,20%	34,20%
12-19 р.	4,60%	15,50%	17,40%	20,50%	30,0%	34,30%	34,50%
2-19 р.		13,9%	17,1%	17,0%	28,2%	33,60%	31,80%
12-19р., різні раси	<i>Hispanic</i>			21,90%	43,3%	34,3%	38,1%
	Хлопці			22,4%	43,6%	37,3%	39,6%
	Дівчата			221,4%	42,9%	31,1%	36,5%
	<i>Афро-американці</i>			19,50%	39,5%	36,5%	39,8%
	Хлопці			18,40%	35,6%	31,4%	37,3%
	Дівчата			20,70%	43,7%	42,1%	42,5%
	<i>Білошкірі</i>			14,70%	26,2%	34,7%	31,2%
	Хлопці			14,30%	27,4%	38,70%	31,5%
	Дівчата			15,10%	24,8%	30,4%	31,0%
	<i>Азіати</i>			8,60%	-	-	24,6%
	Хлопці			11,80%	-	-	33,9%
	Дівчата			5,30%	-	-	15,0%
	<i>УСІ</i>			16,90%	30,0%	34,30%	34,5%
	Хлопці			16,90%	30,0%	36,8%	35,1%
	Дівчата			17,10%	30,0%	31,70%	33,8%

Джерела: Ogden et al., 2015 [18], Hedley et al., 2004 [19], Ogden et al., 2014 [20], Ogden et al., 2002 [21].

аналіз біоелектричного імпедансу та вимірювання товщини шкіри. Це говорить про те, що більшість дітей та підлітків, в яких ожиріння діагностується за допомогою ІМТ, справді мають надлишок жиру, проте в ~ 25% суб'єктів нормальний ІМТ сумісний з надмірним вмістом жиру [22]. Визначення ожиріння на основі тільки ІМТ повинно бути доповнене клінічним судженням, щоб оцінити, які діти або підлітки насправді мають надлишок жиру.

Шанси формування дорослого ожиріння зростають для тучних підлітків, коли вони наближаються до 18-річного віку. Співвідношення шансів дорослого ожиріння зростає, чим більше батьків, які страждають ожирінням, але найбільший прогностичний ефект батьківського ожиріння виявляється в немовлят незалежно від їх маси тіла при народженні [23]. Визначення надмірної маси тіла або ожиріння у маленьких дітей також може допомогти визначити, які люди, швидше за все, будуть мати надмірну масу тіла або ожиріння у дорослому віці. Збільшення ІМТ протягом першого року життя, з наступним його зниженням і повторним підйомом ІМТ приблизно у віці 6 років (визначається як відновлення ожиріння); раннє відновлення ІМТ до 5-річного віку підвищують ризик дорослого ожиріння. Нещодавній аналіз показує, що ІМТ (або, можливо, просто зріст) у віці 7 років може мати однаково надійну прогностичну цінність [24]. Довгострокові дані 7738 учасників Повздовжнього дослідження раннього дитинства категорії дитячого садочка 1998-1999 рр. (Childhood Longitudinal Study, Kindergarten Class of 1998–1999), яке проводив Національний центр статистики в області освіти (National Center for Educational Statistics), показали, що в пацієнтів з надмірною масою тіла у дитячому садку був найбільший рівень ожиріння та надмірної маси тіла (які вперше виникли) між першим та третіми класами; крім того, у чотири рази був підвищений ризик ожиріння у віці 14 років. Ці дані свідчать щодо необхідності профілактики до віку 9 років [25]. Проте довгострокове дослідження із залученням 4884 осіб в межах Національного довгострокового опитування молоді, Популяційного дослідження щодо динаміки доходів та Національного дослідження охорони здоров'я та харчування показало, що скринінг на ожиріння у віці 5 років буде втрачати 50% тих, хто буде мати ожиріння до 18 років, тоді як скринінг у віці 15 років міг пропустити лише 9%; автори рекомендують застосовувати універсальні методи профілактики, започатковані в молодому віці і продовжувати їх протягом дитинства

та підлітковому віці, а не фокусуватися лише на надмірній масі дітей [26]. Ці протиставлені висновки дослідження демонструють постійну потребу в вивченні прогнозування дитячого ожиріння.

Цінності і переваги

Робоча група визначила високу цінність простоти розрахунку ІМТ та добру обізнаність з цим вимірюванням тих, хто проводить дослідження, та пацієнтів, що перевищує інші обмеження у використанні ІМТ. ІМТ в даний час є найбільш обґрунтованим показником для оцінки надмірної маси тіла та ожиріння, контролю за їх належним моніторингом та визначення необхідності скерування до фахівця (коли показники значно зростають). Цінність розрахунку ІМТ для прогнозування розвитку ожиріння в дорослому віці та супутніх захворювань від дитячого та підліткового віку може бути дещо обмеженою, що підтримує доцільність універсального підходу до профілактики ожиріння, починаючи з раннього дитинства.

1.5. Ми не рекомендуємо проводити рутинне лабораторне визначення ендокринної етіології дитячого ожиріння, якщо зріст і/або швидкість росту пацієнта недостатні (оцінені відповідно до генетичного/сімейного потенціалу і стадії пубертату) (1/⊕⊕⊕⊕).

Докази

Ендокринні та синдромальні розлади як причина надмірної маси тіла/ожиріння зустрічаються рідко у дітей та підлітків та супроводжуються додатковими симптомами [26]. Характерна ознака ендокринних причин ожиріння, таких як дефіцит гормону росту (ГР), гіпотиреоз або синдром Кушинга, полягає в тому, що зріст і швидкість росту зменшуються, тоді як нормальні або підвищені темпи зростання зазвичай виключають ендокринні причини. Проте, спадкова остеодистрофія Олбрайта/псевдогіпопаратиреоз, хоча і супроводжується низькорослістю в підлітковому віці, протягом перших 2-3 років життя може спостерігатись підвищення швидкості росту. Надмірна маса тіла/ожиріння в дітей також пов'язані з раннім розвитком молочних залоз, пубархе та менархе у дівчаток, а також раннім розвитком скелету в хлопчиків, що призводить до прискорення темпів росту [27-30]. Випередження більш виразне у дівчаток, ніж у хлопчиків, оскільки в хлопчиків з ожирінням відбувається затримка розвитку яєчок [31]. Таким чином, клініцисти не повинні проводити дослідження ендокринних причин ожиріння, якщо в пацієнта спадкова низькорослість і він має зниження

швидкості росту на тлі тривалого збільшення маси тіла [26, 32].

Однак це правило не є непорушним, оскільки набуто гіпоталамічне ожиріння є синдромом прогресуючого збільшення маси тіла, викликаного ушкодженням гіпоталамуса пухлиною або його лікуванням хірургічним шляхом або променевою терапією [33]. Такі пацієнти можуть мати адекватну швидкість росту, навіть якщо є дефіцит ГР, але мають ознаки і симптоми, пов'язані з пухлиною, або вже пройшли лікування пухлини.

Цінності і переваги

Робоча група надає велике значення обмеженню визначення ендокринної етіології надмірної маси тіла або ожиріння в дітей для тих рідкісних пацієнтів, які страждають на ожиріння з низькорослістю, або з уповільненою швидкістю росту, а також встановила низьку цінність необґрунтованого діагностичного ендокринного лабораторного скринінгу в дітей та підлітків, які страждають на ожиріння без інших ознак або симптомів, або анамнезу нейрохірургічного втручання.

Зауваження

Клініцисти можуть визначати уповільнення швидкості росту (що необхідно для оцінки стадії статевого дозрівання) або за допомогою діаграм росту [34], нормованих для віку та/або стадії статевого дозрівання, або спостерігаючи, що пацієнт перетинає вниз криві перцентилів зросту на стандартизованих діаграмах зросту [12] для середнього (нормального) дозрівання, раннього дозрівання та пізнього дозрівання дітей [35]. Клініцистам слід скерувати дітей в стадіях статевого дозрівання, хворих на ожиріння, з низьким зростом та уповільненою швидкістю росту, незважаючи на продовження збільшення маси тіла, до дитячого ендокринолога, оскільки ці пацієнти можуть мати ендокринопатію.

1.6. Ми рекомендуємо, щоб діти та підлітки з ІМТ ≥ 85 -го перцентилу були обстежені щодо потенційної наявності супутніх захворювань (див. табл. 2 та рис. 1) (1/⊕⊕⊕⊕).

1.7. Ми не рекомендуємо визначати концентрацію інсуліну при обстеженні дітей чи підлітків з ожирінням (1/⊕⊕⊕⊕).

Докази

Надмірна маса тіла або ожиріння в дітей пов'язані з суттєвими супутніми захворюваннями, включаючи переддіабет/цукровий діабет 2 типу (ЦД 2); дисліпідемію; прегіпертензію/гіпертензію; апное уві сні; неалкогольну жирову хворобу

печінки (НАЖХП); протеїнурію та фокальний сегментний гломерулосклероз; ранній субклінічний атеросклероз; синдром гіперандрогенії/полікістозних яєчників (СПКЯ); епіфізеоліз голівки стегнової кістки та псевдопухлину головного мозку [36-42]; серцево-судинні захворювання (ССЗ), захворюваність та передчасну смертність у дорослому віці [43-47]. Чим більша тяжкість ожиріння, тим вище ризик розвитку кардіометаболічних факторів ризику, особливо серед хлопчиків [11]. Важливо відзначити, що ризик виникнення ССЗ серед дітей та підлітків, які страждали на ожиріння та позбавились ожиріння у дорослому віці, аналогічний особам, які ніколи не хворіли на ожиріння [46]. Таким чином, клініцисти повинні ретельно вивчати медичні та сімейні історії та лабораторні дослідження дітей та підлітків, які мають надмірну масу тіла або ожиріння, щоб визначити супутні захворювання на ранній стадії та розпочати відповідне лікування.

Цінності і переваги

Робоча група надає велике значення виявленню ускладнень, пов'язаних з ожирінням, і скринінгу за супутні захворювання, що пояснюється їх високою поширеністю і їх асоціацією із захворюваністю і смертністю. Також Робоча група надає велике значення скороченню непотрібних тестувань і їх оцінки, таких як рутинне вимірювання рівня інсуліну натще, як таких, що не мають наукових свідчень користі в загальній клінічній практиці.

Зауваження

Ретельний медичний і сімейний анамнез має вирішальне значення для оцінки ожиріння в дітей, оскільки ожиріння і асоційовані супутні захворювання можуть бути безсимптомними/субклінічними, але мати сімейні тенденції. Сімейний анамнез повинен охоплювати питання щодо ожиріння; бариатричної хірургії (зазвичай не відмічається сім'єю, якщо не задається конкретне запитання); ЦД 2 типу; гестаційного діабету; дисліпідемії; гіпертензії; НАЖХП; цирозу печінки; апное уві сні і використання приладу для підтримки безперервного позитивного тиску в дихальних шляхах; передчасних подій/смерті від ССЗ (таких як інфаркт міокарда, інсульт); і (в жінок) безпліддя, СПКЯ, або ознак і симптомів, пов'язаних із гіперандрогенією. Клініцист повинен визначити наявність поліурії/полідипсії, нечіткості зору, грибового вагініту/виділень в дівчат і незрозумілої втрати маси тіла – ознак, які можуть вказувати на гіперглікемію. Клініцисти повинні також звернути

увагу на наявність частого незрозумілого головного болю, що може свідчити на користь гіпертензії або апное уві сні; звичне хропіння, неспокійний сон, ранковий головний біль, загальну втому і / або надмірну сонливість вдень, як і гіперактивну неухважну поведінку дітей, що можуть бути проявами апное уві сні [48]; дискомфорт з боку шлунково-кишкового тракту як маніфестацію НАЖХП [39]; м'язево-скелетні симптоми [49]; (в дівчат-підлітків) вугри, гірсутизм (в тому числі використання останнім часом засобів для видалення волосся, що маскує ступінь гірсутизму під час огляду), початок менструацій і їх характеристики як показники можливості СПКЯ. Клініцисти повинні зібрати ретельний анамнез психіатричних розладів, оскільки діти і підлітки з надмірною масою тіла або ожирінням мають високу ймовірність страждати від розладів психічного здоров'я, ніж їх однолітки з нормальною масою тіла [50, 51]. Крім того, клініцисти повинні отримати інформацію щодо використання антипсихотичних препаратів другого покоління, таких як клозапін, рисперидон, оланзапін і кветіапін, зважаючи на їх вплив на збільшення маси тіла [52, 53]. Незважаючи на те, що різні методи оцінювання споживання дієтичного харчування є ненадійними та можуть спричинити помилку [9, 54], важливо оцінити характер і кількість споживаних напоїв, частоту випадків і місце харчування поза домом, а також частоту і тип перекусів (серед інших питань дієтичного харчування). Клініцисти також повинні мати дані щодо сидячої поведінки, такої як час, проведений за екраном, а також фізичної активності (наприклад, тривалість, частота, в школі і вдома, участь в спорті, хода пішки до школи і магазину).

Клініцисти повинні оцінити наступне:

Маса тіла, зріст та обчислення ІМТ. Хоча Міжнародна діабетична федерація (IDF) включає вимірювання об'єму талії (виміряний на рівні гребня клубової кістки і є індикатором резистентності до інсуліну, якщо становить ≥ 90 -го перцентиле) як визначальний чинник метаболічного синдрому в дітей та підлітків віком 10-16 років і як показник стурбованості в дітей від 6 до 10 років [55, 56], враховуючи мінливість вимірювань окружності талії в клінічній обстановці, що виконується різним допоміжним персоналом, цей інструмент дослідження суттєво не доповнює те, що ми оцінюємо за допомогою ІМТ [57].

• Артеріальний тиск з інтерпретацією результатів за допомогою нормативних таблиць артеріального тиску за перцентилями відповідно до зросту/віку/

статі [58].

- Чорний акантоз та шкірні мітки.
- Інтенсивні вугрі та гірсутизм у дівчат-підлітків.
- Фундоскопічне дослідження для виявлення псевдопухлини головного мозку.
- Болючість і обмеження руху коліна, ноги або стопи.
- Периферичний набряк, обстеження щитоподібної залози.
- Клінічні прояви, пов'язані з синдромальним ожирінням, особливо за наявності аномалій неврологічного розвитку (див. розділ 3).

Ми пропонуємо перелік тестів для скринінгу в таблиці 2.

У 2009 році Міжнародний експертний комітет рекомендував використовувати HbA1c для діагностики діабету та предіабету [65]. Він рекомендував класифікувати безсимптомних осіб як хворих на цукровий діабет, якщо в 2 окремих визначеннях рівень HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль), та як осіб з предіабетом, якщо вони мали HbA1c $\geq 6,0\%$ (≥ 42 ммоль/моль) [65] або HbA1c від 5,7% до $< 6,5\%$ (від 39 до < 48 ммоль/моль) [66]. Незважаючи на те, що ці рекомендації базуються на дослідженнях у дорослих без перевірки в педіатрії [65], комітет рекомендував застосовувати однакові критерії у підлітків. Проте деякі дослідження виявили погану ефективність HbA1c в діагностиці предіабету або діабету в педіатрії, що призводить до недооцінки їх поширеності [67-69]. Інша проблема використання HbA1c – це невирішеність расових / етнічних розбіжностей у співвідношенні між рівнем HbA1c та вмістом глюкози в крові [70]. Враховуючи такі недоліки, скринінг за допомогою HbA1c (лише одного) у дітей з надмірною масою тіла або ожирінням та серед підлітків є поганим інструментом для діагностики предіабету та ЦД 2 типу. У молодих осіб з підвищеним ризиком на підставі медичного анамнезу, сімейного ризику, раси / етнічності та / або наявності додаткових факторів ризику діабету може знадобитися додаткове уточнююче тестування (глюкоза натще або випадково визначена, або оральний тест на толерантність до глюкози) [71]. Проведений аналіз витрат ефективності різноманітних методів скринінгу для виявлення дитячого діабету та порушення глікемії показав, що переважною стратегією для ідентифікації порушення глікемії був 2-годинний пероральний тест на толерантність до глюкози – зі 100% ефективністю (частка визначених випадків) та продуктивністю (вартість кожного

Скринінг на супутні захворювання дітей з надмірною масою тіла або ожирінням

Коморбідність	Тести і тлумачення	Джерело
<p>Предіабет HbA1c ПГН (впевнитись щодо стану натще) ПТГ (якщо використовувався ОГТТ)</p>	<p>5,7% до <6,5% (39 до <48 ммоль/моль) (в тексті відзначено непередбачуваність цього тесту в педіатрії)^a Глюкоза плазми натще ≥ 100, але <126 мг/дл ($\geq 5,6$, але <7,0 ммоль/л) Глюкоза через 2 години ≥ 140 але <200 мг/дл ($\geq 7,8$ але <11,1 ммоль/л)</p>	<p>Американська діабетична асоціація [59]</p>
<p>Цукровий діабет</p>	<p>HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль)^{a, b} Глюкоза плазми натще ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) (натще визначається як відсутність вживання калорій за 8 год)^b Глюкоза через 2 години ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ ммоль/л) під час ОГТТ^b В пацієнта з класичними симптоми гіперглікемії випадкова глюкоза плазми ≥ 200 мг/дл</p>	<p>Американська діабетична асоціація [59]</p>
<p>Дисліпідемія</p>	<p>Ліпіди натще Тригліцериди (мг/дл) (множити на 0,0113 для перекладу в ммоль/л): 0-9 р <75 (прийнятний) 75-99 (висока межа), ≥ 100 (високий); 10-19 р <90 (прийнятний), 90-129 (висока межа), ≥ 130 (високий) Холестерин ЛПНЩ (мг/дл) (множити на 0,0259 для перекладу в ммоль/л): <110 (прийнятний), 110-129 (висока межа), ≥ 130 (високий) Загальний холестерин (мг/дл) (множити на 0,0259 для перекладу в ммоль/л): <170 (прийнятний), 170-199 (висока межа), ≥ 200 (високий) Холестерин ЛПВЩ (мг/дл) (множити на 0,0259 для перекладу в ммоль/л): <40 (низький), 40-45 (нижня межа), > 45 (прийнятний) Холестерин не-ЛПВЩ (мг/дл) (множити на 0,0259 для перекладу в ммоль/л) (не натще) <120 (прийнятний) 120-144 (висока межа), ≥ 145 (високий)</p>	<p>Expert Panel Summary Report [58]</p>
<p>Прегіпертензія і гіпертензія</p>	<p>3-11 років: (нормативи відповідно до статі, віку і перцентилі зросту) АТ >90-го перцентилі до <95-го перцентилі = прегіпертензія АТ ≥ 95-го перцентилі до <99-го перцентилі + 5 мм рт. ст. = стадія 1 АГ АТ ≥ 99-го перцентилі + 5 мм рт. ст. = стадія 2 АГ</p>	<p>Expert Panel Summary Report [58]; Mancia et al., 2013 [61]</p>

Прегіпертензія і гіпертензія	12-17 років: (нормативи відповідно до статі, віку і перцентилів зросту) АТ >90-го перцентилів до <95-го перцентилів = прегіпертензія АТ ≥95-го перцентилів до <99-го перцентилів + 5 мм рт. ст. = стадія 1 АГ АТ ≥99-го перцентилів + 5 мм рт. ст. = стадія 2 АГ 18-21 років: АТ ≥120/80 до 139/89 мм рт. ст. = прегіпертензія АТ ≥140/90 до 159/99 мм рт. ст. = стадія 1 АГ АТ ≥160/100 до 179/109 мм рт. ст. = стадія 2 АГ АТ >180/110 мм рт. ст. = стадія 3 АГ	Expert Panel Summary Report [58]; Mancia et al., 2013 [61]
НАЖХП	АЛТ >25 МО/л (хлопці) і >22 МО/л (дівчата)	Schwimmer et al., 2010 [62]
СПКЯ	Вільний і загальний тестостерон, глобулін, що зв'язує статеві гормони (SHBG), відповідно до настанови Endocrine Society PCOS guidelines ^c	Legro et al., 2013 [63]
Обструктивне апное уві сні	Якщо позитивний анамнез – скерувати до пульмонолога для проведення нічної полісомнографії, в якій немає такої можливості, то провести нічну оксиметрію	Wise et al., 2011 [48]
Психіатрія	Якщо позитивний анамнез – скерувати до фахівця з психічного здоров'я	Zamethkin et al., 2004 [51]

Примітки: Для перекладу мг/дл до ммоль/л помножити: на 0,0555 для глюкози, на 0,0259 для холестерину, і на 0,0113 для тригліцеридів. **Скорочення:** АТ – артеріальний тиск; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; АГ – артеріальна гіпертензія; ПГН – порушення глікемії натще; ПТГ – порушення толерантності до глюкози; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки; ОГТТ – оральний глюкозо-толерантний тест (1,75 г/кг, максимум 75 г); СПКЯ – синдром полікістозу яєчників.^a Тест слід проводити в лабораторії за методом, який сертифікований та стандартизований NGSP за даними DCCT.^b У разі відсутності однозначної гіперглікемії слід провести повторне тестування.^c З огляду на мінливість рівня тестостерону та низьку стандартизацію аналізів, важко визначити абсолютний рівень, який є діагностичним для СПКЯ чи інших причин гіперандрогенії (ознайомитись з рекомендаціями локальної лабораторії) [63]. Перевагу слід надавати високоефективній рідинній хроматографії, тандемній мас-спектрометрії [64]. **Джерела:** ADA, 2014 [60]; Expert Panel 2011 [58]; Schwimmer et al., 2010 [62]; Legro et al., 2013 [63]; Wise et al., 2011 [48]; Zamethkin et al., 2004 [51].

виявленого випадка) на рівні 390 дол. США на один випадок, а найменш ефективним і продуктивним є НbA1c (діапазони 7-32% і 938-3370 дол. США за кожний випадок) [72].

НАЖХП є зазвичай безсимптомною і, отже, для виявлення вимагає проведення скринінгу. В даний час не існує жодних рекомендацій щодо скринінгу крім визначення її як ризику в категоризації маси тіла (ІМТ ≥ 85% за віком та статтю) [39]. Останнім часом були запропоновані нові нормативні стандарти для концентрації аланінамінотрансферази (АЛТ) (≤25 МО/л для хлопчиків та ≤22 МО/л для дівчат

[62], оскільки в зразках біоптату печінки в пацієнтів з нормальним або дещо підвищеним рівнем АЛТ (≥26 до 50 МО/л для хлопчиків та ≥23-44 МО/л для дівчат) наявні значні гістологічні відхилення, включаючи посилений фіброз [73]. Використання високочутливих методів магнітно-резонансної спектроскопії або магнітно-резонансної томографії, показало, що жирова дистрофія печінки, ймовірно, присутня в більшості дітей з ожирінням, незважаючи на високі або нормальні показники печінкових ферментів. Високий рівень АЛТ може свідчити про більш тяжку стадію НАЖХП, гепатит чи фіброзні

зміни. Таким чином, навіть якщо підвищення АЛТ недооцінює ступінь пошкодження печінки при НАЖХП, це все ж доступний скринінг для використання клініцистами в оцінці дітей та підлітків з надмірною масою тіла або ожирінням.

Багато клініцистів визначають рівень інсуліну, вважаючи, що це допомагає в діагностиці супутніх захворювань. Насправді це не так, і такі вимірювання не рекомендуються. Незважаючи на те, що ожиріння пов'язане з інсулінорезистентністю / гіперінсулінемією, спроби діагностувати резистентність до інсуліну шляхом вимірювання концентрації інсуліну плазми або будь-якого іншого замітника [74] в клінічному плані не мають ніякого значення, оскільки не мають діагностичної цінності. Концентрації інсуліну натще можуть бути однаковими в дітей з інсулінорезистентністю та з нормальною чутливістю до інсуліну [74]. Отже, немає чітко визначеного лабораторного критерію, щоб відрізнити нормальний від аномального рівня та немає універсального прийняттого, клінічно корисного, вираженого в цифрах показника, який визначає інсулінорезистентність [75], на відміну від глюкози або ліпідів. Основною вимогою для будь-якої програми скринінгу є наявність точного, надійного, відтворюваного, стандартизованого та легко застосовного методу вимірювання. Дослідження в дорослих показали, що вимірювання інсуліну натще пояснює не більше, ніж 5-50% варіативності в чутливості до інсуліну у пацієнтів без діабету [76]. Різні дослідження запропонували різні граничні показники для так званих «показників резистентності до інсуліну», що коливаються у 2,5 рази [76]. У педіатрії це ускладнюється тимчасовою резистентністю до інсуліну, яка виникає в підлітків і минає із завершенням статевого дозрівання [77, 78]. Крім того, вимірювання інсуліну ускладнюється відсутністю стандартизованих аналізів інсуліну та поганою відтворюваністю навіть такого ж аналізу [79]. Подальші обмеження включають расові / етнічні розбіжності в концентрації інсуліну, пов'язані з різницею в ступені метаболічного кліренсу інсуліну [80] та перекресною реакцією між інсуліном та проінсуліном. У молодих людей з ЦД 2 типу, незважаючи на значний дефіцит секреції інсуліну, концентрація інсуліну натще вища, ніж у молодих людей без діабету [81]. Важливо відзначити, що концентрація інсуліну натще схожа у молодих людей, які страждають ожирінням з нормальною толерантністю до глюкози або порушеною

толерантністю до глюкози [82], що слід враховувати, зважаючи на можливу небезпеку пропущеного діагнозу порушеної толерантності до глюкози, якщо в якості засобу скринінгу застосовується концентрація інсуліну натще. Через ці обмеження вимірювання концентрації інсуліну плазми залишається інструментом дослідження, який не має клінічного значення для оцінки ожиріння. В межах загальної практики слід відмовитися від вимірювання концентрації інсуліну натще з метою діагностики резистентності до інсуліну.

2.0 Генетичні синдроми з ожирінням

2.1. Ми пропонуємо проводити генетичне тестування у пацієнтів з надзвичайно тяжким ожирінням (віком до 5 років), а також тих, хто має клінічні ознаки генетичних синдромів з ожирінням (зокрема, значної гіперфагії) та/або сімейного анамнезу екстремального ожиріння (2/⊕⊕○○).

Докази

На додаток до очевидної ролі факторів навколишнього середовища, численні загальні та рідкісні генетичні зміни сприяють значній спадковості для ІМТ і окружності талії [83, 84]. Приблизно 7% хворих з екстремальним педіатричним ожирінням можуть мати рідкісні хромосомні аномалії та / або генетичні мутації з високою пенетрантністю, які призводять до ожиріння [85]. Цей відсоток, імовірно, збільшиться у разі використання нових методів генетичного тестування.

Цінності і переваги

Під час обстеження дітей і підлітків з екстремальним ожирінням клініцисти повинні розглянути випадки, які потенційно піддаються лікуванню і визначити генетичні стани (рис. 1). Діагноз генетичного синдрому ожиріння може надати інформацію, яка допомагає сім'ям та медичним працівникам належним чином керувати здоров'ям дитини чи підлітка та, можливо, зменшити соціальну напругу. Крім того, клініцисти можуть надавати генетичне консультування. Генетичний діагноз може бути інформативним для визначення лікування, в тому числі для можливості проведення баріатричної хірургії (багато таких пацієнтів відносно резистентні до втрати маси тіла за допомогою змін в харчуванні та фізичних навантаженнях).

Зауваження

В даний час корисно класифікувати генетичні синдроми ожиріння як такі, що мають затримку розвитку та / або дисморфізм, та такі, що не мають цих ознак, хоча клінічний спектр може бути досить

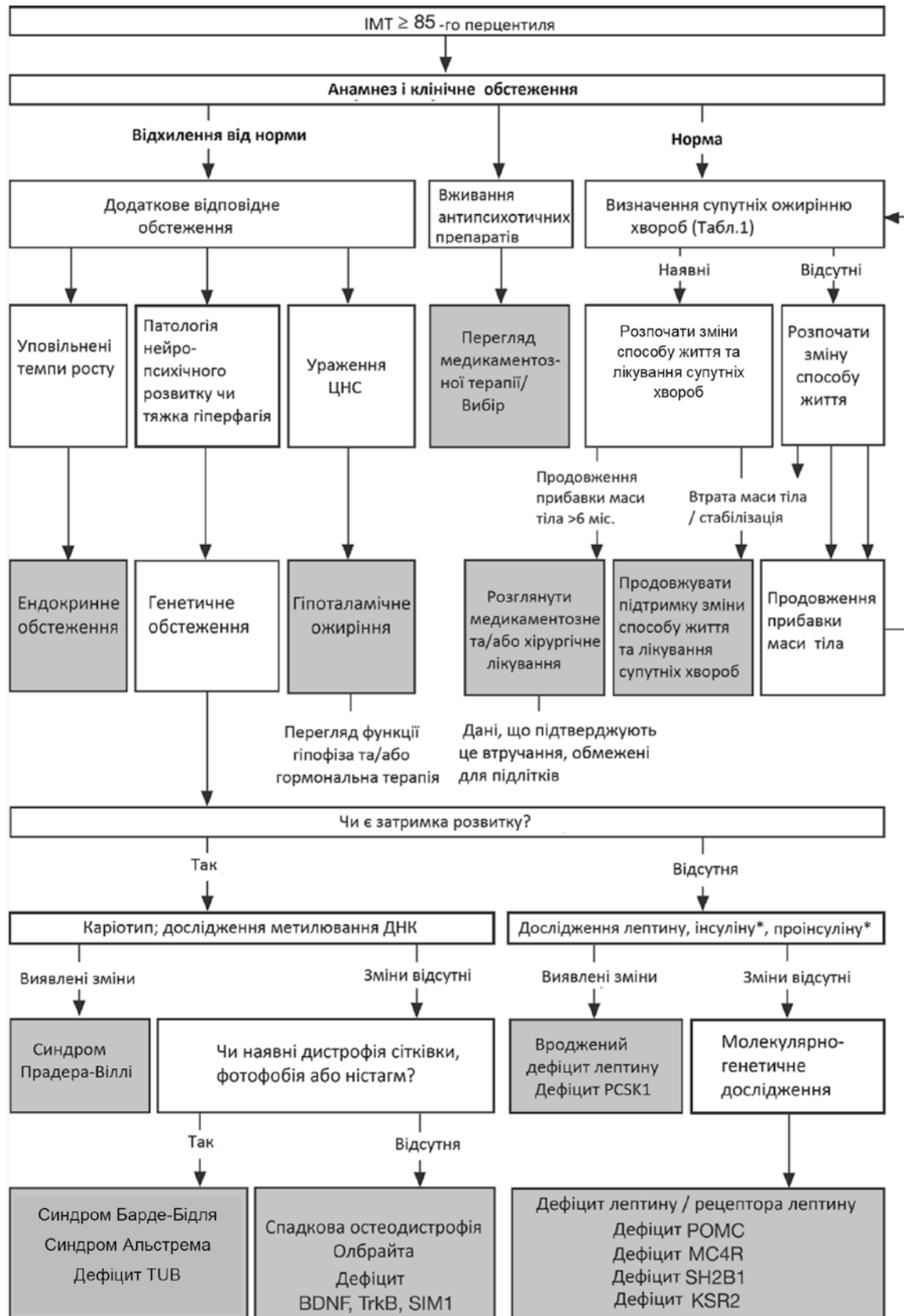


Рис. 1. Алгоритм діагностики і лікування.

Примітки: **Вимірювання рівня інсуліну і проінсуліну в пацієнтів з клінічними ознаками дефіциту PCSK1 [адаптовано за August GP et al. [86] з дозволу авторів, © Endocrine Society.] [Перепубліковано з дозволу Springer Science and Bus Media BV з Farooqi S. та O'Rahilly S. [87]; дозвіл передано через Copyright Clearance Center, Inc.].

Генетичні синдроми ожиріння із затримкою й без затримки розвитку

Генетичний синдром з ожирінням	Клінічні особливості
Ожиріння із затримкою розвитку	
<i>Домінантне успадкування</i>	
Синдром Прадера-Віллі	Гіпотонія, затримка фізичного розвитку в дитинстві, надалі збільшення маси тіла, низькорослість (внаслідок дефіциту ГР), гіперфагія, гіпогонадотропний гіпогонадізм, розлади сну, нав'язлива поведінка
Спадкова остеодистрофія Олбрайта	Низький зріст в деяких, але не у всіх пацієнтів, аномалії скелету, порушений нюх, резистентність до гормонів (наприклад, паратиреоїдного гормону) у разі успадкування материнської мутації
Дефіцит SIM1 ²	Гіперфагія з вегетативною дисфункцією (характеризується низьким систолічним тиском крові), мовна і розмовна затримка, психофізіологічні аномалії, в тому числі аутистичний тип поведінки
Дефіцит BDNF/TrkB ¹	Гіперактивність, порушена концентрація, знижена увага, порушена короткочасна пам'ять і відчуття болю
<i>Рецесивне успадкування</i>	
Синдром Барде-Бідля	Дисморфічні кінцівки (синдактилія / брахідактилія / полідактилія), дистрофія сітківки або пігментний ретиніт, гіпогонадізм, аномалії/порушення функції нирок
Дефіцит TUB ²	Дистрофія сітківки, глухота
Ожиріння без затримки розвитку	
<i>Домінантне успадкування</i>	
Синдром Альстрема	Дистрофія сітківки; тяжка інсулінорезистентність; глухота; дилатаційна кардіоміопатія; прогресуюча легенева, печінкова і ниркова дисфункція
Дефіцит MC4R ³	Гіперфагія, прискорений лінійний ріст, непропорційна гіперінсулінемія, низький/нормальний артеріальний тиск
Дефіцит SH2B1	Гіперфагія, непропорційна гіперінсулінемія, рання мовна і розмовна затримка, що часто обумовлює поведінкові проблеми, в тому числі агресію
Дефіцит KSR2	Помірна гіперфагія і уповільнення основного обміну, інсулінорезистентність, часто з чорним акантозом, нерегулярний менструальний цикл, ранній розвиток ЦД 2 типу
<i>Рецесивне успадкування</i>	
Дефіцит лептину	Екстремальна гіперфагія, часті інфекції, гіпогонадотропний гіпогонадізм, помірний гіпотиреоз
Дефіцит рецептора лептину	Екстремальна гіперфагія, часті інфекції, гіпогонадотропний гіпогонадізм, помірний гіпотиреоз
Дефіцит POMC	Гіперфагія, холестатична жовтяниця або надниркова криза, зумовлена дефіцитом АКТГ, у білошкірих осіб бліда шкіра і руде волосся
Дефіцит PCSK1	Ентеропатія тонкого кишечника, гіпоглікемія, гіпотиреоз, дефіцит АКТГ, цукровий діабет

¹PCSK1 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1) – білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 5-ї хромосоми (Примітка перекладача).

²SIM1 (Single-minded family bHLH transcription factor 1) – білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 6-ї хромосоми. Кодований геном білок за функцією належить до білків розвитку. Задіяний у таких біологічних процесах, як транскрипція, регуляція транскрипції, диференціація клітин, нейрогенез. Білок має сайт для зв'язування з ДНК. Локалізований у ядрі (Примітка перекладача).

¹TrkB – тирозинкіназний рецептор (також відомий як тирозинкіназний рецептор B, рецептор ростових факторів BDNF / NT-3) – білок, який кодується в людини геном NTRK2. В основному виступає в ролі рецептора нейротропного фактора мозку (BDNF) (Примітка перекладача).

²TUB (Tubby bipartite transcription factor) – білок, який кодується однойменним геном, розташованим в людей на короткому плечі 11-ї хромосоми. Задіяний у такому біологічному процесі, як альтернативний сплайсинг. Локалізований у клітинній мембрані, цитоплазмі, ядрі, мембрані. Також секретований назовні (Примітка перекладача).

³MC4R (Melanocortin 4 receptor) – білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 18-ї хромосоми. Кодований геном білок за функціями належить до рецепторів, G-білокспряжених рецепторів, білків внутрішньоклітинного сигналізу. Локалізований у клітинній мембрані (Примітка перекладача).

[Взято з публікації Farooqi and O'Rahilly [87] з дозволу Springer Science and Bus Media BV, дозвіл передано через Copyright Clearance Center.]

Скорочення: АКТГ – адренотропний гормон; BDNF – нейротропний фактор мозку; ГР – гормон росту; РОМС – проопіомеланокортин; ЦД2 типу – цукровий діабет 2 типу.

різноманітним (табл. 3). Клініцистам слід зібрати ретельний сімейний анамнез для виявлення потенційних єдинокровних зв'язків, сімейного анамнезу тяжкого ожиріння / бариатричної хірургії, етнічного та географічного походження дитини чи підлітка та членів сім'ї для належного використання діагностичних досліджень (рис. 1).

Синдромальне ожиріння із затримкою розвитку

Домінантні розлади

Синдром Прадера-Віллі – це розлади метилювання, викликані видаленням критичного сегмента спадкової батьківської хромосоми 15q11.2-q12, втратою всієї батьківської хромосоми 15 з наявністю 2 материнських копій (уніпарентна¹ материнська дисомія) або дефект імпринтингу, який може бути спорадичним або внаслідок мутації батьківського відбитка контрольної ділянки області 15q13 [88]. Рівень греліну плазми помітно підвищений у дітей, підлітків та дорослих із синдромом Прадера-Віллі, хоча фізіологічна значимість цієї знахідки невідома [89]. Лікування препаратами ГР знижує вміст жиру в тілі й збільшує лінійний ріст, м'язову масу і витрати енергії [90].

Передача гетерозиготних мутацій у GNAS1 від матері призводить до класичної спадкової остеодистрофії Олбрайта та резистентності до деяких гормонів, що активують гетеротримерні G-білки у своїх тканинах-мішенях, тоді як передача

від батька призводить лише до спадкової остеодистрофії Олбрайта [91].

Хромосомні перегрупування та гетерозиготні мутації, що охоплюють безпосередньо нейротропний фактор мозку [92, 93] або його рецептор, TrkB, призводять до гіперфагії та розвитку поведінкових аномалій [94, 95]. Клініцистам слід розглянути мутацію як de novo, якщо обидва батьки мають нормальну масу тіла та рівень інтелекту.

Рецесивні розлади

Гомозиготні мутації, які вражають один з 16 генів синдрому Барде-Бідля, призводять до проявів синдрому Барде-Бідля [96]. Інші рецесивні розлади, що впливають на білки, локалізовані в базальному тільці моноцилію, такі як синдром Альстрема та мутації гену TUB [97], також пов'язані з ожирінням.

Синдромальне ожиріння без затримки розвитку

Рідкісні варіанти копій (делеція / дуплікація), які ушкоджують декілька генів, можуть призводити до екстремального дитячого ожиріння без порушень розумового розвитку [98]. Мутації у специфічних генах, в основному із залученням лептин-меланокортинової ланки, викликають надмірне ожиріння, що характеризується гіперфагією (підвищена потреба їсти) та порушення відчуття ситості (зменшення відчуття наповнення після прийому їжі) (табл. 3). Клініцистам слід збирати ретельний анамнез, щоб визначити поведінку,

¹Весь генотип дитини або його частина (така як обидва члени пари гомологічних хромосом) походить від одного батька (прим. перекладача).

спрямовану на пошук продуктів харчування, пошук / викрадення їжі, пробудження вночі, щоб знайти їжу, а також їжу, яку залишили інші, що має підштовхнути до генетичного дослідження (слід виключити неврологічні причини у пацієнтів з новою історією таких форм поведінки). Ці поведінкові розлади зазвичай виникають внаслідок ураження гіпоталамічних шляхів, що беруть участь у регулюванні енергетичного балансу. Синдром Піка виявляється лише у невеликій підгрупі дітей та підлітків з гіперфагією.

Домінантні розлади

Гетерозиготні мутації в рецепторах меланокортину 4 (MC4R) зустрічаються у 2-5% пацієнтів з екстремальним дитячим ожирінням, що робить це найбільш поширеною генетичною формою ожиріння [99, 100] (табл. 3). Гомозиготні мутації в рецепторах меланокортину 4 також були ідентифіковані в потомстві з єдинокровних сімей [101]. Гетерозиготні міссенс-мутації, що впливають на пептиди – похідні проопіомеланокортину, та рідкісні варіації допоміжного білка 2 рецептора меланокортину 2 (MRAP2) також можуть сприяти екстремальному ожирінню, модулюючи сигналізацію меланокортину [102, 103]. У найближчому майбутньому селективні агоністи рецептора меланокортину можуть бути доцільними в терапії пацієнтів з мутаціями на шляху метаболізму меланокортину. Кілька досліджень показали, що підлітки та дорослі з гетерозиготними мутаціями рецептора меланокортину 4 втрачають масу тіла після хірургічного лікування методом шлункового шунтування Roux-en-Y (RYGB)¹ [104].

Рецесивні розлади

Гомозиготні мутації, які зменшують продукування, секрецію або біологічну активність лептину,

пов'язані з екстремальною гіперфагією, частими інфекціями, гіпогонадотропним гіпогонадизмом та помірним гіпотиреозом; ці прояви можна повністю лікувати підшкірними ін'єкціями рекомбінантного лептину людини [105-107]. Рекомбінантний лептин людини в даний час доступний для конкретних пацієнтів через обрані центри.

Лептин у сироватці крові є корисним тестом у пацієнтів з тяжким ожирінням, оскільки відсутність лептину в сироватці є високим свідченням вродженого дефіциту лептину. Мутації, які призводять до наявного в сироватці, але біологічно неактивного лептину, є рідкісними [107]. У більшості хворих з гомозиготними мутаціями в гені рецептору лептину, які мають відповідні клінічні прояви [108] (табл. 3), концентрації лептину в сироватці крові, зазвичай співвідносяться зі ступенем ожиріння.

Діти і підлітки, які мають гомозиготні або компаунд-гетерозиготні мутації в гені проопіомеланокортину, потребують тривалої замісної терапії кортикостероїдами, оскільки проопіомеланокортин є попередником адренкортикотропного гормону в гіпофізі [102]. Компаунд-гетерозиготні або гомозиготні мутації в гені PCSK1, який кодує оброблювальний фермент (прогормон конвертаза 1/3), можуть бути присутніми в дітей із стійкою діареєю, що потребує парентерального живлення. Аномально високий рівень проінсуліну в плазмі крові (у порівнянні з інсуліном) вказує на такий можливий діагноз [109].

Продовження публікації – в наступних номерах журналу.

Переклад д. мед. н. Зелінської Н.Б.

¹ У шлунковому шунтуванні Roux-en-Y лише невелика частина шлунку використовується для створення нової мішковини шлунку, приблизно розміру яйця. Менший шлунок з'єднується безпосередньо з середньою частиною тонкого кишечника (з jejunum), минаючи решту шлунку та верхню частину тонкої кишки (дванадцятипалої кишки) (прим. перекладача).

Дата надходження до редакції 22.01.2018 р.