

Ожиріння в дітей: визначення, лікування, профілактика Клінічні практичні настанови Ендокринологічного Товариства Частина 1

Dennis M. Styne, Silva A. Arslanian, Ellen L. Connor, Ismaa Sadaf Farooqi, M. Hassan Murad, Janet H. Silverstein, Jack A. Yanovski. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2017. — Vol. 102, issue 3. — 1 March. — P. 709—757. — <https://doi.org/10.1210/jc.2016—2573>

Асоціації-співавтори. Європейське Ендокринологічне Товариство і Педіатричне Ендокринологічне Товариство. Ці настанови профінансовано Ендокринологічним Товариством.

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

Учасники. Ендокринологічне Товариство обрало учасниками шість експертів, методиста й укладача медичних текстів.

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

Процес узгодження. Одна група зустріч, кілька 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 у світі, що викликає стурбованість, оскільки вражає приблизно 17 % дітей і підлітків у США і загрожує здоров'ю дорослих і тривалості їх життя. Дитяче ожиріння бере початок у генетичній сприйнятливості, на яку впливають чинники навколишнього середовища, починаючи *in utero* і надалі впродовж дитинства та юності. Ендокринна етіологія ожиріння рідкісна й зазвичай супроводжується ознаками затримки зростання. Ожиріння в дітей зазвичай супроводжується супутніми захворюваннями і тривалими ускладненнями здоров'я; скринінг на супутні ожирінню захворювання слід проводити на регулярній основі задля вчасного їх виявлення, до виникнення серйозніших 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 в разі потреби — консультування. Профілактика дитячого ожиріння шляхом пропагування здорового харчування, активності й навколишнього середовища має бути основною метою, оскільки досягнення ефективних тривалих результатів зі зміною способу життя після виникнення ожиріння дуже складне. Хоча окремі дослідження поведінкової та фармакотерапії повідомляють про деякі успіхи, необхідні додаткові дослідження доступних і ефективних методів профілактики й лікування ожиріння в дітей. Використання препаратів для схуднення в дитячому та підлітковому віці має бути обмежене до клінічних випробувань. Збільшується кількість свідчень, що демонструють ефективність бариатричної хірургії в найтяжчих випадках ожиріння у підлітків старшого віку, у яких не вдалося 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 у дорослому віці з продовженням необхідного моніторингу, підтримки і втручань. Перехідні програми з ожиріння є невід'ємною частиною допомоги, ефективність яких вимагає подальшого дослідження. Незважаючи на значне зростання кількості досліджень дитячого ожиріння від часу першої публікації цих настанов 8 років тому, необхідне подальше вивчення генетичних і біологічних чинників, які посилюють ризик збільшення маси тіла і впливають на відповідь на терапевтичні втручання. Також необхідно більше досліджень для кращого розуміння генетичних і біологічних чинників у людини з ожирінням, які призводять до маніфестації однієї супутньої хвороби порівняно з другою або взагалі не зумовлюють супутніх хвороб. Крім того, пріоритетним має бути продовження досліджень найефективніших методів профілактики і лікування ожиріння, а також методів зміни екологічних і економічних чинників, що призведуть до глобальних культурних змін у раціоні харчування і фізичній активності. Особливої уваги потребує визначення шляхів досягнення системних змін у харчовому середовищі й загальній щоденній активності, а також методів здорової зміни індексу маси тіла.

Стаття надійшла до редакції 19 листопада 2017 р.

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої ендокринології
УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 254-34-68

РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦІЙ

1.0. ДІАГНОСТУВАННЯ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА Й ОЖИРІННЯ

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

1.2. Ми рекомендуємо діагностувати в дитини або підлітка віком більше 2 років надлишкову масу тіла, якщо ІМТ ≥ 85 -го перцентиля, але менше 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, належність 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 відносно зросту $\geq 97,7$ перцентиля для дитини відповідної статі, оскільки американські та міжнародні педіатричні групи визнають цей метод (2|⊕○○○).

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

1.6. Ми рекомендуємо, щоб діти та підлітки з ІМТ ≥ 85 -го перцентиля були обстежені щодо потенційної наявності супутніх захворювань (1|⊕⊕⊕○).

1.7. Ми не рекомендуємо визначати концентрацію інсуліну під час обстеження дітей чи підлітків з ожирінням (1|⊕⊕⊕○).

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 у тих, хто має клінічні ознаки генетичних синдромів з ожирінням (зокрема значної гіперфагії) та/або сімейного анамнезу щодо екстремального ожиріння (2|⊕⊕○○).

3.0. ЗАПОБІГАННЯ ОЖИРІННЮ

3.1. Ми пропонуємо клініцистам сприяти і брати участь у постійній освітній роботі щодо здорового харчування та фізичної активності для дітей та підлітків, батьків і громади та заохочувати школи проводити відповідну освітню роботу щодо здорового харчування [1] (2|⊕○○○).

3.2. Ми рекомендуємо клініцистам радити та підтримувати здорові харчові звички, такі як:

- уникання споживання висококалорійних, бідних поживними речовинами продуктів харчування (наприклад, підсолоджених напоїв, спортивних напоїв, фруктових напоїв, більшості продуктів фаст-фуду, продуктів з додаванням столового цукру, кукурудзяного з високим вмістом фруктози, продуктів з високим вмістом жиру чи натрію, висококалорійних закусок);

- споживання цілих фруктів, а не фруктових соків (1|⊕⊕○○).

3.3. Ми рекомендуємо дітям та підліткам щонайменше 20 хвилин, оптимально 60 хвилин, енергійної фізичної активності принаймні 5 днів на тиждень для поліпшення метаболічного здоров'я та зменшення ймовірності розвитку ожиріння (1|⊕⊕○○).

3.4. Ми пропонуємо стимулювати дітей та підлітків до здорового сну, щоб знизити ймовірність розвитку ожиріння внаслідок змін калорійності та обміну речовин, пов'язаних з неупорядкованим сном (2|⊕⊕○○).

3.5. Ми рекомендуємо урівноважувати час, пов'язаний із використанням сучасних технологій, у дітей та підлітків, щоб вони мали більше можливостей для фізичної активності (1|⊕⊕○○).

3.6. Ми пропонуємо, щоб зусилля клініцистів щодо профілактики ожиріння були спрямовані на всю сім'ю, а не лише на окремого пацієнта (2|⊕○○○).

3.7. Ми пропонуємо клініцистам оцінювати функцію сім'ї й давати відповідні рекомендації щодо вирішення сімейних стресових проблем для зменшення розвитку ожиріння (2|⊕⊕○○).

3.8. Ми пропонуємо використовувати шкільні програми та залучати громадськість до профілактики дитячого ожиріння (2|⊕⊕○○).

3.9. Ми рекомендуємо застосовувати комплексні втручання щодо зміни поведінки, спрямовані на запобігання ожирінню. Такі програми будуть інтегровані з програмами на рівні шкіл та громади, щоб охопити найширшу аудиторію (1|⊕⊕○○).

3.10. Ми рекомендуємо грудне вигодовування немовлят, враховуючи його численні переваги для здоров'я, і лише грудне вигодовування для профілактики ожиріння, оскільки докази, що підтверджують зв'язок між грудним вигодовуванням і наступним ожирінням, суперечать одні одним (2|⊕○○○).

4.0. ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ

Стиль життя: загальні положення

4.1. Ми рекомендуємо, щоб клініцисти радили й підтримували інтенсивні, адекватні віку, традиціям, сімейно-орієнтовані модифікації способу життя (дієтичне харчування, фізичні навантаження, поведінку), що сприяють зниженню ІМТ (1|⊕⊕⊕○).

4.2. Ми рекомендуємо клініцистам призначати та підтримувати здорові харчові звички відповідно до рекомендацій Американської академії педіатрії та Міністерства сільського господарства США:

- зменшення споживання продуктів швидкого харчування (фаст-фуду);
- зниження споживання продуктів із додаванням столового цукру та усунення підсолоджених цукром напоїв;
- зниження споживання сиропу з високим вмістом фруктози та поліпшення маркування харчових продуктів, що містять кукурудзяний сироп з високим вмістом фруктози;
- зменшення споживання продуктів з високим вмістом жиру, високим вмістом натрію або кулінарно оброблених продуктів харчування;
- споживання цілих фруктів, а не фруктових соків;
- навчання контролювати порцію;
- зниження вмісту насичених дієтичних жирів для дітей та підлітків старше 2 років;
- споживання дієтичних волокон, фруктів та овочів;
- своєчасне, регулярне харчування та уникнення перекусів протягом дня, особливо після школи та після вечері;
- визнання наявності в середовищі дітей чи підлітків харчових сигналів, таких як нудьга, стрес, самотність або час перед екраном;
- заохочення упаковки однієї порції та вдосконалення маркування продуктів харчування для полегшення використання споживачами (Некласифіковані положення належної практики).

4.3. Ми рекомендуємо, щоб клініцисти рекомендували та підтримували скорочення малорухливості, а також наявність щодня фізичної активності — від помірної до енергійної — щонайменше 20 хвилин з досягненням 60 хвилин, і все це в контексті дієти з контрольованими калоріями (1|⊕⊕○○).

4.4. Ми пропонуємо клініцистам заохочувати та підтримувати обмеження часу неакадемічного перебування перед екраном комп'ютера до 1—2 годин на добу та скорочення часу, який дитина проводить сидячи, наприклад, за клавіатурою (2|⊕○○○).

4.5. Ми пропонуємо, щоб команда працівників охорони здоров'я визначила неприйнятні моделі виховання, пов'язані з дієтою та активністю, і навчила членів родини звичкам щодо здорової їжі та фізичної активності (2|⊕○○○).

4.6. Ми пропонуємо, щоб команда працівників охорони здоров'я перевірила та діагностувала нездорові моделі внутрішньосімейного спілкування та підтримувала моделі виховання, спрямовані на підвищення самооцінки дитини чи підлітка (2|⊕○○○).

4.7. Ми рекомендуємо, щоб команда працівників охорони здоров'я визначала наявність супутніх психосоціальних захворювань і консультувала в разі підозри на психосоціальні проблеми (2|⊕○○○).

4.8. Ми пропонуємо використовувати медикаментозне лікування дітей та підлітків з ожирінням, тільки якщо завдяки офіційній програмі інтенсивної зміни способу життя не вдалося обмежити збільшення маси тіла або поліпшити коморбідність (2|⊕○○○). Ми не рекомендуємо використання медикаментів у дітей і підлітків віком до 16 років, які мають надлишкову масу тіла, але не страждають від ожиріння, за винятком випадків проведення клінічних випробувань (1|⊕○○○).

4.9. Ми пропонуємо, щоб фармакотерапію в дітей та підлітків з ожирінням, затверджену Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA, США), призначали лише одночасно з програмою модифікації способу життя найвищої інтенсивності й лише лікарі, які мають досвід використання препаратів проти ожиріння та знають потенційну небезпеку їх побічних реакцій (2|⊕○○○).

4.10. Ми вважаємо, що клініцисти повинні припинити медикаментозне лікування й переоцінити стан пацієнта, якщо ІМТ/z-score ІМТ не знижується більше ніж на 4 % після прийому ліків проти ожиріння в повному дозуванні протягом 12 тижнів (2|⊕○○○).

4.11. Ми пропонуємо бариатричну хірургію лише за таких умов:

- пацієнт досяг IV чи V стадії пубертатного розвитку за Tanner і остаточного чи майже остаточного зросту дорослої людини, має ІМТ більше 40 кг/м² або більше 35 кг/м² і значні тяжкі супутні захворювання;
- тяжке ожиріння та супутні захворювання зберігаються, незважаючи на дотримання офіційної програми модифікації способу життя, з фармакотерапією або без неї;
- психологічна оцінка підтверджує стійкість та компетентність сімейної ланки (може бути наявним психологічний дистрес унаслідок порушення якості життя (QOL) від ожиріння, але пацієнт не має відповідних нелікованих психічних захворювань);
- пацієнт демонструє здатність дотримуватися принципів здорового харчування та активності;
- пацієнт має доступ до досвідченого хірурга в дитячому хірургічному бариатричному центрі, де можливо забезпечити необхідну інфраструктуру для лікування, зокрема команду, здатну тривало

стежити за метаболічними та психосоціальними потребами пацієнта й родини (2|⊕⊕○○).

4.12. Ми не пропонуємо використовувати баріатричну хірургію в дітей допідліткового віку, вагітних або жінок, які годують груддю (а також у тих, хто планує вагітність протягом 2 років після хірургічного лікування), і в будь-яких пацієнтів, які не засвоїли принципів здорового дієтичного харчування та звички активної поведінки та/або зловживали речовинами й не позбулися цієї звички, або мали розлади харчування чи психіатричні розлади без лікування (2|⊕○○○).

МЕТОДИЧНІ РОЗРОБКИ НАУКОВО ОБҐРУНТОВАНИХ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Підкомітет з розробки клінічних рекомендацій Ендокринологічного Товариства вважає, що профілактика й лікування дитячого ожиріння — це пріоритетна галузь, яка потребує практичних настанов, і призначив цільову групу для формування заснованих на доказах рекомендацій. Цільова 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]. Докладний опис схеми розробки опубліковано в іншому документі [3]. Цільова група використала найкращі доступні дослідницькі докази для розробки рекомендацій. Цільова група також застосовувала погоджену термінологію та графічні описи як для переконливості рекомендацій, так і для якості доказової бази. Відповідно до ступеня переконливості переконливі рекомендації містять фразу «ми рекомендуємо» та цифру 1, а непереконливі рекомендації містять фразу «ми пропонуємо (припускаємо)» та цифру 2. Кола з перехресшенням всередині вказують на якість доказової бази, наприклад, ⊕○○○ означає дуже низьку якість доказів; ⊕⊕○○ — низьку якість; ⊕⊕⊕○ — середню якість; ⊕⊕⊕⊕ — високу якість доказів. Цільова Робоча група вважає, що люди, які отримують допомогу відповідно до переконливих рекомендацій, отримують у середньому більше користі, ніж шкоди. Непереконливі рекомендації потребують ретельнішого вивчення обставин хвороби, показників та вподобань пацієнта, щоб визначити найкраще спрямування дій. До кожної рекомендації додається опис доказів та показники, які члени групи враховують для надання рекомендацій; у деяких випадках наведено 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 із безсистемних спостережень учасни-

ків дискусії і їхнього досвіду та вподобання, тому ці зауваження слід розглядати як пропозиції.

У цих клінічних настановах Робоча група зробила кілька заяв, щоб наголосити на важливості спільного прийняття рішень, загальних заходів із профілактики та основних принципів профілактики та лікування дитячого ожиріння. Вони назвали їх «Некласифіковані положення з належної практики». Прямі докази цих тверджень були або недоступними, або не систематизовано оцінені і, таким чином, їх не розглядали в межах цих Клінічних настанов. Мета цих положень — повернути увагу тих, кому призначено ці настанови; не слід розглядати ці положення як класифіковані рекомендації [4].

Ендокринологічне Товариство постійно суворо контролює можливість конфлікту інтересів у розробці настанов клінічної практики. Усі члени цільової групи повинні декларувати будь-які потенційні конфлікти інтересів, заповнивши форму конфлікту інтересів. Форми конфлікту інтересів Підкомітет з клінічних настанов перевіряв, перш ніж рада Ендокринологічного Товариства затвердила членів цільової робочої групи, і періодично перевіряв під час розробки настанови. Серед учасників розробки настанови має 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. Підкомітет з клінічних настанов і цільова 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; частки участі (наприклад, акції, премії на акції) або частки участі, за винятком диверсифікованих пайових інвестиційних фондів; гонорарами чи іншими платежами за участь у бюро доповідей, консультативних радах або радах директорів; або іншими фінансовими вигодами. Заповнені форми доступні в офісі Ендокринологічного Товариства.

Фінансування для розробки цих настанов отримане винятково від Ендокринологічного Товариства, і, отже, цільова Робоча група не отримала фінансування або винагороди від комерційних чи інших осіб.

Систематичний огляд

Цільова група замовила два систематичних огляди, щоб підтримати цю настанову («Лікування педіатричного ожиріння: систематичний огляд» [5]; «Асоціація втрати маси тіла та кардіометаболічних наслідків у дітей з ожирінням: систематичний огляд та мета-регресія» [6]). Перший — це огляд рандомізованих контрольованих досліджень

(РКД), які тривали понад 6 місяців і оцінювали ліки, хірургію, спосіб життя або втручання в межах громади в дітей або підлітків з надлишковою масою тіла чи ожирінням. Метою цього огляду було оцінити ефективність цих втручань та якість підтверджувальних доказів. Цей огляд охопив дані 133 РКД, в яких узяли участь 30 455 пацієнтів і було надано профілі доказів для кожного втручання. Другий — це мета-регресія на рівні досліджень, які визначала зміни ІМТ, пов'язані з кардіо-метаболічними змінами (ліпідні панелі, аналізи функцій печінки, систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск, глікозильований гемоглобін (HbA1c) та глюкоза натще) у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Проблема ожиріння

Педіатричне ожиріння — це стійка епідемічна міжнародна проблема, і запобігання педіатричному ожирінню та його супутнім захворюванням має першорядне значення. Лікування дітей чи підлітків складне й вимагає змін у 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, фізична активність та поведінкова терапія погано компенсуються, що часто перешкоджає цим послугам. Крім того, на національному та міжнародному рівні неадекватно оцінюють важливість проблеми профілактики та лікування ожиріння, і ми повинні працювати з ключовими розробниками політики, щоб поліпшити цю ситуацію. Підвищений ІМТ в американських дітей та підлітків віком від 6 до 19 років призводить до додаткових витрат у розмірі 1,4 мільярда доларів на охорону здоров'я для амбулаторних візитів та інших витрат на охорону здоров'я порівняно з дітьми та підлітками з нормальним ІМТ [7]. Брукінгський інститут (Національний інститут передових досліджень США) спрогнозував, що, якщо всі 12,7 мільйона дітей та підлітків з ожирінням у США стануть дорослими з ожирінням, середні витрати на таку людину становитимуть понад 92 000 доларів США, а соціальні витрати протягом життя можуть становити більше 1,1 трильйона доларів [8].

1.0. ДІАГНОСТУВАННЯ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА Й ОЖИРІННЯ

1.1. Ми рекомендуємо використовувати ІМТ і нормативи перцентилів ІМТ Центру контролю і профілактики захворювань для діагностування надлишкової маси тіла або ожиріння в дітей і підлітків віком більше 2 років (1|⊕⊕⊕⊕).

1.2. Ми рекомендуємо діагностувати надлишкову масу тіла в дитини або підлітка віком більше

2 років, якщо ІМТ \geq 85-го перцентиля, але менше 95-го перцентиля для відповідного віку і статі, ожиріння, якщо ІМТ \geq 95-го перцентиля, і екстремальне ожиріння, якщо ІМТ \geq 120 % від 95-го перцентиля або \geq 35 кг/м² (1|⊕⊕⊕⊕). Ми пропонуємо, щоб клініцисти враховували, що на зміни ІМТ можуть по-різному впливати інші супутні захворювання, належність 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 ВООЗ маса тіла відносно зросту \geq 97,7 перцентиля для дитини відповідної статі, оскільки американські та міжнародні педіатричні групи визнають цей метод (2|⊕⊕⊕⊕).

Визначення

У дітей або підлітків віком більше 2 років діагностують надлишкову масу тіла, якщо ІМТ \geq 85-го перцентиля, але менше 95-го перцентиля для відповідного віку і статі, ожиріння, якщо в ІМТ \geq 95-го перцентиля відповідно до оновлених графіків Центру контролю і профілактики захворювань 2000 р. Дитина віком до 2 років має ожиріння, якщо маса тіла відносно зросту \geq 97,7 перцентиля відповідно до стандартів ВООЗ [9]. Екстремальне ожиріння визначають як ІМТ \geq 120 % від 95-го перцентиля 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 % від 95-го перцентиля або \geq 40 кг/м², тому що вважають, що це ще більша група ризику. Ожиріння 2 і 3 ступеня трапляється значно частіше серед дівчаток різного віку, найбільше — від 6 до 11 років, а також у хлопчиків віком 12—19 років з незначною тенденцією у хлопчиків до 12 років [11].

Докази

Діаграми ІМТ Центру контролю і профілактики захворювань — прийняті в США стандарти для дітей та підлітків віком більше 2 років, які слугують інструментом для визначення змін поширеності педіатричного ожиріння [12]. Робоча Група з Профілактичних Послуг США встановила, що ІМТ дітей та підлітків досить добре співвідноситься з перцентильними показниками відсотків вмісту жиру в організмі, виміряними за допомогою більш прямих методів [13]. Проте ІМТ не дає змоги диференціювати м'язову тканину від жирової і, таким чином, відрізнити надлишок жирової

Таблиця 1
Поширеність надлишкової маси тіла й ожиріння серед дітей у США

Вік	Ожиріння				Разом надлишкова маса тіла й 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 років	5	10,50 %	13,90 %	8,90 %	22,0 %	26,50 %	22,80 %
6—11 років	4,20 %	15,30 %	18,80 %	17,50 %	29,80 %	37,20 %	34,20 %
12—19 років	4,60 %	15,50 %	17,40 %	20,50 %	30,0 %	34,30 %	34,50 %
2—19 років	Hispanic			21,90 %	43,30 %	34,30 %	38,10 %
	Хлопці			22,40 %	43,60 %	37,30 %	39,60 %
	Дівчата			21,4 %	42,90 %	31,10 %	36,50 %
	Афроамериканці			19,50 %	39,50 %	36,50 %	39,80 %
	Хлопці			18,40 %	35,60 %	31,40 %	37,30 %
	Дівчата			20,70 %	43,70 %	42,10 %	42,50 %
	Білошкірі			14,70 %	26,20 %	34,70 %	31,20 %
	Хлопці			14,30 %	27,40 %	38,70 %	31,50 %
	Дівчата			15,10 %	24,80 %	30,40 %	31,0 %
	Азіати			8,60 %	—	—	24,60 %
	Хлопці			11,80 %	—	—	33,90 %
	Дівчата			5,30 %	—	—	15,0 %
	Усі			16,90 %	30,0 %	34,30 %	34,50 %
	Хлопці			16,90 %	30,0 %	36,80 %	35,10 %
Дівчата			17,10 %	30,0 %	31,70 %	33,80 %	

Примітка. Роки вивчення для всіх етнічних груп зазначено в колонках під заголовками «Ожиріння» і «Разом надлишкова маса тіла й ожиріння». (Отримано з Ogden та співавт., 2015 [18], Hedley та співавт., 2004 [19], Ogden та співавт., 2014 [20], Ogden та співавт., 2002 [21]).

тканини від збільшеної м'язової маси під час діагностування в дитини чи підлітка надлишкової маси тіла або ожиріння. У дітей расові/етнічні відмінності у відсотках жиру при певному ІМТ ускладнюють розрахунок ІМТ; наприклад, non-Hispanic¹ темношкірі діти та підлітки мають нижчий відсоток жиру порівняно з non-Hispanic білошкірими або американськими мексиканцями з однаковим ІМТ, і вони менш імовірно мають високі вміст жиру [14].

Крім того, китайські підлітки, які мешкають у Сінгапурі, мають більший відсоток жиру за такого ж самого ІМТ, ніж білошкірі з груп порівняння [15]. До того ж проведене в 1999—2002 рр. Національне дослідження здоров'я і харчування показало, що хлопці-підлітки Hispanic з ожирінням мали вищий ризик виникнення стеатозу печінки, ніж дівчата та інші етнічні групи, що свідчить про те, що сам лише ІМТ має обмеження як чинник ризику [16]. Систематичний огляд виявив відмінності в регіональному розподілі маси та складі тіла в дорослих у 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 надлишкової маси тіла або ожиріння. У разі виникнення питань клініцисти повинні проконсультуватися з ендокринологами.

Поширеність педіатричного ожиріння та ожиріння у всіх расових та етнічних групах зростала між 1960-ми і 1970-ми роками і аж до 2000 р., коли вона вирівнялася в більшості груп (табл. 1). У 2014 р. поширеність ожиріння у пацієнтів віком від 2 до 19 років становила 17 %. Причина того, що в 17 % населення цей показник перевищує 95-й перцентиль для відповідного віку, полягає в тому, що Центр контролю і профілактики захворювань використовує для діаграми до 1980 р. (за даними NHANES II) тільки дані про масу тіла для дітей віком більше 6 років (до розвитку епідемії ожиріння), а до кінця 1994 р. (кінець збору даних NHANES III) використовує дані про зріст. Деякі нещодавні дані свідчать про зниження поширеності надлишкової маси тіла та ожиріння в 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.

¹ Hispanic – іспанці та латиноамериканці.

Різні расові та етнічні популяції демонструють відмінності в поширеності ожиріння та надлишкової маси тіла і в траєкторії зміни протягом останніх десятиліть (див. табл. 1). Таким чином, використовуючи ці ідентифікатори ІМТ, можна недооцінити ризик для здоров'я азіатських пацієнтів дитячого віку. Крім того, нещодавній метааналіз, який охопив 53 521 пацієнта віком у середньому 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 подвійна енергетична рентгенівська абсорбціометрія, гідростатичне зважування, плетизмографія з повітряним зміщенням, ізотопне розведення, аналіз біоелектричного імпедансу та вимірювання товщини шкіри. Це свідчить про те, що більшість дітей та підлітків, у яких ожиріння діагностують за допомогою ІМТ, справді мають надлишок жиру, проте приблизно у 25 % суб'єктів нормальний ІМТ сумісний з надлишковим вмістом жиру [22]. Визначення ожиріння на основі тільки ІМТ має бути доповнене клінічним судженням, щоб оцінити, які діти або підлітки насправді мають надлишок жиру.

Шанси формування дорослого ожиріння зростають для опасистих підлітків, коли вони наближаються до 18-річного віку. Співвідношення шансів ожиріння в дорослому віці вище, чим більша кількість батьків дитини має ожиріння. Але найбільший прогностичний ефект батьківського ожиріння виявляється в немовлят незалежно від їх маси тіла при народженні [23]. Визначення надлишкової маси тіла або ожиріння в маленьких дітей також може допомогти встановити, які люди, найімовірніше, матимуть надлишкову масу тіла або ожиріння в дорослому віці. Збільшення ІМТ протягом першого року життя з наступним його зниженням і повторним ростом ІМТ приблизно у віці 6 років (визначається як відновлення ожиріння); раннє відновлення ІМТ до 5-річного віку підвищують ризик дорослого ожиріння. Нещодавній аналіз показав, що ІМТ (або, можливо, просто зріст) у віці 7 років може мати однаково надійну прогностичну цінність [24]. Довгострокові дані 7738 учасників Довгострокового дослідження раннього дитинства, категорії дитячого садочка 1998—1999 рр., що проводив Національний центр статистики в галузі освіти, показали, що в пацієнтів з надлишковою масою тіла в дитячому садку найбільший рівень ожиріння та надлишкової маси тіла (які вперше виникли) між першим і третім класами; крім того, у чотири рази підвищений ризик ожиріння у віці 14 років. Ці дані свідчать про необхідність профілактики ожиріння до 9-річного віку [25]. Проте довгострокове дослідження із залученням 4884 осіб у межах Національного довгострокового опитування молоді, Популяційного дослідження динаміки доходів і Націо-

нального дослідження охорони здоров'я та харчування показало, що скринінг на ожиріння у віці 5 років втрачатиме 50 % тих, хто матиме ожиріння до 18 років, тоді як скринінг у віці 15 років міг пропустити лише 9 %. Автори рекомендують застосувати універсальні методи профілактики, започатковані в молодому віці, і продовжувати їх протягом дитинства та в підлітковому віці, а не фокусуватися лише на надлишковій масі тіла в дітей [26]. Ці суперечливі висновки дослідження демонструють постійну потребу у вивченні прогнозування дитячого ожиріння.

Цінності й переваги

Робоча група визначила високу цінність простої розрахунку ІМТ та добру обізнаність із цим вимірюванням серед тих, хто проводить дослідження, та пацієнтів порівняно з іншими обмеженнями у використанні ІМТ. На сьогодні ІМТ — найбільш обґрунтований показник для оцінки надлишкової маси тіла та ожиріння, контролю за їх належним моніторингом та визначення необхідності скерування до фахівця (коли показники значно зростають). Розрахунок ІМТ для користі прогнозування розвитку ожиріння в дорослому віці та супутніх захворювань від дитячого та підліткового віку може бути дещо обмеженим за умови підтримки універсальних засобів профілактики ожиріння, які починаються в ранньому дитинстві.

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

Докази

Ендокринні та синдромальні розлади як причина надлишкової маси тіла/ожиріння трапляються рідко в дітей та підлітків і супроводжуються додатковими симптомами [26]. Характерна ознака ендокринних причин ожиріння, таких як дефіцит гормону росту (ГР), гіпотиреоз або синдром Кушинга, — те, що зріст і швидкість росту зменшуються, тоді як нормальні або підвищені темпи зростання зазвичай заперечують ендокринні причини. Проте спадкова остеодистрофія Ольбрайта/псевдогіпопаратиреоз, хоч і супроводжується низькорослістю в підлітковому віці, протягом перших 2—3 років життя може супроводжуватися підвищенням швидкості росту. Надлишкова маса тіла/ожиріння в дітей також пов'язані з раннім розвитком молочних залоз, пубархе та менархе у дівчаток, а також раннім розвитком скелета у хлопчиків, що призводить до прискорення темпів росту [27—30]. Випередження більше виражене у дівчаток, ніж у хлопчиків, оскільки у хлопчиків з ожирінням затримується розвиток яєчок [31]. Отже, клініцисти не повинні досліджувати ендок-

кринні причини ожиріння, якщо в пацієнта спадкова низькорослість і знижена швидкість росту на тлі тривалого збільшення маси тіла [26, 32].

Однак це правило не непорушне, адже набуте гіпоталамічне ожиріння — це синдром прогресивного збільшення маси тіла, зумовленого ушкодженням гіпоталамуса пухлиною або його лікуванням хірургічним шляхом чи променевою терапією [33]. У таких пацієнтів може бути адекватна швидкість росту, навіть якщо є дефіцит ГР, але наявні ознаки й симптоми, пов'язані з пухлиною, або вони вже пройшли лікування пухлини.

Цінності й переваги

Робоча група надає велике значення обмеженню визначення ендокринної етіології надлишкової маси тіла або ожиріння в дітей у тих рідкісних пацієнтів, які страждають від ожиріння з низькорослістю або з уповільненою швидкістю росту, а також встановила низьку цінність необґрунтованого діагностичного ендокринного лабораторного скринінгу в дітей та підлітків, які страждають від ожиріння без інших ознак чи 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), раннього та пізнього дозрівання дітей [35]. Клініцистам слід скерувати дітей у стадіях статевого дозрівання, хворих на ожиріння, з низьким зростом та уповільненою швидкістю росту, незважаючи на продовження збільшення маси тіла, до дитячого ендокринолога, тому що 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 (табл. 2 та рисунок) (1 $\oplus\oplus\oplus\circ$).

1.7. Ми не рекомендуємо визначати концентрацію інсуліну при обстеженні дітей чи підлітків з ожирінням (1 $\oplus\oplus\oplus\circ$).

Докази

Надлишкова маса тіла або ожиріння в дітей пов'язані із суттєвими супутніми захворюваннями, зокрема переддіабетом/цукровим діабетом (ЦД) 2 типу; дисліпідемією; передгіпертензією/гіпертензією; апное вві сні; неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП); протеїнурією та фокальним сегментним гломерулосклерозом; раннім субклінічним атеросклерозом; синдромом гіперандрогенії/полікістозних яєчників (СПКЯ); епіфізолізом голівки стегнової кістки та псевдо-

пухлиною головного мозку [36—42]; серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), захворюваністю та передчасною смертністю в дорослому віці [43—47]. Чим більша тяжкість ожиріння, тим вищий ризик розвитку кардіометаболічних порушень, особливо серед хлопчиків [11]. Важливо зазначити, що ризик виникнення ССЗ серед дітей та підлітків, які страждали від ожиріння та позбулися ожиріння в дорослому віці, аналогічний з ризиком в осіб, які ніколи не хворіли на ожиріння [46]. Отже, клініцисти повинні ретельно вивчати медичні й сімейні історії та результати лабораторних досліджень у дітей та підлітків, які мають надлишкову масу тіла або ожиріння, щоб визначити супутні захворювання на ранній стадії та розпочати відповідне лікування.

Цінності й переваги

Робоча група надає велике значення виявленню ускладнень, пов'язаних з ожирінням, і скринінгу на супутні захворювання, що пояснюється їх високою поширеністю і їх асоціацією із захворюваністю та смертністю. Також Робоча група надає велике значення скороченню непотрібних тестувань і їх оцінки, таких як рутинне вимірювання рівня інсуліну натще, щодо яких немає наукових свідчень про корисність у загальній клінічній практиці.

Зауваження

Ретельний медичний і сімейний анамнез має вирішальне значення для оцінки ожиріння в дітей, оскільки ожиріння й асоційовані супутні захворювання можуть бути безсимптомними/субклінічними, але мати сімейні тенденції. Сімейний анамнез має охоплювати питання щодо ожиріння; баріатричної хірургії (зазвичай сім'я її не відмічає, якщо не поставити конкретне запитання); ЦД 2 типу; гестаційного діабету; дисліпідемії; гіпертензії; НАЖХП; цирозу печінки; апное вві сні й використання приладу для 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, грибкового вагініту/виділень у дівчат і незрозумілої втрати маси тіла — ознак, які можуть указувати на гіперглікемію. Клініцисти повинні також звернути увагу на наявність частого незрозумілого головного болю, що може свідчити на користь гіпертензії або апное вві сні; звичне хропіння, неспокійний сон, ранковий головний біль, загальну втому та/або надлишкову сонливість удень, як і гіперактивну неухважну поведінку в дітей, що можуть бути виявами апное вві сні [48]; дискомфорт з боку шлунково-кишкового тракту як маніфестацію НАЖХП [39]; м'язево-скелетні симптоми [49]; (у дівчат-підлітків) вугрі, гірсутизм (зокрема на використання

Таблиця 2
Скринінг на супутні захворювання в дітей з надлишковою масою тіла або ожирінням

Коморбідність	Тести і тлумачення	Джерело
Предіабет		Американська асоціація з діабету [59]
HbA1c	5,7 % до < 6,5 % (39 ммоль/моль до < 48 ммоль/моль) (у тексті відмічено непередбачуваність цього тесту в педіатрії) ^a	
ПГН (впевнитися щодо стану натще)	Глюкоза плазми натще ≥ 100 мг/дл, але < 126 мг/дл ($\geq 5,6$ ммоль/л, але < 7,0 ммоль/л)	
ПТГ (якщо використовували ОГТТ)	Глюкоза через 2 години ≥ 140 мг/дл, але < 200 мг/дл ($\geq 7,8$ ммоль/л, але < 11,1 ммоль/л)	
Цукровий діабет	HbA1c $\geq 6,5$ % (≥ 48 ммоль/моль) ^{a, b} Глюкоза плазми натще ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) (натще визначають як відсутність уживання калорій за 8 годин) ^b Глюкоза через 2 години ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ ммоль/л) під час ОГТТ ^b У пацієнта із класичними симптомами гіперглікемії випадкова глюкоза плазми ≥ 200 мг/дл	Американська асоціація з діабету [59]
Дисліпідемія	Ліпіди натще Тригліцериди (мг/дл) (множити на 0,0113 для переведення 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 переведення в ммоль/л): < 110 (прийнятний), 110–129 (висока межа), ≥ 130 (високий) Усього холестерин (мг/дл) (множити на 0,0259 для переведення в ммоль/л): < 170 (прийнятний), 170–199 (висока межа), ≥ 200 (високий) Холестерин ЛПВЩ (мг/дл) (множити на 0,0259 для переведення в ммоль/л): < 40 (низький), 40–45 (нижня межа), > 45 (прийнятний) Холестерин не-ЛПВЩ (мг/дл) (множити на 0,0259 для переведення в ммоль/л) (не натще): < 120 (прийнятний) 120–144 (висока межа), ≥ 145 (високий)	Зведений звіт експертної групи [58]
Передгіпертензія і гіпертензія	3–11 років (нормативи відповідно до статі, віку й перцентилі зросту): АТ > 90-го перцентилі до < 95-го перцентилі = передгіпертензія АТ \geq 95-го перцентилі до < 99-го перцентилі + 5 мм рт. ст. = 1 стадія АГ АТ \geq 99-го перцентилі + 5 мм рт. ст. = 2 стадія АГ 12–17 років (нормативи відповідно до статі, віку й перцентилі зросту): АТ > 90-го перцентилі до < 95-го перцентилі = передгіпертензія АТ \geq 95-го перцентилі до < 99-го перцентилі + 5 мм рт. ст. = АГ 1 стадії АТ \geq 99-го перцентилі + 5 мм рт. ст. = АГ 2 стадії 18–21 рік: АТ \geq 120/80 до 139/89 мм рт. ст. = передгіпертензія АТ \geq 140/90 до 159/99 мм рт. ст. = АГ 1 стадії АТ \geq 160/100 до 179/109 мм рт. ст. = АГ 2 стадії АТ > 180/110 мм рт. ст. = АГ 3 стадії	Зведений звіт експертної групи [58]; Мансія та співавт., 2013 [61]
НАЖХП	АЛТ > 25 МО/л (хлопці) і > 22 МО/л (дівчата)	Schwimmer та співавт., 2010 [62]
СПКЯ	Вільний і загальний тестостерон і SHBG відповідно до настанови Ендокринологічного Товариства (PCOS guidelines) ^c	Legro та співавт., 2013 [63]
Обструктивне апное вві сні	Якщо позитивний анамнез — скерувати до пульмонолога для проведення нічної полісомнографії та, якщо немає можливості провести нічну оксиметрію	Wise та співавт., 2011 [48]
Психіатрія	Якщо позитивний анамнез — скерувати до фахівця із психічного здоров'я	Zamethkin та співавт., 2004 [51]

Примітка. Для переведення мг/дл в ммоль/л помножити: на 0,0555 — для глюкози, на 0,0259 — для холестерину і на 0,0113 — для тригліцеридів. АТ — артеріальний тиск; ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності; АГ — артеріальна гіпертензія; ПГН — порушення глікемії натще; ПТГ — порушення толерантності до глюкози; ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності; НАЖХП — неалкогольна жирова хвороба печінки; ОГТТ — оральний глюкозотолерантний тест (1,75 г/кг, максимум 75 г); СПКЯ — синдром полікістозу яєчників.

^a Тест слід проводити в лабораторії за методом, який сертифікований і стандартизований для NGSP за даними DCCT.

^b За відсутності однозначної гіперглікемії слід провести повторне тестування.

^c З огляду на мінливість рівня тестостерону та низьку стандартизацію аналізів важко визначити абсолютний рівень, діагностичний для СПКЯ чи інших причин гіперандрогенії (ознайомитися з рекомендаціями локальної лабораторії) [63]. Перевагу слід віддавати високоактивній рідинній хроматографії, тандемім мас-спектрометрії [64] (отримано з: (a) ADA, 2014 [60]; (b) Експертна група, 2011 [58]; (c) Schwimmer та співавт., 2010 [62]; (d) Legro та співавт., 2013 [63]; (e) Wise та співавт., 2011 [48]; (f) Zamethkin та співавт., 2004 [51]).

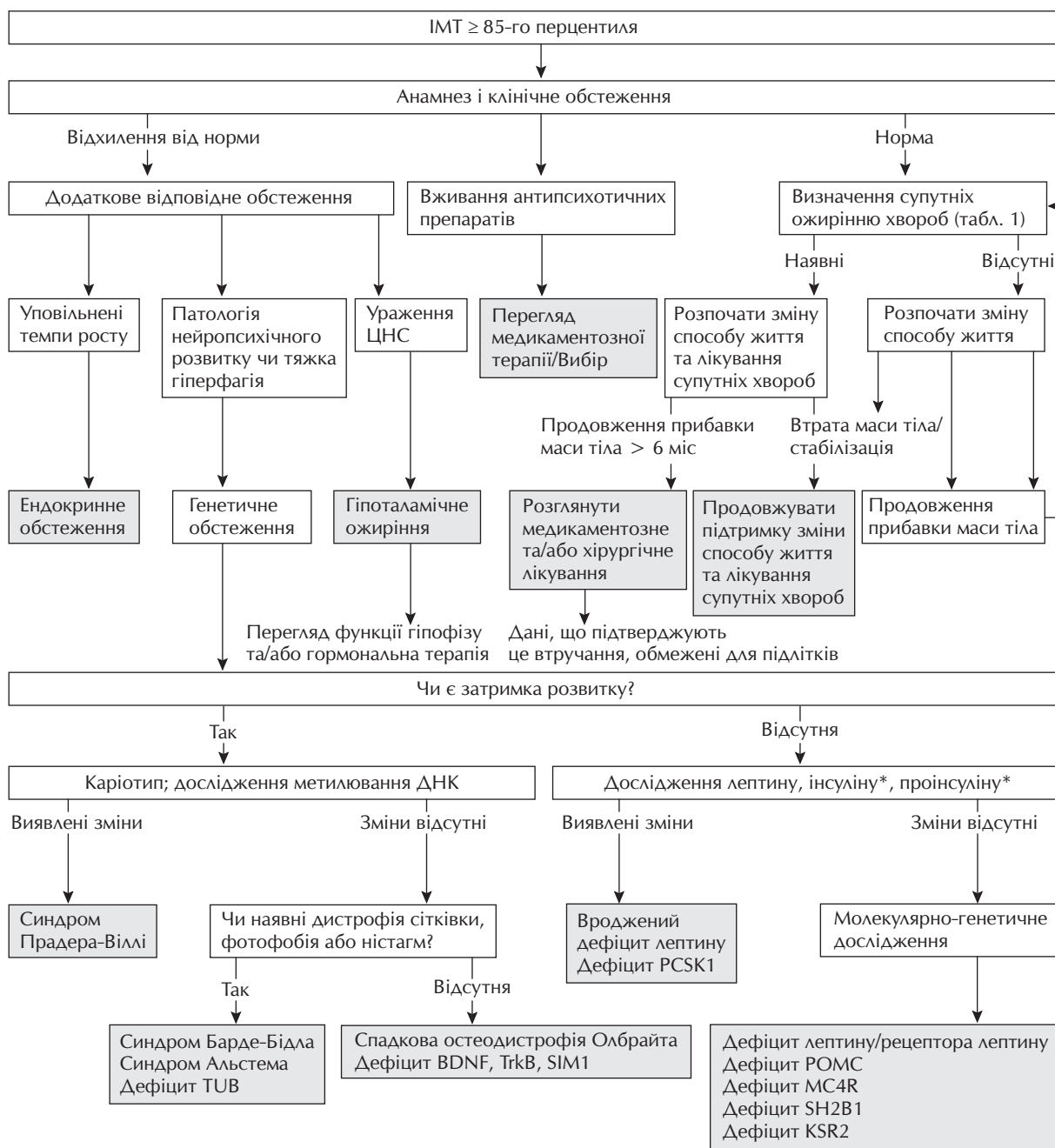


Рисунок. Алгоритм діагностики й лікування

*Вимірювання рівня інсуліну і проінсуліну в пацієнтів з клінічними ознаками дефіциту PCSK1¹ (адаптовано за G.P. August та співавт. [86] з дозволу, ©Ендокринологічне Товариство). (Перевидано з дозволу Springer Science та Bus Media BV від Farooqi S та O’Rahilly S. [87]; дозвіл передано через Copyright Clearance Center, Inc.).

останнім часом засобів для видалення волосся, що маскує ступінь гірсутизму під час огляду), початок менструацій і їх характеристики як показники можливості СПКЯ. Клініцисти повинні мати ретельний анамнез психіатричних розладів, оскільки ймовірність, що діти й підлітки з надлишковою масою тіла або ожирінням страждають від розладів психічного здоров’я, вища, ніж в їх однолітків з нормальною масою тіла [50, 51]. Крім

того, клініцисти повинні отримати інформацію про 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, які оцінюють споживання дієтичного харчування, ненадійні та можуть спричинити помилку [9, 54], важливо оцінити характер і кількість споживаних напоїв, частоту випадків і місце

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

харчування поза домом, а також частоту й тип перекусів (серед інших питань дієтичного харчування). Клініцисти також повинні мати дані про сидячу поведінку, зокрема про час, проведений за екраном, а також фізичну активність (наприклад, тривалість, частота, у школі і вдома, участь у спорті, ходьба пішки до школи й магазину).

Клініцисти повинні оцінити:

- масу тіла, зріст та ІМТ (хоча Міжнародна федерація з діабету (IDF) вважає вимірювання об'єму талії (виміряний на рівні гребінця клубової кістки (iliac crest), об'єм талії слугує індикатором резистентності до інсуліну, якщо ≥ 90 -го перцентилія) визначальним чинником метаболічного синдрому в дітей та підлітків віком 10–16 років і показником стурбованості в дітей від 6 до 10 років [55, 56], однак, враховуючи мінливість вимірювань окружності талії в клінічній обстановці, що їх виконує різний допоміжний персонал, 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 вияви, пов'язані із синдромальним ожирінням, особливо за наявності аномалій неврологічного розвитку (див. розділ 3).

Перелік тестів для скринінгу наведено в табл. 2.

У 2009 р. Міжнародний експертний комітет рекомендував використовувати HbA1c для діагностики діабету та предіабету [65]. Він рекомендував класифікувати безсимптомних осіб як хворих на ЦД, якщо у двох окремих визначеннях рівень HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль), та як осіб із 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 — 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 надлишковою масою тіла

або ожирінням та серед підлітків — поганий інструмент 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 чинників ризику діабету може знадобитися додаткове уточнювальне тестування (глюкоза натще або випадково визначена, або оральний тест на толерантність до глюкози) [71]. Аналіз витрат ефективності різноманітних методів скринінгу для виявлення дитячого діабету та порушення глікемії показав, що переважною стратегією для ідентифікації порушення глікемії був двогодинний пероральний тест на толерантність до глюкози — зі 100% ефективністю (частка визначених випадків) та продуктивністю (вартість кожного виявленого випадку) на рівні 390 дол. США на один випадок, а найменш ефективною і продуктивною — визначення HbA1c (діапазони 7–32% і 938–3370 дол. США за кожний випадок) [72].

НАЖХП зазвичай безсимптомна, а отже, для виявлення вимагає проведення скринінгу. Нині не існує жодних рекомендацій щодо скринінгу, крім визначення її як ризику в категоризації маси тіла (ІМТ $\geq 85\%$ за віком та статтю) [39]. Останнім часом запропоновані нові нормативні стандарти для концентрації аланінамінотрансферази (АЛТ) (≤ 25 МО/л для хлопчиків та ≤ 22 МО/л для дівчаток) [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 дівчаток) наявні значні гістологічні відхилення, зокрема посилений фіброз [73]. Використання високочутливих методів магнітно-резонансної спектроскопії або магнітно-резонансної томографії показало, що жирові дистрофія печінки, ймовірно, наявна в більшості дітей з ожирінням, незважаючи на високі або нормальні показники печінкових ферментів. Високий рівень АЛТ може свідчити про тяжчу стадію НАЖХП, гепатит чи фіброзні зміни. Таким чином, навіть якщо підвищення АЛТ недооцінює ступінь пошкодження печінки при НАЖХП, це все ж таки доступний скринінг для використання клініцистами в оцінці дітей та підлітків з надлишковою масою тіла або ожирінням.

Багато клініцистів визначають рівень інсуліну, вважаючи, що це додає діагнозу супутніх захворювань. Насправді це не так, і такі вимірювання не рекомендовані. 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 в клінічному плані не мають жодного значення, тому що не мають діагностичної цінності [74]. 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 рівень від аномального, і немає універсального прийнятного, 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 в пацієнтів без діабету [76]. Різні дослідження запропонували різні граничні показники для так званих показників резистентності до інсуліну, що відрізняються у 2,5 разу [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 охоплюють расові/етнічні розбіжності в концентрації інсуліну, пов'язані з різницею в ступені метаболічного кліренсу інсуліну [80] та перехресною реакцією між інсуліном та проінсуліном. У молодих людей із ЦД 2 типу, незважаючи на значний дефіцит секреції інсуліну, концентрація інсуліну натще вища, ніж у молодих людей без діабету [81]. Важливо зазначити, що концентрація інсуліну натще схожа в молодих людей, які страждають від ожиріння, з нормальною толерантністю до глюкози або порушеною толерантністю до глюкози [82], що слід враховувати, зважаючи на можливість небезпеку пропущеного діагнозу порушеної толерантності до глюкози, якщо як засіб скринінгу застосовувати концентрацію інсуліну натще. Через ці обмеження вимірювання концентрації інсуліну плазми залишається інструментом дослідження, який не має клінічного значення для оцінки ожиріння. У межах загальної практики слід відмовитися від вимірювання концентрації інсуліну натще, щоб спробувати діагностувати резистентність до інсуліну.

2.0. ГЕНЕТИЧНІ СИНДРОМИ З ОЖИРІННЯМ

2.1. Ми пропонуємо проводити генетичне тестування в пацієнтів з надзвичайно тяжким ожирінням (віком до 5 років), а також у 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 чинників 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 перентрантністю, які призводять до ожиріння [85]. Цей відсоток, імовірно, збільшиться у разі використання нових методів генетичного тестування.

Цінності й переваги

Під час обстеження дітей і підлітків з екстремальним ожирінням клініцисти повинні розглянути випадки, які потенційно піддаються лікуванню, і визначити генетичні стани (рисунок). 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, зокрема для проведення бариатричної хірургії (багато таких пацієнтів відносно резистентні до втрати маси тіла за допомогою змін у харчуванні та фізичних навантажень).

Зауваження

Сьогодні корисно класифікувати генетичні синдроми ожиріння як такі, що мають затримку розвитку та/або дисморфізм, і такі, що не мають цих ознак, хоча клінічний спектр може бути досить різноманітним (табл. 3). Клініцистам слід зібрати ретельний сімейний анамнез для виявлення потенційних єдинокровних зв'язків, сімейного анамнезу щодо тяжкого ожиріння/бариатричної хірургії, етнічного та географічного походження дитини чи підлітка та членів сім'ї для належного використання діагностичних досліджень (див. рисунок).

СИНДРОМАЛЬНЕ ОЖИРІННЯ ІЗ ЗАТРИМКОЮ РОЗВИТКУ

Домінантні розлади

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

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

Таблиця 3
Генетичні синдроми ожиріння із затримкою і без затримки розвитку

Генетичний синдром ожиріння	Клінічні особливості
Ожиріння із затримкою розвитку	
Домінантне успадкування	
Синдром Прадера—Віллі	Гіпотонія, затримка фізичного розвитку в дитинстві, надалі збільшення маси тіла, низькорослість (унаслідок дефіциту ГР), гіперфагія, гіпогонадотропний гіпогонадизм, розлади сну, нав'язлива поведінка
Спадкова остеодистрофія Олбрайта	Низький зріст у деяких, але не у всіх пацієнтів, аномалії скелета, порушений нюх, резистентність до гормонів (наприклад, паратиреоїдного гормону) у разі успадкування материнської мутації
Дефіцит SIM1 ¹	Гіперфагія з вегетативною дисфункцією (характеризується низьким систолічним тиском крові), мовна і розмовна затримка, психофізіологічні аномалії, зокрема аутичний тип поведінки
Дефіцит BDNF/TrkB ²	Гіперактивність, порушена концентрація, знижена увага, порушена короткочасна пам'ять і відчуття болю
Рецесивне успадкування	
Синдром Барде—Бідля	Дисморфічні кінцівки (синдактилія/брахідактилія/полідактилія), дистрофія сітківки або пігментний ретиніт, гіпогонадизм, аномалії/порушення функції нирок
Дефіцит TUB ³	Дистрофія сітківки, глухота
Ожиріння без затримки розвитку	
Домінантне успадкування	
Синдром Альстерма	Дистрофія сітківки; тяжка інсулінорезистентність; глухота; дилатаційна кардіоміопатія; прогресивна легенева, печінкова й ниркова дисфункція
Дефіцит MC4R ⁴	Гіперфагія, прискорений лінійний зріст, непропорційна гіперінсулінемія, низький/нормальний артеріальний тиск
Дефіцит SH2B1	Гіперфагія, непропорційна гіперінсулінемія, рання мовна і розмовна затримка, що часто зумовлює поведінкові проблеми, зокрема агресію
Дефіцит KSR2	Помірна гіперфагія й уповільнення основного обміну, інсулінорезистентність часто із чорним акантозом, нерегулярний менструальний цикл, ранній розвиток ЦД 2 типу
Рецесивне успадкування	
Дефіцит лептину	Екстремальна гіперфагія, часті інфекції, гіпогонадотропний гіпогонадизм, помірний гіпотиреоз
Дефіцит рецептора лептину	Екстремальна гіперфагія, часті інфекції, гіпогонадотропний гіпогонадизм, 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, ЦД

¹ SIM1 (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 (прим. перекладача).

² TrkB, тропоміозиновий 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) (прим. перекладача).

³ TUB (Tubby bipartite transcription factor) — білок, який кодується однойменним геном, розташованим у 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 (прим. перекладача).

⁴ MC4R (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 сигналіngu. Локалізований у клітинній мембрані.

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

АКТГ — адренокортикотропний гормон; BDNF — нейротропний фактор мозку; ГР — гормон росту; POMC — проопіомеланокортин; ЦД — цукровий діабет.

Передача гетерозиготних мутацій у GNAS1 від матері призводить до класичної спадкової остеодистрофії Олбрайта та резистентності до деяких гормонів, що активує гетеротримерні G-білки у своїх тканинах-мішенях, тоді як передача від батьків призводить лише до спадкової остеодистрофії Олбрайта [91].

Хромосомні перегрупування та гетерозиготні мутації, що охоплюють безпосередньо нейротропний фактор мозку [92, 93] або його рецептор, TrkB,

зумовлюють гіперфагію та поведінкові аномалії [94, 95]. Клініцистам слід розглянути мутацію як *de novo*, якщо обидва батьки мають нормальну масу тіла та рівень інтелекту.

Рецесивні розлади

Гомозиготні мутації, які уражають один із 16 генів синдрому Барде—Бідля, призводять до виявів синдрому [96]. Інші рецесивні розлади, що впливають на білки, локалізовані в базальному тільці моноцилію, такі як синдром

Альстрема та мутації гена TUB [97], також пов'язані з ожирінням.

СИНДРОМАЛЬНЕ ОЖИРІННЯ БЕЗ ЗАТРИМКИ РОЗВИТКУ

Рідкісні варіанти копій (делеція/дуплікація), які ушкоджують кілька генів, можуть призводити до екстремального дитячого ожиріння, які не складно визначити [98]. Мутації у специфічних генах, в основному із залученням лептин-меланокортинової ланки, викликають надлишкове ожиріння, що характеризується гіперфагією (підвищена потреба їсти) та порушенням відчуття ситості (зменшення відчуття наповнення після прийому їжі) (див. табл. 3). Клініцистам слід збирати ретельний анамнез, щоб визначити поведінку, 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 заперечити неврологічні причини в пацієнтів з новою історією таких форм поведінки). Ці поведінкові розлади зазвичай виникають унаслідок ураження гіпоталамічних шляхів, що беруть участь у регулюванні енергетичного балансу. Синдром Піка виявляється лише в невеликій підгрупі дітей та підлітків з гіперфагією.

Домінантні розлади

Гетерозиготні мутації в рецепторах меланокортину 4 (MC4R) трапляються у 2–5 % пацієнтів з екстремальним дитячим ожирінням, що робить це найпоширенішою генетичною формою ожиріння [99, 100] (див. табл. 3). Гомозиготні мутації в рецепторах меланокортину 4 також ідентифіковані в потомстві з єдинокровних сімей [101]. Гетерозиготні місенс-мутації, що впливають на пептиди — похідні проопіомеланокортину, та рідкісні варіації допоміжного білка 2 рецептора меланокортину 2 (MRAP2) також можуть сприяти екстремальному ожирінню, модулюючи сигналізування меланокортину [102, 103]. У найближчо-

му майбутньому селективні агоністи рецептора меланокортину можуть бути доцільними в лікуванні 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 продукцію, секрецію або біологічну активність лептину, пов'язані з екстремальною гіперфагією, частими інфекціями, гіпогонадотропним гіпогонадизмом та помірним гіпотиреозом; ці вияви можна повністю лікувати підшкірними ін'єкціями рекомбінантного лептину людини [105–107]. Рекомбінантний лептин людини нині доступний для конкретних пацієнтів через обрані центри.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Daniels S.R., Hassink S.G. Committee on Nutrition. The role of the pediatrician in primary prevention of obesity // *Pediatrics*. — 2015. — 136. — e275–e292.
2. Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ*. — 2004. — 328. — P. 1490.
3. Swiglo B.A., Murad M.H., Schunemann H.J. et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 666–673.
4. Guyatt G.H., Schunemann H.J., Djulbegovic B., Akl E.A. Guideline panels should not GRADE good practice statements // *J. Clin. Epidemiol.* — 2015. — 68. — P. 597–600.
5. Rajjo T., Mohammed K., Alsawas M. et al. Treatment of pediatric obesity: an umbrella systematic review // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2017. — 102. — P. 763–775.
6. Rajjo T., Almasri J., Al Notal A. et al. The association of weight loss and cardiometabolic outcomes in obese children: systematic review and meta-regression // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2017. — 102 (3). — P. 758–762.

¹ У шлунковому шунтуванні Roux-en-Y лише невелику частину шлунка використовують для створення нової мішковини шлунка, за розміром приблизно як яйце. Менший шлунок з'єднується безпосередньо із середньою частиною тонкого кишечника (з jejunum), минаючи решту шлунка та верхню частину тонкої кишки (дванадцятипалої кишки) (прим. перекладача).

7. Trasande L., Chatterjee S. The impact of obesity on health service utilization and costs in childhood // *Obesity* (Silver Spring). — 2009. — 17. — P. 1749–1754.
8. Kasman M.H.R., Werman A., Mack-Crane A., McKinnon R. An in-depth look at the lifetime economic cost of obesity. Available at: <http://www.brookings.edu/~media/Events/2015/05/12-economiccosts-of-obesity/0512-Obesity-Presentation-v6-RM.pdf?la=en>. Accessed 17 March 2016.
9. Krebs N.F., Himes J.H., Jacobson D. et al. Assessment of child and adolescent overweight and obesity // *Pediatrics*. — 2007. — 120 (Suppl. 4). — S193–S228.
10. Kelly A.S., Barlow S.E., Rao G. et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, and Council on Clinical Cardiology. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. — 2013. — 128. — P. 1689–1712.
11. Skinner A.C., Perrin E.M., Moss L.A., Skelton J.A. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — 373. — P. 1307–1317.
12. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Available at: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>. Accessed 17 March 2016.
13. Whitlock E.P., O'Conner E.A., Williams S.B. et al. Effectiveness of Primary Care Interventions for Weight Management in Children and Adolescents: An Updated, Targeted Systematic Review for the USPSTF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. — 2010.
14. Flegal K.M., Ogden C.L., Yanovski J.A. et al. High adiposity and high body mass index-for-age in US children and adolescents overall and by race/ethnic group // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — 91. — P. 1020–1026.
15. Deurenberg P., Bhaskaran K., Lian P.L. Singaporean Chinese adolescents have more subcutaneous adipose tissue than Dutch Caucasians of the same age and body mass index // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* — 2003. — 12. — P. 261–265.
16. Graham R.C., Burke A., Stettler N. Ethnic and sex differences in the association between metabolic syndrome and suspected nonalcoholic fatty liver disease in a nationally representative sample of US adolescents // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2009. — 49. — P. 442–449.
17. Heymsfield S.B., Peterson C.M., Thomas D.M. et al. Why are there race/ethnic differences in adult body mass index/adiposity relationships? A quantitative critical review // *Obes. Rev.* — 2016. — 17. — P. 262–275.
18. Ogden C.L., Carroll M.D., Fryar C.D., Flegal K.M. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011–2014 // *NCHS Data Brief*. — 2015. — 219. — P. 1–8.
19. Hedley A.A., Ogden C.L., Johnson C.L. et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002 // *JAMA*. — 2004. — 291. — P. 2847–2850.
20. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012 // *JAMA*. — 2014. — 311. — P. 806–814.
21. Ogden C.L., Flegal K.M., Carroll M.D., Johnson C.L. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000 // *JAMA*. — 2002. — 288. — P. 1728–1732.
22. Javed A., Jumean M., Murad M.H. et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis // *Pediatr. Obes.* — 2015. — 10. — P. 234–244.
23. Whitaker R.C., Wright J.A., Pepe M.S. et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — 337. — P. 869–873.
24. Freedman D.S., Kettel Khan L., Serdula M.K. et al. BMI rebound, childhood height and obesity among adults: the Bogalusa Heart Study // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2001. — 25. — P. 543–549.
25. Cunningham S.A., Kramer M.R., Narayan K.M. Incidence of childhood obesity in the United States // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — 370. — P. 403–411.
26. Reinehr T., Hinney A., de Sousa G. et al. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents // *J. Pediatr.* — 2007. — 150. — P. 618–622, 622.e1–5.
27. Rosenfield R.L., Lipton R.B., Drum M.L. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index // *Pediatrics*. — 2009. — 123. — P. 84–88.
28. Mamun A.A., Hayatbakhsh M.R., O'Callaghan M. et al. Early overweight and pubertal maturation—pathways of association with young adults' overweight: a longitudinal study // *Int. J. Obes.* — 2009. — 33. — P. 14–20.
29. Johnson W., Stovitz S.D., Choh A.C. et al. Patterns of linear growth and skeletal maturation from birth to 18 years of age in overweight young adults // *Int. J. Obes.* — 2012. — 36. — P. 535–541.
30. Crocker M.K., Stern E.A., Sedaka N.M. et al. Sexual dimorphisms in the associations of BMI and body fat with indices of pubertal development in girls and boys // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 99. — E1519–E1529.
31. Wagner I.V., Sabin M.A., Pfaffle R.W. et al. Effects of obesity on human sexual development // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2012. — 8. — P. 246–254.
32. Han J.C., Lawlor D.A., Kimm S.Y. Childhood obesity // *Lancet*. — 2010. — 375. — P. 1737–1748.
33. Steele C.A., Cuthbertson D.J., MacFarlane I.A. et al. Hypothalamic obesity: prevalence, associations and longitudinal trends in weight in a specialist adult neuroendocrine clinic // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — 168. — P. 501–507.
34. Kelly A., Winer K.K., Kalkwarf H. et al. Age-based reference ranges for annual height velocity in US children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 99. — P. 2104–2112.
35. Tanner J.M., Davies P.S. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children // *J. Pediatr.* — 1985. — 107. — P. 317–329.
36. Reinehr T., Wiegand S., Siegfried W. et al. Comorbidities in overweight children and adolescents: do we treat them effectively? // *Int. J. Obes.* — 2013. — 37. — P. 493–499.
37. Flechtner-Mors M., Thamm M., Wiegand S. et al. Comorbidities related to BMI category in children and adolescents: German/Austrian/Swiss Obesity Register APV compared to the German KiGGS Study // *Horm. Res. Paediatr.* — 2012. — 77. — P. 19–26.
38. Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988–1994 to 2007–2010 // *J. Pediatr.* — 2013. — 162. — P. 496–500.e1.
39. Huang J.S., Barlow S.E., Quiros-Tejiera R.E. et al. Childhood obesity for pediatric gastroenterologists // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2013. — 56. — P. 99–109.
40. Alonso-Alvarez M.L., Cordero-Guevara J.A., Teran-Santos J. et al. Obstructive sleep apnea in obese community-dwelling children: the NANOS study // *Sleep*. — 2014. — 37. — P. 943–949.
41. McGill H.C., Jr, McMahan C.A., Herderick E.E. et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men // *Circulation*. — 2002. — 105. — P. 2712–2718.
42. Christensen S.B., Black M.H., Smith N. et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents // *Fertil. Steril.* — 2013. — 100. — P. 470–477.
43. Eriksson J.G., Kajantie E., Lampl M., Osmond C. Trajectories of body mass index amongst children who develop type 2 diabetes as adults // *J. Intern. Med.* — 2015. — 278. — P. 219–226.
44. Bibbins-Domingo K., Coxson P., Pletcher M.J. et al. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 357. — P. 2371–2379.
45. Tirosh A., Shai I., Afek A. et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — 364. — P. 1315–1325.
46. Juonala M., Magnussen C.G., Berenson G.S. et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — 365. — P. 1876–1885.
47. Franks P.W., Hanson R.L., Knowler W.C. et al. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — 362. — P. 485–493.
48. Wise M.S., Nichols C.D., Grigg-Damberger M.M. et al. Executive summary of respiratory indications for polysomnography in children: an evidence-based review // *Sleep*. — 2011. — 34. — P. 389–398.
49. Taylor E.D., Theim K.R., Mirch M.C. et al. Orthopedic complications of overweight in children and adolescents // *Pediatrics*. — 2006. — 117. — P. 2167–2174.
50. BeLue R., Francis L.A., Colaco B. Mental health problems and overweight in a nationally representative sample of adolescents: effects of race and ethnicity // *Pediatrics*. — 2009. — 123. — P. 697–702.
51. Zimetkin A.J., Zoon C.K., Klein H.W., Munson S. Psychiatric aspects of child and adolescent obesity: a review of the past 10 years // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. — 2004. — 43. — P. 134–150.
52. Bak M., Fransen A., Janssen J. et al. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis // *PLoS One*. — 2014. — 9. — P. e94112.
53. Musil R., Obermeier M., Russ P., Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review // *Expert Opin. Drug Saf.* — 2015. — 14. — P. 73–96.
54. Caulfield L.E. Methodological challenges in performing targeting: assessing dietary risk for WIC participation and education // *J. Nutr.* — 2005. — 135. — P. 879–881.
55. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report // *Pediatr. Diabetes*. — 2007. — 8. — P. 299–306.
56. Lee S., Bacha F., Arslanian S.A. Waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome // *J. Pediatr.* — 2006. — 149. — P. 809–816.
57. Daniels S.R. Should pediatricians be measuring waist circumference? // *J. Pediatr.* — 2006. — 149. — P. A1.
58. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report // *Pediatrics*. — 2011. — 128 (Suppl. 5). — S213–S256.

59. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. — 2014. — 37 (Suppl. 1). — S81—S90.
60. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014 // *Diabetes Care*. — 2014. — 37 (Suppl. 1). — S14—S80.
61. Mancía G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2013. — 31. — P. 1281—1357.
62. Schwimmer J.B., Dunn W., Norman G.J. et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease // *Gastroenterology*. — 2010. — 138. — P. 1357—1364. e1—2.
63. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 98. — P. 4565—4592.
64. Rosner W., Auchus R.J., Azziz R. et al. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92. — P. 405—413.
65. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes // *Diabetes Care*. — 2009. — 32. — P. 1327—1334.
66. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2010. Available at: http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S4.full. Accessed 17 March 2016.
67. Lee J.M., Gebremariam A., Wu E.L. et al. Evaluation of nonfasting tests to screen for childhood and adolescent dysglycemia // *Diabetes Care*. — 2011. — 34. — P. 2597—2602.
68. Nowicka P., Santoro N., Liu H. et al. Utility of hemoglobin A1c for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents // *Diabetes Care*. — 2011. — 34. — P. 1306—1311.
69. Lee J.M., Wu E.L., Tarini B. et al. Diagnosis of diabetes using hemoglobin A1c: should recommendations in adults be extrapolated to adolescents? // *J. Pediatr.* — 2011. — 158. — P. 947—952. e1—3. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.11.026.
70. Dagogo-Jack S. Pitfalls in the use of HbA1c as a diagnostic test: the ethnic conundrum // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2010. — 6. — P. 589—593.
71. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. Available at: http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S5.full. Accessed 17 March 2016.
72. Wu E.L., Kazzi N.G., Lee J.M. Cost-effectiveness of screening strategies for identifying pediatric diabetes mellitus and dysglycemia // *JAMA Pediatr.* — 2013. — 167. — P. 32—39.
73. Molleston J.P., Schwimmer J.B., Yates K.P. et al. doi: 10.1210/jc.2016-2573 press.endocrine.org/journal/jcem 747 Downloaded from <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/102/3/709/2965084> by guest on 13 November 2017 Histological abnormalities in children with nonalcoholic fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels // *J. Pediatr.* — 2014. — 164. — P. 707—713. e3.
74. George L., Bacha F., Lee S. et al. Surrogate estimates of insulin sensitivity in obese youth along the spectrum of glucose tolerance from normal to prediabetes to diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96. — P. 2136—2145.
75. Levy-Marchal C., Arslanian S., Cutfield W. et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 5189—5198.
76. Monzillo L.U., Hamdy O. Evaluation of insulin sensitivity in clinical practice and in research settings // *Nutr. Rev.* — 2003. — 61. — P. 397—412.
77. Hannon T.S., Janosky J., Arslanian S.A. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty // *Pediatr. Res.* — 2006. — 60. — P. 759—763.
78. Ball G.D., Huang T.T., Gower B.A. et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and b-cell function during puberty // *J. Pediatr.* — 2006. — 148. — P. 16—22.
79. Robbins D.C., Andersen L., Bowsher R. et al. Report of the American Diabetes Association's Task Force on standardization of the insulin assay // *Diabetes*. — 1996. — 45. — P. 242—256.
80. Arslanian S.A., Saad R., Lewy V. et al. Hyperinsulinemia in African-American children: decreased insulin clearance and increased insulin secretion and its relationship to insulin sensitivity // *Diabetes*. — 2002. — 51. — P. 3014—3019.
81. Gungor N., Bacha F., Saad R. et al. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, b-cell failure, or both? // *Diabetes Care*. — 2005. — 28. — P. 638—644.
82. Bacha F., Lee S., Gungor N., Arslanian S.A. From pre-diabetes to type 2 diabetes in obese youth: pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation // *Diabetes Care*. — 2010. — 33. — P. 2225—2231.
83. Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I. et al.; ADIPOGen Consortium; AGEN-BMI Working Group; CARDIOGRAMplusC4D Consortium; CKDGen Consortium; GLGC; ICBP; Magic Investigators; MuTHER Consortium; MIGen Consortium; PAGE Consortium; ReproGen Consortium; GENIE Consortium; International Endogene Consortium, Heath A.C., Arveiler D., Bakker S.J. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology // *Nature*. — 2015. — 518. — P. 197—206.
84. Wardle J., Carnell S., Haworth C.M., Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — 87. — P. 398—404.
85. Farooqi I.S., O'Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 4. — P. 569—577.
86. August G.P., Caprio S., Fennoy I. et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 4576—4599.
87. Farooqi S.O.R., O'Rahilly S. Genetic obesity syndromes // Grant S., ed. *The Genetics of Obesity*. — New York, NY: Springer, 2104. — P. 23—32.
88. Sahoo T., del Gaudio D., German J.R. et al. Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBI1-85 C/D box small nucleolar RNA cluster // *Nat. Genet.* — 2008. — 40. — P. 719—721.
89. Cummings D.E., Clement K., Purnell J.Q. et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome // *Nat. Med.* — 2002. — 8. — P. 643—644.
90. Bakker N.E., Kuppens R.J., Siemensma E.P. et al. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 98. — P. 4013—4022.
91. Weinstein L.S., Chen M., Liu J. Gsa mutations and imprinting defects in human disease // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2002. — 968. — P. 173—197.
92. Ramachandrapa S., Raimondo A., Cali A.M. et al. Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity // *J. Clin. Invest.* — 2013. — 123. — P. 3042—3050.
93. Bonnefond A., Raimondo A., Stutzmann F. et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features // *J. Clin. Invest.* — 2013. — 123. — P. 3037—3041.
94. Yeo G.S., Connie Hung C.C., Rochford J. et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay // *Nat. Neurosci.* — 2004. — 7. — P. 1187—1189.
95. Han J.C., Liu Q.R., Jones M. et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 359. — P. 918—927.
96. Beales P.L., Warner A.M., Hitman G.A. et al. Bardet-Biedl syndrome: a molecular and phenotypic study of 18 families // *J. Med. Genet.* — 1997. — 34. — P. 92—98.
97. Borman A.D., Pearce L.R., Mackay D.S. et al. A homozygous mutation in the TUB gene associated with retinal dystrophy and obesity // *Hum. Mutat.* — 2014. — 35. — P. 289—293.
98. Bochukova E.G., Huang N., Keogh J. et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity // *Nature*. — 2010. — 463. — P. 666—670.
99. Farooqi I.S., Yeo G.S., Keogh J.M. et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency // *J. Clin. Invest.* — 2000. — 106. — P. 271—279.
100. Vaisse C., Clement K., Durand E. et al. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity // *J. Clin. Invest.* — 2000. — 106. — P. 253—262.
101. Farooqi I.S., Keogh J.M., Yeo G.S. et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 348. — P. 1085—1095.
102. Lee Y.S., Challis B.G., Thompson D.A. et al. A POMC variant implicates beta-melanocyte-stimulating hormone in the control of human energy balance // *Cell Metab.* — 2006. — 3. — P. 135—140.
103. Asai M., Ramachandrapa S., Joachim M. et al. Loss of function of the melanocortin 2 receptor accessory protein 2 is associated with mammalian obesity // *Science*. — 2013. — 341. — P. 275—278.
104. Hatoum I.J., Stylopoulos N., Vanhoose A.M. et al. Melanocortin-4 receptor signaling is required for weight loss after gastric bypass surgery // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97. — E1023—E1031.
105. Farooqi I.S., Matarese G., Lord G.M. et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency // *J. Clin. Invest.* — 2002. — 110. — P. 1093—1103.
106. Licinio J., Caglayan S., Ozata M. et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2004. — 101. — P. 4531—4536.
107. Wabitsch M., Funcke J.B., Lennerz B. et al. Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — 372. — P. 48—54.
108. Farooqi I.S., Wangenstein T., Collins S. et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — P. 237—247.
109. Jackson R.S., Creemers J.W., Ohagi S. et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene // *Nat. Genet.* — 1997. — 16. — P. 303—306.