

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МАТЮШЕВА НАТАЛЬЯ БОРИСОВНА

«Клинико-метаболические и гормональные особенности формирования
нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением»

14.01.08 – педиатрия

14.01.02 – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Ворожцова И.Н.

доктор медицинских наук, доцент

Саприна Т.В.

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	10
1.1 Эпидемиология ожирения у детей и подростков.....	10
1.2 Классификация ожирения у детей и подростков	12
1.3 Критерии метаболического синдрома у детей и подростков.....	15
1.4 Инсулинорезистентность и методы ее оценки.....	18
1.5 Эпидемиология сахарного диабета 2 типа у детей и подростков	24
1.6 Бигуаниды в лечении сахарного диабета 2 типа.....	27
1.7 Нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к углеводам...	28
Глава 2 Клинические группы и методы исследования	
2.1. Методы клинической и гормональной диагностики ожирения и метаболического синдрома.....	31
2.2 Статистическая обработка данных.....	39
Глава 3. Клиническая характеристика пациентов с конституционально-экзогенным ожирением и группы контроля	
3.1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с конституционально-экзогенным ожирением.....	41
3.2 Метаболический синдром и его компоненты у пациентов с ожирением.....	53
Глава 4. Диагностика нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением и их коррекция	
4.1 Результаты обследования глюкозной толерантности у подростков с конституционально-экзогенным ожирением по данным перорального глюкозотолерантного теста.....	56
4.2 Внутривенный глюкозотолерантный тест у пациентов с различной степенью ожирения.....	57
4.3 Характеристика концентраций С-пептида, лептина, инсулина и индексов инсулинорезистентности у подростков с конституционально-экзогенным ожирением	66

4.4 Характеристика частоты встречаемости положительного титра антител к GAD, ИСА у пациентов с конституционально-экзогенным ожирением.....	71
4.5 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с нарушениями по внутривенному и пероральному глюкозотолерантным тестам.....	73
4.6 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ожирением с повышенными и нормальными индексами чувствительности к инсулину.....	85
4.7 Стеатоз печени и липоматоз поджелудочной железы у подростков с ожирением.....	87
4.8 Маркеры нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением.....	88
4.9 Динамика показателей гликемии в ходе ВГТТ у подростков с конституционально-экзогенным ожирением и нарушением углеводного обмена после курса приема метформина.....	89
Клинический случай.....	95
Глава 5 Обсуждение результатов.....	98
Выводы.....	115
Практически рекомендации.....	117
Список сокращений.....	119
Список литературы.....	121

Введение

Ожирение в настоящее время относится к глобальным заболеваниям. Тревожным является рост распространенности ожирения среди детей и подростков [49; 62].

Ожирение связано с различными метаболическими нарушениями. Комплекс взаимосвязанных гормонально-метаболических нарушений, приводящих к развитию ряда заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз) объединен исследователями в метаболический синдром (МС)[2; 212]. Многие патогенетические механизмы формирования данного симптомокомплекса остаются малоизученными.

В настоящее время нет единой классификации МС. Разработаны критерии для диагностики МС NCEP и IDF, где основополагающим патогенетическим механизмом является абдоминальное ожирение [40; 70; 75; 237].

Одной из первых критерии МС в 1998 г. сформулировала рабочая группа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), по которой основным патогенетическим звеном развития метаболических нарушений является инсулинорезистентность (ИР) [91; 117]. Компенсаторная гиперинсулинемия поддерживает некоторое время углеводный обмен в норме, но в дальнейшем способствует развитию метаболических и органных нарушений, приводящих к развитию сахарного диабета 2 типа (СД 2) и сердечно-сосудистых заболеваний [58; 82].

В условиях инсулинорезистентности происходит снижение утилизации глюкозы в мышцах и увеличение продукции глюкозы печенью [14; 30]. Все это способствует развитию гипергликемии и переходу в СД2. В первую очередь нарушается первая фаза секреции инсулина.

У детей с ожирением отмечается снижение функции β -клеток еще до появления нарушения углеводного обмена. При развитии нарушения толерантности к углеводам (НТГ) диагностируется еще большее снижение секреции инсулина [235]. У взрослых пациентов процесс перехода от

«преддиабета» (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к углеводам) в среднем составляет 5-10 лет. У детей наблюдается более раннее начало СД 2 и агрессивное течение заболевания [224]. В исследованиях показано, что у пациентов молодого возраста с СД 2 функции β -клетки снижается примерно на 15% в год [271].

Доказанным эффектом в лечении ИР обладает препарат из группы бигуанидов – метформин, который повышает чувствительность тканей организма к инсулину. Метформин наиболее безопасный и эффективный препарат в лечении нарушений углеводного обмена у детей с 10-летнего возраста [30].

Метаболические нарушения у подростков с ожирением требуют дальнейшего изучения, для своевременной диагностики изменений и их коррекции.

Цель исследования: установить клинико-метаболические и гормональные особенности формирования ранних нарушений углеводного обмена для оптимизации диагностического и лечебного алгоритма у подростков с конституционально-экзогенным ожирением.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости ранних нарушений углеводного обмена с использованием перорального и внутривенного глюкозотолерантного тестов и установить особенности клинико-anamnestических, биохимических и гормональных данных, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением.

2. Выявить особенности секреции β -клетки и параметров чувствительности к инсулину, а также состояние β -клеточного аутоиммунитета у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением с нарушением и без

нарушений углеводного обмена, верифицированных по результатам внутривенного и перорального глюкозотолерантного тестов.

3. Определить клинико-anamнестические, биохимические и гормональные предикторы ранних нарушений углеводного обмена, выявленных по результатам внутривенного глюкозотолерантного теста для расширения показаний к терапии метформином у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением.

4. Оценить эффективность 6-месячного курса терапии метформином с использованием внутривенного глюкозотолерантного теста и установить наиболее значимые механизмы его эффектов на изучаемые параметры кинетики глюкозы в тесте (динамика гликемии и H-индекс, k-индекс, интервал pN).

5. Оптимизировать алгоритм диагностики ранних нарушений углеводного обмена и мониторинга эффективности их медикаментозной терапии у подростков с конституционально-экзогенным ожирением.

Научная новизна

Впервые показано, что в основе ранних нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением по данным внутривенного глюкозотолерантного теста лежит: снижение глюкозостимулированной секреции инсулина в первую фазу (на 3-ей и 5-ой минуте теста), снижение утилизации глюкозы периферическими тканями (k-индекс) и увеличение степени тяжести метаболических нарушений (интервал pN).

Клиническими и биохимическими предикторами ранних нарушений углеводного обмена по данным внутривенного глюкозотолерантного теста у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением являются: отягощенность семейного анамнеза по ожирению и/или сахарному диабету типа 2, продолжительность грудного вскармливания менее 3-х месяцев, уровень гликемии

натошак $\geq 5,5$ ммоль/л, гиперурикемия $\geq 0,345$ ммоль/л, липоматоз поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования.

Впервые у подростков с конституционально-экзогенным ожирением представлена динамика показателей нарушений углеводного обмена по данным внутривенного глюкозотолерантного теста после 6-месячного курса терапии метформином в дозе 850 мг в сутки в виде увеличения секреции инсулина, увеличения утилизации глюкозы периферическими тканями (к-индекс), снижения гликемии, снижение степени тяжести метаболических нарушений (интервал рN).

Практическая значимость

Оптимизирован алгоритм диагностики ранних нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением, включающий клинические данные (отягощенность семейного анамнеза по ожирению, сахарному диабету типа 2, продолжительность грудного вскармливания менее 3-х месяцев), биохимические показатели (уровень мочевой кислоты, гликемии натощак) и данные ультразвукового обследования органов брюшной полости (липоматоз поджелудочной железы), что позволит расширить показания к проведению медикаментозной коррекции выявленных нарушений метформином, без проведения внутривенного глюкозотолерантного теста.

Доказана эффективность терапии метформином в дозе 850 мг в сутки у подростков с конституционально-экзогенным ожирением и нарушениями углеводного обмена по данным внутривенного глюкозотолерантного теста в виде снижения гликемии, увеличения уровня инсулина в первую фазу секреции, увеличения утилизации глюкозы периферическими тканями (к-индекс), снижения степени тяжести метаболических нарушений (интервал рN).

Обоснована перспективность использования внутривенного глюкозотолерантного теста для мониторинга фармакологических и не

фармакологических методов лечения нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением.

Положения, выносимые на защиту

1. Ранние нарушения углеводного обмена, выявляемые по результатам проведения перорального и внутривенного глюкозотолерантного тестов регистрируются у 17-19% подростков с конституционально-экзогенным ожирением. Ведущие механизмы в развитии нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением - снижение утилизации глюкозы периферическими тканями (к-индекс), снижение уровня инсулина в первую фазу секреции по данным внутривенного глюкозотолерантного теста. Предиктором развития нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением является комплекс клинических и лабораторно-инструментальных параметров: отягощенный наследственный анамнез по ожирению и сахарному диабету 2 типа, период грудного вскармливания менее 3 месяцев, а также - уровень гликемии натощак $\geq 5,5$ ммоль/л, гиперурикемия $\geq 0,345$ ммоль/л, эхоскопические признаки липоматоза поджелудочной железы.

2. У подростков с конституционально-экзогенным ожирением и нарушениями углеводного обмена терапия метформином в дозе 850 мг в сутки в течение 6 месяцев позволяет восстановить секрецию инсулина, увеличить утилизацию глюкозы периферическими тканями (к-индекс), снизить степень метаболических нарушений (интервал pN) по результатам внутривенного глюкозотолерантного теста.

Апробация результатов

Основные результаты исследования доложены на III сибирском съезде эндокринологов с международным участием «Эндокринология Сибири» 18-20-февраля 2009 г. Красноярск, XVI российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 6-10 апреля 2009 г. Москва, VII Всероссийская научно-практическая конференция «Приоритетный национальный проект «Здоровье», задачи детской эндокринологии в его реализации» 1-2 июня 2009 г. Санкт-Петербург, IV межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современная эндокринология: междисциплинарный подход к диагностике и лечению» 2014 г. Томск, 24 июня 2015 г. стендовый доклад на VI съезде кардиологов Сибирского федерального округа с международным участием г. Томск. По результатам исследования опубликовано 9 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, включенных в перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Эпидемиология ожирения у детей и подростков

На сегодняшний день ожирение представляет собой актуальную проблему для всего мира, что связано с его прогрессивным распространением. Эксперты ВОЗ предполагают двукратное увеличение количества лиц с ожирением к 2025 г. по сравнению с 2000 г. С 1980 г по 2014 г. заболеваемость ожирением увеличилась в два раза среди взрослого населения (11% мужчин и 15% женщин). На сегодняшний день более половины миллиарда человек на планете имеют лишнюю массу тела [63; 156; 157]. Самая высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения в Северной и Южной Америке (61% с избыточной массой тела и 27% с ожирением) и самая низкая в Юго-Восточной Азии (22% с избыточной массой тела и 5% с ожирением)[156]. В России более 50% взрослого населения имеют избыточную массу тела, около 30% страдают ожирением той или иной степени [77; 157]. Несмотря на пропаганду здорового образа жизни и рационального питания, отмечается дальнейший рост заболеваемости ожирением [234; 259]. Избыточная масса признана одним из основных факторов риска развития многих заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, заболевания печени и желчного пузыря и многих других [60, 112; 140; 160].

Крайне важной проблемой в педиатрии является резкий рост частоты ожирения — основного клинического компонента МС [52; 194; 246]. По данным ВОЗ избыточный вес и ожирение у детей достигли пропорций эпидемии и, особенно, в промышленно развитых странах [157]. В Европе лишний вес наблюдается у 10-30% детей 7-11 лет и у 8-25% подростков 14-17 лет. Среди мальчиков и девочек в возрасте 11 лет самая высокая распространенность избыточной массы тела отмечается в Греции (33%), Португалии (32%), Ирландии (30%) и Испании (30%), а самая низкая – в Нидерландах (13%) и Швейцарии (11%) [55]. У мальчиков фиксируется более высокая распространенность избыточного веса и ожирения, чем у девочек, почти во всех странах и во всех возрастах.

В 2004 г. ВОЗ оценила - приблизительно 22 миллиона детей в возрасте до пяти лет имеют избыточный вес или ожирение [157]. В 2013 г. уже 43 миллиона детей (6,3%) в возрасте до 5 лет имели избыточный вес [192]. Таким образом, распространенность избыточного веса и ожирения у детей в возрасте до 5 лет увеличилась с 5% 2000 г до 6% в 2010 году и 6,3% в 2013 году [192]. По прогнозам ВОЗ к 2025 году при сохранении такой динамики роста ожидаемая заболеваемость ожирением у детей в возрасте до 5 лет достигнет 11%. Согласно отчету Международной целевой группы по вопросам ожирения (IOTF), по крайней мере, 10 % школьников в возрасте 5 - 17 лет страдают ожирением, что означает, что общее их количество достигает 155 миллионов детей. Приблизительно 30-45 миллионов из них имеют избыточный вес, составляя 2-3 % детей в мире в возрасте 5-17 лет [199]. По данным исследований, в США частота избыточной массы тела у детей в возрасте от 2 до 5 лет составляет 22,6% и увеличивается до 31% среди детей и подростков от 6 до 19 лет, в частности, 16,9% среди подростков 12-19 лет [115; 215; 227]. В странах с низким и средним уровнем доходов за последние 10 лет растет распространенность детского ожирения; по оценке ВОЗ в 2015 г. этот коэффициент достигнет 11%, что приближается к распространенности в странах с высоким уровнем доходов (12%) [55].

Распространенность ожирения среди подростков выше, чем среди детей дошкольного возраста.

Отмечается увеличение количества тучных детей и в нашей стране. По данным литературы, распространенность ожирения среди детского населения в России колеблется от 3-5% до 20% [33; 63].

Огромная медико-социальная значимость самого ожирения, а также заболеваний, связанных с ожирением, манифестирующих в детском возрасте, определяет актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

Раньше детское ожирение встречалось редко, а также отсутствовали реальные доказательства связи между наличием ожирения в детском возрасте и ожирением у взрослых. В настоящее время доказано, что степень устойчивости значений массы тела с детского до подросткового возраста повышается в 4 раза

[115]. Большинство детей и подростков, имеющих избыточную массу и ожирение, сохраняют её и во взрослом возрасте [1; 63; 214; 222].

1.2 Классификация ожирения у детей и подростков

Ожирение по ВОЗ определяется как патологическое или избыточное накопление жира, представляющее риск для здоровья.

Общепринятой классификации ожирения у детей в настоящее время нет. У лиц старше 18 лет диагноз ожирения основан на расчёте индекса массы тела (ИМТ), для которого есть нормативные показатели в формуле (1).

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела(кг)}}{\text{рост(м)}^2} \quad (1)$$

У детей и подростков младше 18 лет используются возрастные нормативы (перцентильные таблицы и их кривые) [52; 142]. Имеются разногласия по вопросу о том, при каком значении ИМТ следует ассоциировать с избыточной массой тела и ожирением, соответствующем 90-му или 95-ому перцентилю. По последним рекомендациям ИМТ выше 85 перцентиля расценивается как избыточная масса тела, выше 95 перцентиля – как ожирение [52; 63; 157].

В 2000 г. были опубликованы половые и возрастные пороговые точки (Cole et al.) соответствующие международным стандартам для детей от 2 до 18 лет [142].

В 2006 году ВОЗ предложена классификация избытка массы тела и ожирения у детей по данным стандартных отклонений ИМТ (z-score). В них учитывается рост, масса тела, пол и возраст ребенка. Нормальная масса тела соответствует значениям $\pm 1,0$ SDS ИМТ, избыточная масса тела от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ и ожирение равный или более +2,0 SDS ИМТ [26, 63, 121].

Существует несколько классификаций ожирения у детей и подростков. Ранее в РФ пользовались широко распространенной и удобной классификацией Ю.А.Князева (1982г.) (Таблица 1).

Таблица 1 - Классификация ожирения у детей и подростков (по Ю.А. Князеву (1982г.)

1. Первичное ожирение: А. экзогенно-конституциональное; В. алиментарное.
2. Вторичное ожирение: А. церебральное; В. гипоталамическое; С. эндокринное (гипофизарное, тиреогенное, надпочечниковое, гипогенитальное).
3. Смешанное ожирение.
4. Редкие формы ожирения.

По степени ожирения различают:

I степень – избыточный вес превышает нормальную массу тела на 10-29%;

II степень – избыточный вес превышает нормальную массу тела на 30-49%;

III степень – избыточный вес превышает нормальную массу тела на 50-99%;

IV степень – вес тела избыточен более чем на 100%.

В последующем появились и другие классификации ожирения, например, классификация массы тела Международной группы по ожирению (International Obesity Task Force-IOTF) (1994г.):

- Недостаток массы тела – ИМТ $18,5 \text{ кг/м}^2$.
- Нормальная масса тела – ИМТ от $18,5$ до $24,9 \text{ кг/м}^2$.
- Избыток массы тела (Iст) – ИМТ от $25,0$ до $29,9 \text{ кг/м}^2$.
- Ожирение (IIa ст.) – ИМТ от $30,0$ до $34,9 \text{ кг/м}^2$.
- Резко выраженное ожирение (IIb ст.) – ИМТ от $35,0$ до $39,9 \text{ кг/м}^2$.
- Очень резко выраженное ожирение (III ст.) – ИМТ от $40,0 \text{ кг/м}^2$ и более.

С 2013 г. используется классификация Петерковой В.А. и Васюковой О.В. (2013г.) в виде стандартных отклонений (SDS ИМТ) с учетом рекомендаций ВОЗ [26]. Степень ожирения у детей и подростков:

- SDS ИМТ 2,0 – 2,5 – I степень;
- SDS ИМТ 2,6 – 3,0 – II степень;
- SDS ИМТ 3,1 – 3,9 – III степень;
- SDS ИМТ $\geq 4,0$ – морбидное ожирение.

Кроме росто-весовых показателей может быть использован метод определения кожной складки, предложенный А.А. Коровиным. По этой методике определяется толщина кожной складки в подложечной области (в норме 1,1 – 1,5 см). Увеличение толщины складки до 2 см свидетельствует о наличии ожирения.

Используют и другие методы оценки ожирения, но они редко используются, так как дорогостоящие (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, рентгеновская абсорбциометрия), или требуют специального оборудования (калипер), или не имеют нормативов для детского возраста (биоэлектрический импедансный анализ).

Выделяют два основных типа распределения жировой ткани: гиноидный (нижнее или по типу «груши») и андроидный (центральное или по типу «яблока»). При гиноидном типе жировая ткань накапливается преимущественно на бедрах, при андроидном типе — в области живота, при этом ее наибольшее количество располагается висцерально. Ожирение при таком типе распределения жировой ткани классифицируется как абдоминальное ожирение. Оно является основной клинической составляющей МС и причиной развития СД, ишемической болезни сердца, подагры [16, 78; 266].

Для выявления абдоминального ожирения используется значение окружности талии в качестве одного из наиболее точных и простых критериев. Величина окружности талии является устойчивым показателем: коэффициент устойчивости составляет 0,92–0,98. В настоящее время разработаны референсные значения перцентильного распределения окружности талии для детей с учетом возраста и пола в различных странах [116; 255; 266]. При значении окружности

талии выше 90 перцентиля диагностируется абдоминальный тип ожирения [52]. У детей значения окружности талии более 95-го перцентиля коррелируют с другими компонентами МС: с гипертриглицеридемией, гиперинсулинемией, артериальной гипертензией [170].

У лиц в возрасте старше 16 лет абдоминальный тип ожирения при окружности талии у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см.

1.3 Критерии метаболического синдрома у детей и подростков

Метаболический синдром – это комплекс нарушений, характеризующийся увеличением массы тела, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и формирование артериальной гипертензии и сопровождаются изменениями системы гемостаза, возникновением хронического субклинического воспаления [53; 92].

В 2009 году были разработаны единые критерии для диагностики МС у взрослых под руководством пяти крупнейших научных организаций: IDF, Всемирная федерация сердца (World Heart Federation – WHF), Национальный институт сердца, легких и крови (National Heart Lung and Blood Institute – NHLBI), Международная ассоциация по изучению ожирения (International Association for the Study of Obesity – IASO), Американская ассоциация сердца (American Heart Association – АНА), Международное общество атеросклероза (International Atherosclerosis Society – IAS) (Таблица 2)[162].

Таблица 2 - Критерии для клинической диагностики метаболического синдрома

Критерий	Значения
Объем талии	Специфичные для популяции и страны значения
Триглицериды	$\geq 1,7$ ммоль/л

ХС-ЛПВП	мужчины <1,0 ммоль/л женщины <1,3 ммоль/л
Артериальное давление	систолическое ≥ 130 мм.рт.ст. и/или диастолическое ≥ 80 мм.рт.ст
Гликемия натощак	>5,51 ммоль/л

В этой классификации абдоминальное ожирение не является обязательным для диагностики МС. Для верификации МС необходимо наличие 3 из 5 факторов риска.

Абдоминальное ожирение не является обязательным для диагностики МС, так как необходимы дальнейшие исследования для определения более надежных отрезных точек для различных этнических групп. Затруднено определение пороговых значений объема талии и соотнесение его с прогнозируемым возникновением как сердечно-сосудистых заболеваний так и СД 2 [162].

Частота МС у взрослых составляет от 10 до 25% и зависит от пола, возраста, генетической предрасположенности, наличия избыточного питания и ожирения. Особенно высокой является распространенность этого состояния среди пациентов, страдающих ожирением (80%), СД2 и артериальной гипертензией (60%) [53; 72].

В настоящее время установлено, что основные компоненты МС встречаются и в детском возрасте.

По данным разных авторов распространенность МС в детском возрасте составляет от 4% до 28,7% [170; 246; 255]. По данным ученых из Вашингтонского университета (University of Washington (Seattle)) в период 1994–2000 гг. частота выявляемости МС среди подростков США возросла с 4,2% до 6,4%. Развитие данного синдрома у 32% наблюдаемых из этой возрастной подгруппы было ассоциировано с ожирением [14].

У детей и подростков с ожирением частота МС резко возрастает до 30–50% [246; 248]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в шести федеральных округах нашей страны, около 12% подростков в возрасте от 12 до 17 лет имеют избыточный вес, из них 2,3% — ожирение, при этом у каждого третьего

подростка с ожирением выявляются признаки метаболического синдрома [28, 193]. Подтверждена роль наследственной предрасположенности к развитию МС у подростков [144; 250].

Важной проблемой остается определение и стандартизация диагностических критериев для выявления отдельных компонентов МС в детском и подростковом возрасте, так как величина их показателей зависит от возраста, пола, стадии полового и физического развития. В литературе используются различные критерии диагностики для выделения отдельных компонентов МС у детей. Наличие множества классификаций создает трудности в выявлении реальной распространенности МС в разных точках мира. [30].

Обсуждения требует вопрос о том, какой уровень перцентильного распределения того или иного показателя следует принимать за повышенное значение. Большинство исследователей предлагают использовать 90-й перцентиль окружности талии [151; 228; 256].

Американские исследователи предлагают для диагностики МС у детей использовать рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину у взрослых в третьем пересмотре (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP/ATP III), но в модификации для детского возраста. Согласно этим рекомендациям учитываются следующие критерии МС: избыточная масса тела и ожирение (ИМТ > 85-го перцентиля для возраста), артериальная гипертензия (диастолическое или систолическое артериальное давление (АД) > 95-го перцентиля), гипергликемия (гликемия натощак > 6,1 ммоль/л), постпрандиальная гликемия > 7,8 ммоль/л), гипертриглицеридемия: (триглицериды > 95-го перцентиля), гипоальфахолестеринемия (холестерин липопротеидов высокой плотности < 5-го перцентиля). МС диагностируется при наличии трех из пяти компонентов [205]. По определению NCEP основополагающим патогенетическим механизмом, запускающим все патологические процессы в рамках МС, является абдоминальное ожирение.

Для выявления МС у детей и подростков IDF в 2007 году разработала другие критерии. Экспертами IDF рекомендуется диагностировать МС у детей с

10-летнего возраста, с помощью простых критериев: абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, гипоальфахолестеринемия, артериальная гипертензия и уровень глюкозы плазмы натощак. Диагноз МС устанавливается при обязательном наличии абдоминального ожирения и 2 и более других критериев [255].

Существуют другие точки зрения на компоненты, которые должны использоваться в качестве критериев для диагностики МС у детей. По мнению, T. Decsi и D. Molnar основными компонентами МС у детей являются ИР, гиперинсулинемия, дислиппротеидемия и артериальная гипертензия [123]. К дополнительным критериям относятся: ожирение, гиперурикемия, гипергомоцистеинемия, микроальбуминурия, повышение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа, гиперфибриногенемия, увеличение уровней С-реактивного протеина и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), нарушение оксидативных процессов и метаболизма свободных жирных кислот.

1.4 Инсулинорезистентность и методы ее оценки

Инсулинорезистентность – это состояние, при котором снижена чувствительность клеток-мишеней к инсулину, в результате чего нарушено поглощение глюкозы инсулинзависимыми тканями. Исследование ИР проводится в группах высокого риска, и в первую очередь — среди детей с избыточной массой тела или ожирением. В настоящее время отсутствуют точные данные относительно того, как лучше всего оценивать резистентность к инсулину в детстве и можно ли ее лечить или предотвратить развитие [185]. Термин «инсулинорезистентность» применяется относительно пониженного потребления глюкозы всем телом в ответ на физиологический уровень инсулина и его последующее влияние на уровень глюкозы и метаболизм инсулина. Эугликемический гиперинсулинемический клэмп показал, что резистентность к инсулину определяется в первую очередь реакцией скелетных мышц, более чем 75% введенной глюкозы усваивается мышцами и лишь 2-3% жировой тканью [127]. Резистентность к инсулину наиболее часто связана с ожирением, хотя не у всех пациентов с ожирением есть ИР. Резистентность к

инсулину может возникнуть у детей и взрослых даже с нормальной массой тела [168; 182; 238].

Резистентность к инсулину так же возникает в физиологических условиях, например, в период полового созревания [158; 219]. Исследование с применением эугликемического клэмп выявило, что в период пубертата потребность в инсулине на одинаковый уровень глюкозы повышается на 39% [179]. В период полового созревания снижается чувствительность к инсулину на 25-50% вследствие повышения уровня половых стероидов, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), с последующим восстановлением, когда половое развитие является полным [94; 158]. Компенсаторное увеличение секреции инсулина в период полового созревания может быть снижено у афроамериканских и латиноамериканских подростков, тем самым увеличивая риск для возникновения СД 2 во время полового созревания [128; 187].

Все клинические проявления более вероятно опосредованы компенсаторной гиперинсулинемией [190].

Ожирение является наиболее распространенной патофизиологической причиной резистентности к инсулину. Чувствительность к инсулину обратно пропорциональна ИМТ. У 58% детей с ожирением выявлена ИР, при этом ее частота повышается к пубертатному возрасту [108]. Подростки с ожирением имеют более низкую чувствительность к инсулину, чем их сверстники с нормальной массой тела [96; 97]. Здоровые дети с отягощенным семейным анамнезом по СД2 типа являются более инсулинорезистентными, с нарушением баланса между чувствительностью к инсулину и его секрецией [145; 175]. Эпидемиологические и клинические исследования показали, что дети матерей уже страдающих сахарным диабетом (СД) или гестационным СД (ГСД) имеют повышенный риск ожирения и нарушения метаболизма глюкозы [88; 152].

Низкий или большой вес при рождении для гестационного возраста связаны с повышенным риском ожирения [205], но дети с нормальной массой тела при рождении у матерей с СД или ГСД также имеют высокий риск возникновения ожирения, нарушения углеводного обмена (НУО) и СД [176]. Более высокие

уровни материнской глюкозы во время беременности, с диагностированным ГСД или без, могут играть важную роль в будущем как риск возникновения детского ожирения и резистентности к инсулину у детей [111]. Возраст, при котором быстрое увеличение массы тела в будущем приведет к возникновению резистентности к инсулину, остается спорным. Согласно некоторым исследованиям, это раннее детство (0-6 месяцев) и другим – в возрасте от 2 до 11 лет [133; 188; 239].

К наиболее частым механизмам развития ИР у детей в возрасте 6–10 лет относят малоподвижный образ жизни и гиперкалорийную диету [92]. Важным фактором развития ИР является не степень ожирения, а характер распределения жировой ткани. Подростки с висцеральным ожирением имеют большую степень ИР, чем с подкожным характером распределения жировой клетчатки [223].

Ожирение в сочетании с ИР сопровождается максимальными атерогенными сдвигами в спектре липопротеидов [226]. У детей с ожирением значительно выше частота встречаемости гиперхолестеринемии (холестерин $> 5,2$ ммоль/л) — 54%; гипертриглицеридемии (триглицериды $> 1,1$ ммоль/л в возрасте до 10 лет и $> 1,5$ ммоль/л в возрасте старше 10 лет) — 28%; гипоальфахолестеринемии (холестерин липопротеидов высокой плотности $< 0,9$ ммоль/л) — 5%. Инсулинорезистентность является фактором риска возникновения СД2, даже у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе.

Также не установлены точные значения индексов ИР у детей. Это связано с использованием различных методов оценки чувствительности к инсулину, отсутствием соответствующих исследований. Уровень инсулина натощак не является оптимальным показателем для оценки периферической чувствительности к инсулину, но может говорить о компенсаторной гиперинсулинемии и метаболизме инсулина в печени. В зависимости от исследуемой популяции, уровень инсулина натощак не всегда хорошо коррелирует с ИР у детей, а так же отсутствие жесткой стандартизации методов, используемых для установления уровня инсулина, создает определенные трудности при интерпретации полученных результатов [114; 163; 202].

Для подростков характерна высокая вариабельность значений уровня инсулина натощак, при этом референсные значения инсулинемии колеблются в пределах от 11,0 до 20,0 мкМЕ/мл [249; 264]. В целях дальнейшего упрощения измерения чувствительности к инсулину, разработаны ряд методов с одновременным использованием инсулина и глюкозы натощак [118]. Гиперинсулинемия на фоне нормального уровня глюкозы, как правило, свидетельствует о наличии ИР. Каждый из этих методов использует математическую формулу, которая основана на изменчивости секреции и клиренса инсулина и глюкозы. Для расчета индексов НОМА-R и QUICKI используются показатели уровня глюкозы и инсулина плазмы натощак. Например, индекс НОМА наиболее широко используется у детей, в значительной мере коррелирует с уровнем инсулина натощак ($R \geq 0,95$) у детей и взрослых без значительной гипергликемии [98; 202].

НОМА-IR основан на обратной связи между глюкозой натощак и базальной концентрацией инсулина. Проведено большое количество исследований о взаимосвязи значений индекса и результатов ВГТТ и эугликемического клэмп на здоровых детях и подростках и страдающих избыточным весом [180; 265]. Взаимосвязь этих показателей выявлена у небольшого количества детей, страдающих ожирением и людей с нарушением толерантности к глюкозе [216; 230], так как уровень инсулина натощак у детей значительно варьирует [179]. Индексы НОМА-R и QUICKI в большей степени отражают ИР [167], так как уровень глюкозы плазмы натощак зависит в основном от продукции глюкозы печенью [125], а уровень инсулина натощак является основным регулятором продукции глюкозы печенью [110].

На основании обследования 372 детей различного возраста, находящихся на разных стадиях полового созревания, у детей и подростков предложены отрезные точки, соответствующие 90-му перцентилю: инсулин — 15,05 мкЕД/мл; С-пептид — 2,85 нг/мл; НОМА-R индекс — 3,43; QUICKI-индекс $> 1,10$ [253].

По результатам исследования S. Kurto и соавт. (2010г.), пороговые значения НОМА-IR в препубертате у мальчиков 2,67, у девочек — 2,22, в пубертатном

периоде у мальчиков 5,22, у девочек 3,82 [186]. По другим данным ИР фиксируется при значении индекса HOMA 3,5 и более [169]. Есть исследования, по которым значения индексов HOMA-IR, QUICKI распределено по центильным рядам в зависимости от стадии пубертата [184]. По последним данным для диагностики инсулинорезистентности используются значения индекса HOMA $>3,4$, индекс Caro $<0,3$ [3].

Распространенность резистентности к инсулину неизвестна. Как правило, исследования, посвященные изучению этого вопроса, проводятся в группах высокого риска и в первую очередь — среди детей с избыточной массой тела или ожирением, но исследования распространенности ИР должны затрагивать и другие когорты детей и подростков. Дети, страдающие ожирением, и имеющие резистентность к инсулину имеют значительно больший риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [181; 194; 226].

Инсулинорезистентность и нарушение функции β -клеток являются двумя ключевыми компонентами в патогенезе СД 2 типа в молодом возрасте [236]. Подростки с НУО имеют нарушения в секреции инсулина по сравнению с одинаково тучными молодыми людьми с нормальной толерантностью к глюкозе [104; 122; 177]. К моменту диагностики СД 2 инсулиносекреция снижена на 80% [261].

Однако есть очень ограниченное количество данных о том, что резистентность к инсулину прогнозирует развитие НУО и СД 2. Последние исследования показали, что у подростков с ожирением, с прогрессирующим НУО проявляются первичные дефекты β -клеток, которые усугубляются прогрессирующим снижением чувствительности к инсулину [235].

Практически при всех патологических состояниях появлению стойкого повышения содержания глюкозы крови предшествует повышение уровня и нарушение ритма секреции инсулина [72].

Инсулинорезистентность достаточно распространена в общей популяции и приводит к развитию гиперинсулинемии. В свою очередь хроническая гиперинсулинемия принимает непосредственное участие в возникновении

дислипидемии, артериальной гипертензии, атеросклероза и некоторых других заболеваний. На поздних стадиях развиваются НТГ или СД 2. Учитывая, что в настоящее время роль ИР как ключевого звена развития МС неоспорима, имеется необходимость в точном и воспроизводимом методе для ее измерения *in vivo* [47].

Выделяют непрямые и прямые методы оценки действия инсулина *in vivo*. Непрямые методы (эндогенные) направлены на оценку эффектов эндогенного инсулина. К ним относятся пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), внутривенный глюкозотолерантный тест (ВГТТ), постоянная инфузия глюкозы с модельной оценкой (ПИГМО).

Основное преимущество ВГТТ – это быстрая абсорбция глюкозы, не зависящая от функционирования кишечной стенки. ВГТТ – динамический тест, который позволяет воспроизвести физиологическую модель действия инсулина и оценить обе фазы секреции инсулина. К недостаткам метода ВГТТ относится сложность его выполнения.

Используется новый метод анализа результатов ВГТТ, который позволяет определить скорость элиминации глюкозы из крови (к-индекс) и индекс продукции глюкозы печенью (Н-индекс). Соотношение между индексами обозначено как «баланс глюкозы». На авторском сайте по адресу www.diabet.ru/Dreval/ivggt_eng.exe находится компьютерная программа, вычисляющая параметры Н и к. Для диагностики диабета по результатам ВГТТ может использоваться полученная в двухмерном пространстве индексов (к,Н) дискриминантная функция. Среди больных диабетом может быть достаточно много лиц с нормальными значениями к-и Н-индексов. И только двухмерный индекс $P(k, H)$ кинетики глюкозы позволяет отделить всех больных диабетом (СД 1 и СД 2) от не страдающих им.

Таким образом, на количественной основе понятия об умеренных и тяжелых нарушениях обмена углеводов, не отменяя представлений о типах диабета:

- индекс $P(k, H)$ находится под дискриминантной кривой $H_1(k)$ – у обследуемого нет СД

- индекс $P(k, H)$ находится над дискриминантной кривой $H_1(K)$, но под $H_2(K)$ – у обследуемого умеренный дисбаланс обмена глюкозы (СД типа 2)

- индекс $P(k, H)$ находится над дискриминантной кривой $H_2(K)$ – у обследуемого тяжелый дисбаланс обмена глюкозы (СД типа 1).

При проведении прямых методов (экзогенные) осуществляют инфузию инсулина и оценивают его эффекты на метаболизм глюкозы. Среди них – инсулиновый тест толерантности, инсулиновый супрессивный тест, эугликемический гиперинсулинемический клэмп. Смешанным считается метод обменного баланса на уровне предплечья. Эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, основанный на определении скорости утилизации внутривенно вводимой глюкозы после струйной инфузии инсулина, продолжает оставаться золотым стандартом выявления ИР, однако этот метод является дорогостоящим, трудоемким и доступен только специализированным центрам [53; 126]. Для исследований в педиатрии чаще используется внутривенный тест на толерантность к глюкозе (FSIVGTT), чем клэмп-тест [139]. По мнению Yeckel CW, Weiss R пероральный глюкозотолерантный тест с расчетом соотношения инсулина и глюкозы плазмы является наилучшим методом для диагностики ИР [230].

1.5 Эпидемиология сахарного диабета 2 типа у детей и подростков

Избыточная масса тела и ожирение относятся к наиболее важным факторам риска возникновения СД 2. Центры по контролю и профилактике СД опубликовали данные, согласно которым прогнозируемый рост СД тип 2 составит 2,3% ежегодно у лиц моложе 20 лет [113; 236]. Порядка 10 лет назад на СД 2 типа у подростков приходилось менее 3% новых случаев заболевания. В настоящее время число вновь выявленного заболевания среди подростков достигло 45% случаев [221]. В большинстве случаев СД был обнаружен у детей с ИМТ, превышающим 37,7 кг/м² [161].

Самые высокие показатели заболеваемости СД типа 2 среди подростков в возрасте 15-19 лет, когда развивается физиологическая ИР [120]. Большинство детей имеют первую и вторую линию родства, отягощенную по СД 2. Зачастую течение СД 2 бессимптомно и не диагностируется в 30-80% случаев [153].

Отмечается не только рост заболеваемости СД 2, но и рост данной патологии среди детей и подростков [7]. По данным Международной диабетической федерации (IDF), ежедневно во всем мире СД заболевают около 200 детей. Между тем известно, что диабет, развившийся в детском возрасте, снижает среднюю продолжительность жизни на 20 лет, в связи с ранним развитием микро- и макрососудистых осложнений. [25; 79].

Показатель заболеваемости СД 2 значительно варьирует в зависимости от этнической принадлежности. Распространенность СД высокая в регионе Восточного Средиземноморья (14%) и самая низкая в Европе и Западной части Тихого океана. [113]. Заболеваемость среди коренных американцев составила 49,4, 22,7 для азиатских / островов Тихого океана, 19,4 для афроамериканцев, 17 для жителей Латинской Америки, и 5.6 для неиспаноязычного населения [120]. В европейской популяции более низкая распространенность СД 2 среди молодежи, чем в США, что связано с большей заболеваемостью ожирением детей и подростков в Соединенных штатах [233]. В целом самая высокая распространенность СД показана в странах с низким доходом и высокая в странах со средним и высоким уровнем дохода.

Заболеваемость СД 1 среди взрослого населения в России составляет 14,6 на 100 тыс. взрослого населения, СД2 – 239,4 на 100 тыс. взрослого населения.

Прогнозируемый рост числа пациентов с СД 2 к 2030 году по данным ВОЗ – до 552 млн. человек [129]. По данным IDF, Россия входит в первую пятерку стран с наибольшей распространенностью сахарного диабета. Реальное число больных превышает 9 млн. человек. По данным Государственного регистра сахарного диабета на 01.01.2014года, число больных СД 2 – 409 человек – дети и 342 человека – подростки. По результатам подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально

значимыми заболеваниями 2007-2012годы» проанализирована динамика заболеваемости СД 2 среди детей и подростков (Таблица 3).

Таблица 3 - Динамика распространенности СД типа 2 в Российской Федерации среди детей и подростков за период 2007-2012годы (на 100 тыс. соответствующего населения)

Категория	2007 год	2012 год
Дети	0,7%	1,5 %
Подростки	4,5%	5,3%

Сахарный диабет 2 типа агрессивно увеличивается и «молодеет»: распространенность заболевания за период 2010-2014 годы выросла среди детей – в 2 раза, среди подростков – на 42,5% (Таблица 4).

Таблица 4 - Число больных сахарным диабетом 2 типа в России по данным Государственного регистра на 01.01.2010 г. и 01.01.2014г (абсолютное число)

Категория	01.01.2010	01.01.2012	01.01.2013г	01.01.2014г
Дети	205	388	394	409
Подростки	240	293	332	342

Патофизиология аутоиммунного СД 2 не ясна. Наиболее признанным в настоящее время является предположение, что образование антител является ответной реакцией на усиление процессов апоптоза в β -клетках, стимулированное ожирением и инсулинорезистентностью [209]. Клинические данные менее надежны для проведения дифференциальной диагностики, так как ожирение и инсулинорезистентность становятся более распространенными среди населения развитых стран. Аутоантитела выявляются в высоком проценте у детей с клиническими признаками, характерными для СД 2. Необходима оптимизация и стандартизация методов определения аутоантител, что в дальнейшем позволит улучшить и облегчить диагностику.

Исследование аутоантител, специфичных для СД 1, необходимо проводить у всех детей с клиническим диагнозом СД 2 [74]. Наличие антител может свидетельствовать о развитии более ранней потребности в инсулине. Для дифференциальной диагностики используются: аутоантитела к островковым клеткам (ICA), антитела к инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GAD), и тирозинфосфатазе (ICA-512 или островковый антиген 2). Аутоантитела выявляются у 90% пациентов при манифестации СД 1 [37]. По данным зарубежных авторов, частота обнаружения аутоантител у больных с классическим СД 1 типа составляет: ICA - 60-90%, IAA – 16-69%, GAD – 22-81% [61; 102]. У взрослых с клиническими признаками СД 2 наличие аутоантител связано с высоким риском появления инсулинозависимости, обозначаемый как латентный аутоиммунный диабет [196]. В настоящее время описана подобная картина заболевания в детском и подростковом возрасте (при клинических признаках СД 2 с избытком массы тела). Данные варианты получили название LADY-like (латентный аутоиммунный диабет у юношей, [191] и LADC (латентный аутоиммунный диабет у детей). Определение аутоантител к островковым клеткам является определяющим в дифференциальном диагнозе СД 2 и латентного аутоиммунного диабета у детей с ожирением. Это приобретает особое значение, учитывая различные подходы к лечению данных заболеваний: диетотерапия в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами или раннее начало инсулинотерапии.

1.6 Бигуаниды в лечении сахарного диабета 2 типа

Большой интерес вызывает возможность медикаментозной профилактики СД 2. Американская диабетическая ассоциация в 2009 году опубликовала стандарты, согласно которым рекомендовала применение метформина лицами, имеющими нарушение толерантности к углеводам и нарушение гликемии натощак(НГН), ожирение и еще один фактор риска сердечно-сосудистых

заболеваний [247]. В 2010 году ВОЗ опубликованы рекомендации применения метформина у детей с СД тип 2 с 8-ми лет [270].

Бигуаниды были синтезированы в 20-х годах, но не нашли широкого применения из-за выраженного гепатотоксического эффекта и молочнокислого ацидоза. После публикаций исследований UKPDS метформин стал широко применяться при лечении пациентов с СД, как единственный представитель с минимальными побочными эффектами. Метформин имеет несколько механизмов действия: улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, снижая тем самым гиперинсулинемию, уменьшает продукцию глюкозы печенью. Имеет анорексигенный эффект. Уменьшает всасывание углеводов в кишечнике. Один из последних выявленных эффектов метформина - это эффект по усилению продукции эндогенного глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и повышение чувствительности β -клеток к ГПП-1 и глюкозозависимым инсулиноотропным пептидам (ГИП) [150; 203]. Метформин оказывает патогенетическое действие при МС и улучшает показатели АД, углеводного и липидного обмена [35; 86; 208; 252]. В современных рекомендациях по лечению СД2 метформин является препаратом первого этапа медикаментозного лечения заболевания. Монотерапия метформином позволяет снизить уровень HbA1c в среднем на 1,5%.

В настоящее время – метформин единственный пероральный сахароснижающий препарат, одобренный для использования у подростков. В Европе и США разрешен к использованию в педиатрической практике с 8-летнего возраста, в России начиная с 10-ти лет, максимальная доза составляет 2000 мг/сутки. [3; 38; 101; 138; 210; 270].

1.7 Нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к углеводам

На сегодняшний день необходим переход от диагностики СД 2, к работе по активному выявлению лиц с ранними нарушениями углеводного обмена и разработке эффективных профилактических мероприятий для предотвращения

возникновения заболевания. Промежуточными стадиями между нормальным углеводным обменом и СД являются нарушение гликемии натощак (НГН) и нарушение толерантности к углеводам (НТУ). Термин нарушение гликемии натощак был введен американской диабетической ассоциацией (ADA) и ВОЗ в конце 1990-х годов, как предварительная стадия СД. Основным критерий этого состояния концентрация глюкозы в плазме выше верхней граница нормы, но ниже диагностического уровня СД. Диагностический диапазон гликемии отличается между организациями: ADA 5,6-6,9 ммоль/л, у ВОЗ 6,1-6,9 ммоль/л [124]. В России используется диапазон 6,1-6,9 ммоль/л.

Основную роль в развитии ранних нарушений углеводного обмена играет изменение в балансе между чувствительностью тканей к инсулину (печеночная, мышечная) и секрецией инсулина. Распространенность ранних нарушений углеводного обмена (НГН и НТУ) превышает распространенность СД. Различия в распространенности НГН связано с распространенностью ожирения, использованием различных критериев для диагностики и может различаться как между странами, так и внутри страны [183]. По данным Европейских исследований распространенность в Италии 0% (критерии ВОЗ), в Нидерландах 16% (критерии ADA), по данным американских исследований 2-9% (критерии ВОЗ) и 15-47% (критерии ADA) [225].

По данным Международной диабетической федерации в настоящее время в мире НТГ имеют 344 млн. человек, по прогнозам к 2030 году их число увеличится до 472 млн. У лиц с ранними нарушениями углеводного обмена отмечено достоверное повышение риска развития не только СД₂, но и сердечно-сосудистых заболеваний [155].

В России пациенты с ранними нарушениями углеводного обмена часто не состоят на диспансерном учете. Реальная распространенность ранних нарушений углеводного обмена изучена недостаточно. В патогенезе развития этих нарушений играют роль как ИР так и нарушение функции β -клеток [103; 195]. Степень выраженности этих нарушений при НГН и НТГ различна. Изучение

особенностей метаболических процессов ранних нарушений углеводного обмена поможет разрабатывать методы их коррекции.

Оба состояния НГН и НГУ связаны с наличием ИР и нарушением секреции инсулина [204]. При НГН преимущественно есть ИР в печени и нормальная чувствительность мышц к инсулину в сочетании со сниженной секрецией инсулина в первую фазу (0-10 мин). При НТГ нарушена чувствительность к инсулину мышечной ткани и нормальная чувствительность печени, а так же снижена секреция инсулина как в раннюю, так и позднюю фазу секреции инсулина.

В 1997-2006 г. были проведены клинические исследования, задачей которых было решить вопрос, что отсрочит развитие СД тип 2 в группе с НГН/НГУ изменение образа жизни или фармакологическое вмешательство [111]. Снижение риска возникновения СД 2 на 60% показало изменение образа жизни (снижение веса, увеличение физической активности) [254] и 25-30% применение лекарственных средств.

В подростковом возрасте снижение секреции β -клетки при СД 2 происходит быстрее, чем у взрослых. Заболевание характеризуется более агрессивным течением и ранним развитием микрососудистых осложнений. Разработка эффективных алгоритмов диагностики ранних нарушений углеводного обмена и разработка профилактических мероприятий, с включением как медикаментозных, так и не медикаментозных методов лечения необходима для предотвращения дальнейшего снижения секреции инсулина на стадии предиабета. Это позволит предотвратить или отсрочить развитие СД 2 и его микро- и макрососудистых осложнений.

Глава 2 Клинические группы и методы исследования

2.1. Методы клинической и гормональной диагностики ожирения и метаболического синдрома

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом №766 от 29.02.2008г.

В работе проанализированы данные, полученные при обследовании 83 подростков с экзогенно-конституциональным ожирением (40 юношей и 43 девушки) из числа находившихся на лечении в эндокринологическом отделении ОГАУЗ «Детская больница №1» г. Томска (главный врач Балановский А.П., зав. отделением Горбатенко Е.В.) с 2007 года по 2011 годы.

Госпитализация детей и подростков проводилась по обращаемости и по направлению педиатров и эндокринологов детских поликлиник, областного эндокринологического диспансера. Показанием для обследования ребенка с ожирением в эндокринологическом отделении являлось наличие избытка веса для соответствующего хронологического возраста и пола. На основе анализа амбулаторных карт и анкетирования больных и их родителей изучался анамнез жизни, наследственный анамнез (отягощенность по заболеванию сахарным диабетом, ожирению, сердечно-сосудистым заболеваниям) и динамика весо-ростовых параметров за предшествующие обращению годы, вид и продолжительность вскармливания в раннем детстве.

Критерии включения в основную группу:

1. Подростки мужского и женского пола с экзогенно-конституциональным ожирением;
2. Возраст от 12 до 18 лет;

3. Манифестация ожирения после трех лет жизни и отсутствие симптомов моногенного ожирения (СД при синдроме Прадера-Вилли, синдроме Альстрема и др.);
4. Согласие подростка и его родителей на последовательное проведение перорального и внутривенного тестов толерантности к глюкозе и повторные консультации для осуществления мониторинга состояния подростка и эффективности проводимого лечения;
5. Подписанное информированное согласие.

Критерии исключения из основной группы исследования:

1. Подростки с ожирением эндокринного генеза;
2. Подростки с диагностированным сахарным диабетом 1 и 2 типа;
3. Подростки, получающие заместительную гормональную терапию;
4. Отсутствие информированного согласия;
5. Отказ ребенка либо его родителей от обследования и дальнейшего лечения.

Критерии включения в контрольную группу (здоровые):

1. Подростки с SDS ИМТ от -1,0 до +1,0, возраст от 12 до 18 лет, мужского и женского пола
2. Отсутствие эндокринной патологии
3. Наличие информированного согласия.

Критерии исключения из контрольной группы (здоровые):

1. Отказ подростка либо его родителей от обследования.

Исследование проводилось с целью установления механизмов ранних нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением с привлечением двух тестов толерантности к глюкозе, а также определения комплекса клинических, метаболических, гормональных признаков, ассоциированных с риском развития выявленных нарушений углеводного обмена у подростков, для разработки диагностического алгоритма и проведения своевременной коррекции выявленных изменений, с включением в терапевтический алгоритм препаратов метформина.

Типы исследований, проводившихся в рамках диссертационного проекта:

1) Основной клинический этап включал *проспективное продольное исследование* за период 2007 - 2011 гг., при котором репрезентативная выборка составила 160 человек 12-18 лет, обследованных в стационаре.

Критериям исключения соответствовало 47 подростков, в основном – за счет наличия признаков вторичного (эндокринного генеза) ожирения и подростков с экзогенно-конституциональным ожирением, получающих терапию L-тироксином по разным показаниям.

2) *Одномоментное диагностическое исследование случай-контроль:* обследованы в стационаре 83 подростка 12-18 лет с избыточной массой тела (n=25) и ожирением (n=58). Группу контроля составили 30 человек с SDS ИМТ от -1,0 до +1,0 сопоставимые по возрасту и полу. Всем подросткам проведены нагрузочные тесты с глюкозой по стандартным протоколам (ПГТТ, ВГТТ), а также весь комплекс биохимических и гормональных исследований, предусмотренных протоколом, а также исследование двух типов аутоантител (антитела к глутаматдекарбоксилазе – GAD и к поверхностному антигену β -клетки – ICA).

3) *Проспективное сравнительное исследование:* всем подросткам с ожирением и нарушениями углеводного обмена проводилась консультация по диете и режиму физических нагрузок (базисная терапия), затем для оценки эффектов метформина на динамику показателей ВГТТ проведено исследование в 2 подгруппах: подгруппа 1- подростки с нарушениями углеводного обмена, получающие терапию метформином в дозе 850 мг /сут в течение 6 месяцев, подгруппа 2 – базисная терапия без терапии метформином. Через 6 месяцев подросткам 1-ой и 2-ой подгрупп проведено ретестирование (ВГТТ).

Дизайн исследование продемонстрирован на рисунке 1.

Лабораторно-инструментальный блок включал проведение общеклинического обследования (ОАК, ОАМ, БАК, липидограмма), УЗИ органов брюшной полости. Критериями постановки стеатоза печени были ультразвуковые признаки (диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхо-сигнала, более высокая эхогенность печени в сравнении с корковым

веществом почек). Стеатогепатит диагностировали при наличии ультразвуковых признаков стеатоза в сочетании с увеличением уровня трансаминаз в 2 раза и более. Признаками липоматоза поджелудочной железы при проведении УЗИ являлись: диффузное повышение эхогенности органа, однородная структура, размеры по верхней границе нормы или незначительно превышают ее, контуры ровные, нечеткие.

Для диагностики МС использовались критерии, разработанные для детей и подростков Международной диабетической ассоциацией (IDF) [255] (Таблица 5).

Таблица 5 - Международные критерии метаболического синдрома у детей и подростков

Возрастная группа	Окружность талии	Триглицериды	Холестерин ЛПВП	АД	Гликемия плазмы
6–10 лет	>90-го перцентиля				
10–16 лет	>90-го перцентиля или пограничная величина для взрослых, если ниже	>1,7 ммоль/л (>150 мг/дл)	< 1,03 ммоль/л (<40 мг/дл)	САД >130 мм 34Т. Ст. ДАД >85 мм 34Т. Ст.	Натощак >5,6 ммоль/л (100 мг/дл) или СД 2>типа
>16 лет	Окружность талии женщины ≥ 80 см мужчины ≥ 94 см Плюс два или более: Триглицериды ≥ 1.7 ммоль/л ЛПВП мужчины ≤ 1.0 ммоль/л женщины ≤ 1.3 ммоль/л Глюкоза натощак > 5.6 ммоль/л АД $> 130/85$ мм.рт.ст. Или специфическое лечение				

С целью оценки вида ожирения измеряли окружность талии в положении стоя, посредине расстояния между нижней реберной дугой и подвздошными гребнями. Измерение производили в конце спокойного выдоха.

Схема исследования

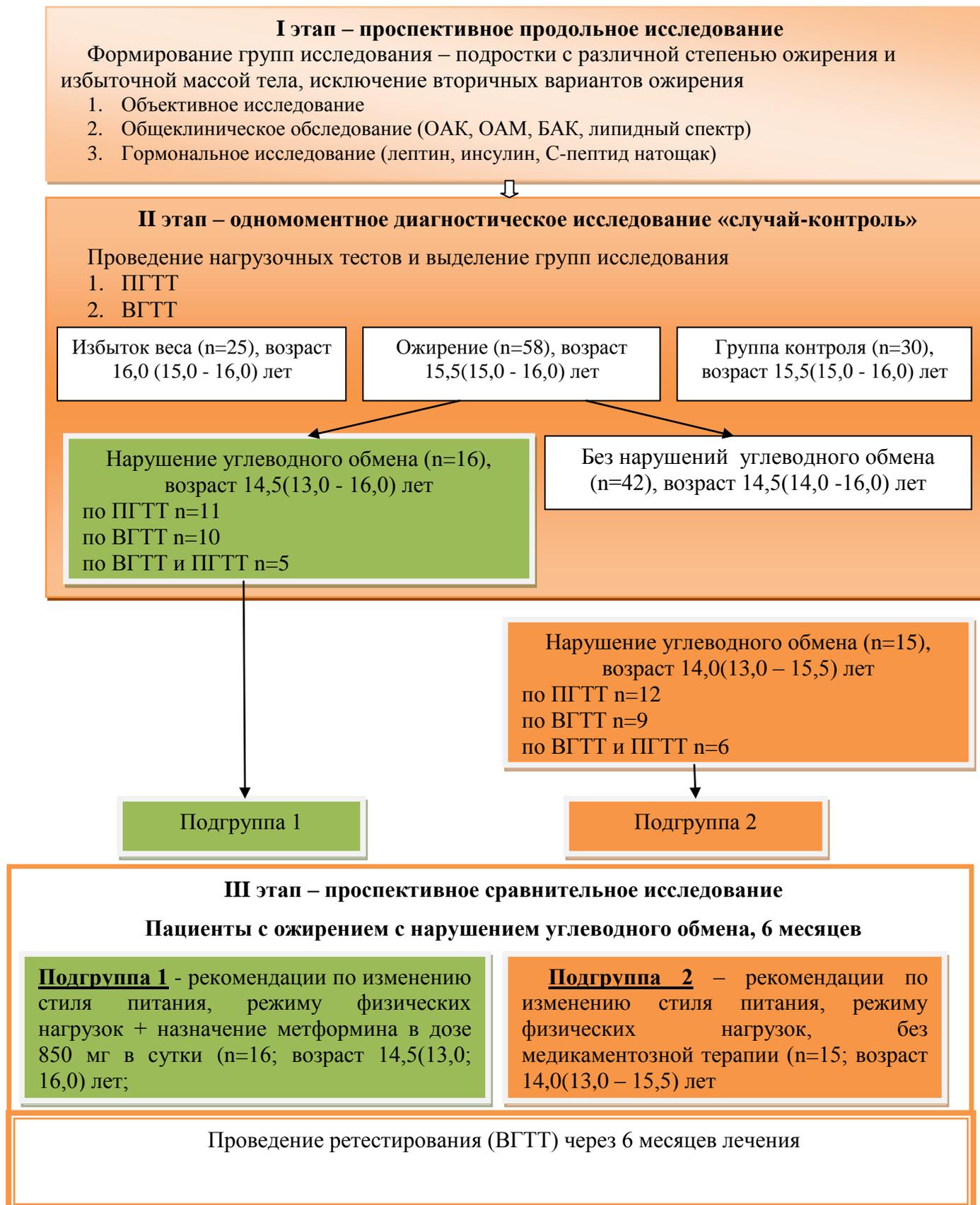


Рисунок 1 – Схема исследования

У детей до 16 лет для диагностики абдоминального ожирения использовались центильные таблицы [267]. У лиц старше 16 лет использовались критерии абдоминального ожирения для взрослых (у мужчин >94 см, у женщин >80 см) [255].

Расчет индекса массы тела проводился по формуле (2) [1]:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса (кг)}}{\text{рост (м)}^2} \quad (2)$$

Анализ индекса массы тела проводился индивидуально с учетом возраста и пола и был представлен в виде стандартных отклонений (SDS ИМТ) согласно федеральным клиническим рекомендациям с учетом рекомендаций ВОЗ [26]. Распределение по степени ожирения было проведено согласно классификации Петерковой В.А. и Васюковой О.В. (2013г.).

Степень ожирения у детей и подростков:

SDS ИМТ 2,0 – 2,5 – I степень;

SDS ИМТ 2,6 – 3,0 – II степень;

SDS ИМТ 3,1 – 3,9 – III степень;

SDS ИМТ $\geq 4,0$ – морбидное ожирение.

Показатели АД оценивали с учетом возраста, роста и пола согласно «Рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков» Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Ассоциации детских кардиологов России (2009). Показатели систолического и/или диастолического давления более 95-го перцентиля расценивали как артериальную гипертензию.

Уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определяли спектрофотометрическим ферментативным методом, холестерин липопротеинов

низкой плотности (ХС-ЛПНП) осаждали фосфовольфрамом и ионами магния. Наличие дислипидемии определяли по критериям Международной диабетической ассоциацией IDF 2007 [255]

Для оценки состояния углеводного обмена проводились стимуляционные нагрузочные пробы (Таблица 6).

1) Пероральный глюкозотолерантный тест проводили утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту предшествовало ночное голодание в течение 8–14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи содержал 30–50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен был не более чем за 5 мин выпить безводной глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы на кг массы тела, но не более 75 г. Повторный забор крови осуществлялся через 30 мин, 1 час и 2 часа.

Таблица 6 - Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999-2013)

Время определения	Концентрация глюкозы ммоль/л	
	цельная капиллярная кровь (ммоль/л)	венозная плазма (ммоль/л)
Норма		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	<5,6	<6,1
	<7,8	<7,8
Сахарный диабет		
Натощак или через 2 часа после ПГТТ или случайное определение	≥6,1	≥7,0
	≥11,1	≥11,1
	≥11,1	≥11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется) и через 2 часа после ПГТТ	<6,1	<7,0
	≥7,8 и <11,1	≥7,8 и <11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ (если	≥5,6 и <6,1	≥6,1 и <7,0
	<7,8	<7,8

определяется)		
---------------	--	--

Через 2 недели проводился внутривенный тест толерантности к глюкозе (ВГТТ) [4].

2) Методика проведения ВГТТ: два кубитальных венозных доступа, введение 25% раствора глюкозы из расчета 0,5 г/кг веса, струйно, но не более 35 г и забор венозной крови на 0, 3, 5 минуте в количестве 2 мл для определения глюкозы и инсулина, и на 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 минуте, в количестве 0,5 мл для определения глюкозы. Использовался метод анализа результатов ВГТТ, который позволяет определить скорость элиминации глюкозы из крови (к-индекс) и индекс продукции глюкозы печенью (Н-индекс) с помощью компьютерной программы, вычисляющей параметры Н и к, с авторского сайта по адресу www.diabet.ru/Dreval/ivgtt_eng.exe [29].

Выделена группа подростков (n=16) с диагностированными нарушениями углеводного обмена по данным обоих тестов для повторного проведения ВГТТ после терапии метформином (850 мг/сут) в течении 6 месяцев.

Исследовалась концентрация инсулина твердофазным двухстадийным иммуноферментным методом (Merckodia Iso-Insulin ELISA, референсные значения 5-25 ммоль/л). Забор крови для определения инсулина осуществлялся на 0-й, 3-ей и 5-ой минутах ВГТТ.

Использовались следующие методики расчета индексов чувствительности к инсулину:

$$1) \text{ Индекс Caro (F.Caro, 1991) } = G_0/I_0 \text{ (норма} > 0,3) \text{ [3];} \quad (3)$$

где G_0 – глюкоза натощак, I_0 – уровень инсулин натощак;

$$2) \text{ НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment} = I_0 \times G_0 / 22,5 \text{ (норма} < 3,4) \text{ [3];} \quad (4)$$

где G_0 – глюкоза натощак, I_0 – уровень инсулин натощак. В нашей работе мы использовали значение индекса $\text{НОМА}_R > 3,4$ как пороговое для диагностики инсулинорезистентности у подростков [3];

$$3) \text{ QUICKI } = 1 / [\log \text{ инсулина натощак (мЕ/мл) } + \log \text{ глюкозы натощак (мг/дл) }] \text{ (норма} > 0,3) \text{ [3].} \quad (5)$$

Исследование концентрации лептина в сыворотке крови детей проводилось с помощью набора реактивов для ИФА анализа фирмы «DRG» (Германия). Нормы содержания в сыворотке крови лептина по данным компании-производителя тест-системы: 1,1 - 27,6 нг/мл(мужчины); 0,5 - 13,8 нг/мл (женщины).

C–пептид определялся в образцах плазмы, взятых натощак, иммуноферментным набором DSL-10-7000. Референсные значения 0,78-1,89 нг/мл.

Для определения количества подростков с носительством аутоантител к клеткам островков Лангерганса использовался иммуноферментный тест для качественного определения циркулирующих аутоантител Isletest-ICA, «BIOMERICA» (Германия). Нормы содержания: соотношение менее 0,38 опт. ед. – отрицательный, более 0,38 опт. ед. - положительный.

Для определения аутоантител к глутаматдекарбоксилазе использовался иммуноферментный тест для качественного определения циркулирующих аутоантител Isletest-GAD, «BIOMERICA» (Германия). Нормы содержания: соотношение менее 1,00 – отрицательный, более 1,05 опт. ед. - положительный, 1,00-1,05 опт. ед. – неопределенный.

Для проведения иммуноферментных анализов было использовано следующее оборудование:

- автоматический терморегулируемый шейкер «ELMI» (Латвия);
- автоматический вошер «Мультискан»;
- автоматические дозаторы для жидкостей с регулируемым объемом «Биохит» (Финляндия) со сменными наконечниками;
- фотометр для ИФА «Мультискан EX» (Германия).

4.8 Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием программы «SPSS» версия 12,0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде медианы и 25-75% перцентилей. Дихотомические и порядковые качественные данные выражены в виде частот (n) и долей (%). Достоверность межгрупповых различий средних

величин оценивали при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни (U-критерий) - при несоблюдении закона нормального распределения признаков. Достоверность динамики наблюдаемых признаков до и после лечения оценивали с помощью знаков *Wilcoxon* для связанных выборок после проверки вида распределения признаков. Достоверность различий качественных признаков, частот оценивали с помощью критерия χ^2 , точного критерия Фишера. Различия величин оценивали как достоверные при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для выявления зависимостей и прогностических факторов использовали корреляционный (ранговая корреляция Спирмена), дискриминантный и ROC-анализы, калькулятор расчета отношения шансов.

Глава 3. Клиническая характеристика пациентов с конституционально-экзогенным ожирением и группы контроля

3.1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с конституционально-экзогенным ожирением

В исследование включено 83 подростка в возрасте от 12 до 18 лет с конституционально-экзогенным ожирением, направленных на госпитализацию педиатрами и детскими эндокринологами в эндокринологическое отделение муниципальной городской детской больницы №1 г. Томска в период с 2007 по 2011 годы. Все пациенты основной и контрольной групп были обследованы по единому плану.

По нозологическому признаку подростки были разделены на группы:

1-я группа (контрольная, n=30) – практически здоровые подростки, с нормальными показателями физического развития, возраст 14-17 лет, преобладали девочки (n=24).

2-я группа (основная, n=83) – подростки с избыточным весом и конституционально-экзогенным ожирением. Пациенты с показателями стандартных отклонений (z-score) SDS ИМТ от +1,0 до +2,0, что соответствует избыточной массе тела (согласно ВОЗ) выделены отдельно (n=25). У 58 человек основной группы, SDS ИМТ был +2,0 и выше, что соответствует ожирению, среди них 28 девочек и 30 мальчиков. По росту ($\chi^2=1,167$; $p=0,558$) и возрасту ($\chi^2=3,702$; $p=0,157$) группа пациентов с ожирением и избыточным весом статистически значимых отличий от группы контроля не имела.

В настоящее время существует несколько подходов к определению избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков.

При использовании международных стандартов предложенных Т.Т.Солем и др. с ИМТ выше 85 перцентиля, что соответствует избыточной массе тела, выделено 27 человек, с ИМТ больше 95 перцентиля, соответствует ожирению, 56

человек. При использовании этих стандартов нет распределения пациентов с ожирением по степени избытка массы тела.

Согласно классификации Князева Ю.А. (1982г.) выделяют 4 степени ожирения в зависимости от процентного превышения средней массы тела для данного роста ребенка определенного возраста. Согласно данной классификации пациенты распределились следующим образом: с избыточным весом был 21 пациент, с ожирением 62 (вторая степень ожирения – 16(25,8%) человека, третья степень – 35 (56,5%), четвертая степень – 11(17,7%)) (рисунок 1).

В нашей работе мы использовали предложенную в 2007 году ВОЗ классификацию избытка массы тела и ожирения у детей по данным стандартных отклонений ИМТ (z-score). В них учитывается рост, масса тела, пол и возраст ребенка. Для стратификации обследуемых по степени ожирения в нашей работе мы использовали классификацию Петерковой В.А. и Васюковой О.В. (2013г.). Согласно этой классификации 25(30%) человек имели избыточный вес и 58(70%) ожирение. В основной группе распределение пациентов по степени ожирения представлено следующим образом: 1-я степень – 11(19%) человек, 2 степень – 18(31%), 3 степень – 21(36,2%) человек, 4 степень – 8(13,8%) человек (Рисунок 2).

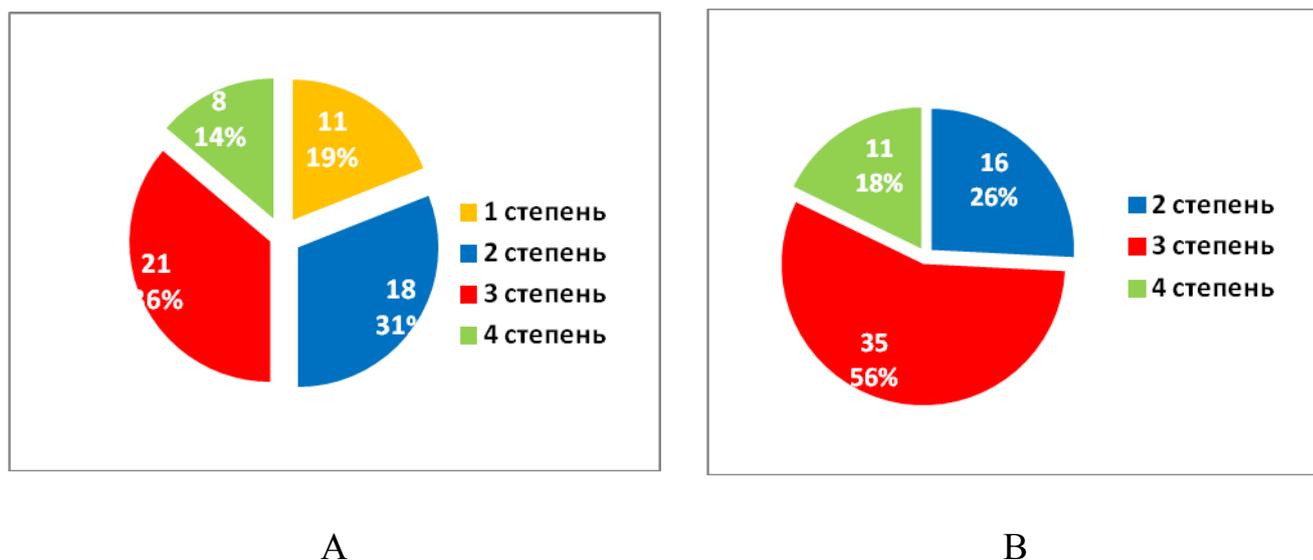


Рисунок 2 – распределение пациентов по степени ожирения (А) Петеркова В.А. и Васюкова О.В. (2013г.). и (В) по Князеву Ю.А. (1982г.).

Медиана возраста пациентов с ожирением составила 14(14-16) лет. Средний возраст девушек с ожирением составил 14(13,5-15,5) лет, юношей 15(14-17) лет. Все пациенты с избыточным весом были девочки, медиана возраста составила 16(13,0;16,0) лет. Абдоминальный тип ожирения выявлен у 93% подростков с ожирением, в группе с избыточным весом у 60% обследуемых.

Группы пациентов с избыточным весом и ожирением имели статистически значимые отличия по массе тела ($p=0,002$), ИМТ ($p=0,000$), ОТ и ОБ ($p=0,000$) (Таблица 7).

Таблица 7 - Клиническая характеристика обследуемых групп

Показатели	Контрольная группа n=30 (К)	Избыточная масса тела n=25 (2)	Ожирение n=58 (3)	p
Возраст (лет)	15,5 (15,0; 16,0)	16,0 (15,0; 16,0)	14,0 (14,0; 16,0)	$\chi^2=3,702$ $p=0,157$
Пол	24 девушки 6 юношей	15 девушек 10 юношей	28 девушек 30 юношей	$p_{23}=0,054$ $p_{K2}=0,564$ $p_{K3}=0,004$
Масса тела (кг)	58,5 (53,0; 62,0)	61,0 (59,5; 75,7)	100,0 (90,0; 111,0)	$p_{23}=0,002$ $p_{K2}=0,068$ $p_{K3}=0,000$
Рост (см)	166 (164,0; 172,00)	154 (154,0; 170,0)	168,0 (160,0; 174,0)	$\chi^2=1,167$ $p=0,558$
ИМТ	20,8 (19,6; 21,3)	25,7 (25,1; 25,7)	35,1 (31,3; 38,2)	$p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,000$
SDS ИМТ	0,2 (-0,3; 0,4)	1,4 (1,3; 1,7)	3,0 (2,7; 3,5)	$p_{23}=0,000$ $p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,000$
ОТ	68,0 (64,0; 71,0)	81,0 (78,0; 84,0)	106,0 (100,0; 115,0)	$p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,000$
ОБ	96,0 (92,0; 98,0)	95,0 (94,0; 110,0)	117,0 (112,0; 122,00)	$p_{K2}=0,354$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,004$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами, к-контрольная группа, 2-группа пациентов с избыточной массой тела, 3 – группа подростков с ожирением.

При анализе данных анамнеза отмечена тенденция более продолжительного периода грудного вскармливания у пациентов с избыточным весом, нежели чем у пациентов с ожирением. Отягощенный анамнез по ожирению

имели 15(60%) пациента, по СД 2 типа у 10(40%) пациентов, по гипертонической болезни – у 20 (80%) (Таблица 8).

Отягощенный анамнез по ожирению имели 44(80%) подростка, по СД 2 типа - 34(69,4%), по гипертонической болезни у 39 (70,9%). Чаше наследственность была отягощена по линии матери (по ожирению – 46,2%, по СД тип 2 – 53,1%). Статистически значимых различий по наследственному анамнезу у пациентов с ожирением и избыточной массой тела не было.

При сравнении возраста начала заболевания, продолжительности заболевания и возраста начала лечения заболевания статистически значимых отличий у пациентов с избыточной массой тела и пациентов с ожирением не получено (Таблица 8).

Таблица 8 - Особенности семейного анамнеза, анамнеза заболевания у обследуемых групп пациентов

Показатель	Контрольная группа n=30 (К)	Избыточная масса тела n=25 (2)	Ожирение n=58 (3)	p
Анамнез отягощен по ожирению	11 (36,7%)	15 (60%)	44 (80%)	$p_{K2}= 0,369$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,295$
Анамнез отягощен по СД типа 2	5 (16,7%)	10 (40%)	36(65,5%)	$p_{K2}= 0,256$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,346$
Анамнез отягощен по ГБ	18 (60%)	20 (80%)	39 (70,9%)	$\chi^2=1,344$ $p=0,550$
Масса тела при рождении (г)	3400 (3200; 3600)	2900 (2600; 3200)	3480 (3200; 3700)	$p_{K2}= 0,011$ $p_{K3}=0,692$ $p_{23}=0,016$
Продолжительность грудного вскармливания (мес)	12 (4; 18)	12 (3; 17)	3,0 (1; 8)	$p_{K2}= 0,962$ $p_{K3}= 0,005$ $p_{23}=0,137$
Начало набора массы тела (лет)	-	5,0 (5,0; 6,0)	7 (4; 9,0)	$p_{23}=0,322$
Стаж заболевания (лет)	-	10,0 (9,0; 11,0)	8,0 (6,0; 10,0)	$p_{23}=0,191$
Начало лечения (возраст)	-	11 (10; 14)	9 (6; 11,5)	$p_{23}=0,299$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами, к-контрольная группа, 2-группа пациентов с избыточной массой тела, 3 – группа подростков с ожирением.

Анализ амбулаторных карт подростков с ожирением и избыточной массой тела показал следующие особенности: осложненное течение беременности зафиксировано в 51,7% случаев (угроза прерывания, гестоз, токсикоз). Патологические роды регистрировались у 48,3% подростков с ожирением (применение акушерских щипцов, асфиксия, обвитие пуповиной, перелом ключица, слабость родовой деятельности) и у 8,9% контрольной группы. Родились с различной степенью недоношенности 4(6,9%) подростка с ожирением.

В неонатальном периоде наблюдались у невролога по поводу перинатальной энцефалопатии гипоксического генеза 15 подростков с ожирением (25,9%), в группе с избыточным весом 5 подростков (20%). В группе контроля только 2(0,6%) человека состояли у невролога на учете по поводу данной патологии.

У подростков с ожирением в раннем возрасте в 2 раза чаще регистрировались респираторные заболевания, чем в группе контроля.

На диспансерном учете у врачей различных специальностей состояли 23(39,7%) подростка с ожирением (кардиолог, невролог, гастроэнтеролог, лор). Все обследуемые с диагностированной артериальной гипертензией 18(31%) состояли на учете у невролога с диагнозом «синдром вегето-сосудистой дистонии» и кардиолога. Из патологии желудочно-кишечного тракта наиболее чаще диагностировались: дуоденогастральный рефлюкс 9(15,5%), дисфункция желчного пузыря у 8(13,8%) подростков с ожирением, у 5(8,7%) хронический гастродуоденит. Из хронических заболеваний Лор-органов выявлен хронический тонзиллит у 6(10,4%). Реже встречались аллергические заболевания: пищевая аллергия 6(10,1%), поллиноз – 2 (3,1%). У 3(5,2%) девушек с ожирением диагностировано нарушение менструального цикла в виде олигоопсоменореи.

При клиническом осмотре обращало на себя внимание наличие acantosis nigricans у 37,3% подростков с ожирением, стрии выявлены у 66,3% обследуемых, ложная гинекомастия у 55,8% юношей. По результатам контроля АД выявлена артериальная гипертензия у 31% подростков с ожирением. В группе подростков с

избыточным весом наличия стрий, ложной гинекомастии и артериальной гипертонии выявлено не было.

Пациенты с ожирением и контрольной групп не отличались по средним показателям возраста, что позволило сопоставлять дальнейшие показатели корректно (без поправки на возраст). Получены статистически значимые отличия по всем изучаемым антропометрическим характеристикам между группой контроля и подростками с ожирением, составляющих основную группу. При сравнении роста, массы тела, ОБ и ОТ у пациентов с различной степенью ожирения все показатели имели статистически значимые отличия (Таблица 9).

Таблица 9 - Клиническая характеристика обследуемых групп по степени ожирения (Петеркова В.А., Васюкова О.В. 2013)

Показатель и	Контроль (к)	Степень ожирения Петеркова В.А., Васюкова О.В. (2013г.)				р
		1 степень (1) n=11	2 степень (2) n=18	3 степень (3) n=21	4 степень (4) n=8	
Возраст (лет)	15,5 (15; 16,0)	14,0 (13,5; 14,5)	15,0 (14; 16,0)	14 (13,0; 16,0)	16 (13,0; 17,0)	$\chi^2=6,122$ p=0,19
Пол	24 девушки 6 юношей	6 девушек 5 юношей	9 девушек 9 юношей	10 девушек 11 юношей	3 девушки 5 юношей	
Масса тела (кг)	58,5 (53,0; 62,0)	71,4 (64,65; 78,75)	95,5 (90,0; 98,0)	104,5 (101,0; 111,0)	134 (125,75; 142,5)	$\chi^2=72,157$ p=0,000
Рост (см)	166 (164,0; 172,00)	153 (149,25; 168)	168 (162; 175,00)	170 (164,0; 173,0)	173,5 (166,5; 176,5)	$\chi^2=9,797$ p=0,044 p₁₃=0,039 p₁₄=0,026 p_{к1}=0,039 p_{к4}=0,017
ИМТ (кг/м ²)	20,8 (19,6; 21,3)	28,4 (27,9; 29,7)	34,3 (31,6; 35,5)	37,5 (35,1; 38,4)	43,95 (42,5; 47,95)	$\chi^2=78,913$ p=0,000
SDS ИМТ	0,2 (-0,3; 0,4)	2,2 (2,1; 2,3)	2,9 (2,8; 2,96)	3,5 (3,2; 3,6)	4,5 (4,1; 4,9)	$\chi^2=81,5$ p=0,000
ОТ (см)	68,0 (64,0; 71,0)	87 (81; 98,5)	103,0 (102,0; 108,0)	110,0 (104,0; 117,0)	124,0 (118,5; 129,0)	$\chi^2=70,574$ p=0,000
ОБ (см)	96,0 (92,0; 98,0)	104 (97,5; 107)	115,0 (112; 117,0)	120 (117,0; 122,5)	130,0 (124,5; 136)	$\chi^2=69,769$ p=0,000

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами, к-контрольная группа, 2-группа пациентов с избыточной массой тела, 3 – группа подростков с ожирением.

Распределение групп с ожирением по полу и стадии пубертата было следующим образом (Таблица 10). В препубертатной стадии развития находились 3 юноши, остальные пациенты вступили в пубертат и находились в 3-ей, 4-ей и 5-ой стадии пубертата. Подростки из группы с избыточной массой тела 20 человек (80%) вступили в пубертат и находились на 4-ой и 5-ой стадии пубертата по классификации Таннера, 5(20%) подростков находились в 1 и 2 стадии пубертата.

Таблица 10 - Средний возраст пациентов с коррекцией на достигнутую стадию пубертатного развития (шкала Tanner, 1970 год)

Стадия пубертата	Девушки (возраст, лет) n=28	Юноши (возраст, лет) n=30
Tanner 1	0 0	14,0 (13,0-14,5) n=3 (10%)
Tanner 2	0 0	13,0 (13,0-13,5) n=7 (23,3%)
Tanner 3	14,0 (13,0-14,0) n=9 (32,2%)	14,0 (14,0-15,0) n=5 (16,7%)
Tanner 4	14,0 (14,0-15,0) n=13 (46,4%)	16,0 (15,0-16,0) n=9 (30%)
Tanner 5	17,0 (15,0-17,0) n=6 (21,4%)	17,0 (17,0-18,0) n=6 (20%)

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3)

При анализе наследственного анамнеза у пациентов с различной степенью ожирения, отмечалась увеличение частоты пациентов с отягощенным анамнезом по ожирению с увеличением степени ожирения. Отягощенность анамнеза по ожирению у 7 (77,8%) пациентов с 1-ой степенью ожирения, в 57,1% анамнез отягощен по линии отца. У подростков со 2-ой степенью ожирения анамнез отягощен по ожирению у 14 (77,8%) пациентов (по линии матери 54,5%, отца 9,1%, по обеим линиям 36,4%). С 3-ей степенью ожирения 16 (80%) пациентов имели отягощенный анамнез (по линии матери - 57,1%). Аналогичная ситуация у пациентов с 4-ой степенью ожирения у 87,5% отягощен по ожирению (по линии отца - 28,6%, матери - 28,6% и 42,9% по обеим линиям). В целом, чаще наследственный анамнез по ожирению был отягощен по линии матери.

Наследственный анамнез по СД тип 2 был так же чаще отягощен по материнской линии (2-ая степень – 5 (55,6%), 3-я степень – 10 (71,4%), 4-ая степень – 1 (33,3%)).

Отягощенность анамнеза по ГБ при 1-ой степени ожирения у 6 (66,7%) пациентов, при 2-ой степени у 11 (61,1%) пациентов, при 3-ей степени у 17 пациентов (85%), при 4-ой степени ожирения у 5 (62,5%). Аналогично ожирению и СД2, регистрировалась тенденция к увеличению количества пациентов с отягощенным анамнезом по ГБ в подгруппах с увеличением степени ожирения (Таблица 11).

Таблица 11 - Особенности семейного анамнеза и анамнеза заболевания у пациентов с ожирением различной степенью

Показатели	Контроль (к)	Степень ожирения Петеркова В.А., Васюкова О.В. (2013г.)				P
		1 степень (1) n=11	2 степень (2) n=18	3 степень (3) n=21	4 степень (4) n=8	
Отягощен анамнез по ожирению	11 (36,7%)	7 (77,8%)	14 (77,8%)	16 (80%)	7 (87,5)	$p_{K1}=0,055$ $p_{K2}=0,015$ $p_{K3}=0,004$ $p_{K4}=0,016$
Отягощен анамнез по СД типа 2	5 (16,7%)	6 (66,7%)	11 (61,1%)	15 (75%)	4 (50%)	$p_{K1}=0,008$ $p_{K2}=0,008$ $p_{K3}=0,000$ $p_{K4}=0,071$
Отягощен анамнез по ГБ	18 (60%)	6 (66,7%)	11 (61,1%)	17 (85%)	5 (62,5%)	$\chi^2=4,561$ $p=0,476$
Масса тела при рождении (г)	3400 (3200; 3675)	3150 (2690; 3480)	3400 (3200; 3550)	3450 (3175; 3806)	3680 (3475; 4000)	$\chi^2=4,097$ $p=0,393$
Продолжительность грудного вскармливания (мес)	12 (4; 18)	4 (3; 8)	4 (2; 12)	3 (0,5; 6,5)	6 (4,5; 17,5)	$\chi^2=11,808$ $p=0,019$ $p_{K1}=0,021$ $p_{K2}=0,022$ $p_{K3}=0,01$
Начало набора массы тела (лет)	-	9 (6; 10)	7 (4; 11)	5 (4; 8,5)	6 (4,5; 7)	$\chi^2=4,25$ $p=0,236$
Стаж заболевания (лет)	-	6 (4; 8)	7 (6,0; 10)	9 (6,5; 9,5)	10 (9,5; 10,5)	$\chi^2=5,86$ $p=0,119$
Начало лечения (возраст)	-	9 (8; 11)	9 (8; 12)	10 (6; 12,5)	7 (6; 8)	$\chi^2=4,184$ $p=0,242$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

При анализе биохимических показателей крови отмечалось увеличение показателей общего белка ($p_{13}=0,000$), креатинина ($p_{13}=0,013$), мочевой кислоты ($p_{13}=0,000$) и АЛТ ($p_{13}=0,000$) у пациентов с ожирением, по сравнению с группой контроля. У обследуемых, с избыточным весом увеличены показатели общего белка ($p_{12}=0,012$), мочевой кислоты ($p_{12}=0,001$) и АЛТ ($p_{12}=0,028$) по сравнению с группой контроля. Выявлена положительная корреляция уровня мочевой кислоты и SDS ИМТ ($R=0,754, p=0,000$), ОБ ($R=0,653, p=0,000$) и ОТ ($R=0,716, p=0,000$) Статистически значимых различий значений биохимических показателей между группами с избыточным весом и ожирением не было (Таблица 12).

Таблица 12 - Сравнительная характеристика биохимических показателей у пациентов избыточной массой тела, ожирением и группы контроля

Показатели	Контрольная группа n=30 (К)	Избыточная масса тела n=25 (2)	Ожирение n=58 (3)	P
Общий белок, г/л	70,25 (67,0; 73,9)	72,4 (72,3; 76,2)	76,1 (74,0; 78,8)	$p_{K2}=0,012$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,611$
Креатинин, мкмоль/л	59,95 (59,6; 65,1)	60,2 (59,3; 60,9)	63,8 (59,5; 72,5)	$p_{K2}=0,753$ $p_{K3}=0,013$ $p_{23}=0,221$
ЩФ, Ед/л	253,0 (191; 270)	220,5 (103,0; 338,0)	194 (122; 267)	$\chi^2= 4,843$ $p=0,089$
Мочевина, ммоль/л	4,0 (3,3; 4,8)	3,8 (3,8; 5,9)	4,1 (3,7; 4,8)	$\chi^2= 1,22$ $p=0,543$
Мочевая кислота, ммоль/л	0,14 (0,12; 0,18)	0,31 (0,21; 0,4)	0,30 (0,25; 0,35)	$p_{K2}=0,001$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,14$
Общий билирубин, ммоль/л	12,65 (12,2; 13,7)	11,0 (10,0; 12,0)	14,0 (12,0; 15,5)	$\chi^2= 5,005$ $p=0,082$
АСТ, Ед/л	24,0 (19,0; 25,0)	30,2 (26,7; 33,7)	25,1 (22,0; 30,0)	$\chi^2= 5,582$ $p=0,061$
АЛТ, Ед/л	16,0 (14,0; 19,0)	25,9 (23,6; 28,2)	25,7 (20,0; 31,7)	$p_{K2}=0,028$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,505$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами, к-контрольная группа, 2-группа пациентов с избыточной массой тела, 3 – группа подростков с ожирением.

Проведен анализ лабораторных показателей в зависимости от степени ожирения. Установлено, что уровень глюкозы, щелочной фосфатазы, мочевины, общего билирубина и АСТ в сравнении с группой контроля не имели статистически значимых отличий (Таблица 13). Уровень креатинина уменьшался с увеличением степени ожирения. Статистически подтверждены различия показателей креатинина у пациентов с 1-ой и 2-ой степенью ожирения по сравнению с группой контроля ($p_{15}=0,020$, $p_{25}=0,002$). Выявлена положительная корреляция уровня мочевой кислоты и степени ожирения ($R=0,3$, $p=0,05$). Показатели АЛТ имели тенденцию к увеличению с увеличением степени ожирения и статистически подтверждены различия между уровнем АЛТ у группы контроля и пациентов с ожирением.

Таблица 13 - Сравнительная характеристика биохимических показателей у пациентов с различной степенью ожирения и группой контроля

Показатели	Контроль (К)	Степень ожирения Петеркова В.А., Васюкова О.В. (2013г.)				P
		1 степень (1) n=11	2 степень (2) n=18	3 степень (3) n=21	4 степень (4) n=8	
Общий белок, г/л	70,25 (67,0; 73,9)	76,6 (74,0; 78,8)	75,9 (74,3; 77,5)	76,1 (73,6; 78,8)	75,6 (73,9; 78,0)	$\chi^2=30,384$ $p=0,000$ $p_{K1}=0,000$ $p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,000$ $p_{K4}=0,001$
Креатинин, мкмоль/л	59,95 (59,6; 65,1)	70,95 (65,0; 80,0)	69,9 (63,6; 72,5)	61,4 (59,8; 70,3)	58,5 (49,7; 60,0)	$\chi^2=13,158$ $p=0,011$ $p_{K1}=0,020$ $p_{K2}=0,002$
ЩФ, Ед/л	253,0 (191;270)	171,5 (130;320)	162 (136,0; 271,5)	225,0 (128,5; 256,5)	186,0 (92,0; 222,0)	$\chi^2= 6,263$ $p=0,18$
Мочевина, ммоль/л	4,0 (3,3; 4,8)	4,05 (3,8; 5,0)	4,1 (3,7; 4,7)	4,6 (3,95; 5,35)	3,6 (3,6; 3,7)	$\chi^2= 4,46$ $p=0,347$
Мочевая кислота, ммоль/л	0,14 (0,12; 0,18)	0,26 (0,22;0,3)	0,30 (0,25;0,34)	0,30 (0,26;0,35)	0,38 (0,31;0,4)	$\chi^2=54,645$ $p=0,000$ $p_{14}=0,035$ $p_{K1}=0,000$ $p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,000$ $p_{K4}=0,000$
Общий билирубин,	12,65 (12,2;13,7)	12,8 (12,0;14,0)	14,0 (11,0;15,5)	14,0 (13,75;15,00)	14,0 (13,0;15,5)	$\chi^2= 6,377$ $p=0,173$

ммоль/л						
АСТ, Ед/л	24,0 (19,0;25,0)	22,3 (18,1;30,0)	25,1 (22,2;30,6)	25,0 (22,4;30,2)	27,4 (23,2;28,8)	$\chi^2=6,171$ $p=0,187$
АЛТ, Ед/л	16,0 (14,0;19,0)	16,15 (14,0;20,0)	26,9 (18,5;31,0)	26,6 (23,6;37,3)	26,4 (24,1;27,9)	$\chi^2=37,423$ $p=0,000$ $p_{13}=0,031$ $p_{K1}=0,048$ $p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,000$ $p_{K4}=0,000$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1; Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами, k-контрольная группа, 2-группа пациентов с избыточной массой тела, 3 – группа подростков с ожирением.

При обследовании липидного спектра было выявлено статистически значимое повышение уровня ТГ ($p=0,004$), ХС ЛПНП ($p_{13}=0,007$), индекса атерогенности ($p=0,001$) и снижение ХС ЛПВП ($p=0,001$) у группы с ожирением по сравнению с группой контроля. Различий в уровне общего холестерина выявлено не было. При сравнении показателей у пациентов с ожирением и избыточной массой тела отмечается тенденция к увеличению значений ТГ без достижения статистической значимости, увеличение индекса атерогенности у пациентов с ожирением по сравнению с группой с избыточным весом ($p_{23}=0,012$) и снижение уровня ХС ЛПВП ($p_{23}=0,004$) (Таблица 14).

Таблица 14 - Липидный спектр у подростков с ожирением, избыточным весом и группы контроля (Me(Q1-Q3))

показатели	Контрольная группа (К) n=30	Избыточная масса тела (2) n=25	Ожирение (3) n=58	P
Холестерин (ХС)	4,1 (3,4;4,4)	3,8 (3,4;4,2)	4,0 (3,7;4,6)	$\chi^2=1,435$ $p=0,488$
Триглицериды (ТГЦ)	0,7 (0,6;0,9)	0,8 (0,6;1,0)	1,1 (0,9;1,5)	$p_{K2}=0,685$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,099$
ХС ЛПВП	2,1 (1,6;2,1)	1,9 (1,8;2,2)	1,5 (1,3;1,6)	$p_{K2}=0,746$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,004$
ХС ЛПНП	1,7 (1,6;2,0)	1,4 (0,8;2,0)	2,1 (1,7;2,5)	$p_{K2}=0,486$ $p_{K3}=0,007$ $p_{23}=0,119$
Индекс атерогенности	1,2 (1,0;1,3)	1,0 (0,6;1,3)	1,9 (1,4;2,4)	$p_{K2}=0,389$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,012$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1; Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами, к-контрольная группа, 2-группа пациентов с избыточной массой тела, 3 – группа подростков с ожирением.

При сравнении показателей липидного спектра по степени ожирения, отмечается увеличение уровня ТГ, ХС ЛПНП и индекса атерогенности с увеличением степени ожирения и снижение ХС ЛПВП. Наиболее выражены изменения показателей липидограммы у пациентов со 2-ой и 3-ей степенью ожирения (Таблица 15). При этом не выявлено статистически подтвержденных различий по уровню общего холестерина у пациентов с различной степенью ожирения.

Таблица 15 - Липидный спектр у подростков по степени ожирения и группы контроля (Me(Q1; Q3))

Показатели	Контроль (К)	Степень ожирения Петеркова В.А., Васюкова О.В. (2013г.)				P
		1 степень (1) n=11	2 степень (2) n=18	3 степень (3) n=21	4 степень (4) n=8	
Холестерин (ХС)	4,1 (3,4;4,4)	4,1 (3,6;4,5)	4,0 (3,7;4,5)	4,3 (3,8;4,9)	3,9 (3,7;4,0)	$\chi^2=3,012$ p=0,556
Триглицериды (ТГ)	0,7 (0,6;0,9)	1,0 (0,7;2,0)	1,1 (0,9;1,3)	1,3 (0,9;1,6)	1,0 (0,9;1,4)	$\chi^2=17,418$ p=0,002 p _{K2} =0,004 p _{K3} =0,000 p _{K4} =0,005
ХС ЛПВП	2,1 (1,6;2,1)	1,0 (0,7;2,0)	1,1 (0,9;1,3)	1,3 (0,9;1,6)	1,0 (0,9;1,4)	$\chi^2=17,418$ p=0,002 p _{K2} =0,004 p _{K3} =0,000 p _{K4} =0,005
ХС ЛПНП	1,7 (1,6;2,0)	1,9 (1,7;2,5)	2,1 (1,8;2,5)	2,2 (1,8;3,0)	1,9 (1,4;2,1)	$\chi^2=10,434$ p=0,034 p _{K2} =0,016 p _{K3} =0,009
Индекс атерогенности	1,2 (1,0;1,3)	1,9 (1,5;2,2)	1,9 (1,4;2,4)	1,9 (1,5;2,9)	1,61 (1,3;2,0)	$\chi^2=30,192$ p=0,000 p _{K1} =0,002 p _{K2} =0,000 p _{K3} =0,000 p _{K4} =0,019

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами, к-контрольная группа, 2-группа пациентов с избыточной массой тела, 3 – группа подростков с ожирением.

3.2 Метаболический синдром и его компоненты у пациентов с ожирением

Существуют различные рекомендации по критериям МС у подростков. В нашей работе мы использовали рекомендации консенсуса IDF 2007г., согласно которым диагноз МС выставляется при обязательном наличии у пациента абдоминального ожирения и двух из четырех обязательных компонентов (Таблица 16).

Таблица 16 - Диагностические критерии МС у подростков с ожирением и избыточным весом по IDF (2007г)

	Окружность талии ≥ 90 перцентиля	Гипер-триглицеридемия	Снижение ХС-ЛПВП	Артериальная гипертензия	НГН /НТУ
Избыточный вес n=25	15(60%)	-	-	8(33%)	-
Ожирение n=58	53(93%)	10 (17,2%)	3 (5,6%)	17 (31,5%)	11 (25%)

Из группы с конституционально-экзогенным ожирением выделено 10 (17,2%) человек с МС, с различным сочетанием его компонентов согласно рекомендациям IDF (2007г.) (Таблица 17).

Таблица 17 - Сочетание критериев МС у подростков с ожирением.

Критерии	Ожирение n=58
Абдоминальное ожирение+ТГЦ+АГ	5 (8,6 %)
Абдоминальное ожирение+ТГЦ +АГ+ЛПВП	1 (1,7%)
Абдоминальное ожирение+ТГЦ+НТУ/НГН	1 (1,7%)
Абдоминальное ожирение+ АГ+НТУ/НГН	3 (5,2%)

У пациентов с МС наследственный анамнез был чаще отягощен по ожирению, сахарному диабету 2 типа по сравнению с группой контроля. У

подростков с ожирением продолжительность грудного вскармливания была наименьшей, по отношению к группе контроля и подросткам с ожирением и МС (Таблица 18).

Таблица 18 – Особенности наследственного анамнеза у подростков с метаболическим синдромом.

Показатели	Контроль n=30 (К)	Подростки с ожирением (2) n= 48	Подростки с ожирением и МС (3) n=10	p
Отягощен анамнез по ожирению	11 (36,7%)	34 (75,6%)	10 (100%)	$p_{K2}=0,002$ $p_{23}=0,104$ $p_{K3}=0,002$
Отягощен анамнез по СД типа 2	5 (16,7%)	29 (64,4%)	7 (70,0%)	$p_{23}=1,0$ $p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,003$
Отягощен анамнез по ГБ	18 (60%)	6 (66,7%)	11 (61,1%)	$\chi^2=1,39$ $p=0,512$
Масса тела при рождении (г)	3400 (3200; 3675)	3465 (3150; 3680)	3600 (3200; 3800)	$\chi^2=0,224$ $p=0,894$
Продолжительность грудного вскармливания (мес)	12 (4; 18)	4 (2; 8)	7,5 (0; 14)	$p_{K3}=0,105$ $p_{K2}=0,006$ $p_{23}=0,967$
Начало набора веса (лет)	-	6,5 (4; 8)	8,5 (3; 10)	$p=0,642$
Стаж заболевания (лет)	-	8,5 (5; 10)	8 (6,0; 12)	$p=0,453$
Начало лечения (возраст)	-	9 (6; 12)	9 (8; 11)	$p=0,487$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1; Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами

Подростки с конституционально-экзогенным ожирением и МС были старше, чем группа с ожирением, но без МС ($p=0,013$). По антропометрическим данным подростки с ожирением и МС не имели статистически достоверных различий от группы с ожирением без МС. По стадии пубертата группы достоверно не отличались (Таблица 19).

Таблица 19 - Клиническая характеристика подростков с конституционально-экзогенным ожирением, подростков с ожирением и МС и группы контроля

Показатели	Контроль (К) n=30	Подростки с ожирением (2) n= 48	Подростки с ожирением и МС (3) n=10	p
Возраст (лет)	15,5 (15,0; 16,0)	14,0 (14,0; 15,5)	17,0 (15,0; 17,0)	$p_{23}=0,013$ $p_{K2}=0,006$ $p_{K3}=0,068$
Пол	24 девушки 6 юношей	24 девушки 24 юноши	4 девушки 6 юношей	$p_{23}=0,732$ $p_{K2}=0,009$ $p_{K3}=0,041$
Масса тела (кг)	58,5 (53,0; 62,0)	97,5 (87,4; 110,0)	102,5 (92,0; 113,0)	$p_{23}=0,614$ $p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,000$
Рост (см)	166 (164,0; 172,00)	168,5 (160,5; 173,8)	167,0 (160,0; 176,0)	$\chi^2=0,124$ $p=0,94$
ИМТ	20,8 (19,6; 21,3)	34,9 (31,5; 38,1)	36,5 (29,7; 39,5)	$P_{23}=0,607$ $p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,000$
SDS ИМТ	0,2 (-0,3; 0,4)	3,1 (2,7; 3,6)	3,3 (2,3; 3,5)	$p_{23}=0,992$ $p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,000$
ОТ	68,0 (64,0; 71,0)	106,0 (100,0; 115,5)	108,0 (96,0; 113,0)	$P_{23}=0,667$ $p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,000$
ОБ	96,0 (92,0; 98,0)	117,0 (112,0; 122,3)	114,5 (113,0; 119,00)	$P_{23}=0,482$ $p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,000$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами

Глава 4 Диагностика нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением и их коррекция

4.1 Результаты обследования глюкозной толерантности у подростков с конституционально-экзогенным ожирением по данным перорального глюкозотолерантного теста

Всем включенным в исследование подросткам проводился пероральный глюкозотолерантный тест по общепринятому протоколу (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 2015 г.), согласно которому количество глюкозы для детей составляет 1,75 г глюкозы на кг массы тела (но не более 75 г). Забор капиллярной крови проводился на 0-ой, 30-ой, 60-ой и 120-ой минутах. По критериям диагностики СД и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999-2013) выявлено 11 человек с нарушением углеводного обмена в основной группе. Нарушение гликемии натощак диагностировано у 7(63%) пациентов, нарушение толерантности к углеводам – 4(37%) пациентов с ожирением.

При анализе показателей гликемии в ходе ПГТТ у пациентов с различной степенью ожирения статистически значимых отличий между группами не определялось (Таблица 20).

Таблица 20 – значения гликемии в ходе перорального глюкозотолерантного теста у пациентов с конституционально-экзогенным ожирением

Показатели гликемии, ммоль/л	1 степень n=11 (1)	2 степень n=18 (2)	3 степень n=21 (3)	4 степень n=8 (4)	P
0 мин	5,6 (5,2;5,7)	5,1 (4,9;5,5)	5,0 (4,3;5,2)	5,2 (4,7;5,8)	$\chi^2= 4,2$ p=0,244
30 мин	8,1 (7,5;8,4)	8,5 (7,9;10,3)	7,6 (7,2;8,1)	8,1 (7,9;9,1)	$\chi^2=5,5$ p=0,136
60 мин	7,9 (6,4; 9,3)	7,6 (6,5; 8,2)	7,0 (5,7; 7,8)	7,5 (6,9; 8,1)	$\chi^2= 2,6$ p=0,456
120 мин	6,2 (5,4; 6,9)	6,6 (5,2; 7,2)	5,7 (5,2; 6,5)	5,8 (5,2; 7,1)	$\chi^2= 1,2$ p=0,753

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

Показатели ИМТ, ОТ, ОБ у пациентов с нарушением углеводного обмена, выявленных по ПГТТ и без таковых нарушений статистически значимых различий не имели (Таблица 21).

Таблица 21 – Клиническая характеристика пациентов с ожирением с нарушением углеводного обмена (по ПГТТ) и без выявленных нарушений

Показатели	Контроль (К)	Без нарушения углеводного обмена (2)	С нарушением углеводного обмена (3)	P
ИМТ	20,8 (19,6;21,3)	35,5 (32,6;39,1)	34,4 (29,1;39,6)	$p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,632$
SDS ИМТ	0,2 (-0,3; 0,4)	3,1 (2,8; 3,6)	2,8 (2,6; 4,2)	$p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,839$
ОТ	68,0 (64,0; 71,0)	108,0 (101-117)	96 (92,5;115)	$p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,372$
ОБ	96,0 (92,0; 98)	117,5 (112,5;122,8)	114 (106;120)	$p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,38$
Стаж заболевания	-	8,5 (5,0;10,0)	7,0 (6,0;9,0)	$p=0,711$

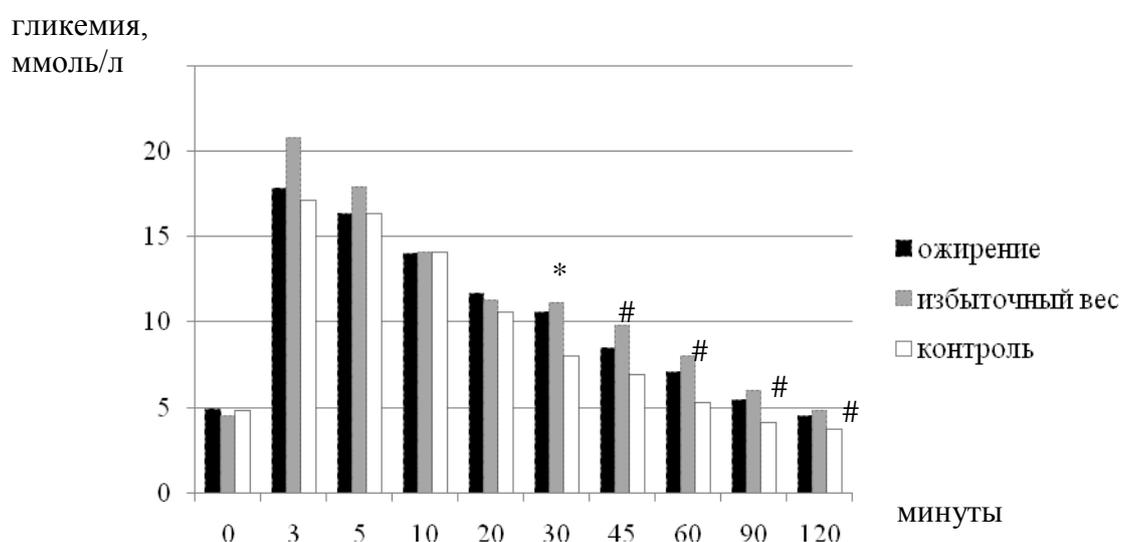
Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

4.2 Внутривенный глюкозотолерантный тест у пациентов с различной степенью ожирения

Всем пациентом выполнялся ВГТТ. Методика проведения: два кубитальных доступа, введение 25% раствора глюкозы из расчета 0,5 г/кг массы тела, струйно, но не более 35 г. Забор венозной крови выполнялся на 0, 3, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 минуте для определения глюкозы. С помощью специально разработанной компьютерной программы с авторского сайта по адресу www.diabet.ru/Dreval/ivgtt_eng.exe проводился математический анализ результатов,

с вычислением H-индекса (показатель продукции глюкозы печенью), k-индекса (показатель скорости элиминации глюкозы из крови), двухмерный параметр кинетики глюкозы P (H, k), интервал pN (показатель степени тяжести метаболических нарушений).

При анализе результатов ВГТТ у пациентов с избыточной массой тела уровень гликемии выше в ходе теста, чем у пациентов с ожирением и группы контроля. У группы с ожирением значения гликемии выше, чем у пациентов группы контроля, но ниже, чем у пациентов с избытком массы тела (Рисунок 3).



*- $p < 0,05$ уровень статистической значимости различий группы с КЭО и группы контроля

#- $p < 0,001$ уровень статистической значимости различий группы с КЭО и группы контроля

Рисунок 3 - Динамика глюкозы при внутривенном глюкозотолерантном тесте.

Статистически значимые отличия гликемии в ходе теста регистрировались у пациентов с ожирением и группы контроля на 30-ой, 60-ой, 90-ой и 120-ой минутах (Таблица 22).

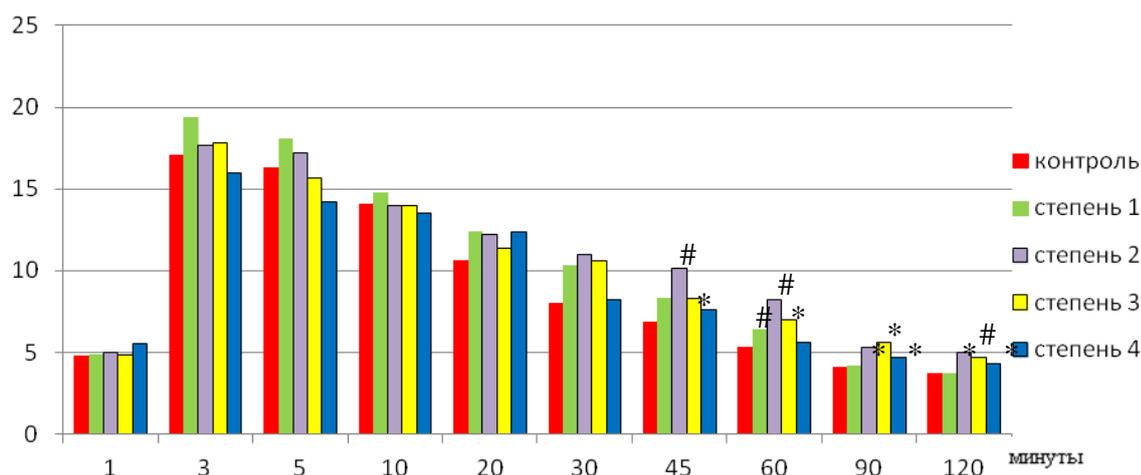
Таблица 22 - Показатели гликемии (ммоль/л) в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста у подростков с избыточным весом и конституционально-экзогенным ожирением по SDS ИМТ

Время забора крови	Контрольная группа n=30 (К)	Избыточная масса тела n=25 (2)	Ожирение n=58 (3)	p
0 мин	4,8 (3,7;5,5)	4,5 (4,5;6,5)	4,9 (4,6;5,5)	$\chi^2 = 3,512$ $p = 0,173$

3 мин	17,1 (14,7;17,7)	20,8 (19,1;21,5)	17,8 (16,2;20,1)	$\chi^2=4,112$ $p=0,128$
5 мин	16,3 (14,3;18,0)	17,9 (17,6;18,4)	16,3 (14,9;18,4)	$\chi^2=2,583$ $p=0,275$
10 мин	14,1 (13,3;15,4)	14,1 (13,4;15,2)	14,0 (12,4;15,9)	$\chi^2=0,039$ $p=0,981$
20 мин	10,6 (8,5;11,4)	11,3 (9,8;12,9)	11,7 (10,1;13,3)	$\chi^2=4,592$ $p=0,101$
30 мин	8,0 (7,4;11,6)	11,1 (8,8;12,1)	10,6 (8,5;11,6)	$p_{K2}=0,130$ $p_{K3}=0,024$ $p_{23}=0,488$
45 мин	6,9 (4,6;7,8)	9,8 (9,0;10,7)	8,5 (7,2-10,3)	$p_{K2}=0,119$ $p_{K3}=0,001$ $p_{23}=0,934$
60 мин	5,3 (4,1;6,3)	8,0 (8,0;8,1)	7,1 (6,0-8,8)	$p_{K2}=0,298$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,322$
90 мин	4,1 (3,4;4,9)	6,0 (5,1;6,9)	5,4 (4,2;6,7)	$p_{K2}=0,100$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,695$
120 мин	3,7 (3,2;4,4)	4,8 (4,0;5,5)	4,5 (4,0;5,6)	$p_{K2}=0,138$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,974$

Примечание: данные представлены в виде $Me(Q1; Q3)$, p – уровень статистической значимости различий показателей между группами, k -контрольная группа, 2-группа пациентов с избыточной массой тела, 3 – группа подростков с ожирением.

Уровень гликемии в ходе ВГТТ у пациентов первой степенью ожирения был выше в ходе теста по отношению к группе контроля и пациентов со 2-ой, 3-ей и 4-ой степенью ожирения, который нормализовался к 90-ой минуте теста. У пациентов со 2-ой и 3-ей степенью ожирения значения гликемии были выше с 45-ой минуты теста по отношению к группе контроля и пациентов с 1-ой и 4-ой степенью ожирения. У группы с 4-ой степенью ожирения гликемия снижалась с 30-ой минуты теста и была ниже по отношению к значениям гликемии у пациентов с 1-ой, 2-ой и 3-ей степенью ожирения (Рисунок 4).



*- $p < 0,05$ уровень статистической значимости различий группы с КЭО и группы контроля

#- $p < 0,001$ уровень статистической значимости различий группы с КЭО и группы контроля

Рисунок 4 - Динамика гликемии в ходе ВГТТ у пациентов с ожирением и контрольной группы.

Статистическую достоверность имели точки на 45-ой, 60-ой, 90-ой и 120-ой минутах, при сравнении показателей гликемии у подростков со 2-ой, 3-ей и 4-ой степенью ожирения по отношению к группе контроля. Отмечается тенденция к снижению уровня гликемии на 120-ой минуте теста с увеличением степени ожирения (Таблица 23).

Таблица 23 - Показатели гликемии (ммоль/л) в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста у подростков с конституционально-экзогенным ожирением и группы контроля

Время забора крови	Контроль (К) n=30	Степень ожирения Петеркова В.А., Васюкова О.В. (2013г.)				p
		1 степень (1) n=11	2 степень (2) n=18	3 степень (3) n=21	4 степень (4) n=8	
0 мин	4,8 (3,7;5,5)	4,9 (4,2;5,9)	5,0 (4,4;5,3)	4,8 (4,4;5,3)	5,5 (4,6;6,1)	$\chi^2 = 4,051$ p=0,399
3 мин	17,1 (14,7;17,7)	19,4 (16,2;21,0)	17,7 (15,9;20,2)	17,8 (17,0;19,6)	16,0 (14,7;18,3)	$\chi^2 = 3,935$ p=0,415
5 мин	16,3 (14,3;18,0)	18,1 (15,0;20,5)	17,2 (15,7;19,1)	15,7 (15,2;17,1)	14,2 (13,2;16,7)	$\chi^2 = 7,898$ p=0,095
10 мин	14,1 (13,3;15,2)	14,8 (13,0;17,0)	14,0 (12,6;16,7)	14,0 (12,3;15,0)	13,5 (12,9;14,6)	$\chi^2 = 1,459$ p=0,834
20 мин	10,6 (8,5;11,4)	12,4 (10,0;14,4)	12,2 (10,1;13,0)	11,4 (10,5;12,0)	12,4 (10,3;13,3)	$\chi^2 = 5,193$ p=0,268
30 мин	8,0 (7,4;11,6)	10,3 (9,8;12,1)	11,0 (9,0;11,9)	10,6 (8,9;10,8)	8,2 (8,0-11,8)	$\chi^2 = 6,092$ p=0,192

45 мин	6,9 (4,6;7,8)	8,3 (6,5;9,2)	10,1 (8,0;10,9)	8,3 (7,3;9,6)	7,6 (6,7;10,0)	$\chi^2=13,859$ p=0,008 p _{K2} = 0,001 p _{K3} = 0,023
60 мин	5,3 (4,1;6,3)	6,4 (6,3;8,8)	8,2 (7,0;8,9)	7,0 (6,1;8,0)	5,6 (5,1;9,1)	$\chi^2=15,249$ p=0,004 p _{K1} = 0,048 p _{K2} = 0,000 p _{K3} = 0,024
90 мин	4,1 (3,4;4,9)	4,2 (3,9;7,0)	5,3 (5,2;7,6)	5,6 (4,6;6,2)	4,7 (4,5;6,0)	$\chi^2=15,273$ p=0,004 p _{K2} = 0,002 p _{K3} = 0,006 p _{K4} = 0,047
120 мин	3,7 (3,2;4,4)	3,7 (3,5;4,5)	5,0 (4,1;5,6)	4,7 (4,3;5,4)	4,3 (4,2;5,6)	$\chi^2=18,397$ p=0,001 p _{K2} = 0,002 p _{K3} = 0,001 p _{K4} = 0,018

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

В последующем проводился математический анализ результатов с определением скорости утилизации глюкозы периферическими тканями (k-индекс), продукции глюкозы печенью (Н-индекс) и степени нарушения углеводного обмена (индекс рN) с помощью программы, разработанной Древалем А.В.. Программа позволяет автоматически рассчитать по результатам ВГТТ параметры кинетики глюкозы в тесте (Рисунок 5).

При расчете показателей ВГТТ были получены следующие результаты. Значения индекса Н (продукция глюкозы печенью) выше у пациентов с ожирением, по отношению к группе контроля и пациентам с избыточным весом. Также отмечается тенденция к снижению индекса k (утилизация глюкозы периферическими тканями) у пациентов с ожирением. Критерий рN (количественный показатель степени тяжести метаболических нарушений) – также имел тенденцию к увеличению у пациентов с ожирением, что говорит об увеличении степени тяжести нарушений (Таблица 24).

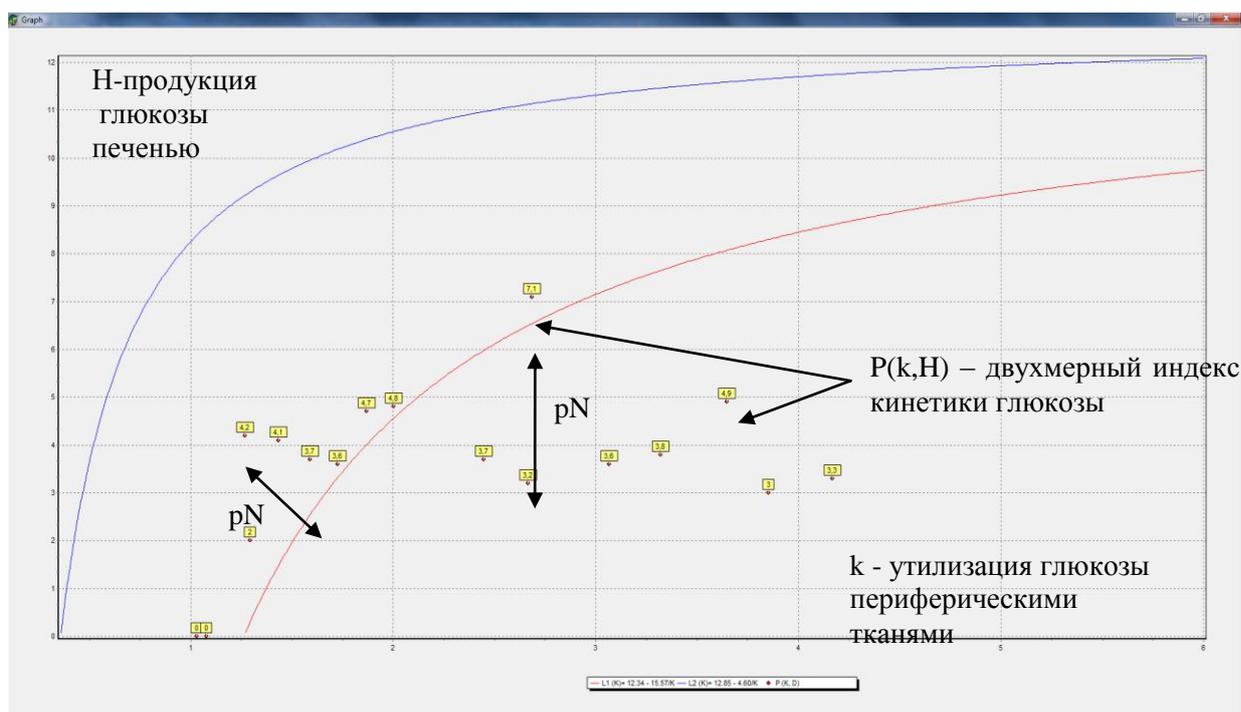


Рисунок 5 - Результаты расчета значений ВГТТ с помощью программы (www.diabet.ru/Dreval/ivgtt_eng.exe)

Таблица 24 - Расчетные индексы (Н, к, РN) внутривенного глюкозотолерантного теста у подростков с избыточной массой тела и конституционально-экзогенным ожирением

Коэффициент	Контрольная группа (К) n=30	Избыточная масса тела (2) n=25	Ожирение n=58 (3)	p
H	3,3 (3,0;3,7)	2,4 (2,1;4,9)	3,85 (2,6;4,3)	$\chi^2 = 2,804$ p=0,246
k	2,66 (2,45;3,65)	2,55 (2,13;3,42)	2,41 (1,89;3,3)	$\chi^2 = 4,419$ p=0,110
PN	-0,014 (-0,019; -0,011)	-0,011 (-0,017; -0,01)	-0,012 (-0,016; -0,003)	$\chi^2 = 4,448$ p=0,108

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1; Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

При сравнении коэффициентов ВГТТ у пациентов с различной степенью ожирения отмечается увеличение индекса Н (продукция глюкозы печенью) с повышением степени ожирения. Значения Н-индекса были выше у пациентов со второй, третьей и четвертой степенью ожирения по сравнению с группой

контроля. Низкие значения коэффициента утилизации глюкозы периферическими тканями (к-индекс) зарегистрированы у пациентов со 2-ой и 4-ой степенью ожирения. Интервал рN (количественный показатель степени тяжести метаболических нарушений) увеличивался с увеличением степени ожирения. Наименьшее значение имел показатель у пациентов с третьей степенью ожирения ($p_{13}=0,022$, $p_{35}=0,007$) (увеличение степени тяжести нарушений), что говорит о большей выраженности нарушений углеводного обмена (Таблица 25).

Таблица 25 – Расчетные индексы (Н, к, PN) внутривенного глюкозотолерантного теста у подростков с различной степенью конституционально-экзогенного ожирения

Расчетные индексы ВГТТ	Контроль (К) n=30	Степень ожирения Петеркова В.А., Васюкова О.В. (2013г.)				p
		1 степень (1) n=11	2 степень (2) n=18	3 степень (3) n=21	4 степень (4) n=8	
Н	3,3 (3,0;3,7)	3,1 (1,8;5,0)	3,85 (2,7;4,8)	3,8 (3,2;4,2)	4,0 (2,0; 4,1)	$\chi^2= 3,741$ $p=0,442$
к	2,66 (2,45-3,65)	2,59 (1,94-3,06)	2,35 (1,9 - 2,69)	2,66 (1,93 - 3,62)	2,4 (1,17; 3,78)	$\chi^2= 5,346$ $p=0,254$
PN	-0,014 (-0,019 – -0,011)	-0,16 (-0,026; -0,013)	-0,009 (-0,029; -0,003)	-0,007 (-0,015; -0,003)	-0,014 (-0,019; -0,098)	$\chi^2=11,324$ $p=0,023$ $p_{13}=0,022$ $p_{кз}=0,007$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1; Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

По результатам ВГТТ выявлено 10 пациентов с нарушением углеводного обмена.

При сравнении ИМТ, ОТ, ОБ и избытка массы у пациентов с нарушением углеводного обмена по ВГТТ и без нарушений статистически значимых отличий не выявлено (Таблица 26). Однако у пациентов с нарушением углеводного обмена по ВГТТ значения массы тела, роста, ИМТ, ОТ, ОБ, SDS ИМТ были выше, чем у группы контроля.

Таблица 26– Клиническая характеристика подростков с конституционально-экзогенным ожирением с нарушением углеводного обмена по ВГТТ, без нарушений и группы контроля

	Контроль n=30 (К)	Без нарушений углеводного обмена по ВГТТ n= 53 (2)	С нарушениями углеводного обмена по ВГТТ n=10 (3)	р
Возраст (лет)	15,5 (15,0; 16,0)	14,0 (13,5; 16,0)	15,5 (13,0; 17,0)	$\chi^2=3,627$ p=0,163
Масса тела (кг)	58,5 (53,0; 62,0)	95,5 (81,5; 105,8)	102,0 (96,0; 134,6)	p_{K2}=0,000 p_{K3}=0,000 p ₂₃ =0,081
Рост (см)	166 (164-172)	166 (160-173)	171 (165-176)	$\chi^2=2,013$ p=0,365
ИМТ	20,8 (19,6-21,3)	34,85 (29,85-37,35)	38,5 (34,1-41,0)	p_{K2}=0,000 p_{K3}=0,000 p ₂₃ =0,087
ОТ	68,0 (64,0-71,0)	106,0 (100,5-111,5)	104,0 (96,0-121,0)	p_{K2}=0,000 p_{K3}=0,000 p ₂₃ =0,765
ОБ	96,0 (92,0-98,0)	115,0 (110,5-121,0)	118,0 (114,0-128,0)	p_{K2}=0,000 p_{K3}=0,000 p ₂₃ =0,151
SDS ИМТ	0,15 (-0,29; 0,36)	2,98 (2,56-3,53)	3,51 (2,84-4,14)	p_{K2}=0,000 p_{K3}=0,000 p ₂₃ =0,092

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1; Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

В ходе теста у пациентов с нарушениями углеводного обмена отмечались более высокие значения гликемии натощак, чем у группы контроля и подростков с ожирением, но без нарушений углеводного обмена, а также выше значения гликемии в ходе ВГТТ с 30-ой минуты теста (Таблица 27).

Таблица 27 - Показатели внутривенного глюкозотолерантного теста у подростков с конституционально-экзогенным ожирением с нарушением углеводного обмена по ВГТТ, без нарушений и группы контроля

Минуты ВГТТ	Контроль (К) n=30	Без нарушений углеводного обмена по ВГТТ (2) n= 53	С нарушениями углеводного обмена по ВГТТ (3) n=10	р
0 мин	4,8 (3,7;5,5)	4,8 (4,4;5,3)	6,1 (4,9;6,7)	p _{K2} =0,177 p_{K3}=0,022 p₂₃=0,025
3 мин	17,1 (14,7;17,7)	18,2 (16,4;20,7)	18,3 (16,8;20,2)	$\chi^2=2,4$ p=0,301
5 мин	16,3 (14,3;18,0)	16,7 (15,3;19,1)	15,8 (14,6;18,1)	$\chi^2=1,15$ p=0,563

10 мин	15,0 (13,4;15,4)	14,3 (13,6;15,8)	14,1 (13,5;16,2)	$\chi^2=0,273$ $p=0,873$
20 мин	10,7 (9,0;11,4)	11,7 (10,1;13,3)	12,6 (11,8;14,0)	$p_{K2}=0,136$ $p_{K3}=0,006$ $p_{23}=0,068$
30 мин	8,4 (7,4;11,6)	10,6 (8,6;11,1)	11,7 (11,0;13,1)	$p_{K2}=0,065$ $p_{K3}=0,009$ $p_{23}=0,003$
45 мин	7,3 (4,3;7,8)	8,2 (7,3;9,2)	10,8 (10,3;11,9)	$p_{K2}=0,006$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,000$
60 мин	5,8 (4,1;6,3)	7,0 (5,8;8,1)	9,0 (8,5;10,2)	$p_{K2}=0,011$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,000$
90 мин	4,1 (3,4;4,9)	5,2 (4,2;6,0)	7,1 (6,3;8,0)	$p_{K2}=0,006$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,000$
120 мин	3,9 (3,2;4,4)	4,4 (4,0;5,0)	6,3 (5,7;6,7)	$p_{K2}=0,004$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,000$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1; Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

При сравнении коэффициентов по результатам расчета ВГТТ выявлены высокие показатели H-индекса (продукция глюкозы печенью) у пациентов с ожирением как с нарушением углеводного обмена, так и без нарушений обмена углеводов по сравнению с группой контроля. Установлено низкое значение k-индекса (утилизация глюкозы тканями) у пациентов с ожирением с нарушениями углеводного обмена по ВГТТ по сравнению с группой контроля ($p_{13}=0,000$) и пациентами с ожирением без нарушений углеводного обмена ($p_{23}=0,000$). Индекс pN (количественный показатель степени тяжести метаболических нарушений) у пациентов с нарушениями углеводного обмена имел положительное значение, что говорит о «мягком» нарушении углеводного обмена по ВГТТ и соответствует СД типа 2 ($p_{13}=0,000$; $p_{23}=0,000$) (Таблица 28).

Таблица 28 - Индексы внутривенного глюкозотолерантного теста у подростков с конституционально-экзогенным ожирением с нарушением углеводного обмена по ВГТТ, без нарушений и группы контроля

индексы ВГТТ	Контроль (К)	Без нарушений углеводного	С нарушениями углеводного	p
--------------	--------------	---------------------------	---------------------------	---

	n=30	обмена по ВГТТ (2) n= 53	обмена по ВГТТ (3) n=10	
H	3,3 (3,0;3,7)	3,9 (2,7;4,3)	3,9 (2,0;4,7)	$\chi^2=2,419$ p=0,298
k	2,66 (2,45;3,65)	2,7 (2,0;3,7)	1,51 (1,3;1,9)	$p_{K2}=0,445$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,000$
PN	-0,014 (-0,019; -0,011)	-0,014 (-0,02; -0,008)	0,011 (0,008; 0,029)	$p_{K2}=0,500$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,000$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1; Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

4.3 Характеристика концентраций С-пептида, лептина, инсулина и индексов инсулинорезистентности у подростков с конституционально-экзогенным ожирением

Уровень С-пептида был выше у пациентов с избыточным весом, чем у обследуемых с ожирением и группы контроля. Значения инсулина натощак были достоверно выше у пациентов с ожирением и избыточным весом по сравнению с группой контроля ($p_{K2}=0,032$, $p_{K3}=0,003$). При исследовании инсулина отмечается увеличение в 5 раз уровня инсулина у пациентов с избыточным весом, по сравнению с группой контроля. Значения инсулина на 3-ей 5-ой минутах ВГТТ у группы с ожирением были выше по отношению к группе контроля, но не отличались от показателей пациентов с избыточным весом. Уровень лептина регистрировался в 2,5 раза выше у пациентов с ожирением, по сравнению с группой контроля (Таблица 29). Так же был выше уровень лептина у девушек ($p=0,032$), чем у юношей с ожирением.

Таблица 29 - Показатели уровня лептина и С-пептида натощак, а также инсулинемии у подростков с избыточной массой тела и ожирением

Показатели	Контрольная группа (К) n=30	Избыточная масса тела (2) n=25	Ожирение (3) n=58	p
Лептин нг/мл	19,0 (12,24;49,36)	23,6 (21,99;24,80)	48,07 (32,36;58,5)	$p_{K2}=0,252$ $p_{K3}=0,003$ $p_{23}=0,104$

С-пептид нг/мл	0,26 (0,13;0,28)	0,33 (0,19;0,33)	0,29 (0,15;0,44)	$\chi^2=2,601$ $p=0,272$
Инсулин мЕд/л	4,41 (0,7;33,0)	21,75 (14,08;40,7)	40,47 (17,48;56,15)	$p_{K2}=0,032$ $p_{K3}=0,003$ $p_{23}=0,725$
Инсулин на 3-ей мин мЕд/л	54,64 (2,61;101,2)	60,02 (40,3; 75,94)	63,6 (47,2; 95,56)	$\chi^2=3,252$ $p=0,197$
Инсулин на 5-ой мин мЕд/л	45,82 (23,16; 65,27)	65,99 (30,85; 69,7)	74,5 (45,35; 99,35)	$p_{K2}=0,978$ $p_{K3}=0,011$ $p_{23}=0,189$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3); p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

При анализе этих показателей у пациентов с различной степенью ожирения выявлено, что уровень С-пептида у пациентов с первой степенью ожирения статистически значимо был выше, чем со второй ($p=0,006$), четвертой ($p=0,010$), а также группы контроля ($p=0,02$). Отмечается тенденция к снижению уровня С-пептида с увеличением степени ожирения. Уровень инсулина был самым высоким при первой степени ожирения и снижался с увеличением степени ожирения.

Уровень лептина был достоверно выше у пациентов с третьей и четвертой степенью ожирения по сравнению с группой контроля, отмечается положительная корреляция уровня лептина с ИМТ ($R=0,378$, $p=0,036$) (Таблица 30).

Таблица 30 - Показатели уровня лептина и С-пептида натошак, а также инсулинемии у подростков по степени ожирения и групп контроля (Me(Q1;Q3)).

Показатели	Контроль (К) n=30	Степень ожирения Петеркова В.А., Васюкова О.В. (2013г.)				p
		1 степень (1) n=11	2 степень (2) n=18	3 степень (3) n=21	4 степень (4) n=8	
Лептин нг/мл	19,0 (12,2;25,0)	21,5 (14,6;36,6)	46,6 (28,0; 50,3)	57,7 (38,5; 59,7)	46,1 (42,4; 56,2)	$\chi^2=14,539$ $p=0,006$ $p_{13}=0,042$ $p_{K3}=0,000$ $p_{K4}=0,032$
С-пептид нг/мл	0,26 (0,13;0,28)	0,44 (0,38; 0,48)	0,23 (0,11; 0,34)	0,38 (0,13; 0,50)	0,19 (0,16; 0,24)	$\chi^2=12,442$ $p=0,014$ $p_{12}=0,006$ $p_{14}=0,019$ $p_{K1}=0,002$
Инсулин мЕд/л	4,4 (0,7;33,0)	55,7 (16,4; 66,3)	32,7 (23,27; 50,42)	45,8 (25,95; 63,8)	18,4 (3,2; 47,2)	$\chi^2=11,166$ $p=0,025$ $p_{K1}=0,027$

						$p_{K2}=0,048$ $p_{K3}=0,007$
Инсулин на 3-ей мин мЕд/л	54,6 (2,6;101,2)	95,6 (93,2-105,3)	62,7 (55,2-65,5)	69,0 (45,5-79,0)	49,9 (35,0; 103,0)	$\chi^2=5,27$ $p=0,261$
Инсулин 5-ой мин мЕд/л	45,82 (23,2; 65,3)	99,4 (90,9; 102,5)	72,3 (45,2; 80,0)	51,0 (40,9; 64,3)	85,6 (74,5; 126,6)	$\chi^2=10,797$ $p=0,029$ $p_{K1}=0,003$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

Статистически значимых отличий по показателям индексов инсулинорезистентности между группой с избыточным весом и группой с ожирением выявлено не было. Однако показатели ИР были выше как у группы с избытком веса, так и у группы с ожирением по сравнению с контролем (Таблица 31).

Таблица 31 - Показатели индексов инсулинорезистентности у подростков с избыточным весом и конституционально-экзогенным ожирением

Показатели	Контрольная группа (К) n=30	Избыточная масса тела (2) n=25	Ожирение (3) n=58	p
НОМА-IR	0,69 (0,16;1,12)	3,52 (2,36;14,02)	5,48 (0,93;10,67)	$p_{K2}=0,012$ $p_{K3}=0,002$ $p_{23}=1,0$
CARO	0,8 (0,59;6,47)	0,26 (0,12;0,65)	0,2 (0,11;1,94)	$p_{K2}=0,063$ $p_{K3}=0,003$ $p_{23}=0,906$
QUICKI	0,84 (0,71;1,77)	0,53 (0,44;0,58)	0,48 (0,42;0,76)	$p_{K2}=0,012$ $p_{K3}=0,002$ $p_{23}=1,0$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1; Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

При анализе показателей индексов ИР по степени ожирения, отмечается снижение индекса НОМА-IR, и повышение значений CARO и QUICKI у пациентов с 3 степенью ожирения, что говорит о высокой ИР при первой, второй и четвертой степени ожирения и о ее снижении при третьей степени (Таблица 32).

Таблица 32 - Показатели индексов инсулинорезистентности у подростков с конституционально-экзогенным ожирением и группы контроля

Показатели	Контроль (К) n=30	Степень ожирения Петеркова В.А., Васюкова О.В. (2013г.)				p
		1 степень (1) n=11	2 степень (2) n=18	3 степень (3) n=21	4 степень (4) n=8	
НОМА-IR	0,69 (0,16;1,12)	7,14 (2,39;11,17)	6,67 (2,49;11,44)	3,99 (2,34;8,8)	6,83 (0,92; 11,57)	$\chi^2=10,23$ p=0,037 p_{K1}=0,038 p_{K2}=0,042 p_{K3}=0,017
CARO	0,8 (0,59;6,47)	0,22 (0,07;1,31)	0,16 (0,1;1,1)	0,23 (0,12;1,18)	0,14 (0,13;1,82)	$\chi^2=9,349$ p=0,053
QUICKI	0,84 (0,71;1,77)	0,47 (0,42;0,72)	0,46 (0,42;0,94)	0,51 (0,44;0,64)	0,46 (0,41;0,76)	$\chi^2=10,23$ p=0,037 p_{K1}=0,038 p_{K2}=0,042 p_{K3}=0,017

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

При исследовании уровня лептина и С-пептида отмечается тенденция к увеличению показателя у пациентов с ожирением без нарушений углеводного обмена по ПГТТ. Значения инсулина были выше у пациентов с ожирением без нарушения углеводного обмена по ПГТТ, по отношению к группе контроля (p=0,001). У группы обследуемых с ожирением и нарушением углеводного обмена по ПГТТ зарегистрирован более низкий уровень инсулина на 0-ой, 3-ей и 5-ой минутах, чем в группе контроля и пациентов с ожирением без нарушений по ПГТТ. Показатели индексов ИР также были выше у пациентов без нарушений углеводного обмена по сравнению с группой с НУО и группой контроля (Таблица 33).

Таблица 33 - Показатели лептина, С-пептида, инсулина и индексов инсулинорезистентности у пациентов с нарушениями углеводного обмена по ПГТТ, группы без нарушений углеводного обмена и контрольной группы

Показатели	Контроль n=30 (К)	Без нарушения углеводного обмена по ПГТТ	С нарушением углеводного обмена по ПГТТ	p
------------	-------------------------	--	---	---

		n= 52 (2)	n= 11 (3)	
Лептин нг/мл	19,0 (12,24;49,36)	47,1 (24,75;51,5)	42,35 (21,47;45,05)	$\chi^2= 4,377$ p=0,112
С-пептид нг/мл	0,26 (0,13;0,28)	0,28 (0,24;0,38)	0,19 (0,16;0,31)	$\chi^2= 1,24$ p=0,538
Глюкоза, ммоль/л	3,9 (3,5; 4,8)	5,1 (4,6; 6,0)	5,5 (4,5; 6,8)	$\chi^2= 5,076$ p=0,079
Инсулин мЕд/л	4,4 (0,78- 6,55)	50,4 (32,7-65,0)	32,06 (2,1;50,9)	$p_{K2}=0,001$ $p_{K3}=0,23$ $p_{23}=0,11$
Инсулин на 3-ей минуте, мЕд/л	54,64 (2,61-101,2)	62,95 (46,5-79,2)	48,7 (38,66;79,1)	$\chi^2= 1,226$ p=0,542
Инсулин на 5-ой минуте, мЕд/л	45,82 (23,2;65,3)	74,5 (51,4;97,1)	39,0 (25,94;73,85)	$\chi^2= 5,5$ p=0,064
НОМА-IR	0,69 (0,16;1,12)	9,2 (3,7;12,4)	3,8 (0,3;10,0)	$p_{K2}=0,001$ $p_{K3}=0,312$ $p_{23}=0,278$
CARO	0,8 (0,59;6,47)	0,13 (0,11;0,21)	0,99 (0,14;5,1)	$p_{K2}=0,003$ $p_{K3}=0,465$ $p_{23}=0,329$
QUICKI	0,84 (0,71;1,77)	0,44 (0,41;0,52)	0,61 (0,43;1,3)	$p_{K2}=0,001$ $p_{K3}=0,312$ $p_{23}=0,278$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

При исследовании уровня лептина показатель у пациентов с ожирением без нарушений углеводного обмена по ВГТТ был выше, чем у группы контроля ($p_{12}=0,001$). Значения базального инсулина у пациентов с ожирением был выше, чем у группы контроля. Показатели инсулина на 3-ей и 5-ой минутах были ниже у обследуемых с ожирением нарушением углеводного обмена по ВГТТ по отношению к группе контроля и пациентов с ожирением без нарушений углеводного обмена по ВГТТ. Показатели индексов инсулинорезистентности были выше у пациентов с ожирением с нарушениями углеводного обмена по сравнению с группой контроля (Таблица 34).

Таблица 34 - Показатели лептина, С-пептида, инсулина и индексов инсулинорезистентности у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена по ВГТТ, группы с ожирением без нарушений углеводного обмена и контрольной группы

	Контроль n=30	Без нарушений углеводного	С нарушениями углеводного	p
--	------------------	------------------------------	------------------------------	---

	(К)	обмена по ВГТТ n= 53 (2)	обмена по ВГТТ n=10 (3)	
Лептин нг/мл	19,0 (12,2;49,4)	48,6 (25,6;60,5)	45,1 (42,4;49,1)	p_{K2}=0,001 p _{K3} =0,226 p ₂₃ =0,23
С-пептид нг/мл	0,26 (0,13;0,28)	0,33 (0,11;0,45)	0,26 (0,19;0,31)	$\chi^2=2,08$ p=0,354
Гликемия, ммоль/л	3,9 (3,8;4,8)	4,6 (4,3;5,1)	6,1 (4,3;6,7)	p _{K2} =0,223 p_{K3}=0,022 p₂₃=0,017
Инсулин мЕд/л	4,4 (0,7;33,0)	41,7 (18,6;62,2)	33,3 (3,4;50,4)	p _{K2} =0,003 p _{K3} =0,052 p ₂₃ =0,365
Инсулин на 3-ей минуте, мЕд/л	54,6 (2,6;101,2)	69,0 (61,0;101,3)	47,6 (44,5;55,2)	p _{K2} =0,038 p _{K3} =0,793 p ₂₃ =0,011
Инсулин на 5-ой минуте, мЕд/л	45,8 (23,2;65,3)	80,0 (54,3;102,1)	45,2 (23,0;74,5)	p _{K2} =0,004 p _{K3} =0,942 p ₂₃ =0,046
НОМА-IR	0,7 (0,2;1,1)	5,5 (3,7;10,7)	6,7 (0,9;12,3)	p _{K2} =0,002 p _{K3} =0,03 p ₂₃ =0,614
CARO	0,8 (0,6;6,5)	0,2 (0,1;0,4)	0,2 (0,1;2,0)	p _{K2} =0,001 p _{K3} =0,201 p ₂₃ =0,442
QUICKI	0,8 (0,7;1,8)	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,4;0,8)	p _{K2} =0,002 p _{K3} =0,03 p ₂₃ =0,614

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1; Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

4.4 Характеристика частоты встречаемости положительного титра антител к GAD, ICA у пациентов с конституционально-экзогенным ожирением

При исследовании уровня антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD) результат расценивался как положительный при концентрации антител к GAD более 1,05, менее 1,0 – отрицательный, 1,0-1,05 – сомнительный. Сомнительный уровень антител к GAD выявлен у одного пациента с избыточной массой тела.

Уровень антител к β -клеткам (ICA) расценивался как положительный при концентрации более 0,92. В группе подростков с избыточной массой тела положительный результат регистрировался в 20% (n=1). У пациентов с ожирением

положительный результат у 4(7%). В группе контроля – положительный результат исследования на антитела к ICA не зарегистрирован (Таблица 35). Статистических различий по частоте выявления положительного результата между группами выявлено не было: GAD ($\chi^2=6,151$; $p=0,063$), ICA ($\chi^2=4,197$; $p=0,113$).

При сравнении титра антител к GAD у пациентов по степени ожирения статистически значимых различий выявлено не было. Качественный анализ антител к GAD у пациентов с ожирением был отрицательный.

Таблица 35 - Показатели титра антител к инсулярному аппарату поджелудочной железы у подростков с избыточным весом и конституционально-экзогенным ожирением

Показатели	Контрольная группа (К) n=30	Избыточная масса тела (2) n=25	Ожирение (3) n=58	P
ICA	0,69 (0,49;0,8)	0,90 (0,58;0,94)	0,55 (0,36;0,79)	$\chi^2 = 4,577$ $p=0,101$
GAD	0,38 (0,32;0,40)	0,51 (0,4;0,78)	0,46 (0,36;0,53)	$p_{K2}=0,044$ $p_{K3}=0,002$ $p_{23}=0,580$

Примечание: Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

По уровню ICA статистически выше был уровень антител у пациентов с первой ($p_{15}=0,003$) и третьей ($p_{15}=0,015$) степенью ожирения по сравнению с группой контроля (Таблица 36). Качественный анализ ICA показал положительный результат у 2 пациентов (28,6%) с первой степенью ожирения и у 2 (33,3%) с четвертой степенью ожирения.

Таблица 36 - Показатели титра антител к GAD и ICA у подростков с различной степенью ожирения

показатели	Контроль (К) n=30	1 степень (1) n=11	2 степень (2) n=18	3 степень (3) n=21	4 степень (4) n=8	p
ICA	0,69 (0,49;0,8)	0,77 (0,55;1,06)	0,48 (0,37;0,61)	0,52 (0,36;0,73)	0,64 (0,26;0,92)	$\chi^2 = 6,054$ $p=0,195$

GAD	0,38 (0,32;0,40)	0,56 (0,42;0,61)	0,45 (0,37;0,52)	0,45 (0,38;0,53)	0,44 (0,34;0,59)	$\chi^2=12,767$ $p=0,012$ $p_{K1}=0,003$ $p_{K3}=0,015$
-----	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	--

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

4.5 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с нарушениями по внутривенному и пероральному глюкозотолерантному тестам

В результате проведенных тестов (ПГТТ и ВГТТ) было выявлено 16 человек с нарушениями углеводного обмена. По ПГТТ выявлено 11 человек (НГН – 7 человек, НТГ – 4 человека). По ВГТТ нарушение углеводного обмена, которое классифицируется по данному тесту, как мягкий диабет (СД 2), выявлено 10 человек. У пяти пациентов нарушения выявлены по ВГТТ и ПГТТ.

ВГТТ выявлял нарушение УО со второй степени ожирения, распределение пациентов с НУО по степени ожирения было однородным. ПГТТ выявлял НУО, начиная с первой степени ожирения, с сопоставимой частотой при различных степенях ожирения (Рисунок 6).

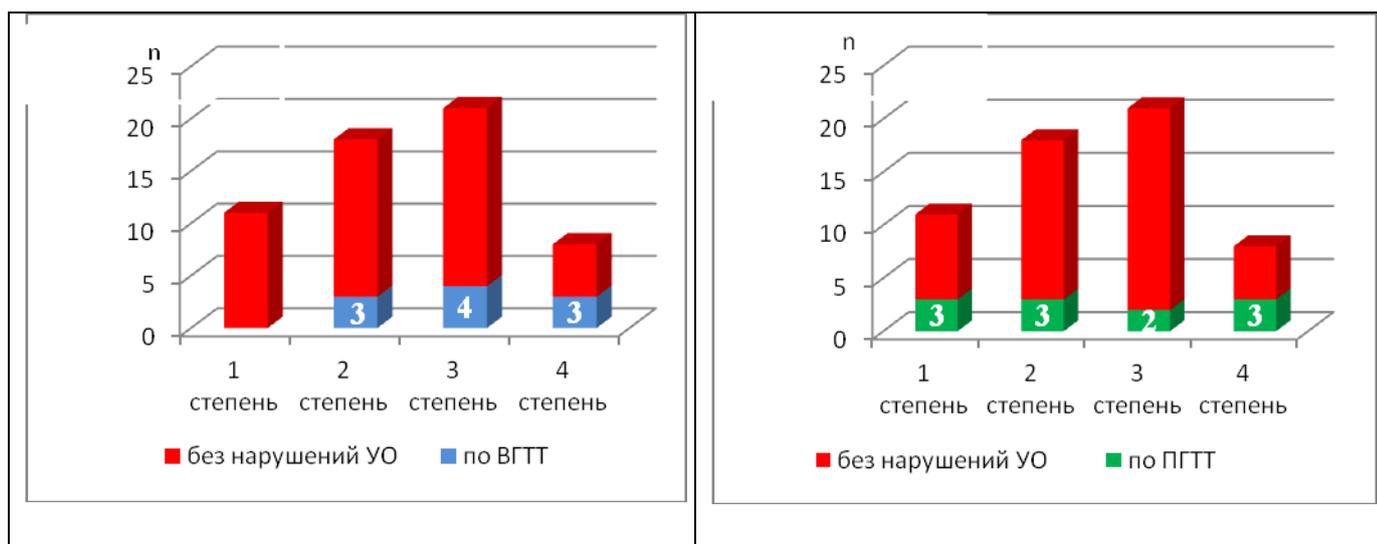


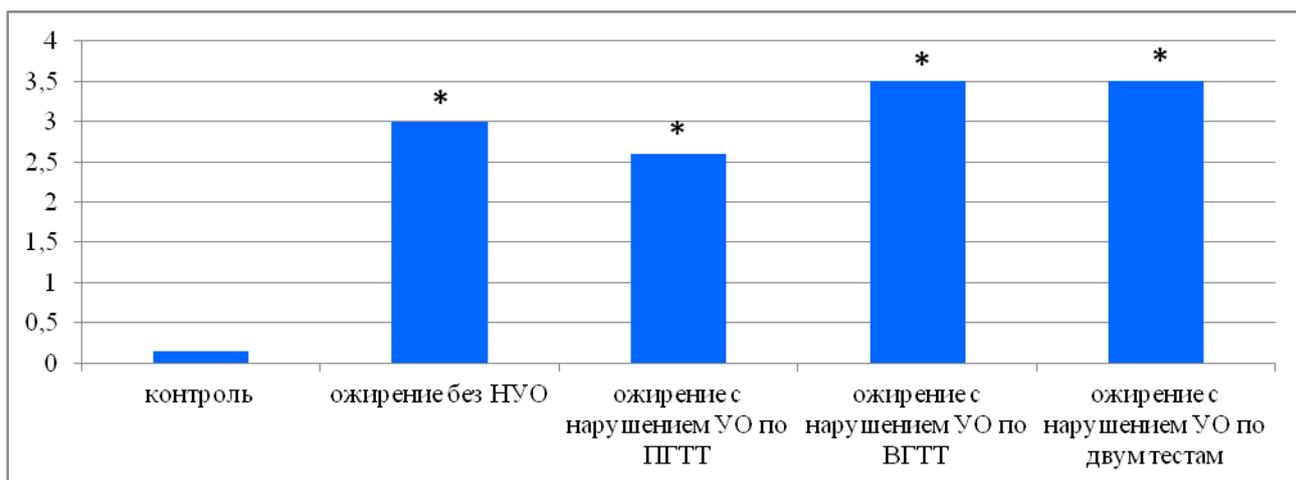
Рисунок 6 – частота нарушений углеводного обмена у подростков с различной степенью ожирения

При анализе клинических данных группы пациентов с ожирением с нарушением углеводного обмена и без - статистически значимых различий между группами выявлено не было (Таблица 37, Таблица 38).

Таблица 37 –Клиническая характеристика пациентов с конституционально-экзогенным ожирением без нарушений углеводного обмена, с нарушениями по ВГТТ и ПГТТ и группы контроля

	Контроль (К) n=30	Без нарушений углеводного обмена (2) n= 42	С нарушениями углеводного обмена по ВГТТ и ПГТТ (3) n=16	p
Возраст (лет)	15,5 (15,0; 16,0)	14,5 (14,0;16,0)	14,5 (13,0;16,0)	$\chi^2=4,4$ p=0,11
Масса тела (кг)	58,5 (53,0; 62,0)	97,5 (90,0;110,0)	100,5 (83,0;123,8)	p_{к2}=0,000 p_{к3}=0,000 p ₂₃ =0,835
Рост (см)	166 (164,0;172,00)	169,5 (161,0;173,5)	165,5 (160,0;175,0)	$\chi^2=0,163$ p=0,922
ИМТ	20,8 (19,6;21,3)	35,1 (31,6;37,5)	36,0 (30,3;40,4)	p_{к2}=0,000 p_{к3}=0,000 p ₂₃ =0,683
SDS ИМТ	0,2 (-0,3; 0,4)	3,0 (2,7; 3,5)	3,3 (2,7; 3,9)	p_{к2}=0,000 p_{к3}=0,000 p ₂₃ =0,596
ОТ (см)	68,0 (64,0; 71,0)	106,0 (102,0;113,0)	103,5 (94,0;118,5)	p_{к2}=0,000 p_{к3}=0,000 p ₂₃ =0,563
ОБ (см)	96,0 (92,0; 98,0)	115,0 (112,0;122,0)	117,5 (110,5;124,0)	p_{к2}=0,000 p_{к3}=0,000 p ₂₃ =0,866

Наблюдается тенденция к увеличению значений SDS ИМТ у пациентов с нарушением углеводного обмена по ВГТТ и с наличием нарушений по двум тестам. Наименьшее значение SDS ИМТ было у пациентов с нарушением углеводного обмена только по ПГТТ (Рисунок 7).



*- $p < 0,001$ уровень статистической значимости различий с группой контроля

Рисунок 7 - Значение SDS ИМТ у пациентов с ожирением и группы контроля.

При анализе анамнестических данных у пациентов с ожирением внутри группы отличий не было (Таблица 38).

Таблица 38 - Особенности семейного анамнеза, анамнеза заболевания у обследуемых групп пациентов

Показатели	Контрольная группа (К) n=30	Без нарушений углеводного обмена (2) n=42	С нарушением углеводного обмена (3) n=16	p
Анамнез отягощен по ожирению	11 (36,7%)	12 (28,6%)	11 (68,8%)	$\chi^2=0,00$ $p_{23}=1,0$ $\chi^2=7,515$ $p_{3К}=0,011$ $\chi^2=13,586$ $p_{2К}=0,000$
Анамнез отягощен по СД типа 2	5 (16,7%)	26 (62%)	10 (62,5%)	$\chi^2=0,013$ $p_{23}=1,0$ $\chi^2=11,250$ $p_{3К}=0,002$ $\chi^2=16,231$ $p_{2К}=0,000$
Анамнез отягощен по ГБ	18 (60%)	28 (66,7%)	11 (68,8%)	$\chi^2=1,075$ $p=0,617$
Масса тела при рождении (г)	3400 (3200;3600)	3450 (3125;3665)	3500 (3250; 3881)	$\chi^2=0,383$ $p=0,826$
Продолжительность грудного вскармливания (мес)	12 (4;18)	4 (2;12)	3 (0,5;10)	$p_{23}=0,356$ $p_{3К}=0,027$ $p_{2К}=0,011$
Начало набора массы тела (лет)	-	6 (4;9,5)	8 (5;8,5)	$\chi^2=0,067$ $p=0,796$
Стаж заболевания	-	9 (5,5;10)	8 (6;10,0)	$\chi^2=0,107$

(лет)				p=0,743
Начало лечения (возраст)	-	10 (6;12,5)	9,0 (6,5;9,5)	$\chi^2=2,297$ p=0,130

Наследственный анамнез по ожирению был отягощен у всех пациентов с ожирением. У пациентов с нарушениями по двум тестам отягощена наследственность в 100% по ожирению (3 пациента по линии матери (60%), у 2 по обоим линиям (40%)). У пациентов с нарушениями по ПГТТ чаще был отягощен наследственный анамнез по ожирению по линии отца 2(66,7%), у обследуемых с нарушениями по ВГТТ по линии матери 2 (66,7%) и у пациентов с нарушением углеводного обмена по двум тестам так же по материнской линии 3(60%).

По СД наследственный анамнез был чаще отягощен у всех пациентов с ожирением по сравнению с группой контроля. Чаще была отягощена наследственность по линии матери и обеим линиям.

Продолжительность грудного вскармливания была достоверно меньше у пациентов с ожирением без нарушений углеводного обмена, с нарушениями по ПГТТ, по ВГТТ (Таблица 39). Раннее начало набора веса и более длительный стаж заболевания у пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена по двум тестам.

Таблица 39 - Особенности семейного анамнеза, анамнеза заболевания у обследуемых групп пациентов

Показатели	Контроль ная группа (к) n=30	Без нарушений по ПГТТ и ВГТТ (1) n=42	Нарушени я по ПГТТ (2) n=6	Нарушения по ВГТТ (3) n=5	Нарушения по ВГТТ и ПГТТ (4) n=5	p
Анамнез отягощен по ожирению	11 (36,7%)	32 (80%)	3(60%)	4 (80%)	5 (100%)	$p_{12}=0,306$ $p_{1к}=0,011$
Анамнез отягощен по СД типа 2	5 (16,7%)	26 (65%)	3 (60%)	3 (60%)	4 (80%)	$p_{12}=1,0$ $p_{13}=1,0$
Анамнез отягощен по ГБ	18 (60%)	28 (70%)	4 (80%)	4 (80%)	3 (60%)	$\chi^2=1,694$ p=0,825
Масса тела при рождении (г)	3400 (3200;3600)	3450 (3125;3665)	3430 (3005; 3650)	3631 (3150; 4181)	3650 (3350;4000)	$\chi^2=0,691$ p=0,952
Продолжительность грудного вскармливания	12 (4;18)	4 (2;12)	1 (0;6)	1 (0,5; 2)	10 (4,5; 16,5)	$p_{13}=0,042$ $p_{1к}=0,011$ $p_{34}=0,028$

(мес)						$p_{3к}=0,009$
Начало набора веса (лет)	-	6 (4;9,5)	8 (7;9)	8 (6,5;8,5)	5 (1;9,5)	$\chi^2=2,163$ $p=0,539$
Стаж заболевания (лет)	-	9 (5,5;10)	6 (5;6,0)	8,5 (6-10)	10,5 (7,5;13)	$\chi^2=4,926$ $p=0,177$
Начало лечения (возраст)	-	10 (6;12,5)	8,5 (6,5;9)	9 (8,5;9,5)	6,5 (1,5;11)	$\chi^2=3,295$ $p=0,348$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами

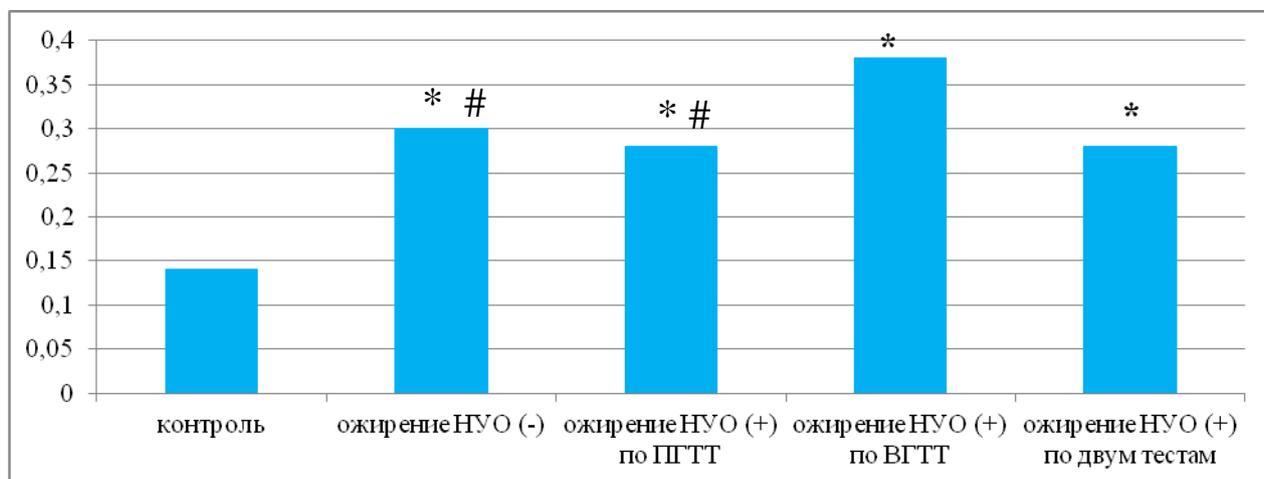
При анализе биохимических показателей уровень общего белка, креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина и АЛТ был достоверно выше у пациентов с конституционально-экзогенным ожирением по сравнению с группой контроля (Таблица 40).

Таблица 40 - Биохимические показатели у подростков с ожирением с нарушениями углеводного обмена и группы контроля.

Показатели	Контрольная группа (К) n=30	Без нарушений углеводного обмена (2) n=42	С нарушением углеводного обмена (3) n=16	p
Общий белок, г/л	70,25 (67,0;73,9)	76,15 (74,0;78,2)	76,1 (73,9;78,8)	$p_{23}=0,317$ $p_{3к}=0,000$ $p_{2к}=0,000$
Креатинин, мкмоль/л	59,95 (59,6;65,1)	63,6 (58,5;71,3)	65,0 (61,8;73,7)	$p_{23}=0,743$ $p_{3к}=0,055$ $p_{2к}=0,026$
ЩФ, Ед/л	253,0 (191;270)	187,0 (129,0;262,0)	190,5 (158,5;307,0)	$\chi^2=5,426$ $p=0,066$
Мочевина, ммоль/л	4,0 (3,3; 4,8)	4,0 (3,6;4,9)	3,9 (3,6;4,6)	$\chi^2=0,788$ $p=0,675$
Мочевая кислота, ммоль/л	0,14 (0,12;0,18)	0,30 (0,25;0,33)	0,32 (0,25;0,39)	$p_{23}=0,356$ $p_{3к}=0,000$ $p_{2к}=0,0100$
Общий билирубин, ммоль/л	12,65 (12,2;13,7)	14,0 (12,0;15,0)	14,0 (12,5;15,5)	$p_{23}=0,299$ $p_{3к}=0,012$ $p_{2к}=0,073$
АСТ, Ед/л	24,0 (19,0;25,0)	25,1 (20,9;30,0)	24,6 (19,9;29,7)	$\chi^2=5,129$ $p=0,077$
АЛТ, Ед/л	16,0 (14,0;19,0)	25,4 (19,8;34,3)	26,1 (20,5; 39,8)	$p_{23}=0,986$ $p_{3к}=0,000$ $p_{2к}=0,000$

При анализе биохимических показателей регистрировалась значимо более выраженная гиперурикемия у подростков с ожирением в сравнении с группой

контроля. Внутри группы подростков с ожирением самый высокий уровень мочевой кислоты регистрировался у пациентов с нарушениями углеводного обмена по ВГТТ (Рисунок 8).



*- $p < 0,001$ уровень статистической значимости различий с группой контроля

#- $p < 0,05$ уровень статистической значимости различий с группой ожирение НУО (+) по ВГТТ

Рисунок 8 – уровень мочевой кислоты у пациентов с ожирением и группы контроля.

Показатели липидного спектра ТГЦ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ИА также имели статистически значимые отличия у пациентов с ожирением от группы контроля. Внутри группы отличий показателей не было (Таблица 41).

Таблица 41 - Липидный спектр у подростков с ожирением и нарушениями углеводного обмена и группы контроля

Показатели	Контрольная группа (к) n=30	Без нарушений углеводного обмена (2) n=42	С нарушением углеводного обмена (3) n=16	p
Холестерин (ХС)	4,1 (3,4;4,4)	4,1 (3,6; 4,6)	3,9 (3,7;4,3)	$\chi^2=0,505$ $p=0,777$
Триглицериды (ТГЦ)	0,7 (0,6;0,9)	1,1 (0,9;1,5)	1,1 (0,8;1,5)	$p_{23}=0,972$ $p_{3к}=0,007$ $p_{2к}=0,000$
ХС ЛПВП	2,0 (1,6;2,1)	1,5 (1,2;1,6)	1,5 (1,3;1,7)	$p_{23}=0,577$ $p_{3к}=0,000$ $p_{2к}=0,000$
ХС ЛПНП	1,7 (1,6;2,0)	2,1 (1,7;2,5)	2,1 (1,6;2,3)	$p_{23}=0,967$ $p_{3к}=0,067$ $p_{2к}=0,011$
Индекс	1,2	1,9	1,9	$p_{23}=0,738$

атерогенности	(1,0;1,3)	(1,4;2,4)	(1,3;2,2)	p_{3к}=0,003 p_{2к}=0,000
---------------	-----------	-----------	-----------	--

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами

У всех пациентов с выявленными нарушениями углеводного обмена по ВГТТ и ПГТТ выявлено увеличение уровня ТГЦ, снижение ХС ЛПВП и увеличение значений индекса атерогенности по сравнению с группой контроля (Таблица 42).

Таблица 42 - Липидный спектр у подростков с ожирением и нарушениями углеводного обмена и группы контроля

Показатели	Контроль ная группа (к) n=30	Без нарушений по ПГТТ и ВГТТ (1) n=42	Нарушени я по ПГТТ (2) n=6	Нарушени я по ВГТТ (3) n=5	Нарушения по ВГТТ и ПГТТ (4) n=5	p
Холестерин (ХС)	4,1 (3,4;4,4)	4,1 (3,6; 4,6)	4,1 (3,9;4,9)	4,1 (3,7;4,3)	3,6 (3,6;3,9)	$\chi^2=1,732$ p=0,785
Триглицери ды (ТГЦ)	0,7 (0,6;0,9)	1,1 (0,9;1,5)	1,0 (0,5;1,3)	1,5 (1,0;2,1)	1,1 (1,1;1,5)	p_{1к}=0,000 p_{3к}=0,012 p_{4к}=0,021
ХС ЛПВП	2,0 (1,6;2,1)	1,5 (1,2;1,6)	1,4 (1,3;1,7)	1,5 (1,3;1,9)	1,5 (1,4;1,5)	p _{1к} =0,000 p _{2к} =0,004 p _{3к} =0,032 p _{4к} =0,037
ХС ЛПНП	1,7 (1,6;2,0)	2,1 (1,7;2,5)	2,1 (1,6;2,5)	2,1 (1,3;2,5)	2,2 (2,0;2,3)	$\chi^2=7,543$ p=0,110
Индекс атерогеннос ти	1,2 (1,0;1,3)	1,9 (1,4;2,4)	2,0 (1,3;2,2)	1,9 (1,1;3,5)	1,8 (1,7;1,9)	p _{1к} =0,000 p _{2к} =0,037 p _{4к} =0,008

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

Уровень антител к GAD был выше у пациентов с ожирением. Отмечается тенденция к увеличению титра антител к GAD у пациентов с нарушением углеводного обмена (Таблица 43).

Таблица 43 - Титр антител у пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена по ВГТТ и ПГТТ и группы контроля.

Показател и	Контрольная группа (к) n=30	Без нарушений углеводного обмена (2) n=42	С нарушением углеводного обмена (3) n=16	p
ICA	0,69	0,61	0,51	$\chi^2=4,24$

	(0,49;0,99)	(0,37;0,82)	(0,28;0,71)	p=0,120
GAD	0,38 (0,32;0,40)	0,43 (0,35;0,53)	0,52 (0,52;0,59)	p ₂₃ =0,127 p_{3к}=0,002 p_{2к}=0,022

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами

Уровень антител к GAD был выше у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена по сравнению с группой контроля (Таблица 44). Положительный результат антител к островкам Лангерганса (ICA) был у 2 пациентов с нарушениями углеводного обмена по двум тестам.

Таблица 44 - Титр антител у подростков с ожирением и нарушением углеводного обмена по ВГТТ, ПГТТ и их сочетание.

Показатель и	Контрольная группа (к) n=30	Без нарушений по ПГТТ и ВГТТ (1) n=42	Нарушения по ПГТТ (2) n=6	Нарушения по ВГТТ (3) n=5	Нарушения по ВГТТ и ПГТТ (4) n=5	p
ICA	0,69 (0,49;0,99)	0,61 (0,37;0,82)	0,55 (0,54;0,55)	0,26 (0,26;0,39)	0,71 (0,48;0,92)	$\chi^2=6,752$ p=0,150
GAD	0,38 (0,32;0,40)	0,42 (0,34;0,52)	0,48 (0,37;0,59)	0,53 (0,44;0,57)	0,52 (0,52;0,52)	p _{1к} =0,022 p _{4к} =0,006

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами

Высокий уровень лептина регистрировался у пациентов с ожирением и без нарушений углеводного обмена. Показатели инсулина у пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена наблюдался выше, чем у группы контроля и ниже по отношению к пациентам без нарушений углеводного обмена (Таблица 45).

Таблица 45 - Показатели уровня лептина и С-пептида натощак, а также инсулинемии у подростков с ожирением и нарушением углеводного обмена и группы контроля.

Показатели	Контрольная группа (к) n=30	Без нарушений углеводного обмена (2) n=42	С нарушением углеводного обмена (3) n=16	p
Лептин нг/мл	19,01 (12,24;25,03)	50,3 (40,7;60,6)	42,4 (23,1;47,1)	p₂₃=0,016 p _{3к} =0,608 p_{2к}=0,000
С-пептид	0,19	0,33	0,26	$\chi^2=1,966$

нг/мл	(0,13;0,28)	(0,12;0,44)	(0,18;0,39)	p=0,374
Гликемия, ммоль/л	3,9 (3,8;4,8)	4,7 (4,4;5,1)	4,3 (3,9;6,4)	$\chi^2=4,4$ p=0,11
Инсулин мЕд/л	4,41 (0,7; 6,6)	41,7 (18,6;62,6)	33,3 (3,3;50,4)	p ₂₃ =0,355 p_{3к}=0,048 p_{2к}=0,003
Инсулин на 3-ей мин мЕд/л	54,64 (2,61;101,2)	69,00 (62,3; 97,2)	47,6 (44,5;55,2)	p₂₃=0,014 p _{3к} =0,909 p_{2к}=0,033
Инсулин на 5-ой мин мЕд/л	45,82 (26,16; 70,18)	80,0 (56,7; 101,6)	45,2 (25,9;74,5)	p ₂₃ =0,121 p _{3к} =0,611 p_{2к}=0,004

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

У пациентов с нарушениями углеводного обмена по ПГТТ уровень лептина был ниже, чем у обследуемых с нарушениями по ВГТТ/ПГТТ. Отмечается тенденция к снижению уровня тощакового инсулина у пациентов с нарушением по ПГТТ и ПГТТ/ВГТТ. Уровень инсулина на 5-ой минуте ВГТТ был ниже у обследуемых с нарушениями по двум тестам (Таблица 46).

Таблица 46 - Показатели уровня лептина и С-пептида натоцк, а также инсулинемии у подростков с ожирением и нарушением углеводного обмена и группы контроля.

Показатели	Контрольная группа (к) n=30	Без нарушений по ПГТТ и ВГТТ (1) n=42	Нарушения по ПГТТ (2) n=6	Нарушения по ВГТТ (3) n=5	Нарушения по ВГТТ и ПГТТ (4) n=5	p
Лептин нг/мл	19,01 (12,24;25,03)	48,6 (37,6;59,6)	17,6 (13,73;21,47)	31,34 (15,58;43,53)	45,05 (43,7; 50,61)	$p_{1К}=0,000$ $p_{24}=0,05$
С-пептид нг/мл	0,19 (0,13;0,28)	0,25 (0,12;0,42)	0,28 (0,09;0,48)	0,4 (0,26;0,53)	0,19 (0,18;0,25)	$\chi^2=2,917$ $p=0,572$
Гликемия, ммоль/л	4,5 (3,8;5,0)	4,8 (4,4;5,1)	3,9 (3,5;4,3)	3,7 (3,1;4,3)	6,7 (6,4;6,8)	$p_{14}=0,004$ $p_{24}=0,021$ $p_{4К}=0,006$
Инсулин мЕд/л	4,41 (0,7; 6,6)	41,7 (18,6;62,2)	51,3 (26,0;52,0)	47,2 (46,3;50,42)	30,81 (3,37;33,3)	$p_{1К}=0,003$ $p_{3К}=0,047$
Инсулин на 3-ей мин мЕд/л	54,64 (2,61;101,2)	69,24 (62,3; 104,2)	99,18 (27,45;170,9)	45,5 (44,5;50,85)	48,7 (47,6; 55,2)	$\chi^2=6,717$ $p=0,152$
Инсулин на 5-ой мин мЕд/л	50,7 (31,13; 70,18)	81,16 (56,7; 101,6)	102,5 (65,67;135,45)	74,5 (51,4;74,5)	39,0 (23,0; 45,2)	$p_{14}=0,047$ $p_{1К}=0,004$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1; Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

Показатели индексов ИР достоверно выше у подростков с конституционально-экзогенным ожирением без нарушений углеводного обмена по сравнению с группой контроля (Таблица 47).

Таблица 47 - Показатели индексов инсулинорезистентности у подростков с конституционально-экзогенным ожирением и нарушением углеводного обмена

Показатели	Контрольная группа n=30 (К)	Без нарушений углеводного обмена n=42 (2)	С нарушением углеводного обмена n=16 (3)	p
HOMA-IR	0,7 (0,2;1,1)	5,5 (3,8;10,7)	6,7 (0,9;12,2)	$p_{23}=0,98$ $p_{3К}=0,06$ $p_{2К}=0,001$
CARO	0,8 (0,6;6,5)	0,2 (0,1;0,3)	0,2 (0,1;2,1)	$p_{23}=0,5$ $p_{3К}=0,176$ $p_{2К}=0,001$
QUICKI	0,8 (0,7;1,8)	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,4; 0,8)	$p_{23}=0,98$ $p_{3К}=0,06$ $p_{2К}=0,001$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами

Отмечается тенденция к снижению значений индекса НОМА у подростков с нарушением углеводного обмена по двум тестам, по сравнению с пациентами с ожирением и без нарушений УО, но выше, чем в группе контроля (Таблица 48).

Таблица 48 - Показатели индексов инсулинорезистентности у подростков с конституционально-экзогенным ожирением и нарушением углеводного обмена

Показатели	Контрольная группа (к) n=30	Без нарушений по ПГТТ и ВГТТ (1) n=42	Нарушения по ПГТТ (2) n=6	Нарушения по ВГТТ (3) n=5	Нарушения по ВГТТ и ПГТТ (4) n=5	p
HOMA-IR	0,69 (0,16;1,12)	5,48 (3,83;10,67)	5,07 (0,11;10,03)	12,21 (6,59;12,31)	3,8 (0,59;10,99)	$p_{1К}=0,001$ $p_{3К}=0,032$
CARO	0,8 (0,59;6,47)	0,2 (0,1;0,31)	2,57 (0,08;5,06)	0,13 (0,12;1,1)	0,99 (0,15;4,74)	$p_{1К}=0,001$
QUICKI	0,84 (0,71;1,77)	0,48 (0,42;0,52)	1,48 (0,43;2,54)	0,41 (0,4;0,6)	0,61 (0,43;1,03)	$p_{1К}=0,001$ $p_{3К}=0,032$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами

Индекса k (утилизация глюкозы периферическими тканями) у пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена определялся ниже, чем у пациентов

без нарушений углеводного обмена и группы контроля. Значение интервала рN, так же имело положительное значение только у пациентов с нарушением углеводного обмена, что говорит о выраженности нарушений углеводного обмена (Таблица 49).

Таблица 49 – Индексы по результатам проведенного ВГТТ у подростков с конституционально-экзогенным ожирением и нарушением углеводного обмена

Показатели	Контрольная группа (К) n=30	Без нарушений углеводного обмена (2) n=42	С нарушением углеводного обмена (3) n=16	p
H	3,3 (3,0;3,7)	4,0 (2,7;4,3)	3,6 (2,0;4,2)	$\chi^2=3,827$ p=0,148
k	2,7 (2,4;3,6)	2,8 (2,3;3,7)	1,7 (1,4;2,2)	p₂₃=0,002 p_{3к}=0,000 p _{2к} =0,554
PN	-0,014 (-0,019;-0,011)	-0,014 (-0,017;-0,008)	0,008 (-0,011;0,015)	p₂₃=0,001 p_{3к}=0,001 p _{2к} =0,447

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами

При анализе индексов ВГТТ значения индекса H у групп не имели отличий. Индекс утилизации глюкозы периферическими тканями (k-индекс) имел низкие значения у пациентов с нарушениями по ВГТТ и сочетание по ВГТТ и ПГТТ. Индекс рN, который отражает степень нарушения углеводного обмена, также имел высокие значения у этих групп пациентов (Таблица 50).

Таблица 50 – Индексы по результатам проведенного ВГТТ у подростков с конституционально-экзогенным ожирением и нарушением углеводного обмена

Показатели	Контрольная группа (к) n=30	Без нарушений по ПГТТ и ВГТТ (1) n=42	Нарушения по ПГТТ (2) n=6	Нарушения по ВГТТ (3) n=5	Нарушения по ВГТТ и ПГТТ (4) n=5	p
H	3,3 (03,0;3,7)	4,0 (2,7;4,3)	3,0 (1,9;3,1)	3,6 (2,0;4,7)	4,1 (3,7;4,2)	$\chi^2=5,6$ p=0,231
k	2,7 (2,4;3,6)	2,8 (2,3;3,7)	2,4 (2,0;3,1)	1,7 (1,3;1,9)	1,4 (1,3;1,6)	p ₁₃ =0,008 p ₁₄ =0,002 p₂₄=0,036 p _{к3} =0,007 p _{к4} =0,001
PN	-0,014 (-0,019;-	-0,014 (-0,017;-	-0,017 (-0,02;-	0,009 (0,008;0,029)	0,012 (0,01;0,018)	p ₁₃ =0,000 p ₁₄ =0,000

	0,011)	0,008)	0,012)			$p_{23}=0,009$ $p_{24}=0,009$ $p_{K3}=0,000$ $p_{K4}=0,000$
--	--------	--------	--------	--	--	--

4.6 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ожирением с повышенными и нормальными индексами чувствительности к инсулину

У пациентов с ИР уровень лептина, глюкозы, инсулина на 0-ой и 5-ой минутах был выше, чем у группы контроля. Уровень С-пептида и инсулина на 3-ей минуте между группами не различался. Уровень триглицеридов у группы с ИР был достоверно выше, чем у пациентов с нормальной чувствительностью к инсулину ($p=0,006$) и группы контроля ($p=0,000$). Так же в группе с ИР был ниже уровень ЛПВП ($p=0,000$), выше индекс атерогенности ($p=0,001$), чем в группе контроля. Титр антител к инсулину у пациентов с ИР был достоверно ниже, чем у группы без инсулинорезистентности ($p=0,005$) и группы контроля ($p=0,011$) (Таблица 51).

Таблица 51 - Уровень лептина, С-пептида, инсулина у подростков с инсулинорезистентностью, с нормальными индексами чувствительности к инсулину и контрольной группы

	Контроль (К)	Подростки с ожирением ИР - (2)	Подростки с ожирением ИР + (3)	р
Лептин нг/мл	19,17 (12,24;49,36)	37,9 (24,8;56,2)	45,6 (22,8;58,5)	$p_{K2}=0,132$ $p_{K3}=\mathbf{0,007}$ $p_{23}=0,294$
С-пептид нг/мл	0,26 (0,19;0,29)	0,16 (0,11;0,19)	0,33 (0,13;0,42)	$\chi^2=1,439$ $p=0,487$
Глюкоза, ммоль/л	3,9 (3,5;4,8)	5,1 (3,9;6,4)	4,8 (4,5;5,1)	$p_{K2}=0,132$ $p_{K3}=\mathbf{0,004}$ $p_{23}=0,431$
Инсулин мЕд/л	6,55 (2,6;33,0)	1,9 (0,9;3,4)	46,1 (23,3;61,3)	$p_{K2}=0,144$ $p_{K3}=\mathbf{0,000}$ $p_{23}=\mathbf{0,000}$
Инсулин на 3- ей минуте, мЕд/л	57,5 (39,3;109,9)	59,6 (29,7;75,9)	74,1 (55,3;141,5)	$\chi^2=3,654$ $p=0,161$
Инсулин на 5- ой минуте,	50,7 (31,13;88,94)	48,42 (23,0;88,9)	88,8 (62,0;132,7)	$p_{K2}=0,798$ $p_{K3}=\mathbf{0,005}$

МЕд/л				$p_{23}=0,083$
HOMA-IR	0,69 (0,16;1,12)	0,23 (0,18;0,72)	9,86 (5,11;11,94)	$p_{K2}=0,195$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,000$
CARO	0,8 (0,59;6,47)	3,66 (2,07;5,63)	0,13 (0,09;0,2)	$p_{K2}=0,067$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,000$
QUICKI	0,84 (0,71;1,77)	1,34 (0,85;1,75)	0,43 (0,41;0,49)	$p_{K2}=0,195$ $p_{K3}=0,000$ $p_{23}=0,000$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами

У пациентов с ожирением и наличием ИР был выше уровень тощачковой гликемии ($p_{13}=0,004$) по сравнению с группой контроля. В ходе проведения теста гликемия была выше с 30-ой минуты теста у пациентов с ожирением и нормальной чувствительностью к инсулину по сравнению с уровнем гликемии у пациентов с ожирением и наличием ИР и группой контроля (Таблица 52).

Таблица 52 – Показатели внутривенного глюкозотолерантного теста у подростков с конституционально-экзогенным ожирением с инсулинорезистентностью, с нормальными индексами чувствительности к инсулину и группы контроля

Минуты ВГТТ	Контроль (К)	Подростки с ожирением ИР + (2)	Подростки с ожирением ИР - (3)	p
0 мин	3,9 (3,5;4,8)	5,5 (4,3;6,4)	4,8 (4,7;5,1)	$p_{K2}=0,132$ $p_{K3}=0,004$ $p_{23}=0,431$
3 мин	17,3 (13,4;17,8)	18,3 (15,9;19,4)	18,1 (16,6;20,2)	$\chi^2=1,17$ $p=0,557$
5 мин	16,3 (13,5;17,3)	16,3 (14,7;18,1)	16,3 (15,7;16,9)	$\chi^2=1,865$ $p=0,394$
10 мин	14,0 (13,3;15,0)	15,8 (13,5;16,1)	14,0 (13,7;15,0)	$\chi^2=1,412$ $p=0,494$
20 мин	10,7 (8,9;11,4)	13,0 (12,2;14,3)	11,2 (9,7;12,7)	$\chi^2=4,922$ $p=0,085$
30 мин	8,0 (7,0;11,6)	11,0 (10,7;12,6)	10,2 (8,0;11,6)	$p_{K2}=0,018$ $p_{K3}=0,161$ $p_{23}=0,052$
45 мин	7,3 (4,3;7,8)	10,3 (9,2;12,0)	7,9 (6,8;10,1)	$p_{K2}=0,003$ $p_{K3}=0,069$ $p_{23}=0,022$
60 мин	4,8 (3,6;6,0)	8,4 (8,0;9,3)	6,1 (5,6;8,9)	$p_{K2}=0,001$ $p_{K3}=0,006$ $p_{23}=0,046$

90 мин	4,1 (3,4;4,9)	7,0 (5,8;7,8)	4,6 (4,1;6,1)	$p_{K2}=0,003$ $p_{K3}=0,004$ $p_{23}=0,021$
120 мин	3,3 (3,1;4,4)	6,2 (5,3;6,8)	4,4 (4,0;5,4)	$p_{K2}=0,000$ $p_{K3}=0,003$ $p_{23}=0,025$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3); p – уровень статистической значимости различий показателей между группами

Индексы ВГТТ не имели статистических различий между группами обследуемых, однако отмечалась тенденция к уменьшению индекса k (утилизация периферическими тканями) и увеличение интервала pN (степень тяжести метаболических нарушений) у пациентов с ожирением и без ИР (Таблица 53).

Таблица 53 – Индексы внутривенного глюкозотолерантного теста у подростков с конституционально-экзогенным ожирением с инсулинорезистентностью, с нормальными индексами чувствительности к инсулину и группы контроля

Индексы ВГТТ	Контроль (К)	Подростки с ожирением ИР + (2)	Подростки с ожирением ИР - (3)	p
H	3,3 (1,7;3,7)	4,3 (2,0;5,2)	3,9 (2,9;4,2)	$\chi^2=4,206$ $p=0,122$
k	3,1 (2,4;3,9)	1,8 (1,4;3,3)	2,6 (2,2;3,8)	$\chi^2=3,389$ $p=0,184$
PN	-0,012 (-0,024;-0,01)	-0,012 (-0,017; 0,01)	-0,014 (-0,021; -0,005)	$\chi^2=2,482$ $p=0,289$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами

4.7 Стеатоз печени и липоматоз поджелудочной железы у подростков с ожирением

Всем пациентам проведено УЗИ брюшной полости, по результатам которого диагностирован стеатоз печени у 5(20%) подростков с избыточной массой тела и у 47 (87%) с конституционально-экзогенным ожирением. Стеатогепатит выявлен у 5(8,6%) подростков с конституционально-экзогенным ожирением, у группы с избыточной массой тела данной патологии не диагностировано.

Липоматоз поджелудочной железы установлен у 10(40%) подростков с избыточной массой тела и у 41 (75,9%) с конституционально-экзогенным

ожирением, у 8(19,5%) из которых выявлено нарушение углеводного обмена по данным ПГТТ.

У пациентов с нарушением углеводного обмена по ВГТТ установлена отрицательная корреляция липоматоза поджелудочной железы и уровня инсулина на 3-ей минуте ($R=-0,929$; $p=0,000$) и липоматоза поджелудочной железы и уровня инсулина на 5-ой минуте ($R=-0,849$; $p=0,002$).

4.8 Маркеры нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением

При проведении дискриминантного анализа были выделены два показателя: уровень гликемии натощак ($p=0,006$) и мочевая кислота($p=0,001$), которые достоверно коррелировали с наличием нарушений углеводного обмена по данным ВГТТ

По результатам проведенного ROC-анализа установлен уровень гликемии $\geq 5,5$ ммоль/л, в качестве маркера нарушения углеводного обмена (специфичность 82,4%, чувствительность 70%, $p=0,033$) (Рисунок 9).

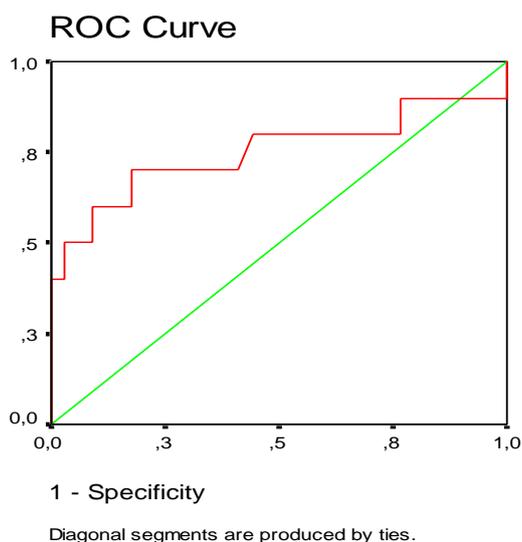


Рисунок 9 – График ROC-кривой, построенный для определения силы параметра «гликемия натощак» у подростков с нарушением углеводного обмена по ВГТТ, его чувствительности и специфичности

Примечание: AUC (площадь под кривой) = 0,731 (98% ДИ: 0,539–0,924), $p < 0,033$. Порог отсечения $\geq 5,5$ ммоль/л

Согласно результатам ROC-анализа уровень мочевой кислоты, который указывает на высокую вероятность развития ранних нарушений УО (по данным ВГТТ), составил 0,345 ммоль/л (чувствительность 60%, специфичность 86,7%, $p < 0,021$) (Рисунок 10).

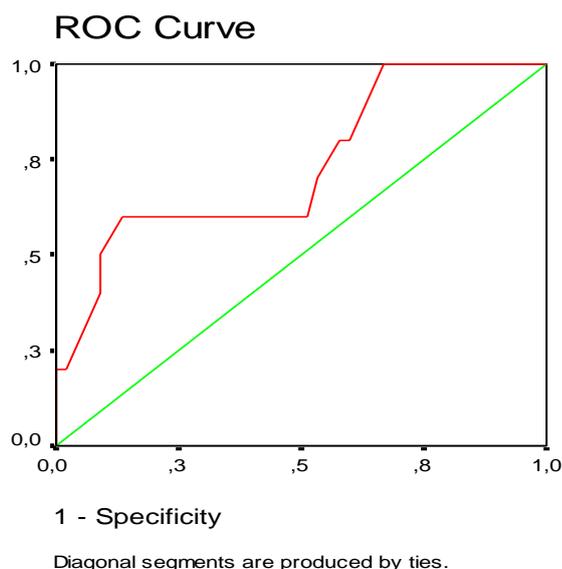


Рисунок 10 - График ROC-кривой, построенный для определения силы параметра «мочевая кислота» у подростков с нарушением углеводного обмена по ВГТТ, его чувствительности и специфичности

Примечание: AUC (площадь под кривой) = 0,734 (92% ДИ: 0,555–0,914), $p < 0,021$. Порог отсечения $\geq 0,345$ ммоль/л

4.9 Динамика показателей гликемии в ходе ВГТТ у подростков с конституционально-экзогенным ожирением и нарушением углеводного обмена после курса приема метформина

В результате проведенных нагрузочных тестов (ПГТТ и ВГТТ) было выявлено 16 пациентов с нарушением углеводного обмена, у которых проведен комплексный анализ клинических, биохимических и инструментальных данных, с

целью выявления маркеров ранних нарушений углеводного обмена и оптимизации наблюдения за этой группой подростков на амбулаторном этапе с использованием доступных для педиатров диагностических инструментов (Подгруппа 1). В этой подгруппе у 10 подростков выявлены нарушения углеводного обмена по ПГТТ (нарушение гликемии натощак $n=7$, нарушение толерантности к углеводам $n=4$).

В дальнейшем, в исследование включено дополнительно 15 подростков с ожирением, имеющих нарушения углеводного обмена по данным ПГТТ ($n=12$) и ВГТТ ($n=9$) тестов, сопоставимых по полу и возрасту с ранее включенными в исследование пациентами (Подгруппа 2). Нарушение углеводного обмена по двум тестам (ПГТТ+ВГТТ) зарегистрировано у 6 подростков. Из них 8 было девочек (средний возраст 14,0 (13,5; 15,0)) и 7 мальчиков (средний возраст 14,5 (13,0; 15,5)).

Подросткам и их родителям обеих групп проведено консультирование и выданы методические материалы в печатном виде. Консультирование включало рекомендации по изменению стиля питания, расчета субкалорийного питания с учетом возраста, пола, уровня физических нагрузок. Даны рекомендации по расширению аэробных физических нагрузок. Подросткам подгруппы 1 дополнительно назначена медикаментозная терапия - метформин («Глюкофаж», производитель NYCOMED) в дозе 850 мг 1 раз в сутки на ночь, в течение 6 месяцев.

Динамическое наблюдение включало: телефонограмму родителям подростка через 1 и 3 месяца после первичного обследования и консультирования и контрольный визит с проведением клинического осмотра, оценки антропометрических показателей и проведения ретеста (ВГТТ) - через 6 месяцев терапии.

В ходе телефонного звонка (через 1 и 3 месяца терапии) в обеих группах уточнялись следующие вопросы: следует ли подросток рекомендациям по изменению стиля питания, произошло ли увеличение объема физических нагрузок, в подгруппе 1 уточнялись вопросы, касающиеся переносимости метформина и соблюдения режима приема (перерывы, развитие гастроинтестинальных побочных эффектов и т.д.).

После проведенного курса лечения через 6 месяцев повторно проведен был ВГТТ.

В ходе телефонного опроса выяснено, что режиму соблюдения субкалорийного питания и регулярных физических нагрузок следовало 16(100%, подгруппа 1) и 9(90%, подгруппа 2) подростков через 1 месяц наблюдения, 13(81%, подгруппа 1) и 8(80%, подгруппа 2) через 3 месяца наблюдения. Через 6 месяцев терапии режиму изменения стиля питания и жизни оставалось приверженными только 8 человек (50%) из подгруппы 1, где проводилась терапия метформинном, и 4 подростка (40%) из подгруппы 2, где медикаментозной коррекции нарушений углеводного обмена не проводилось.

В подгруппе 1 при опросе через 1,3 и 6 месяцев ни у одного подростка не было зарегистрировано симптомов диспепсии, подростки отмечали в 40% случаев снижение интенсивности тяги к сладкому на фоне приема метформина. Терапию не прекратил ни один пациент.

При анализе антропометрических данных через 6 месяцев наблюдения у пациентов обеих подгрупп отмечается прибавка в росте и массе тела. В свою очередь, ИМТ, ОТ, ОБ – значительно не изменились (Таблица 54).

Таблица 54 – Клинические показатели у пациентов после 6 месяцев лечения

Показатели	Подгруппа 1 НУО + прием метформина		Подгруппа 2 НУО - без приема метформина		p
	до лечения (1) n=16	после лечения (2) n=16	до лечения (3) n=10	после лечения (4) n=10	
Масса тела (кг)	103,8 (100,0;111,0)	110,0 (101,6;120,0)	104,5 (101,0;113,0)	114,0 (100,1;125,0)	p ₁₂ =0,086 p ₃₄ =0,061
Рост (см)	175,5 (170,0;177,0)	177 (170,0;180,0)	172,0 (170,0;175,5)	176 (171,0;178,0)	p₁₂=0,034 p₃₄=0,026
SDS ИМТ	3,18 (2,86; 3,73)	3,16 (2,8; 3,86)	3,2 (2,9; 3,78)	3,4 (3,0; 4,1)	p ₃₄ =0,35 p ₃₄ =0,068
ОТ	108,0 (100,0;117,0)	108,5 (105,0;118,00)	109,0 (101,0;119,0)	111,5 (104,0;121,00)	p ₁₂ =0,446 p ₃₄ =0,52
ОБ	119,5 (115,0;122,5)	119,0 (112,0;126,0)	120,0 (114,0;122,0)	122,0 (114,0;127,5)	p ₁₂ =0,953 p ₃₄ =0,89

Примечание: p₁₂ – уровень статистической значимости показателя до и после лечения в подгруппе 1, p₃₄ – уровень статистической значимости показателя до и после лечения в подгруппе 2 (критерий Wilcoxon)

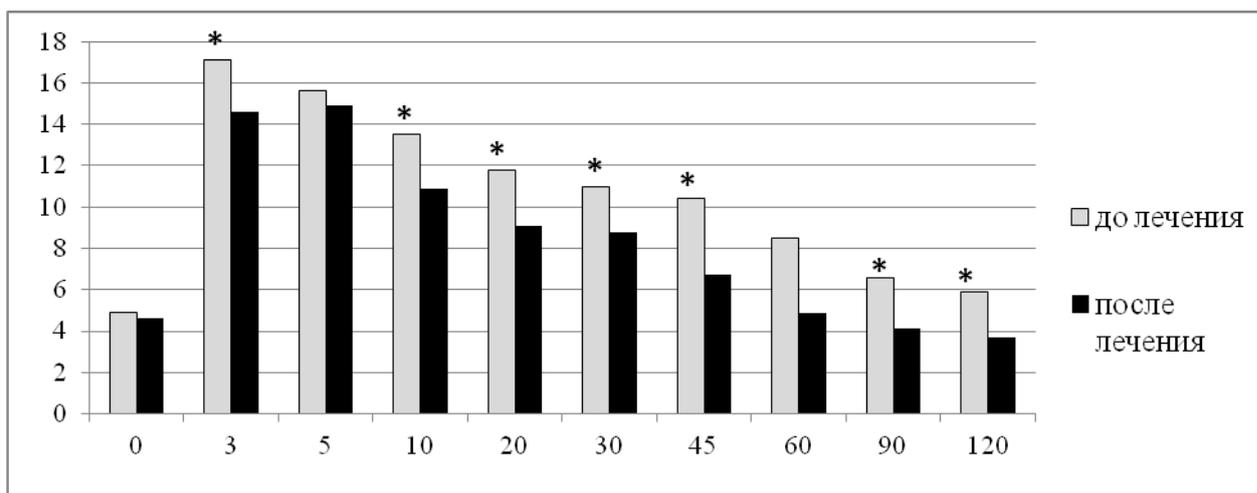
У группы пациентов после курса приема метформина отмечается увеличения уровня инсулина - как тощакового, так и в первую фазу секреции инсулина на 3-ей и 5-ой минутах ВГТТ (Таблица 55). У подростков с нарушением углеводного обмена, но не получавших метформин, уровень инсулина напротив имел тенденцию к снижению как натощак, так и в ходе ВГТТ, не достигая уровня статистической значимости.

Таблица 55 - Уровень инсулина и значения индексов инсулинорезистентности в ходе ВГТТ у подростков с нарушениями углеводного обмена после 6 месяцев лечения

Показатели	НУО (+) прием метформина		НУО (+) без метформина		p
	до лечения (1) n=16	после лечения (2) n=16	до лечения (3) n=10	после лечения (4) n=10	
Инсулин мЕд/л	33,3 (3,3;40,6)	54,9 (51,3;62,6)	34,5 (5,8;43,8)	33,1 (4,3;39,8)	p₁₂=0,043 p ₃₄ =0,71
Инсулин на 3- ей мин мЕд/л	47,6 (44,5;55,2)	78,4 (57,7;170,9)	46,2 (44,0;56,8)	44,1 (44,8;55,2)	P ₁₂ =0,08 p ₃₄ =0,91
Инсулин на 5- ой мин мЕд/л	45,2 (25,9;74,5)	101,1 (64,6;142)	47,3 (25,0;76,1)	45,1 (24,7;75,0)	P₁₂=0,043 p ₃₄ =0,87
Гликемия, ммоль/л	4,9 (4,3;5,5)	4,6 (3,9;4,9)	4,9 (4,2;5,6)	5,2 (4,5;5,8)	P ₁₂ =0,138 p ₃₄ =0,87
НОМА-IR	6,7 (3,8;9,4)	11,7 (6,4;13,2)	6,6 (3,7;9,0)	6,5 (3,4;8,5)	P ₁₂ =0,593 p ₃₄ =0,89
CARO	0,2 (0,1;1,1)	0,1 (0,1;0,7)	0,2 (0,1;1,3)	0,2 (0,2;1,4)	P ₁₂ =0,109 p ₃₄ =0,9
QUICKI	0,5 (0,4;0,6)	0,4 (0,4;0,6)	0,4 (0,3;0,6)	0,4 (0,3;0,8)	P ₁₂ =0,180 p ₃₄ =0,85

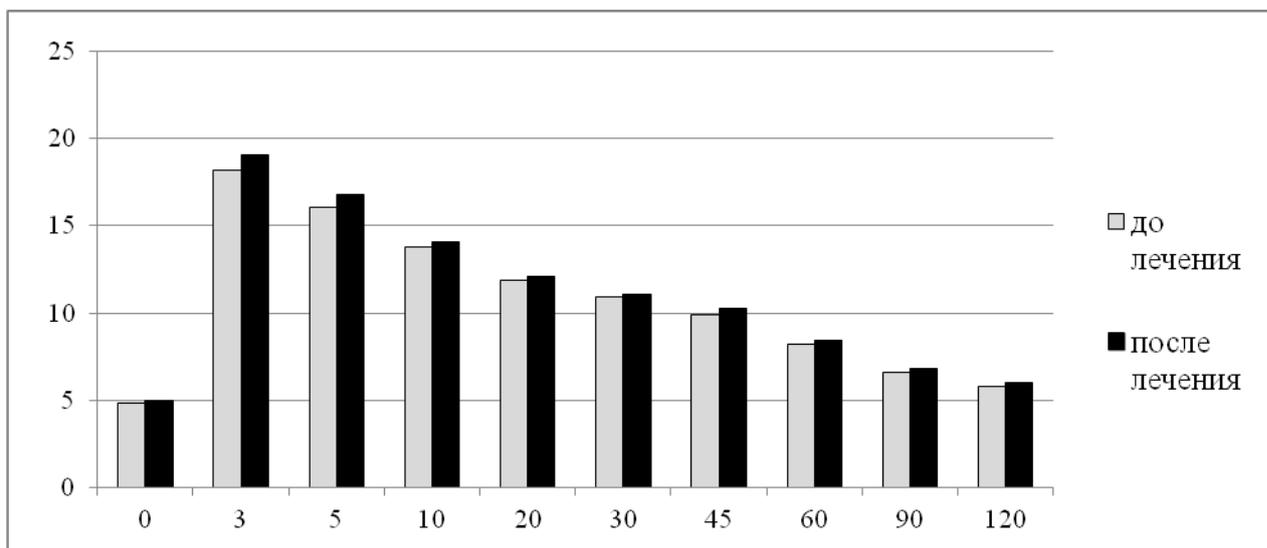
Примечание: p₁₂ – уровень статистической значимости показателя до и после лечения в подгруппе 1, p₃₄ – уровень статистической значимости показателя до и после лечения в подгруппе 2 (критерий Wilcoxon)

В ходе ВГТТ у группы пациентов после лечения метформином ниже уровень тощаковой гликемии, чем до лечения. Достоверное снижение уровня гликемии в ходе теста, более плоский тип кривой и субгликемический уровень гликемии на 120 мин теста. Напротив, у подростков с нарушением углеводного обмена, но не принимавших метформин уровень гликемии не изменился (Рисунок 11).



Примечание: * $p_{12} < 0,05$ – уровень статистической значимости показателя до и после лечения в подгруппе 1, (критерий Wilcoxon)

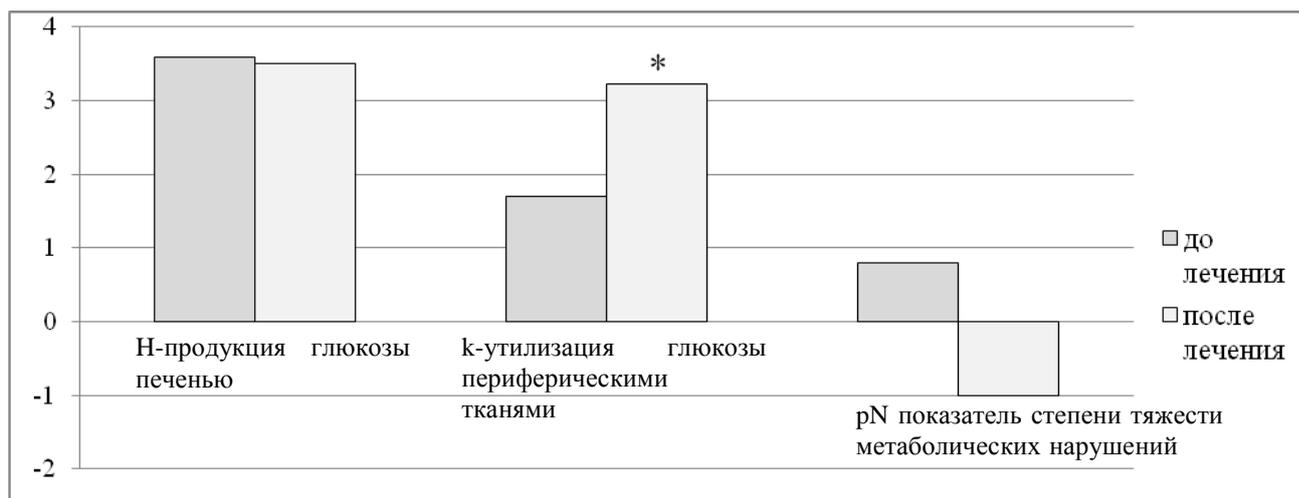
А Уровень гликемии у подростков подгруппы 1 (после лечения метформином)



Б Уровень гликемии у подростков подгруппы 2 (без метформина)

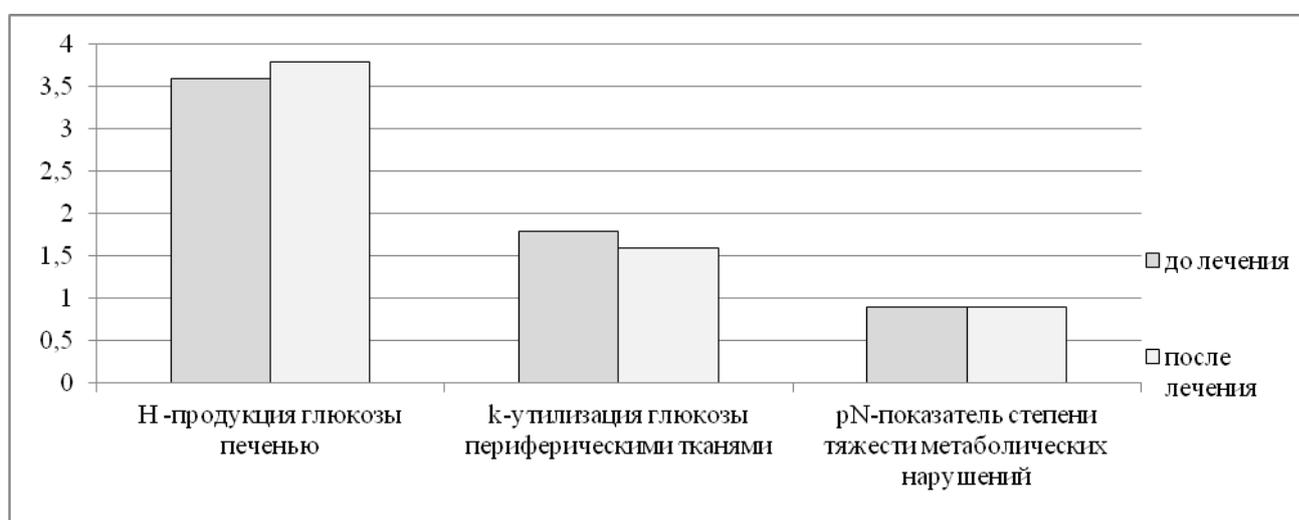
Рисунок 11– Уровень гликемии в ходе ВГТТ у подростков с ожирением после лечения

После лечения метформином отмечается уменьшение значений интервала pN (степень тяжести метаболических нарушений), а так же увеличение значений индекса k (утилизация глюкозы периферическими тканями), что говорит об улучшении углеводного обмена (Рисунок 12) у подростков подгруппы 1.



Примечание: * $p_{12} < 0,05$ – уровень статистической значимости показателя до и после лечения в подгруппе 1, (критерий Wilcoxon)

А Индексы ВГТТ у подростков подгруппы 1 (после лечения метформином)



Б Индексы ВГТТ у подростков подгруппы 1 (без лечения метформином)

Рисунок 12 - Индексы ВГТТ у пациентов до и после курса лечения

С целью демонстрации клинико-фармакологических эффектов терапии метформином приводим собственное клиническое наблюдение за пациенткой 17 лет с нарушениями углеводного обмена, выявленных по результатам двух тестов. Нарушения углеводного обмена сопровождались нормальными показателями индексов чувствительности к инсулину.

Клинический случай:

Пациентка А., 17 лет.

Жалобы: на избыточный вес, головные боли, жажду, тошноту.

Акушерский анамнез: Родилась от II беременности, II родов на 39 неделе с весом 4200 г рост 57 см. Течение родов: вторичная слабость родовой деятельности, обвитие пуповиной, крупный плод. Во время беременности у матери отмечалось повышение АД, отеки.

Наследственный анамнез отягощен по обеим линиям по ожирению, гипертонической болезни и сахарному диабету типа 2 (маркер ранних нарушений углеводного обмена по данным нашего исследования)

Вскармливание: грудное до 1 г 7 мес.

Течение неонатального периода: ППЦНС.

Прибавка в весе с четырех лет. Динамика набора веса 5-7 кг за год. Впервые обратились к эндокринологу в 11 лет. Состоит на диспансерном учете у эндокринолога с диагнозом: ожирение 4 степени, экзогенно-конституционального генеза, прогрессирующее, осложненное.

Объективный осмотр: Кожные покровы умеренной влажности, фолликулит на плечах. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, по феминному типу. Рост – 175 см масса тела – 148 кг SDSИМТ=5 ОТ-131 см ОБ-145 см ОТ/ОБ-0,9. Стрии множественные, тонкие, белые и розовые на груди, в аксиллярной области, животе, бедрах. Фолликулит на плечах, верхней части спины, бедрах, ягодицах. Отеков нет. Костная система без видимых деформаций. Щитовидная железа 0 ст, эластичная, безболезненная. Узловые образования не пальпируются. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторный звук легочной над всеми полями. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. АД 140/80 мм.рт.ст. ЧСС 78 в мин. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка отчетливо не пальпируются из-за избыточно развитой ПЖК. Половое развитие по возрасту А₃ Р₄ Ма₄ Ме₂

ОАК: Нв 133 г/л, эр $5,05 \cdot 10^{12}/л$, цв. П. 0,79, лейкоц $9,4 \cdot 10^9/л$, л 35%, м 116%, э 1%, п 1%, с 49%, СОЭ 20 мм/ч.

ОАМ уд вес 1015, белок отр., глюкоза отр., лейкоц 0-1 в п/зр., эпителий ед. в п/зр.

БАК: общий белок 75,6 г/л, глюкоза 4,0 ммоль/л, креатинин 62,6 ммоль/л, мочевины 3,6 ммоль/л ***мочевая кислота 0,397 ммоль/л (маркер ранних нарушений углеводного обмена по данным нашего исследования)***, билирубин общий 18 ммоль/л, АСТ 28,8 Ед/л, АЛТ 27,9 Ед/л, ХС 3,9 ммоль/л, ТГ 1,1 ммоль/л, ЛПНП 1,85 ммоль/л, ЛПВП 1,54 ммоль/л, коэффициент атерогенности 1,51, тимоловая проба 2,9, Na 135,4 ммоль/л, К 5,36 ммоль/л, Са 2,34 ммоль/л, Р 1,43 ммоль/л.

ПГТТ: 0 мин – 6,7 ммоль/л, 30 мин - 8,1 ммоль/л, 60 мин - 7,8 ммоль/л, 120 мин - 7,0 ммоль/л

ВГТТ: гликемия 0 мин 6,14 ммоль/л; 3 мин - 15,22 ммоль/л; 5 мин - 13,22 ммоль/л; 10 мин - 13,47 ммоль/л; 20 мин - 12,66 ммоль/л; 30 мин - 11,97 ммоль/л; 45 мин - 10,29 ммоль/л; 60 мин - 9,84 ммоль/л; 90 мин - 7,53 ммоль/л; 120 мин - 6,65 ммоль/л.

Индексы ВГТТ: Н-4,2; к-1,3; PN=0,012

Инсулин 0 мин - 3,4 мЕд/л (5-25 мЕд/л); 3 мин - 103 мЕд/л; 5 мин - 126,6 мЕд/л

НОМА-IR=0,9 (норма <3,4), Caro=1,82 (норма >0,3); QUICKI=0,8 (норма >0,3)

Лептин 56,16 нг/мл (1,1 - 27,6 нг/мл(мужчины); 0,5 - 13,8 нг/мл (женщины)), GADab-отр., ICAab-пол.

Кортизол – 335 ммоль/л, ПРЛ-278 мМЕ/л

ЭКГ: Ритм синусовый. ЧСС 72 в мин. ЭОС не отклонена.

УЗИ щитовидной железы: эхоскопически без патологических изменений.

УЗИ органов брюшной полости: Стеатогепатоз. Крупный желчный пузырь. Липоматоз поджелудочной железы (маркер ранних нарушений углеводного обмена по данным нашего исследования)

Диагноз: Ожирение 4 степени, экзогенно-конституциональное, быстро прогрессирующее, осложненное. Осложнения: Артериальная гипертензия. Стеатогепатоз. Липоматоз поджелудочной железы. Нарушение гликемии натощак.

Таким образом, у пациентки выявлены маркеры, ассоциированные с ранними нарушениями углеводного обмена, выделенными по результатам нашего исследования, это – ***отягощенный семейный анамнез по ожирению и сахарному диабету 2 типа, гиперурикемия выше 0,345 ммоль/л, липоматоз поджелудочной железы по данным УЗИ органов брюшной полости.*** По результатам проведенного исследования у пациентки подтверждено наличие нарушений углеводного обмена по двум тестам (ПГТТ и ВГТТ), гиперлептинемия. Значения индексов инсулинорезистентности были в пределах нормы.

Для коррекции нарушений углеводного обмена, выявленным по результатам проведенного ПГТТ (нарушение гликемии натощак) и ВГТТ (нарушение углеводного обмена), пациентке рекомендовано соблюдение диеты, физические нагрузки и назначен метформин в дозе 850 мг 1 раз в сутки, вечером, в течении 6 месяцев.

m=145 кг l=179 см SDS ИМТ=4,55 ОТ-125 см, ОБ-140 см

ВГТТ: гликемия 0 мин 3,27 ммоль/л; 3 мин 14,65 ммоль/л; 5 мин 15,07 ммоль/л; 10 мин 10,87 ммоль/л; 20 мин 10,5 ммоль/л; 30 мин 9,27 ммоль/л; 45 мин 6,61 ммоль/л; 60 мин 4,41 ммоль/л; 90 мин 4,16 ммоль/л; 120 мин 3,95 ммоль/л

Индексы ВГТТ: Н=3,9; к=4,66; PN=-0,02

Инсулин 0 мин 69,4 мЕд/л (5-25 мЕд/л); 3 мин 170,9 мЕд/л; 5 мин 123,2 мЕд/л

НОМА-IR=10 (норма <3,4), Caro=0,05 (норма >0,3); QUICKI=0,42 (норма >0,3)

Через 6 месяцев после проведенного лечения метформином отмечалось незначительное снижение массы тела (- 3 кг за 6 месяцев). Уровень гликемии в ходе ВГТТ снизился, увеличился коэффициент k (утилизация глюкозы периферическими тканями), интервал PN приобрел положительное значение, что говорит об улучшении углеводного обмена. Увеличился уровень инсулина как натощак, так и на 3-ей и 5-ой минутах ВГТТ и одновременно снизились значения гликемии в ходе теста, что привело бы к трактовке данных изменений как «усиления» инсулинорезистентности по результатам расчетных индексов (НОМА-IR, Caro, QUICKI), тем не менее, данные изменения свидетельствуют о глубине патологических изменений в углеводном обмене у данной пациентки и частичной нормализации секреции инсулина после 6-месячного курса приема метформина даже в режиме небольшой суточной дозы.

Глава 5 Обсуждение результатов

Высококалорийное питание и малоподвижный образ жизни привели к росту числа пациентов с избыточной массой тела и ожирением во всех возрастных группах [218]. Эпидемиологические исследования показали, что около 50% детей школьного возраста и 70% подростков, страдающих ожирением, становятся тучными взрослыми [67]. Рост ожирения среди детей и подростков определяет интерес к дальнейшему исследованию метаболических нарушений, ассоциированных с избыточной массой тела [43; 54; 216]. Среди них требуют особого внимания нарушения углеводного обмена при ожирении (СД тип 2, НГН, НТУ). Ожирение в юношеском возрасте в 25% случаев ассоциировано с нарушенной толерантностью к глюкозе. По данным регистра сахарного диабета обращает на себя внимание высокая распространенность СД 2 среди детей и подростков и стойкая тенденция роста заболеваемости.

В основе развития нарушений углеводного обмена при избыточной массе тела лежат несколько механизмов: инсулинорезистентность, нарушение секреции β -клетки, аутоиммунный компонент. Все это обусловило цель нашего исследования - установить клиничко-метаболические и гормональные особенности формирования нарушений углеводного обмена и для оптимизации диагностического и лечебного алгоритма у подростков с конституционально-экзогенным ожирением. С этой целью нами было обследовано 83 подростка с экзогенно-конституциональным ожирением и избыточной массой тела. В группу сравнения были включены 30 здоровых подростков, сопоставимых по полу и возрасту.

Методы, используемые в нашей работе, дают нам представление об основных механизмах, лежащих в основе НУО: о секреции инсулина (уровень инсулина на 0-ой, 3-ей и 5-ой минутах ВГТТ, С-пептид), чувствительности к инсулину (индексы Caro, HOMA-IR, QUICKI, ВГТТ с расчетными индексами утилизации глюкозы периферическими тканями и продукции глюкозы печенью) и

о возможном влиянии аутоиммунных реакций на уровень секреции инсулина (антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD), антитела к β -клетке (ICA)).

Метаболический синдром

Нарушение углеводного обмена является одним из составляющих МС, который не достаточно изучен у детей и подростков. МС это совокупность клинических, метаболических и гормональных нарушений ассоциированных с ожирением.

В настоящее время не разработано единых систематизированных критериев для диагностики метаболического синдрома, как у взрослых, так и у детей и подростков, что в дальнейшем не позволяет провести достоверный анализ распространенности МС и приводит к противоречивым результатам при диагностике МС в клинической диагностике. Появилось множество публикаций, где проводится сравнительная характеристика различных классификаций МС. Главным различием существующих классификаций МС является ведущий компонент. Трудность разработки единых диагностических критериев МС в педиатрической практике связана с отсутствием точных значений SDS ИМТ, массы тела, роста, артериального давления, которые необходимо считать высокими. Классификация IDF (2007), разработанная на основе критериев для взрослых, является наиболее универсальной и не требует высокотратных исследований [255].

В результате проведенного нами исследования выделено 10 (17,2%) подростков с МС согласно рекомендациям IDF (2007г.) с различным сочетанием компонентов. По данным международных исследований распространенность МС у взрослых составляет от 10 до 40% [45; 53; 148]. В России МС выявляется у 20,6% взрослых согласно критериям NCEP ATP III и увеличивается до 28,5% при использовании критериев IDF [44]. В настоящее время МС и его компоненты все чаще выявляются среди детей и подростков [76; 87; 206; 207; 241]. Распространенность метаболического синдрома (МС) среди детей и подростков по

данным литературы составляет от 11 до 36 % и продолжает расти [43; 218; 231; 255]. В России МС диагностируется у каждого третьего подростка с ожирением [28; 84]. У 10 (100%) подростков с ожирением и МС анамнез был отягощен по ожирению.

МС у взрослых это комплекс взаимосвязанных гормонально-метаболических нарушений (гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, гиперурикемия), которые могут возникать еще на стадии избыточной массы тела [67] и приводят к патологии сердечно-сосудистой системы, атеросклерозу, нарушению углеводного обмена [13; 43]. Однако у детей и подростков не так ясно представлена частота встречаемости отдельных компонентов МС, а также их взаимосвязь с ранними нарушениями УО. В нашем исследовании у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена (по ВГТТ) выявлены критерии МС (IDF 2007): абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена, гипертриглицеридемия, снижение уровня ЛПВП.

По частоте встречаемости критерии диагностики МС распределились следующим образом: артериальная гипертензия у 17 (31,5%), гипертриглицеридемия 10 человек (17,2%), НГН/НТУ 11 пациентов (25%), снижение уровня ЛПВП у 3(5,6%) пациентов. Чаще встречалось сочетание абдоминальное ожирение+гипертриглицеридемия+артериальная гипертензия (8,6 %).

Нарушение углеводного обмена

Несмотря на то, что СД тип 2 более характерен для взрослых, частота его диагностики у детей и подростков растет. В 8-45% случаев заболевание диагностируется среди детей и подростков [262]. По данным многоцентрового исследования проведенного в США наибольшая частота заболевания СД 2 среди американских индейцев в возрасте 15-19 лет 49,4:100 000 [178]. Заболеваемость в США зависит от географического местонахождения и составляет от 8 до 75:100 000, на Тайване 9-15,3: 100 000, в Европе 0,35:-1,25:100 000[119; 132; 143; 159;

260]. В России заболеваемость СД 2 среди детей подростков увеличивается, так в 2010 г. - состояло на учете 445 детей и подростков, а в 2014 - 751 человек, показатель продолжает увеличиваться, на первое полугодие 2015 года зарегистрировано 672 человека.

Известно, что развитию СД 2 предшествуют нарушения углеводного обмена в виде стадии нарушения гликемии натощак и нарушения толерантности к углеводам. Распространенность предиабета в США 57 млн. Прогнозируется, что к 2030 году количество людей с предиабетом составит 472 млн. [154]. В исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) трансформация НГН в СД 2 регистрировалась в 10% случаев [155]. По данным ВОЗ и ADA у 27% с нормальным уровнем гликемии натощак может развиться предиабет и у 8% сахарный диабет, а при наличии предиабета сахарный диабет развивается в 50% случаев, продолжительность переходного периода составляет от 3 до 10 лет [172].

В нашем исследовании по результатам проведенного ПГТТ нарушение углеводного обмена диагностировано у 11(19%) подростков с ожирением. У 7(12%) человек выявлено нарушение гликемии натощак и 4(7%) человек нарушение толерантности к углеводам, из них 4 подростка с МС. Особенности клинических данных и анамнеза у этой группы пациентов по сравнению с подростками с ожирением и без нарушений углеводного обмена выявлено не было. К факторам риска развития ожирения относится непродолжительное грудное или искусственное вскармливание [200]. По нашим данным продолжительность грудного вскармливания у подростков с ожирением и нарушением углеводного обмена составила 3 мес, у группы контроля 12 мес ($p=0,027$).

По данным многих авторов с увеличением степени ожирения возрастает инсулинорезистентность и риск возникновения НУО [45; 164]. При проведении ПГТТ нарушения углеводного обмена диагностировались с первой степени ожирения, с равной частотой у пациентов с разной степенью ожирения, что согласуется с данными литературы, по данным которой выраженное ожирение имеется лишь у каждого четвертого ребенка с СД 2 (более 97-й перцентили ИМТ),

у остальных пациентов избыточная масса тела. Около 20% пациентов с СД 2 имеют нормальную массу тела [17].

Хорошо известно, что в патогенезе нарушений углеводного обмена участвуют два основных дефекта: нарушение тканевой чувствительности к инсулину (инсулинорезистентность) и дефект функции β -клетки. Для возникновения значительного нарушения углеводного обмена, необходимо наличие двух этих механизмов [8]. При развитии ранних нарушений углеводного обмена (НГН, НТГ) возникает возможность определиться с ведущим механизмом развития будущего СД2. Тем не менее, у детей и подростков практически отсутствуют такие данные, которые бы освещали вопросы механизмов ранних нарушений углеводного обмена. Точное понимание происходящих изменений позволило бы разрабатывать и контролировать эффективность новых медикаментозных и немедикаментозных методов профилактики и лечения НУО у детей и подростков с ожирением.

Секреция инсулина и инсулинорезистентность

Большинство исследователей считают, что основанное действие в формировании комплекса обменных нарушений у детей оказывает инсулинорезистентность [15]. Клинически значимой является инсулинорезистентность мышечной, жировой и печеночной ткани. Гиперинсулинемия при нормальном уровне гликемии свидетельствует о наличии ИР и является признаком дальнейшей трансформации в СД 2 [211]. Измерение концентрации инсулина плазмы натощак с последующим вычислением индексов ИР является наиболее простым методом для применения в клинической практике. Проведенные исследования показали высокую корреляцию показателей НОМА, Caro и QUICKI с результатами клэмп и ВГТТ у детей как в допубертатном возрасте, так и в период полового созревания, что позволяет использовать эти методы в данной возрастной группе [22]. В настоящее время четко не определены критические значения индексов ИР у детей и подростков, что затрудняет

диагностику этого феномена в данной возрастной группе [178; 244]. Частота инсулинорезистентности по данным популяционного исследования, проведенного в Новосибирской области у подростков 14-17 лет, составила 11,8% [64]. В нашем исследовании у 22 (38%) пациентов с ожирением выявлена ИР по данным индексов НОМА, Caro и QUICKI. У пациентов с ожирением с ИР и без ИР статистически значимых различий по возрасту, полу и антропометрическим данным (ОТ, ОБ, SDS ИМТ) не было.

Возраст и этапы полового развития являются важными факторами повышения ИР. В исследовании S. Ten, A. Bhango et al. продемонстрировано повышение возрастной частоты и тяжести ИР среди пациентов страдающих ожирением: 43% у детей, 78% у подростков и 83,6% у взрослых [109]. В нашем исследовании у больных с ожирением выявлена отрицательная корреляция стадии полового развития по Таннеру с индексом Caro ($R=-0,419$; $p=0,017$), стадии по Таннеру и индекса QUICKI ($R=-0,361$; $p=0,042$). Данные свидетельствуют, что с увеличением стадии пубертатного развития ухудшаются параметры чувствительности к инсулину, но в тоже время повышается риск возникновения НУО.

На развитие нарушений углеводного обмена также оказывает влияние дефект секреции β -клетки, что вызывает снижение уровня инсулина и повышение уровня гликемии. Так как индексы ИР являются расчетными, они не отражают в полной мере изменения этих показателей и имеют ряд ограничений в применении [41].

Нарушение секреции инсулина также может быть связано с иммунологическими факторами, влияющими на β -клетку. Клиническая картина СД 2 и медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета схожи. Основными маркерами диагностики аутоиммунного характера СД являются антитела к декарбоксилазе (GAD), к β -клетке (ICA), к инсулину (IAA). Пациенты с СД 2 и положительным титром антител относятся к аутоиммунному диабету молодых (LADY). [131]. В нашем исследовании выявлен положительный титр антител к ICA у 4(6,9%) подростков, у 2(50%) из них были нарушения углеводного обмена по

двум тестам (ВГТТ и ПГТТ (нарушение гликемии натощак)). Положительный результат на антитела к GAD у одного обследуемого с избыточной массой тела. Нарушений углеводного обмена у данного пациента не диагностировано. Влияния аутоиммунного компонента по данным корреляционного анализа выявлено не было.

Пероральный и внутривенный глюкозотолерантный тест

Существуют прямые и непрямые методы оценки действия инсулина. ПГТТ и ВГТТ относятся к непрямым методам, которые определяют эффекты эндогенного инсулина. Основное преимущество ВГТТ по сравнению с ПГТТ заключается в том, что при внутривенном введении абсорбция глюкозы происходит быстрее и не зависит от функционирования кишечной стенки и секреции гормонов кишечника (инкретинов). ВГТТ - динамический тест, позволяющий воспроизвести нормальную модель действия инсулина и оценить обе фазы секреции инсулина. К недостаткам метода ВГТТ относится сложность его выполнения.

По данным проведенных тестов выявлены нарушения по ПГТТ у 11 человек и по ВГТТ 10 человек, из них у 5(31%) человек было диагностировано нарушение углеводного обмена по двум тестам. При ВГТТ нарушения УО регистрировались со второй степени ожирения, с равной частотой при всех степенях ожирения.

Проведено ряд исследований с целью сравнения роли ПГТТ и ВГТТ в диагностике нарушений углеводного обмена [178]. Некоторые авторы сообщают относительно плохую воспроизводимость ПГТТ, если тест был повторен в течение 25 после проведения ВГТТ. Пациенты с противоречивыми результатами по ПГТТ оказались с более высокой инсулинорезистентностью, но без других отличительных клинических особенностей по отношению к пациентам с воспроизводимыми результатами [242]. В проведенном исследовании при сравнении значений индексов инсулинорезистентности у пациентов с нарушением углеводного обмена по ПГТТ, по ВГТТ и по двум тестам (ПГТТ и ВГТТ)

статистически значимых отличий не получено (НОМА-IR ($\chi^2=1,402$; $p=0,705$), Саго ($\chi^2=1,248$; $p=0,742$), QUICKI ($\chi^2=1,402$; $p=0,705$)).

При проведении ВГТТ есть возможность оценить первую фазу секреции инсулина. Первые 5 минут ВГТТ представляют собой предупреждение, указывающее на ранний дефект в функции β -клеток, который может усугубляться и привести к СД2 [224; 269].

В нашем исследовании у пациентов с ожирением уровень инсулина на 3-ей и 5-ой минутах был выше, чем в группе контроля. У пациентов с избыточной массой тела уровень инсулина в первую фазу выброса был выше, чем в группе контроля, но различия не достигли уровня статистической значимости. Аналогичные данные получены и в других работах [134]. В нашем исследовании не выявлено корреляционной зависимости между уровнем секреции инсулина в первую фазу и массой тела, а также – между уровнем инсулина в первую фазу секреции и SDS ИМТ, что не дает использовать в клинической практике в качестве предиктора нарушений углеводного обмена (за счет механизма – секреторной дисфункции β клетки) степень ожирения или ИМТ.

По данным проведенного исследования у пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена по ВГТТ диагностирован высокий уровень инсулина и С-пептида натощак, но низкий выброс в первую фазу (на 3-ей и 5-ой минутах ВГТТ), что подтверждено исследованиями у взрослых [89; 135]. У обследуемых с ожирением и нарушением углеводного обмена по ПГТТ уровень тощакового инсулина и С-пептида был повышен. Уровень инсулина в первую фазу выброса также оставался высоким. У пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена по двум тестам был низкий уровень инсулина, С-пептида натощак и сниженный выброс инсулина в первую фазу действия инсулина. У пациентов без нарушений углеводного обмена по ПГТТ уровень инсулина и индексы ИР напротив были высокими, что совпадает с данными литературы [121]. Пациенты с ожирением и без нарушений углеводного обмена по ПГТТ проявляют высокую инсулинорезистентность с эффективной гиперинсулинемией, в отличие от утраченной секреторной эффективности у подростков с НГН/НТГ. Показатели

инсулина и индексов инсулинорезистентности у пациентов с нарушением углеводного обмена по ПГТТ ближе к показателям группы контроля, но это указывает на более выраженную патологию секреторной функции β -клеток, чем у группы с ожирением без нарушений по ПГТТ.

Роль липоматоза поджелудочной железы и стеатоза печени в углеводном обмене

У большинства детей с МС и ожирением диагностируется липоматоз поджелудочной железы [11; 32]. Согласно гипотезе липотоксичность – это результат токсического действия на β -клетки поджелудочной железы повышенного уровня свободных жирных кислот. Вследствие этого эффекта выпадает первая фаза секреции инсулина и изменяется ритм секреции во вторую фазу [105]. Согласно нашим данным, при УЗИ липоматоз поджелудочной железы диагностирован у 41(76%) подростков с ожирением, из них без НУО – 33(80,5%), а имеющих НУО – 8(19,5%) подростков.

Взаимосвязь наличия липоматоза поджелудочной железы с нарушениями секреции инсулина подтверждена и нашим исследованием - у подростков с НУО (по ВГТТ) выявлены сильные отрицательные корреляционные связи между наличием эхоскопических признаков липоматоза поджелудочной железы и уровнем инсулина на 3-ей ($r=-0,929$; $p=0,000$) и 5-ой ($r=-0,849$; $p=0,002$) минутах теста. У подростков с НУО (по ПГТТ) также выявлена отрицательная корреляционная связь между УЗ-признаками липоматоза поджелудочной железы и уровнем инсулина на 3-ей минуте ВГТТ ($r=-0,914$; $p=0,011$).

Одним из главных органов, который участвует в регуляции углеводного обмена, является печень. На стадии предиабета одним из патогенетических звеньев является гиперпродукция глюкозы печенью. В первую очередь на активацию и подавление этого процесса оказывают действие глюкагон и инсулин. Важным механизмом поддержания нормальной толерантности к глюкозе является

способность инсулина снижать выработку глюкозы печенью [189; 243]. В исследованиях выявлена прямая связь между нарушением продукции глюкозы печенью и гипергликемией натощак [73]. По данным литературы имеется взаимосвязь повышенного уровня АЛТ, стеатоза печени, ИР и высококонормального уровня глюкозы через 2 часа после нагрузки (более 6,06 ммоль/л) [90]. Неалкогольная жировая болезнь печени диагностируется у 68% детей с ожирением, при наличии МС – до 84% [12; 14; 95]. В нашем исследовании Стеатоз печени диагностирован по результатам УЗИ брюшной полости у 72% обследуемых и у 9% - стетогепатит.

Внутривенный глюкозотолерантный тест

Использование модифицированного ВГТТ позволяет получить расчетные показатели, отражающие утилизацию глюкозы периферическими тканями (к-индекс), продукцию глюкозы печенью (Н-индекс) и количественный показатель степени тяжести метаболических нарушений (рN). Известно, что по данным проведенных исследований у взрослых пациентов с нарушениями углеводного обмена установлен повышенный уровень продукции глюкозы печенью (Н-индекс) [23]. В нашем исследовании у пациентов с выявленными нарушениями по ВГТТ была тенденция к увеличению индекса продукции глюкозы печенью (Н-индекс), по отношению к группе контроля. Выявлена положительная корреляции величины висцерального жира (по данным УЗИ) и продукцией глюкозы печенью ($R=0,989$; $p=0,011$).

У пациентов с ожирением выявлена положительная корреляция уровня глюкозы на 120-ой минуте ВГТТ и продукцией глюкозы печенью ($R=0,387$; $p=0,035$) и отрицательная корреляция уровня глюкозы на 120-ой минуте и утилизацией глюкозы периферическими тканями ($R=-0,387$; $p=0,013$). Данные показывают, что у подростков с ожирением уровень гликемии повышается за счет взаимодействия двух процессов: продукции глюкозы печенью и утилизации глюкозы периферическими тканями. Последний компонент имел наибольшее

влияние на нарушение углеводного обмена по результатам проведенного исследования.

Индекс k (утилизация глюкозы периферическими тканями) у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью был выше, чем у обследуемых с ожирением и нормальной чувствительностью к инсулину. Однако у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью выявлена отрицательная корреляция индекса k (утилизация глюкозы периферическими тканями) и индекса НОМА ($R=-0,694$; $p=0,001$) и положительная с индексами QUICKI ($R=0,728$; $p=0,000$) и Саго ($R=0,569$; $p=0,009$). Таким образом, рассчитанный с помощью компьютерной программы k-индекс (утилизация глюкозы периферическими тканями), отражает особенности метаболических процессов при ИР.

Рядом авторов показаны количественные и качественные нарушения секреции инсулина у пациентов еще перед началом явной гипергликемии на стадии нарушения толерантности к глюкозе [134]. Снижение глюкозостимулированной секреции инсулина объясняют две гипотезы: липотоксичности и глюкозотоксичности [5]. Рядом исследований было показано, что нормальная глюкозостимулированная инсулиносекреция сохраняется при уровне гликемии менее 5,6 ммоль/л [81]. При более высоких уровнях гликемии происходит выпадение глюкозостимулированной секреции инсулина, вследствие возникновения глюкозотоксичности [8]. Поэтому некоторые авторы предлагают проводить ПГТТ у детей с ожирением при уровне гликемии натощак 4,74 – 4,9 ммоль/л, так как это связано с повышенным риском развития НУО (НТУ и НГН) [146; 166] и СД [147]. С целью уточнения этой гипотезы мы провели ROC-анализ, по результатам которого установлен уровень гликемии $\geq 5,5$ ммоль/л, при котором необходимо проводить терапию с целью предотвращения развития СД (специфичность 82,4%, чувствительность 70%, $p=0,033$) (Рисунок 13).

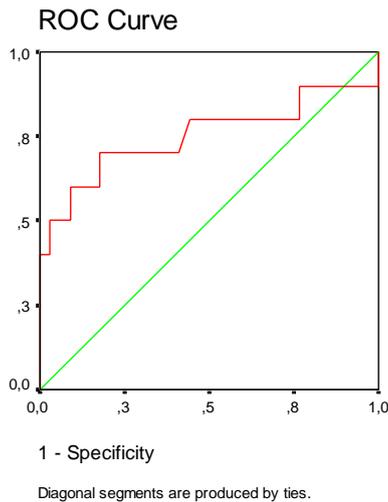


Рисунок 13 – График ROC-кривой, построенный для определения силы параметра «гликемия натощак» у подростков с нарушением углеводного обмена по ВГТТ, его чувствительности и специфичности

Примечание: AUC (площадь под кривой) = 0,731 (98% ДИ: 0,539–0,924), $p < 0,033$. Порог отсечения $\geq 5,5$ ммоль/л

Роль мочевой кислоты в обмене углеводов

Гиперурикемия (ГУ) – избыточная концентрация мочевой кислоты в сыворотке и плазме крови. На современном этапе ни в одной из действующих рекомендаций по диагностике и лечению МС (ВНОК, второй пересмотр 2009 г.; ВОЗ, 1998; NCEP-АТР III, 2004; ААСЕ, 2003; IDF, 2007) гиперурикемия не включена в качестве критерия. Рядом исследователей установлена, что уровень мочевой кислоты в крови достоверно коррелирует с повышенным риском возникновения МС [99; 171]. ГУ усугубляет инсулинорезистентность, в свою очередь гиперинсулинемия, возникающая вследствие инсулинорезистентности, стимулирует реабсорбцию уратов, что вызывает дальнейшее нарастание ГУ [240]. Являясь фактором атеро- и диабетогенного риска, ГУ способствует развитию эндотелиальной дисфункции, формированию и прогрессированию АГ, а также раннему поражению органов-мишеней [100; 141]. Пуриновая система является как активным, так и пассивным участником основных биохимических процессов в рамках аэробного гликолиза [6; 42; 93]. Пурины участвуют в передаче нервных

стимулов, влияют на транспорт глюкозы, опосредуемый инсулином. Гиперурикемия активно повышает концентрацию жирных кислот, ТГ, ХС [165; 191; 263]. Важная роль ГУ как механизма или маркера развития ранних нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением подтверждена и нашими данными. Так, максимальный уровень мочевой кислоты регистрировался только у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена по данным ВГТТ. Одновременно с этим отмечена положительная корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и показателем тяжести нарушений углеводного обмена ВГТТ (интервал рN) ($R=0,453$; $p=0,004$) у пациентов с абдоминальным ожирением. С помощью дискриминантного анализа выявлены наиболее важные параметры, ассоциированные с ранними нарушениями УО, выявляемыми при проведении ВГТТ, а именно – уровень гликемии натощак, мочевая кислота. Согласно проведенному ROC-анализу установлен в нашем исследовании диагностический уровень мочевой кислоты, который указывает на высокую вероятность развития ранних нарушений УО (по данным ВГТТ) и он составил $\geq 0,345$ ммоль/л (чувствительность 60%, специфичность 86,7%, $p<0,021$) (Рисунок 14).

Роль лептина в развитии ожирения

В настоящее время доказано, что жировая ткань висцеральной области метаболически активна. В ней синтезируется большое количество биологически активных веществ и гормонов, среди которых - лептин. Концентрация лептина плазмы, ИМТ, процент жира в организме, окружность талии, бедер связаны напрямую [19; 50; 149; 245]. Может наблюдаться значительная изменчивость концентрации лептина среди людей с одинаковым ИМТ, что возможно говорит о регуляции уровня лептина не только массой жировой ткани [73]. В других исследованиях получена корреляционная зависимость лептина с ИМТ у подростков с ожирением, при этом у больных с висцеральным ожирением корреляция по силе была выше, чем с глутео-фemorальным [20; 21; 50]. Нашими данными подтверждена важная роль лептина в развитии ожирения у подростков -

установлено, что уровень лептина был выше у пациентов с ожирением по сравнению с группой контроля и пациентами с избыточной массой тела, а также обнаружена тенденция к повышению уровня лептина с увеличением степени ожирения и положительная корреляция уровня лептина и ИМТ ($r=0,378$; $p=0,036$).

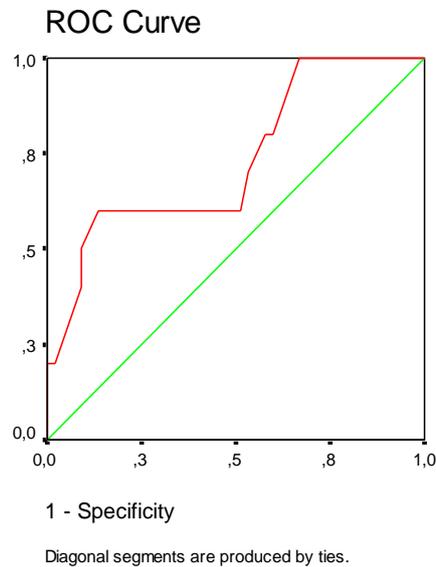


Рисунок 14 - График ROC-кривой, построенный для определения силы параметра «мочевая кислота» у подростков с нарушением углеводного обмена по ВГТТ, его чувствительности и специфичности

Примечание: AUC (площадь под кривой) = 0,734 (92% ДИ: 0,555–0,914), $p < 0,021$. Порог отсечения $\geq 0,345$ ммоль/л

Коррекция нарушений углеводного обмена

Большинство исследований регистрирует то, что ключевыми звеньями МС являются ожирение и инсулинорезистентность. Таким образом, патогенетической терапией является снижение массы тела и повышение чувствительности тканей к инсулину. Клинически значимое снижение массы тела приводит к увеличению чувствительности к инсулину и снижению показателей гликемии. Компоненты МС являются модифицируемыми факторами риска. При своевременном лечении МС существенно снижается уровень заболеваемости и смертности от СД тип 2 и сердечно-сосудистых заболеваний [80].

В международных и национальных рекомендациях по лечению сахарного диабета первым этапом коррекции гликемии является изменение образа жизни. В исследованиях, проведенных с взрослыми пациентами, показано, что комплексный подход к лечению МС, который включает в себя фармакотерапию ИР (метформин) и ожирения (орлистат), характеризуется более выраженным снижением массы тела, улучшением показателей углеводного и липидного обмена по сравнению со стандартной терапией [80]. В 2005 году Международная федерация Диабета рекомендовала метформин в качестве препарата первой линии для лечения СД тип 2 в сочетании с изменением образа жизни [46].

Единственный таблетированный препарат для лечения СД тип 2, применение которого разрешено у детей с 10-летнего возраста – метформин. Эффекты метформина на углеводный обмен обусловлены механизмами, не связанными с выбросом инсулина β -клетками. Этот препарат повышает чувствительность к инсулину периферических тканей, снижает продукцию глюкозы печенью, обладает анорексигенным эффектом, замедляет всасывание углеводов в кишечнике, повышает продукцию ГПП-1 и чувствительность β -клеток к нему. В ряде исследований не показано выраженных влияний метформина на снижение степени избытка массы тела – ведущего звена МС [33; 136]. В нашем исследовании у пациентов с ожирением и с нарушением углеводного обмена, получавших в течение шести месяцев вечером однократно метформин в дозе 850 мг, оценены параметры ВТТГ в динамике. За период лечения пациенты прибавили в росте и массе тела, статистической достоверности в изменении антропометрических показателей не было. В исследованиях, которые были проведены у взрослых пациентов с ожирением, показано, что уровень гликемии по ВТТГ коррелирует с критерием рN (количественный показатель степени тяжести нарушений углеводного обмена) [24]. В нашем исследовании корреляция гликемии натощак и рN была у подростков с ожирением и нарушением углеводного, выявленного при проведении ПГТТ ($R=0,644$; $p=0,044$). Также в ряде исследований вследствие применения метформина происходило снижение продукции глюкозы печенью и снижение утилизации глюкозы периферическими тканями [23; 24]. В

нашем исследовании после курса проведенной терапии продукция глюкозы печенью (Н-индекс) снизилась не значительно, но увеличилась утилизация глюкозы периферическими тканями (к-индекс, $p < 0,009$) и снизился количественный показатель степени тяжести нарушений углеводного обмена интервал (интервал pN , $p < 0,09$). Увеличение утилизации глюкозы периферическими тканями, вероятнее всего, объясняется действием метформина. Увеличение индексов инсулинорезистентности вследствие увеличения уровня инсулина и снижения гликемии, возможно, связаны с восстановлением секреции инсулина.

По результатам проведенного исследования оптимизирован алгоритм обследования подростков с конституционально-экзогенным ожирением (по данным Петерковой В.А., Васюковой О.В., 2013 г.) с учетом собственных данных (Приложение 1).

Согласно предложенному алгоритму, вес подросткам с конституционально-экзогенным ожирением и диагностированными НУО по результатам проведенного ПГТТ (НГН и НТУ) необходимо назначение метформина с целью снижения гликемии. У подростков с ожирением и отсутствием НУО по результатам ПГТТ, но наличием маркеров (уровень гликемии натощак $\geq 5,5$ ммоль/л, уровня мочевой кислоты $\geq 0,345$ ммоль/л и липоматоза поджелудочной железы) также необходимо назначение метформина. ВГТТ рекомендуется использовать для дальнейшего изучения механизмов нарушений глюкозной интолерантности, а также для клинического мониторинга и апробации медикаментозной терапии нарушений углеводного обмена у детей и подростков.

Причиной роста ожирения среди детей и подростков является снижение процента активных и спортивных игр, а так же преобладание продуктов с высокой энергетической ценностью в питании [69]. По данным А.В. Картелищева (2013 г.) на врачебный прием поступают лишь 5,5% детей с ожирением I степени, это менее 65% среди всех детей с ожирением [33]. Детское ожирение влечет за собой неблагоприятные последствия для физического и психосоциального здоровья и является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного

диабета, нарушения костно-мышечной системы, некоторых онкологических заболеваний. Детское ожирение является фактором, обуславливающим высокую вероятность ожирения, инвалидизации и преждевременной смерти во взрослом возрасте [56]. С целью предупреждения развития осложнений ожирения протоколом международного Консенсуса по детскому ожирению (2008г.) рекомендовано раннее вмешательство, которое включает диетотерапию и коррекцию пищевого поведения [234]. Таким образом, основной задачей на современном этапе является своевременное выявление групп риска по возникновению ожирения, разработка и внедрение эффективных мер профилактики. В случае развития заболевания – диагностика нарушений углеводного обмена на доклиническом этапе и их коррекция, для предотвращения развития СД типа 2 и его осложнений.

Выводы

1. Нарушения углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением регистрируются в 19,0% по данным перорального глюкозотолерантного теста и в 17,2% по данным внутривенного глюкозотолерантного теста с сопоставимой частотой развития при всех степенях ожирения.

2. Развитие ранних нарушений углеводного обмена (по данным перорального и внутривенного глюкозотолерантного тестов) ассоциировано с отягощенным наследственным анамнезом по ожирению (в 68,8%) ($\chi^2=7,515$; $p=0,011$) и сахарному диабету 2 типа (62,5%) ($\chi^2=11,250$; $p=0,002$), а также - с непродолжительным периодом грудного вскармливания (менее 3 месяцев) ($p=0,027$).

3. Нарушения углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением ассоциированы со снижением секреторного уровня инсулина на 3-ей ($p=0,01$) и 5-ой ($p=0,12$) минутах внутривенного глюкозотолерантного теста, снижением утилизации глюкозы периферическими тканями (индекс k) ($p=0,002$), а также повышением тяжести метаболических нарушений (интервал pN) ($p=0,001$) в сравнении с подростками без нарушений углеводного обмена, у которых регистрировались только увеличение секреции инсулина и инсулинорезистентности (индексы HOMA, Caro, QUICKI).

4. У подростков с конституционально-экзогенным ожирением не выявлено маркеров аутоиммунного поражения инсулярного аппарата поджелудочной железы (ICA, GAD отрицательные), а также не выявлено ассоциации между титром аутоантител (ICA, GAD) и нарушениями углеводного обмена по результатам обоих (пероральный и внутривенный) тестов.

5. Предикторами нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением (по данным внутривенного глюкозотолерантного теста) являются: гликемия натощак $\geq 5,5$ ммоль/л (чувствительность 60%, специфичность 81,5%, $p<0,033$), мочевиная кислота $\geq 0,345$

ммоль/л (чувствительность 60%, специфичность 86,7%, $p < 0,02$), липоматоз поджелудочной железы, что позволяет использовать полученный комплекс маркеров с целью своевременной коррекции ранних нарушений углеводного обмена и расширения показаний к проведению медикаментозной терапии метформином у подростков с конституционально-экзогенным ожирением, не имеющих нарушений углеводного обмена по данным перорального глюкозотолерантного теста.

6. У подростков с конституционально-экзогенным ожирением и нарушением углеводного обмена после 6-ти месячного приема метформина в дозе 850 мг в сутки в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста значительно изменялись следующие параметры: снижение уровня гликемии ($p=0,04$), увеличение уровня инсулина натощак ($p=0,04$), а также на 3-ей ($p=0,08$) и 5-ой ($p=0,04$) минутах теста, увеличение утилизация глюкозы периферическими тканями (индекса k) ($p=0,008$) и снижение тяжести метаболических нарушений (интервал pN) ($p=0,09$).

Практические рекомендации

1. Согласно представленному алгоритму, подросткам с конституционально-экзогенным ожирением и нарушениями углеводного обмена по пероральному глюкозотолерантному тесту обосновано назначение метформина на стадии нарушения гликемии натощак и нарушения толерантности к углеводам в дозе 850 мг/сутки курсом не менее 6 месяцев, с целью коррекции уровня гликемии, инсулина, повышения чувствительности тканей к инсулину и улучшения утилизации глюкозы тканями.

2. Подросткам без нарушений углеводного обмена по результатам перорального глюкозотолерантного теста, но наличием комплекса предикторов нарушений углеводного обмена по данным внутривенного глюкозотолерантного теста: отягощенность семейного анамнеза по ожирению/сахарному диабету типа 2, продолжительность периода грудного вскармливания менее 3 месяцев в анамнезе, а также - уровень гликемии натощак $\geq 5,5$ ммоль/л, мочевой кислоты $\geq 0,345$ ммоль/л, эхоскопические признаки липоматоза поджелудочной железы, также рекомендуется назначение метформина в дозе 850 мг/сутки курсом не менее 6 месяцев.

3. В рутинной клинической практике для диагностики нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением необходимо использовать пероральный глюкозотолерантный тест. Внутривенный глюкозотолерантный тест рекомендуется использовать для дальнейшего изучения механизмов нарушений глюкозной интолерантности, а также для клинического мониторинга и апробации медикаментозной терапии нарушений углеводного обмена у детей и подростков.

Оптимизированный алгоритм обследования и лечения подростков с конституционально-экзогенным ожирением (по данным Петерковой В.А., Васюковой О.В., 2013 г.) с учетом собственных данных



Примечание:

НУО – нарушение углеводного обмена

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ВГТТ – внутривенный глюкозотолерантный тест

НГН – нарушение гликемии натощак

- собственные данные

---> - рекомендуется использовать для дальнейшего изучения механизмов нарушений глюкозной интолерантности, а также для клинического мониторинга и апробации медикаментозной терапии нарушений углеводного обмена у детей и подростков.

Список сокращений

АД – артериальное давление

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БАК – биохимический анализ крови

ВГТТ – внутривенный глюкозотолерантный тест

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1

ГСД – гестационный сахарный диабет

ГУ - гиперурикемия

ИА – индекс атерогенности

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1

МС – метаболический синдром

НГН – нарушение гликемии натощак

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

НУО – нарушение углеводного обмена

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

ОХ – общий холестерин

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

СД 1 – сахарный диабет типа 1

СД2 – сахарный диабет типа 2

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – углеводный обмен

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЩФ – щелочная фосфатаза

GAD – антитела к глутаматдекарбоксилазе

ICA – антитела к поверхностному антигену β -клетки

Список литературы:

1. Аверьянов, А.П. Ожирение в детском возрасте / А.П. Аверьянов, И.В. Болотова, С.А. Зотова // Лечащий врач. – 2010. – № 2. – С. 13–15.
2. Аверьянов, А.П. Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений: дис. ... д-ра мед. наук / А.П. Аверьянов. – Саратов, 2009. – 339 с.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом : клинические рекомендации. Вып. 7 / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. – 2015. – Прил. 1. – С. 1–112.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М.В. Шестаковой. – 2-й вып. – М., 2006. – 56 с.
5. Аметов, А.С. Секрция инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа / А.С. Аметов // Сахарный диабет. – 2007. – Т. 37, № 4. – С. 11–16.
6. Артериальная гипертония у подростков с различной физической конституцией, в том числе и с признаками метаболического синдрома / Ю.И. Ровда, Л.М. Казакова, Т.С. Ровда, Е.Ю. Ровда // Терапевтический архив. – 2004. – № 11. – С. 35–40.
7. Бахтеева, Ф.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа с манифестацией заболевания в молодом возрасте [Электронный ресурс] / Ф.Р. Бахтеева, В.Н. Гречушкина, Е.А. Федотова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, вып. 2. – Режим доступа: <http://medconfer.com/node/2357>
8. Бета-клетка: секрция инсулина в норме и патологии / Национальная группа по изучению секрции инсулина. – М., 2012. – 146 с.
9. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения / Н.П. Соболева, С.Г. Руднев, Д.В. Николаев и др. // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 4–13.

10. Благосклонная, Я.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто, Е.И. Красильникова // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 67–71.
11. Бокова, Т.А. Морфофункциональное состояние поджелудочной железы у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом / Т.А. Бокова, Н.И. Урсова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 7. – С. 24–29.
12. Бокова, Т.А. Патология гепатобилиарной системы у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом / Т.А. Бокова, Н.И. Урсова // Врач. – 2011. – № 1. – С. 56–58.
13. Бокова, Т.А. Современный взгляд на этиопатогенез метаболического синдрома у детей / Т.А. Бокова // Лечащий врач. – 2013. – № 2. – С. 74–77.
14. Болотова, Н.В. Особенности формирования метаболического синдрома у детей и подростков / Н.В. Болотова, С.В. Лазебникова, А.П. Аверьянов // Педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 35–39.
15. Бородина, О.В. Ожирение у детей и подростков: факторы риска метаболического синдрома : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Бородина. – М., 2004. – 24 с.
16. Буторова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Буторова // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 56–61.
17. Буторова, С.А. Ожирение и сахарный диабет: общность этиологии и профилактики / С.А. Буторова, А.А. Плохая // Сахарный диабет. – 2005. – № 1. – С 45-50.
18. Васюкова, О.В. Инсулин, лептин, липиды и периферические ростовые факторы при ожирении у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Васюкова. – М., 2006. – 24 с.
19. Вербовой, А.Ф. Гормонально-метаболические показатели и лептин у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период / А.Ф. Вербовой, И.А. Фомина // Фарматека. – 2010. – № 16. – С. 68–70.

20. Вербовой, А.Ф. Гормонально-метаболические показатели у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период / А.Ф. Вербовой, Ю.А. Долгих // Фарматека. – 2011. – № 16. – С. 92–94.
21. Вербовой, А.Ф. Некоторые аспекты патогенеза пубертатного ожирения / А.Ф. Вербовой, Ю.А. Долгих, Е.В. Митрошина // Практическая медицина. – 2014. – № 9. – С. 42–46.
22. Витебская, А.В. Диагностика инсулинорезистентности у детей и подростков / А.В. Витебская, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. – 2006. – № 6. – С. 39–41.
23. Влияние метформина на углеводный и липидный обмен у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена / А.В. Древаль, И.В. Мисникова, И.В. Триголосова, Р.С. Тишенина // Сахарный диабет. – 2010. – № 2. – С. 63–67.
24. Возможности профилактики сахарного диабета 2-го типа у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена / А.В. Древаль, И.В. Мисникова, И.А. Баруков, И.С. Тишенина // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Т. 54, № 5. – С. 3–7.
25. Дедов, И.И. Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема современности / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 12. – С. 5–8.
26. Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков // Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М. : Практика, 2014. – С. 163–183.
27. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков / А.А. Александров, О.А. Кисляк, И.В. Леонтьева, В.Б. Розанов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, N 4. – С. 5–32.
28. Доскина, Е.В. Метаболический синдром – это очень серьезно! / Е.В. Доскина // Диабет. Образ жизни. – 2007. – № 3. – С. 57–59.
29. Древаль, А.В. Нарушенный баланс глюкозы и семь подтипов сахарного диабета, выявляемые с помощью внутривенного теста толерантности к

- глюкозе / А.В. Древаль // Проблемы эндокринологии. – 2006. – № 6. – С. 3–10.
30. Захарова, И.Н. Метаболический синдром в практике педиатра и врача общей практики / И.Н. Захарова, Л.А. Звенигородская, С.В. Васильева // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2014. – Т. 16, № 8. – С. 63–66.
31. Захарова, И.Н. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени у детей / И.Н. Захарова, Л.А. Звенигородская, С.В. Яблочкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 11. – С. 44–48.
32. Ивашкин, В.Т. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение / В.Т. Ивашкин // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 4. – С. 32–37.
33. Картелищев, А.В. Ожирение у детей и подростков причины и современные технологии терапии и профилактики / А.В. Картелищев, А.Г. Румянцев, Н.С. Смирнова. – М. : Бином, 2013. – 280 с.
34. Князев, Ю.А. Ожирение у детей / Ю.А. Князев, А.В. Картелищев. – М. : Медицина, 1982. – 80 с.
35. Козлова, Л.В. Влияние метформина на состояние сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с метаболическим синдромом / Л.В. Козлова, В.В. Бекезин, И.Л. Алимова // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2005. – № 4. – С. 20–23.
36. Комплексный план осуществления действий в области питания матерей, а также детей грудного и раннего возраста [Электронный ресурс] / ВОЗ. – 2014. –URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/113048/6/WHO_NMН_NHD_14.1_rus.pdf?ua=1
37. Кураева, Т.Л. Клиника и дифференциальная диагностика сахарного диабета 2 типа в детском возрасте / Т.Л. Кураева, И.А. Дубинина // Сахарный диабет. – 2009. – № 3. – С. 16–21.

38. Кураева, Т.Л. Терапия сахарного диабета 2 типа у детей и подростков: метформин как первый препарат выбора / Т.Л. Кураева // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 162–166.)
39. Леонтьева, И.В. Диагностика и лечение метаболического синдрома в практике педиатра / И.В. Леонтьева // Доктор.Ру. – 2011. – № 2. – С. 13–23.
40. Леонтьева, И.В. Метаболический синдром у детей и подростков: спорные вопросы / И.В. Леонтьева // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 146–150.
41. Майоров, А.Ю. Методы количественной оценки инсулинорезистентности / А.Ю. Майоров, К.А. Урбанов, Г.Р. Галстян // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 2. – С. 19–23.
42. Малявская, С.И. Метаболический инсулинорезистентный синдром: диагностика, клиническое значение, педиатрические аспекты / С.И. Малявская, И.В. Дворяшина, В.А. Терновская. – Архангельск, 2004. – 224 с.
43. Малявская, С.И. Педиатрический метаболический синдром: состояние высокого риска / С.И. Малявская // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 4. – С. 119–121.
44. Мамедов, М.Н. Значимость метаболического синдрома в клинической практике: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции [Электронный ресурс] / М.Н. Мамедов // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 10. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1467>
45. Мамедов, М.Н. Консенсус международной федерации диабета по определению метаболического синдрома: факты и комментарии / М.Н. Мамедов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2009. – № 6. – С. 47–50.
46. Мамедов, М.Н. Метформин от А до Я : руководство для врачей / М.Н. Мамедов. – М., 2008. – 49 с.
47. Метаболический синдром / под ред. Г.Е. Ройтберга. – М. : Медпресс-информ, 2007. – 223 с.
48. Метаболический синдром у детей и подростков / под ред. Л.В. Козловой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 96 с.

49. Механизмы внутриутробного программирования ожирения у детей / В.И. Щербаков, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева, А.Н. Трунов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 5. – С. 8–14.
50. Миняйлова, Н.Н. Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков / Н.Н. Миняйлова, Е.Л. Сундукова, Ю.И. Ровда // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 6. – С. 6–13.
51. Морфофункциональные константы детского организма : справочник / В.А. Доскин, Х. Келлер, Н.М. Мураенко, Р.В. Тонкова-Ямпольская. – М. : Медицина, 1997. – 288 с.
52. Намазова-Баранова, Л.С. Ожирение / Л.С. Намазова-Баранова, А.Б. Ресненко. – М. : Союз педиатров России, 2012. – 24 с.
53. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома [Электронный ресурс] / Всероссийское общество кардиологов. – М., 2009. – URL: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_metabolicheskogo_sindroma/.
54. Нетребенко, О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений / О. К. Нетребенко // Педиатрия. – 2011. – № 6. – С. 104–113.
55. Новые аналитические данные ВОЗ говорят о тревожных тенденциях в отношении избыточной массы тела у детей [Электронный ресурс] : пресс-релиз 25 февраля 2014 г. / Европейское региональное бюро ВОЗ. – Копенгаген, Афины : ВОЗ, 2014. – URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/243441/New-WHO-analysis-shows-alarming-rates-of-overweight-children-Rus.pdf?ua=1
56. Ожирение и избыточный вес [Электронный ресурс] : информационный бюллетень № 311 январь 2015 / ВОЗ. – 2015. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru>

57. Осложнения ожирения у детей и подростков / Б.С. Каганов, Е.В. Павловская, А.В. Стародубова и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – № 3. – С. 50–58.
58. Павлова, М.П. Инсулинорезистентность компонент и критерий метаболического синдрома у детей / М.П. Павлова, И.А. Быкова // Бюллетень медицинских интернет конференций. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 317.
59. Петеркова, В.А. К вопросу о новой классификации ожирения / В.А. Петеркова, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. – 2015. – № 2. – С. 39–44.
60. Петеркова, В.А. Ожирение в детском возрасте / В.А. Петеркова, О.В. Ремизов // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 17–23.
61. Петряйкина, Е.Е. Диагностика сахарного диабета 1 и 2 типов / Е.Е. Петряйкина // Лечащий врач. – 2005. – № 5. – С. 21–24.
62. Политическая декларация совещания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними (19 сентября 2011 года) [Электронный ресурс] / ВОЗ. – 2011. – URL: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/diseases_politdecl.shtml
63. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения / под ред. F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein. – Копенгаген : ВОЗ, 2009. – 408 с.
64. Распространенность инсулинорезистентности и ее ассоциации с компонентами метаболического синдрома у подростков (по данным популяционного исследования) / Л.Г. Завьялова, Д.В. Денисова, Ю.И. Рагино и др. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 37–42.
65. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование / В.Л. Тутельян, А.К. Батурич, И.Я. Конь и др. // Педиатрия. – 2014. – № 5. – С. 28–31.
66. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди школьников 11–14 лет / А.А. Александров, В.Б. Розанов, Е.И. Иванова и др. // Профилактическая медицина. – 2010. – № 4. – С. 22–26.

67. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей подростков / Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество по профилактике неинфекционных заболеваний, Ассоциация детских кардиологов России. – М. : Практика, 2015. – 136 с.
68. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. 2-й пересмотр // Практическая медицина. – 2010. – № 5. – С. 81–101.
69. Ресненко, А.Б. Сахарный диабет 2-го типа у детей и подростков: от патогенезе к лечению / А.Б. Ресненко // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 4. – С. 125–129.
70. Ровда, Ю.И. Некоторые аспекты метаболического синдрома у детей и подростков / Ю.И. Ровда, Н.Н. Миняйлова, Л.М. Казакова // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 4. – С. 111–115.
71. Розанов, В.Б. Прогностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у детей и подростков и отдаленные результаты профилактического вмешательства : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Б. Розанов. – М., 2007. – 43 с.
72. Ройтберг, Г.Е. Метаболический синдром / Г.Е. Ройтберг. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 223 с.
73. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена : пер. с англ. / Г.М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К.С. Пологски, П.Р. Ларсен. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.
74. Сахарный диабет у детей и подростков. Консенсус ISPAD по клинической практике / ред. Р. Хананс, К.С. Донахью, Ж. Клингенсмит, П.Д.Ф. Свифт. ; пер. с англ. под ред. Петерковой. – М., 2009. – 239 с.
75. Сеницын, П.А. Метаболический синдром у детей и подростков. Клинико-генетические параллели : автореф. дис. ... канд. мед. наук / П.А. Сеницын. – М., 2009. – 28 с.
76. Смирнова, С.Г. Отдаленные результаты пятилетней коррекции питания в популяционной выборке мальчиков 12 лет (21-летнее проспективное

- исследование) / С.Г. Смирнова, В.Б. Розанов, А.А. Александров // Профилактическая медицина. – 2013. – № 6. – С. 35–42.
77. Солнцева, А.В. Ожирение у детей. Вопросы этиологии и патогенеза / А.В. Солнцева, А.В. Сукало // Медицинские новости. – Минск, 2008. – № 3. – С. 7–13.
78. Старкова, Н.Т. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие (обзор) / Н.Т. Старкова, И.В. Дворяшина // Терапевтический архив. – 2004. – № 10. – С. 54–58.
79. Суплотова, Л.А. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета 2 типа с манифестацией заболевания в молодом возрасте / Л.А. Суплотова, Л.Н. Бельчикова, Н.А. Рожнова // Сахарный диабет. – 2012. – № 1. – С. 11–13.
80. Учамприна, В.А. Комплексный подход в лечении метаболического синдрома / В.А. Учамприна, Т.И. Романцова, М.Ф. Калашникова // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 1. – С. 32–37.
81. Хижняк, О.О. Роль инсулинорезистентности и секреторной функции бета-клеток поджелудочной железы в манифестации метаболического синдрома в подростковом возрасте [Электронный ресурс] / О.О. Хижняк, Т.Н. Сулима, Ю.И. Караченцев // Международный эндокринологический журнал. – 2008. – № 4. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7082>.
82. Что нужно педиатру знать о метаболическом синдроме. Часть 1 / И.Н. Захарова, Л.А. Звенигородская, С.И. Малявская и др. // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2013. – № 3. – С. 25–31.
83. Шадрин, С.А. Распространенность и характеристика жирового обмена у детей Краснодарского края / С.А. Шадрин, А.В. Статов // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 1. – С. 38–41.
84. Щербакова, М.Ю. Современные взгляды на диагностику, классификацию, принципы формирования группы риска и подходы к лечению детей с метаболическим синдромом / М.Ю. Щербакова, П.А. Сеницын // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 3. – С. 124–127.

85. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации / Ю.И. Сунцов, Л.Л. Болотская, О.В. Маслова, И.В. Казаков // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 15–18.
86. Яковлев, Б.Н. Сравнительная характеристика функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом и ожирением : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Б.Н. Яковлев. – Тверь, 2006. – 19 с.
87. A three-country study on the components of the metabolic syndrome in youths: the BIG Study / P. Schwandt, R. Kelishadi, R.Q. Ribeiro et al. // Int. J. Pediatr. Obes. – 2010. – Vol. 5, N 4. – P. 334–341.
88. Adolescent Manifestations of Metabolic Syndrome Among Children Born to Women With Gestational Diabetes in a General-Population Birth Cohort / M. Vaarasmaki, A. Pouta, P. Elliot et al. // Am. J. Epidemiol. – 2010. – Vol. 172. – P. 1209–1215.
89. Ahren, B. Impaired adaptation of first-phase insulin secretion in postmenopausal women with glucose intolerance / B. Ahren, G. Pacini // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 273. – P. 701–707.
90. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat / T.S. [Burgert](#), S.E. [Taksali](#), J. [Dziura et al.](#) // [J. Clin. Endocrinol. Metab.](#) – 2006. – Vol. 91, N 11. – P. 4287–4294.
91. Alberti, K.G. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications, part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet // Diabet. Med. – 1998. – Vol. 15. – P. 539–553.
92. Alberti, K.G. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 366, N 9491. – P. 1059–1062.
93. Alderman, M.H. Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease / M.H. Alderman // Curr. Hypertens. Rep. – 2001. – Vol. 3. – P. 184–189.

94. Alternative methods of insulin sensitivity assessment in obese children and adolescents / S.M. Rossner, M. Neovius, S.M. Montgomery et al. // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31. – P. 802–804.
95. An Obese Child With Fatty Liver and Abdominal Pain: The Gut/Liver Axis [Electronic resource] / V. Nobili, C. Della Corte, L. Stronati, S. Cucchiara. – January 13, 2016. – URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/856780>
96. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? / F. Bacha, R. Saad, N. Gungor, S.A. Arslanian // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 1599–1604.
97. Arslanian, S. Insulin sensitivity, lipids, and body composition in childhood: is “syndrome X” present? / S. Arslanian, C. Suprasongsin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81. – P. 1058–1062.
98. Assessment of insulin sensitivity/resistance / M. Gutch, S. Kumar, S. Mohd Razi et al. // *J. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 19, N 1. – P. 160–164.
99. Association between Serum uric acid level and metabolic syndrome / J.M. Lee, K.H. Chang, H.M. Cho et al. // *J. Prev. Med. Public Health*. – 2012. – Vol. 45. – P. 181–187.
100. Association of serum uric acid with blood pressure in Japanese men / Y. Kansui, T. Ohtsubo, K. Goto et al. // *Circ. J.* – 2011. – Vol. 12. – P. 2827–2832.
101. Atabek, M.E. Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial / M.E. Atabek, O.B.H. Pirgon // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 21, N 4. – P. 339–348.
102. Autoantibodies in type 1 diabetes / P. Heras, M. Mantziros, D. Mendrinou et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2010. – Vol. 90, N 2. – P. e40–e42.
103. Bergman, R.N. The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes / R.N. Bergman, D.T. Finegood, S.E. Kahn // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 32, suppl. 3. – P. 35–45.

104. Beta-Cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth / R. Weiss, S. Caprio, M. Trombetta et al. // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 1735–1743.
105. Beta-Cell Function, Insulin Sensitivity, and Glucose Tolerance in Obese Diabetic and Nondiabetic Adolescents and Young Adults / D.A. Elder, R.L. Prigeon, R.P. Wadwa et al. // *J. Clin. Endoc. Metab.* – 2006. – Vol. 91. –P. 185–191.
106. Body Weight, Metabolic Dysfunction, and Risk of Type 2 Diabetes in Patients at High Risk for Cardiovascular Events or With Manifest Cardiovascular Disease: A Cohort Study / B.T. Franssens, Y. van der Graaf, J.L. Kappelle et al. // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38, N 10. – P. 1945–1951.
107. Borch-Johnsen, K. The rise and fall of the metabolic syndrome / K. Borch-Johnsen, N. Wareham // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53, N 4. – P. 597–599.
108. Cardiovascular risk and metabolic profile in obese children and adolescents with low insulin sensitivity / R. Burrows, M. Burgueño, L. Leiva et al. // *Rev. Med. Chil.* – 2005. – Vol. 133, N 7. – P. 795–804.
109. Characterization of insulin resistance syndrome in children and young adults. When to screen for prediabetes? / S. Ten, A. Bhangoo, N. Ramchandani et al. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 20. – P. 989–999.
110. Cherrington, A.D. Banting Lecture 1997: Control of glucose uptake and release by the liver in vivo / A.D. Cherrington // *Diabetes*. – 1997. – Vol. 48. – P. 1198–1214.
111. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia / T.A. Hillier, K.L. Pedula, M.M. Schmidt et al. // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 2287–2292.
112. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death / M. Russell, M. Trevisan, S. Stranges et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, N 19. – P. 1840.
113. Children and Adolescents / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39. – Suppl. 1. – P. S86–S93.
114. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analy is of 8 controlled trials / V.

- Anderson, L.D. Allgood, A. Lawrence et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 71, N 2. – P. 472–479.
115. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence – diagnosis, treatment and prevention / W. Kiess, A. Reich, G. Müller et al. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 25, suppl. 1. – P. S75–S79.
116. Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors among children and adolescents / I. Janssen, P.T. Katzmarzyk, S.R. Srinivasan et al. // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115, N 6. – P. 1623–1630.
117. Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Electronic resource] / International Diabetes Federation. – 14 April, 2005. – URL: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
118. Cutfield, W.S. Simple fasting methods to assess insulin sensitivity in childhood / W.S. Cutfield, P.L. Hofman // *Horm. Res.* – 2005. – Vol. 64, suppl. 3. – P. 25–31.
119. Czernichow, P. Emergence of type 2 diabetes in French children / P. Czernichow, N. Tubina-Rufi // *Bulletin De L'Academie Nationale de Medecine.* – 2004. – Vol. 188. – P. 1443–1451.
120. D'Adamo, E. Type 2 Diabetes in Youth: Epidemiology and Pathophysiology / E. D'Adamo, S. Caprio // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34. – Suppl. 2. – P. S161–S165.
121. De Onis, M. Defining obesity risk status in the general childhood population: Which cut-offs should we use? / M. De Onis, T. Lobstein // *Int. J. Pediatr. Obes.* – 2010. – Vol. 5, N 6. – P. 458–460.
122. Decreased β -cell function in overweight Latino children with impaired fasting glucose / M.J. Weigensberg, G.D. Ball, S.Q. Shaibi et al. // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 2519–2524.
123. Decsi, T. Insulin resistance syndrome in children: pathophysiology and potential management strategies / T. Decsi, D. Molnar // *Pediatr. Drug.* – 2003. – Vol. 5, N 5. – P. 291–299.

124. Definition and Diagnosis of Diabetes mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation / WHO. – Geneva : WHO, 2006. – 46 p.
125. DeFronzo, R.A. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake / R.A. DeFronzo, E. Ferrannini, D.C. Simonson // *Metabolism*. – 1989. – Vol. 38. – P. 387–395.
126. DeFronzo, R.A. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance / R.A. DeFronzo, J.D. Tobin, R. Andres // *Am. J. Physiol.* – 1979. – Vol. 237. – P. E214–E223.
127. DeFronzo, R.A. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview / R.A. DeFronzo // *Diabetologia*. – Vol. 35. – P. 389–397.
128. Deterioration of insulin sensitivity and β -cell function in overweight Hispanic children during pubertal transition: a longitudinal assessment / M.I. Goran, G.Q. Shaibi, M.J. Weigensberg et al. // *Int. J. Pediatr. Obes.* – 2006. – Vol. 1. – P. 139–145.
129. Diabetes Atlas [Electronic resource] / International Diabetes Federation. – 6th ed. – 2013. – URL: https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
130. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – P. S62–S69.
131. Double or hybrid diabetes associated with an increase in type 1 and type 2 diabetes in children and youths / P. Pozzilli, C. Guglielmi, E. Pronina, E. Petraikina // *Pediatr. Diabetes*. – 2007. – Vol. 8, suppl. 9. – P. 88–95.
132. Duncan, G.E. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002 / G.E. Duncan // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2002. – Vol. 160. – P. 523–528.
133. Early adiposity rebound in childhood and risk of type 2 diabetes in adult life / J.G. Eriksson, T. Forsén, J. Tuomilehto et al. // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46. – P. 190–194.

134. Early impairment of glucose tolerance and β -cell function in obese children / P. Fichna, B. Skowrońska, K. Majewska, W. Stankiewicz // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2010. – Vol. 16, N 4. – P. 255–261.
135. Elevated plasma 2 h postchallenge predicts defects in β -cell function / M.M. Byrne, J. Sturis, R.J. Sobel, K.S. Polonsky // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 270. – P. 572–579.
136. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes / K.L. Jones, S. Arslanian, V.A. Peterokova et al. // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25. – P. 89–94.
137. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial / H.C. Gerstein, S. Yusuf, J. Boxch et al. ; DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trial Investigators // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 1096–1105.
138. Effects of lifestyle intervention and metformin on weight management and markers of metabolic syndrome in obese adolescents / K.A. Harden, R.A. Cowan, P. Welasquez-Meier, S.B. Patton // *J. Am. Acad. Nurse Pract.* – 2007. – Vol. 19. – P. 368–377.
139. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp / R.N. Bergman, R. Prager, A. Volund, J.M. Olefsky // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 79. – P. 790–800.
140. Esposito, K. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases / K. Esposito, D. Guigliano // *Eur. Heart. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 15–20.
141. Essential Hypertension, Progressive Renal Disease, and Uric Acid: A Pathogenetic Link? / R. Johnson, M. Segal, T. Srinivas et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1909–1919.
142. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey / T.J. Cole, M.C. Bellizzi, K.M. Flegal, W.H. Dietz // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320, N 7244. – P. 1240–1243.
143. Fagot-Campagna, A. Type 2 diabetes in children / A. Fagot-Campagna, K.M. Narayan, G. Imperatore // *BMJ.* – 2002. – Vol. 322. – P. 377–378.

144. Familial aggregation of metabolic syndrome and its components in a large Chinese population / Y. Feng, T. Zang, X. Xu, X. Xu // *Obesity (Silver Spring)*. – 2008. – Vol. 16. – P. 125–129.
145. Family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin sensitivity and an impaired balance between insulin sensitivity and insulin secretion in white youth / S.A. Arslanian, F. Bacha, R. Saad, N. Gungor // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 115–119.
146. Fasting plasma glucose and the risk of impaired glucose tolerance in obese children and adolescents / C. Maffei, L. Pinelli, P. Brambilla et al. // *Obesity (Silver Spring)*. – 2010. – Vol. 18. – P. 1437–1442.
147. Fasting plasma glucose levels within the normoglycemic range in childhood as a predictor of prediabetes and type 2 diabetes in adulthood: the Bogalusa Heart Study / Q.M. Nguyen, S.R. Srinivasan, J.H. Xu et al. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2010. – Vol. 164. – P. 124–128.
148. Ford, E.S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults / E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287. – P. 356–359.
149. Free and bound plasma leptin in normal weight and obese men and women: Relationship with body composition, resting energy expenditure, insulin-sensitivity, lipid profile and macronutrient preference / P. Magni, A. Liuzzi, M. Ruscica et al. // *Clin. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 62, N 2. – P. 189–196.
150. Gagnon, J. Metformin directly inhibits ghrelin secretion through AMP-activated protein kinase in rat primary gastric cells / J. Gagnon, E. Sheppard, Y.I. Anin // *Diabetes Obes. Metab.* – 2012. – Vol. 153, N 8. – P. 3646–356.
151. Gardner, M. The cardiometabolic syndrome in the adolescents / M. Gardner, D.W. Gardner, J.R. Sowers // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2008. – Suppl. 4. – P. 964–968.
152. Gestational Diabetes and Subsequent Growth Patterns of Offspring: The National Collaborative Perinatal Project / K. Baptiste-Roberts, W.K. Nicholson, N.-Y. Wang, F.L. Brancati // *Matern Child Health J.* – 2012. – Vol. 16, N 1. – P. 125–132.

153. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults / J. Beagley, L. Guariguata, C. Weil, A.A. Motala // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 103, N 2. – P. 150–160.
154. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, A. Roglic, R. Sickee et al. // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 28, suppl. 1. – P. 555–560.
155. Global status report on noncommunicable diseases 2010 [Electronic resource] / WHO. – Geneva: WHO, 2011. – URL: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf.
156. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Electronic resource] / WHO. – Geneva: WHO, 2014. – URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf
157. Global strategy on diet, physical activity and health [Electronic resource] : World Health Assembly resolution WHA57.17. – Geneva : WHO, 2004. – URL: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_R17-en.pdf
158. Goran, M.I. Longitudinal study on pubertal insulin resistance / M.I. Goran, B.A. Gower // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50. – P. 2444–2450.
159. Hale, D. Type 2 diabetes and diabetes risk factors in children and adolescents / D. Hale // *Clinical Cornerstone.* – 2006. – Vol. 6. – P. 17–30.
160. Halfon, N. Childhood antecedents to adult cardiovascular disease / N. Halfon, P.A. Verhoef, A.A. Kuo // *Pediatr. Rev.* – 2012. – Vol. 33, N 2. – P. 51–60.
161. Hannon, T.S. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus / T.S. Hannon, G. Rao, S.A. Arslanian // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 116, N 2. – P. 473–480.
162. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO / K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120, N 16. – P. 1640–1645.
163. Heritability and genetic correlations of insulin sensitivity measured by the euglycaemic clamp / L.J. Rasmussen-Torvik, J.S. Pankow, D.R. Jacobs et al. // *Diabet. Med.* – 2007. – Vol. 24. – P. 1286–1289.

164. High normal fasting glucose level in obese youth: A marker for insulin resistance and beta cell dysregulation / G. O'Malley, N. Santoro, V. Northrup et al. // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53. – P. 1199–1209.
165. High serum uric acid and low-grade inflammation are associated with smaller LDL and HDL particles / J. Vekic, Z. Jelic-Ivanovic, V. Spasojevic-Kalimanovska et al. // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 203. – P. 236–242.
166. High-normal fasting glucose levels are associated with increased prevalence of impaired glucose tolerance in obese children / A. Grandone, A. Amato, C. Luongo et al. // *J. Endocrinol. Invest.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1098–1102.
167. Hoffman, R.P. Indices of insulin action calculated from fasting glucose and insulin reflect hepatic, not peripheral, insulin sensitivity in African-American and Caucasian adolescents / R.P. Hoffman // *Pediatr. Diabetes*. – 2008. – Vol. 9. – P. 57–61.
168. Hollenbeck, C. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance / C. Hollenbeck, G.M. Reaven // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1987. – Vol. 64. – P. 1169–1173.
169. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents / M. Keskin, S. Kurtoglu, M. Kendirci et al. // *Pefiatrics*. – 2005. – Vol. 115, N 4. – P. 500–503.
170. Huang, T.T. Metabolic syndrome in youth: current issues and challenges / T.T. Huang, G.D. Ball, P.W. Franks // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2007. – Vol. 32, N 1. – P. 13–22.
171. Hyperuricemia and Metabolic Syndrome: Lessons from a Large Cohort from Israel / E. Cohen, I. Krause, A. Fraser et al. // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2012. – Vol. 14. – P. 676–680.
172. Identification of individuals with insulin resistance using routine measurements / S.E. Stern, K. Williams, E. Ferranini et al. // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 333–339.

173. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implication for care / D.M. Nathan, M.B. Davidson, R.A. DeFronzo et al. ; for the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 753–759.
174. Impaired fasting glucose prevalence in two nationwide cohorts of obese children and adolescents / E. Hagman, T. Reinehr, J. Kowalski et al. // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2014. – Vol. 38, N 1. – P. 40–45.
175. Impaired glucose tolerance and reduced β -cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes / M.I. Goran, R.N. Bergman, Q. Avila et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 207–212.
176. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism / B.L. Silverman, B.E. Metzger, N.H. Cho, C.A. Loeb // *Diabetes Care*. – 1995. – Vol. 18. – P. 611–617.
177. In vivo insulin sensitivity and secretion in obese youth: what are the differences between normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes? / F. Bacha, N. Gungor, S. Lee, S.A. Arslanian // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 100–105.
178. Incidence of diabetes in youth in the United States / D. Dabelea, R.A. Bell, R.B. D'Agostino et al. ; Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297. – P. 2716–2724.
179. Increased insulin secretion in puberty. A compensatory response to reduction in insulin sensitivity / S. Caprio, G. Pleve, M. Diamond et al. // *J. Pediatr.* – 1989. – Vol. 114. – P. 963–967.
180. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study / L.S. Conwell, S.G. Trost, W.J. Brown, J.A. Batch // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 314–319.
181. Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19 / A.R. Sinaiko, J. Steinberger, A. Moran et al. // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48. – P. 730–736.

182. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) / E. Ferrannini, A. Natali, P. Bell et al. // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 1166–1173.
183. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy / G. Valerio, M.R. Licenziati, A. Iannuzzi et al. // *Nutrition Metab. Cardiovasc. Disease.* – 2006. – Vol. 16. – P. 279–284.
184. Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicentre study / G. d'Annunzio¹, M. Vanelli, A. Pistorio et al. ; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED) // *Acta Biomed.* – 2009. – Vol. 80. – P. 21–28.
185. Insulin Resistance in Children: Consensus, Perspective, and Future Directions / C. Levy-Marchal, S. Arslanian, W. Cutfield, A. Sinaiko et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, N 12. – P. 5189–5198.
186. Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA IR Cut Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods / S. Kurtoglu, N. Hatipoglu, M. Mazicioglu et al. // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 2, N 3. – P. 100–106.
187. Insulin resistance of puberty in African-American children: lack of a compensatory increase in insulin secretion / R.J. Saad, K. Danadian, V. Lewy, S.A. Arslanian // *Pediatr. Diabetes.* – 2002. – Vol. 3. – P. 4–9.
188. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels / K.K. Ong, C.J. Petry, P.M. Emmett et al. // *Diabetologia.* – 2004. – Vol. 47. – P. 1064–1070.
189. Insulin sensitivity of suppression of endogenous glucose production is the single most important determinant of glucose tolerance / P.N. Bavenholm, J. Pigon, C.G. Ostenson, S. Efendic // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50. – P. 1449–1454.
190. Insulin: new roles for an ancient hormone / E. Ferrannini, A.Q. Galvan, A. Gastaldelli et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 29. – P. 842–852.
191. Is uric acid an indicator of metabolic syndrome in the first-degree relatives of patients with type 2 diabetes? / R. Salehidoost, A. Aminorroaya, M. Zare, M. Amini // *J. Res. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 17. – P. 1005–1010.

192. Joint child malnutrition estimates [Electronic resource] / UNICEF, WHO, The World Bank. – 2014. – URL:<http://apps.who.int/gho/data/node.main.ngest?lang=en>.
193. Jolliffe, C. J. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria / C. J. Jolliffe, I. Janssen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 891–898.
194. Jolliffe, C.J. Vascular risks and management of obesity in children and adolescents / C.J. Jolliffe, I. Janssen // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2006. – Vol. 2, N 2. – P. 171–187.
195. Kahn, S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes / S.E. Kahn // *Diabetologia.* – 2003. – Vol. 46. – P. 3–19.
196. Landin-Olsson, M. Latent autoimmune diabetes in adults / M. Landin-Olsson // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 958. – P. 112–116.
197. Libman, I.M. Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes in Youth / I.M. Libman, S.A. Arslanian // *Horm. Res.* – 2007. – Vol. 67. – P. 22–34.
198. Lindsay, R. Many HAPO returns. Maternal glycemia and neonatal adiposity: new insights from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study / R. Lindsay // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58. – P. 302–303.
199. Lobstein, T. Obesity in children and young people: a crisis in public health / T. Lobstein, L. Baur, R. Uauy ; IASO International Obesity TaskForce // *Obes. Rev.* – 2004. – Vol. 5, suppl. 1. – P. 4–104.
200. Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries / R.E. Black, C.G. Victora, S.P. Walker et al. // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382, N 9890. – P. 427–451.
201. Mathematical beta cell model for insulin secretion following IVGTT and OGTT / R.V. Overgaard, K. Jelic, M. Karlsson et al. // *Ann. Biomed. Eng.* – 2006. – Vol. 34. – P. 1343–1354.

202. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures / B. Schwartz, D.R. Jacobs, A. Moran et al. // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31. – P. 783–788.
203. Mechanisms Underlying Metformin-Induced Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 from the Intestinal L Cell / A.J. Mulherin, A.H. Oh, H. Kim et al. // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 152, N 12. – P. 4610–4619.
204. Metabolic abnormalities underlying the different prediabetic phenotypes in obese adolescents / A.M. Cali, R.C. Bonadonna, M. Trombetta et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 1767–1773.
205. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus / C.M. Boney, A. Verma, R. Tucker, B.R. Vohr // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 115. – P. 290–296.
206. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment / A. Halpern, M.C. Mancini, M.E. Magalhaes et al. // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2010. – Vol. 2. – P. 55.
207. Metabolic syndrome: definitions and controversies / E. Kassi, P. Pervanidou, G. Kaltsas, G. Chrousos // *BMC Medicine*. – 2011. – Vol. 13, N 9. P. 48.
208. Metformin use children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study / V. Nobili, M. Manco, P. Ciampalini et al. // *Clin. Ther.* – 2008. – Vol. 30, N 6. – P. 1168–1176.
209. Miller, J. Type 2 diabetes in ahd adolescent / J. Miller, J.H. Silverstein, A.L. Rosenbloom // *Pediatric Endocrinology* / ed. F. Lifshits. – New York: Marcel Dekker, 2007. – P. 169–188.
210. Miller, J.L. The treatment of type 2 diabetes mellitus in youth: wich therapies? / J.L. Miller, J.N. Silververstein // *Trat. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 5. – P. 201–210.
211. Monzillo, L.U. Evaluation of insulin sensitivity in clinical practice and in research setting / L.U. Monzillo, O. Hamdy // *Nutr. Rev.* – 2003. – Vol. 61, N 12. – P. 397–412.
212. Morrison, J.A. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study / J.A.

- Morrison, L.A. Friedman, C. Gray-McGuire // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 120. – P. 340–345.
213. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants / M.M. Finucane, G.A. Stevens, M.J. Cowan et al.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index) // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – P. 557–567.
214. Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans / H. Masuzaki, Y. Ogawa, N. Sagawa et al. // *Nat. Med.* – 1997. – Vol. 3. – P. 1029–1033.
215. Obesity – United States, 1999–2010 / A.L. May, D. Freedman, B. Sherry et al. // *MMWR Surveill. Summ.* – 2013. – Vol. 62, N 3. – P. 120–128.
216. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents / R. Weiss, J. Dziura, T.S. Burgert et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2362–2374.
217. Onis de, M. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children / M. De Onis, M. Bloessner, E. Borghi // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92. – P. 1257–1264.
218. Orsi, S.M. Pediatric obesity epidemiology / S.M. Orsi, D.E. Hale, J.L. Lunsj // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2011. – Vol. 18. – P. 14–20.
219. Pathogenic factors of glucose intolerance in obese Japanese adolescents with type 2 diabetes / K. Kobayashi, S. Amemija, K. Higashida et al. // *Metabolism*. – 2000. – Vol. 49. – P. 186–191.
220. Phenotypic type 2 diabetes in obese youth: insulin sensitivity and secretion in islet cell antibody negative versus – positive patients / H. Tfayli, F. Bacha, N. Gungor, S. Arslanian // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58, N 3. – P. 738–744.
221. Pinhas-Hamiel, O. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents / O. Pinhas-Hamiel, P. Zeitler // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – P. 1823–1831.

222. Potter, C.M. Predicting adult obesity from measures in earlier life / C.M. Potter, S.J. Ulijaszek // *J. Epidemiol. Community Health*. – 2013. – Vol. 67, N 12. – P. 1032–1037.
223. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning / R. Weiss, S. Dufour, S.E. Taksali et al. // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 951–957.
224. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth / R. Weiss, S.E. Taksali, W.V. Tamborlane et al. // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 902–909.
225. Presence of diabetes risk factors in a large U.S. eighth-grade cohort / T. Baranowski, D.M. Cooper, J. Harrell et al. // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 212–217.
226. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children / G. Csabi, K. Török, S. Jeges, D. Molnár // *Eur. J. Pediatr*. – 2000. – Vol. 159, N 1–2. – P. 91–94.
227. Prevalence and Concomitants of Glucose Intolerance in European Obese Children and Adolescents / C. Invitti, G. Guzzaloni, L. Gilardini et al. // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 118–124.
228. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 / S. Cook, M. Weitzman, P. Auinger et al. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med*. – 2003. – Vol. 157. – P. 821–827.
229. Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009 / D.J. Pettitt, J. Talton, D. Dabelea et al. ; the SEARCH for Diabetes in Youth study // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37. – P. 402–408.
230. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity / R. Sinha, G. Fisch, B. Teague et al. // *N. Engl. J. Med*. – 2002. – Vol. 346 – P. 802–810.
231. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity / M. Caceres, C.G. Teran, S. Rodriguez, M. Medina // *Pediatr*. – 2008. – Vol. 8. – P. 31.

232. Prevalence of Obesity in the United States, 2009–2010 [Electronic resource] / C.L. Ogden, M.D. Carroll, B.K. Kit, K.M. Flegal. – URL: <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db82.htm>
233. Prevalence of type 2 diabetes among known patients with diabetes aged 0–18 years in Sweden / I. Zachrisson, C. Tibell, P. Bang, E. Ortqvist // *J. Pediatr. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 16. – Suppl. 4. – Abst. O-12.
234. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion / G.P. August, S. Caprio, I. Fennoy et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, N 12. – P. 4576–4599.
235. Primary defects in beta-cell function further exacerbated by worsening of insulin resistance mark the development of impaired glucose tolerance in obese adolescents / A.M.G. Cali, C.D. Man, C. Cobelli et al. // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P.456–461.
236. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged ,20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth / G. Imperatore, J.P. Boyle, T.J. Thompson et al. ; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35. – P. 2515–2520.
237. Reaven, G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes.* – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
238. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence / A.R. Sinaiko, J. Steinberger, A. Moran et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1985–1991.
239. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children’s Blood Pressure Study / A.R. Sinaiko, R.P. Donahue, D.R. Jacobs, R.J. Prineas // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 1471–1476.
240. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution / M. Hikita, I. Ohno, Y. Mori et al. // *Intern. Med.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1353–1358.

241. Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardio-metabolic risk / M.R. Salazar, H.A. Carbajal, W.G. Espeche et al. // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2011. – Vol. 8, N 2. – P. 109–116.
242. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children / I.M. Libman, E. Barinas-Mitchell, A. Bartucci et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 4231–4237.
243. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance / A. Mitrakou, D. Kelley, M. Mookan et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326. – P. 22–29.
244. Schwartz, M.S. Type 2 diabetes mellitus in childhood: obesity and insulin resistance / M.S. Schwartz, A. Chadha // *J. Am. Osteopath. Assoc.* – 2008. – Vol. 108, N 9. – P. 518–524.
245. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans / R.V. Considine, M.K. Sinha, M.L. Heiman et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 292–295.
246. Singh, G.K. Metabolic syndrome in children and adolescents / G.K. Singh // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* – 2006. – Vol. 8, N 5. – P. 403–413.
247. Standards of Medical Care in Diabetes–2009 // American Diabetes Association *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32, suppl. 1. – P. S13-S61
248. Steinberger, J. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardio-vascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the atherosclerosis, hypertension, and obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism) / J. Steinberger, S. R. Daniels // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, N 10. – P. 1448–1453.
249. Strinivasan, S.R. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood. The Bogalusa Heart Study / S.R. Strinivasan, L. Myers, G.S. Berenson // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51, N 1. – P. 204–209.

250. Strong Parent–Offspring Association of Metabolic Syndrome in Korean Families / E.-G. Yoo, S. S. Park, S. Woo Oh et al. // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35. – P. 293–295.
251. Tfayli, H. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in youth: the evolving chameleon / H. Tfayli, S. Arslanian // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 53, N 2. – P. 165–174.
252. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review / M.G. Wuiffele, A. Kooy, D. de Zeeuw et al. // *J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 256. – P. 1–14.
253. The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children / B. García Cuartero, C. García Lacalle, C. Jiménez Lobo et al. // *An. Pediatr. (Barc.)*. – 2007. – Vol. 66, N 5. – P. 481–490.
254. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1) / A. Ramachandran, C. Snehalatha, S. Mary et al. ; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP) // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49. – P. 289–297.
255. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report / P. Zimmet, G. Alberti, F. Kaufman et al. ; IDF Consensus Group // *Pediatr. Diabetes*. – 2007. – Vol. 8, N 5. – P. 299–306.
256. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and role of insulin sensitivity / M.L. Cruz, M.J. Weigensberg, T.T. Huang et al. // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 108–113.
257. The presence of 110 GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study / G.J. Klingensmith, L. Pyle, S. Arslanian et al.; TODAY Study Group. // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, N 9. – P. 1970–1975.
258. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult

- Treatment Panel III) // NIH Publication 2001; 5. N 01–3670. (Circulation. – 2002. – Vol. 106, N 25. – P. 3143–3421.)
259. Trends in the prevalence of childhood overweight and obesity according to socioeconomic status: Spain, 1987–2007 / E. Miqueleiz, L. Lostao, P. Ortega et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2014. – Vol. 68, N 2. – P. 209–214.
260. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity – a problem that is no minority groups / Wiegand S., Maikowski U., Blankenstein O. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 151. – P. 199–206.
261. Type 2 diabetes in children and adolescents / A.L. Rosenbloom, J.H. Silverstein, S. Amemiya et al. // *Pediatr. Diabetes.* – 2009. – Vol. 10. – Suppl. 12. – P. 17–32.
262. Type 2 diabetes in children and adolescents / American Diabetes Association // *Pediatrics.* – 2000. – Vol. 105. – P. 671–680.
263. Uric acid is positively associated with metabolic syndrome but negatively associated with diabetes in Japanese men / E. Oda, R. Kawai, V. Sukumaran, K. Watanabe // *Intern. Med.* – 2009. – Vol. 48. – P. 1785–1791.
264. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents / C. W. Yeckel, R. Weiss, J. Dziura et al. // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2004. – Vol. 89, N 3. – P. 1096–1101.
265. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents / N. Gungor, R. Saad, J. Janosky, S. Arslanian // *J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 144. – P. 47–55.
266. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index / S.C. Savva, M. Tornaritis, M.E. Savva et al. // *Int. J. Obes.* – 2000. – Vol. 24, N 11. – P. 1453–1458.
267. Waist Circumference Percentiles in Nationally Representative Samples of African-American? European-American, and Mexican-American Children and Adolescents / J.R. Fernández, D.T. Redden, A. Pietrobelli, D.B. Allison // *J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 145. – P. 43–44.

268. Wang, Y. Worldwide trends in childhood overweight and obesity / Y. Wang, T. Lobstein // *Int. J. Pediatr. Obes.* – 2006. – Vol. 1. – P. 11–25.
269. Weiss, R. Impaired glucose tolerance and risk factors for progression to type 2 diabetes in youth / R. Weiss // *Pediatr. Diabetes.* – 2007. – Vol. 8, suppl. 9. – P. 70–75.
270. WHO Model Formulary for Children; Based on the Second Model List of Essential Medicines for Children 2009 [Electronic resource]. – 2010. – URL: http://www.who.int/selection_medicines/list/WMFC_2010.pdf
271. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, β -cell failure, or both? / N. Gungor, F. Bacha, R. Saad et al. // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 638–644.