

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М.СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

**ЕРЕМИНА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ  
ТАКТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

**14.01.02 – Эндокринология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
**доктор медицинских наук, профессор**  
**Кураева Т.Л.**

**Москва 2014 г**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. Эпидемиология сахарного диабета 2 типа в детском и подростковом возрасте.....	11
1.2. Клиническая картина сахарного диабета 2 типа в детском возрасте .....	12
1.3. Диагностические критерии сахарного диабета 2 типа у детей и подростков.....	12
1.4. Роль аутоиммунитета при сахарном диабете 2 типа у детей и подростков.....	15
1.5. Особенности сахарного диабета 2 типа с кетозом/кетоацидозом у детей и подростков.....	18
1.6. Особенности сахарного диабета 2 типа у детей и подростков, развившегося на фоне нормальной массы тела .....	19
1.7. Осложнения у детей и подростков с сахарным диабетом 2 типа .....	20
1.8. Секреция глюкагоноподобного пептида-1 у детей и подростков с сахарным диабетом 2 типа.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Характеристика обследованных пациентов.....	33
2.2. Методы исследования.....	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	43
3.1. Клиническая картина сахарного диабета 2 типа у детей и подростков .....	43
3.1.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа в дебюте заболевания.....	43
3.1.2. Состояние углеводного обмена у детей и подростков с сахарным диабетом 2 типа на протяжении заболевания.....	45
3.1.3. Терапевтическая тактика у детей и подростков с сахарным диабетом 2 типа на протяжении заболевания.....	46
3.2. Особенности сахарного диабета 2 типа у детей и подростков.....	48
3.2.1. Особенности сахарного диабета 2 типа у детей и подростков с кетонурией при манифестации.....	48
3.2.2. Особенности сахарного диабета 2 типа у детей и подростков с положительным титром панкреатических аутоантител.....	58
3.2.3. Особенности сахарного диабета 2 типа у детей и подростков с нормальной массой тела.....	67
3.3. Осложнения заболевания у детей и подростков с сахарным диабетом 2 типа.....	74
3.3.1. Специфические диабетические осложнения.....	74

3.3.2. Осложнения, ассоциированные с ожирением.....	77
3.3.3. Кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии.....	80
3.4. Секреция глюкагоноподобного пептида-1 у детей с сахарным диабетом 2 типа и у детей с экзогенно-конституциональным ожирением.....	86
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Сахарный диабет 2 типа (СД2) в детском возрасте - относительно новое заболевание. До 1980 г единственной формой СД у детей и подростков считался СД 1 типа (СД1). В настоящее время число детей с СД2 во всем мире увеличивается с каждым годом. В России, по данным эпидемиологических исследований, к 2012 г распространенность СД2 среди подростков составила 5,3:100000, что выше данного показателя в 2007 г (4,5:100000) [7].

В большинстве случаев СД у детей и подростков классифицируется как СД 1 или 2 типа. СД1 – это инсулинзависимый диабет, развивающийся вследствие аутоиммунного разрушения панкреатических  $\beta$ -клеток. СД2 – это тип диабета, при котором инсулинорезистентность (ИР) сочетается с относительной недостаточностью инсулина разной степени выраженности. Диагностика типа СД основывается на недостаточно корректных признаках, таких как возраст и острота манифестации, наличие кетонурии, ожирения, отягощенной наследственности по СД2, специфических панкреатических аутоантител (Ат), уровне инсулина и С-пептида. Однако специфических клинико-лабораторных признаков для каждого типа СД не найдено: аутоиммунные маркеры, кетонурия определяются и при СД2, СД1 у детей может развиваться на фоне ожирения и при высокой концентрации СД2 в семье, а СД2 в ряде случаев наблюдается и у детей с нормальной массой тела. Отсутствие четких диагностических критериев затрудняет проведение дифференциальной диагностики между СД1 и СД2 у детей. От диагноза зависит выбранный метод лечения, решение о необходимости назначения инсулина и время начала медикаментозной терапии.

СД2 является тяжелым хроническим заболеванием с развитием серьезных осложнений. Раннее начало заболевания может привести к развитию в молодом трудоспособном возрасте тяжелых осложнений, таких как хроническая почечная недостаточность, потеря зрения, ампутации конечностей, острая и хроническая сердечно-сосудистая патология.

Терапия СД2 в детском возрасте осложняется тем, что из всех пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), применяемых для лечения СД2 у взрослых, только метформин разрешен к применению у детей. Учитывая эффективность и безопасность применения препаратов группы инкретиномиметиков у взрослых пациентов с СД2, в настоящее время ведется несколько клинических исследований по применению препаратов этой группы при СД2 в детском возрасте.

Особенности течения СД2 в детском возрасте остаются не до конца изученными.

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на активное изучение СД2 в детском возрасте, многие аспекты патогенеза заболевания, особенностей течения, терапевтической тактики исследованы недостаточно.

Увеличение частоты ожирения, в том числе и среди детей с СД1, затрудняет диагностику типа СД в ряде случаев. Учеными предлагаются разные критерии для проведения дифференциального диагноза между СД1 и СД2, такие как наличие панкреатических Ат, сроки возникновения стойкой инсулинопотребности, уровень секреции С-пептида и инсулина, однако все они являются спорными.

До сих пор не установлено, является ли раннее начало СД2 в детском и подростковом возрасте предиктором более тяжелого течения заболевания с ранним возникновением инсулинопотребности. Ведутся работы по изучению влияния острого начала заболевания с кетозом и кетоацидозом, наличия специфических Ат, отсутствия избыточной массы тела на течение СД2.

Требуют уточнения данные о раннем возникновении и быстром прогрессировании осложнений у детей с СД2, что было отмечено в ряде этнических групп.

В последнее время появилось большое число работ, посвященных изучению вклада гастроинтестинальных факторов в развитии СД2 у взрослых пациентов, что связано с эффективностью применения препаратов, основанных на действии инкретинов, у этой группы пациентов. Несмотря на доказанное снижение инкретинового эффекта у взрослых больных с СД2, данные исследований об уровне секреции глюкагоноподобного пептида -1 (ГПП-1), гормона, играющего ключевую роль в формировании инкретинового эффекта, противоречивы. Исследования секреции ГПП-1 у детей с СД2 единичны. Изучение секреции ГПП-1 при СД2, возникшем в детском возрасте, улучшат понимание роли гастроинтестинальных гормонов в патогенезе СД2 и, возможно, дадут обоснование для изучения применения инкретиномиметиков в терапии СД2 у детей.

**Цель исследования:** оценить особенности диагностики и течения сахарного диабета 2 типа в детском возрасте, разработать тактику его лечения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности манифестации и диагностики СД2 в детском возрасте.
2. Провести многофакторный анализ динамики углеводного и липидного обмена у детей с СД2.

3. Исследовать частоту HLA-генотипов высокого риска развития СД1 и специфических аутоантител у пациентов с СД2.
4. Изучить эволюцию секреторной активности бета-клеток при СД2 у детей.
5. Исследовать распространенность специфических диабетических осложнений и осложнений, ассоциированных с ожирением, при СД2 у детей.
6. Сравнить уровень секреции глюкагоноподобного пептида-1 у детей с ожирением с СД2 и с нормальной толерантностью к глюкозе.
7. Разработать алгоритм ведения детей с СД2.

### **Научная новизна**

Впервые в России проведено комплексное изучение клинического течения СД2 у детей и подростков. Получены данные о клинической картине СД2 в детском возрасте, частоте возникновения кетонурии в дебюте СД2, распространенности специфичных для СД1 аутоантител у детей с СД2, особенностях СД2 на фоне нормальной массы тела у детей в Российской популяции. Впервые в России определена секреция С-пептида на протяжении 3 лет наблюдения у детей с СД2 и ее взаимосвязь с остротой манифестации, наличием панкреатических Ат и избыточной массы тела. Впервые в России изучена ассоциация СД2 в детском возрасте с комплексом HLA. Установлена частота микрососудистых осложнений и осложнений, ассоциированных с ожирением, у детей с СД2 в Российской популяции, определены факторы, влияющие на их развитие. Впервые в России изучена секреция ГПП-1 у подростков с СД2 с ожирением в ходе пробы со стандартным смешанным завтраком.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Исследование особенностей диагностики СД2 в детском возрасте свидетельствует о необходимости активного скрининга СД2 у подростков с ожирением. Детальная оценка характера секреции С-пептида у детей с СД2 позволила обосновать необходимость исследования секреции С-пептида на протяжении заболевания у детей с неуточненным типом диабета для верификации диагноза. Выявление микрососудистых осложнений и осложнений, ассоциированных с ожирением, уже при диагностике СД2 и быстрое увеличение их распространенности при увеличении длительности заболевания диктует необходимость проведения скрининга на выявление осложнений уже в дебюте заболевания и ежегодно в последующем. Данные о сниженной секреции ГПП-1 у подростков с СД2 обосновывают необходимость проведения исследований эффективности и безопасности применения

препаратов группы инкретиномиметиков для лечения СД2 в детском возрасте. Предложен алгоритм ведения детей и подростков с СД2.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В большинстве случаев начало СД2 в детском возрасте асимптоматичное и диагностика заболевания основывается не только на определении гликемии натощак, но и в половине случаев на проведении перорального глюкозотолерантного теста.
2. СД2 у детей диагностируется в подростковом возрасте, в 58,8% у лиц с отягощенной наследственностью по СД2, в 73% у лиц с ожирением и избыточной массой тела.
3. СД2 у детей не ассоциирован с HLA-генотипами и гаплотипами высокого риска развития СД1. В 15,2% у детей с СД2 выявлялись ICA и IAA в низком титре, в то время как IA-2 и GADA отсутствовали.
4. Высокий уровень секреции С-пептида и инсулина у детей с СД2 сохранялся на протяжении 3 лет наблюдения, включая пациентов с положительным титром специфических Ат и пациентов с нормальной массой тела. У детей с СД2 с кетонурией при манифестации подавленная секреция С-пептида восстанавливалась в течение первых 6 месяцев и сохранялась на высоком уровне в последующем.
5. Диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии и дистальная диабетическая нейропатии у детей с СД2 выявляются уже в дебюте заболевания (в 16,1% и 13,2%, соответственно).
6. Кардиоваскулярная форма автономной нейропатии достоверно чаще встречается у детей с СД2 (в 29,2%), чем у детей с СД1 (10%). Вариабельность ритма сердца при СД2 значимо снижена.
7. У детей с СД2 отмечается сниженная секреция ГПП-1, даже в состоянии компенсации углеводного обмена, по сравнению с подростками с конституционально-экзогенным ожирением и нормальной толерантностью к глюкозе.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Достоверность научных положений, практических выводов и рекомендаций в диссертации обеспечивается системным подходом к решению научной проблемы. Выполнен всесторонний анализ результатов фундаментальных и прикладных научно-исследовательских работ зарубежных ученых по изучению особенностей течения и терапии сахарного диабета 2 типа в детском возрасте. Результаты исследования согласуются с опубликованными данными

по теме исследования. В процессе выполнения диссертации использованы современные методы сбора и обработки исходной информации.

Основные результаты исследования по материалам диссертации были доложены 23 января 2014 года на межотделенческой конференции ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. Материалы и основные положения диссертации доложены на VI всероссийском конгрессе эндокринологов (05.2012); на VI всероссийском диабетологическом конгрессе (05.2013).

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, включенных в перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, 1 статья - в иностранном журнале.



## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Последние 2-3 десятилетия отмечается нарастание заболеваемости СД2 среди детей и подростков, тогда как ранее 2 тип диабета крайне редко встречался в молодом возрасте. Рост заболеваемости СД2 в детском возрасте отмечается во многих странах мира [20, 23, 25, 91, 200, 195, 202, 209, 210, 219]. В США СД2 составляет 50% всех случаев сахарного диабета в молодом возрасте [24], в Гонконге – более 90% [73], в Тайване – 50% [252]. С каждым годом в Российской Федерации также стало регистрироваться все больше случаев СД 2 у детей и подростков [1, 4, 5].

Рост числа детей и подростков с СД2 ассоциирован с увеличением распространенности ожирения и частоты высокой степени ожирения в детском возрасте, наблюдаемым во многих популяциях [116, 154]. Показано, что висцеральное ожирение у детей отрицательно влияет на углеводный обмен [254, 225]. Известно, что синтезируемые жировой тканью лептин, адипонектин и фактор некроза опухоли-альфа влияют на секрецию инсулина и чувствительность к нему [205]. По данным литературы, при обследовании подростков с ожирением в 0,4%-1% случаев выявляется СД2 [195, 218, 250].

СД2 развивается у лиц с генетической предрасположенностью под влиянием социальных, поведенческих и экологических факторов [109]. Слишком быстрое увеличение распространенности СД2 в молодом возрасте не может быть объяснено изменением генофонда, что подчеркивает влияние экологии и образа жизни на развитие заболевания. Кроме того, большую роль в развитии СД2 в детском возрасте играет пубертатная ИР [24], именно в подростковом возрасте регистрируется большинство случаев СД2 у детей [195]. В исследованиях с применением гиперинсулинемического-эугликемического клэмп-метода показано, что инсулинопосредованная утилизация глюкозы в среднем на 30% ниже у подростков на 2-4 стадии полового созревания по Tanner по сравнению с допубертатными детьми и молодыми взрослыми [185].

Существуют расовые различия у подростков в чувствительности к инсулину. Так, у афро-американских детей в возрасте 7-11 лет уровень инсулина значимо выше, чем у их белокожих сверстников [241]. Предполагается, что в разных этнических группах имеется различная генетическая предрасположенность к ИР, и, в связи с этим, разный риск развития СД2.

Ожирение, особенно абдоминальное, синдром поликистозных яичников, пубертатный возраст, внутриутробное влияние гипергликемии являются факторами риска развития СД2 у

детей и подростков [115]. Для всех этих факторов характерна ассоциация с ИР. При использовании гиперинсулинемического-эугликемического клэмп-метода у подростков с СД2 выявлено снижение чувствительности к инсулину по сравнению с тучными сверстниками без диабета вплоть до 50% [93, 114]. При проведении внутривенного глюкозотолерантного теста получены разные данные о степени снижения чувствительности к инсулину у подростков с СД2: в одних исследованиях отмечено 3-4-кратное снижение чувствительности по сравнению с подростками без диабета [94], в других, различий не было найдено [94, 144].

Помимо ИР, необходимым условием развития СД2 является недостаточная (в условиях ИР) секреция инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы [17, 20, 24, 202]. Уровень секреции инсулина зависит от стадии и длительности заболевания, варьируя от высокой, но отсроченной, до значительно сниженной [26, 93, 95, 114, 253]. У взрослых пациентов с СД2 при диагностике заболевания отмечается 50-80% снижение секреции инсулина, а потребность в инсулинотерапии может возникнуть уже через несколько лет после начала заболевания [89, 236]. Исследования у детей с СД2 с применением гипергликемического клэмп-метода с математическим моделированием показали значительное снижение как первой, так и второй фазы секреции инсулина, также, как и у взрослых, функция  $\beta$ -клеток была снижена или утрачена на 80% [253]. Кроме того, у тех детей с ожирением, у кого в течение последующих 3 лет развивалось нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), также отмечалось снижение функции  $\beta$ -клеток (по индексу диспозиции – «disposition index») еще до появления нарушения углеводного обмена, развитие НТГ сопровождалось еще большим снижением секреции инсулина [69].

Развитию СД2 предшествует период «предиабета», с постепенной прогрессией от нарушенной гликемии натощак (НГН) и НТГ до сахарного диабета, у взрослых пациентов этот процесс в среднем занимает 5-10 лет [255]. Раннее начало СД2 в детском возрасте свидетельствует о более быстром ухудшении углеводного обмена. При изучении динамики углеводного обмена у детей и подростков с ожирением с нормальной ( $n=84$ ) и нарушенной толерантностью к глюкозе ( $n=33$ ), получено, что через 21 месяц среди детей обеих групп у 45,5% не отмечалось нарушений углеводного обмена, у 30,3% определялось НТГ, а у 8% развился СД2 [255]. Факторами, ассоциированными с быстрым ухудшением углеводного обмена, были значимый набор веса, выраженная ИР и сниженная первая фаза секреции инсулина в начале исследования. И наоборот, переход от НТГ к нормальной толерантности к глюкозе сопровождался небольшим набором или снижением веса. Помимо быстрой прогрессии от предиабета до СД2 в детском возрасте, отмечается и агрессивное течение самого СД. Так, в работе Gungur N и Arslanian S, показано, что у молодежи с СД2 снижение функции бета-клеток происходит быстрее, чем у взрослых, примерно на 15 % в год [114].

Раннее начало СД2 ассоциировано с повышенным риском развития осложнений и смертности в самые продуктивные годы жизни [186]. Микрососудистые осложнения могут выявляться уже при диагностике заболевания, предполагается, что скорость их развития выше, чем у молодых людей с СД1 [186]. Кроме того, у пациентов с СД2 отмечаются осложнения, связанные с ожирением, в том числе гипертония, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, которые также повышают сердечно-сосудистый риск [186].

### **1.1 Эпидемиология сахарного диабета 2 типа в детском и подростковом возрасте**

В рамках Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» проанализирована распространенность СД2 типа среди детей и подростков в Российской Федерации. На 01.01.2012 по данным Государственного регистра больных сахарным диабетом в России зарегистрировано 681 детей и подростков с СД2. Распространенность СД2 среди детей (0-14 лет) в 2012 г составила 1,5:100000 детей, что в 2 раза выше распространенности в 2007 г (0,7:100000). Распространенность СД2 среди подростков (15-17 лет) в 2012 г составила 5,3:100000 подростков, что выше данного показателя в 2007 г (4,5:100000) [7].

Схожая распространенность СД2 у детей и подростков наблюдается в Европе (приблизительно 2,5:100000) [205, 208], тогда как в США она намного выше (приблизительно 12:100000) [151, 163, 83]. Большинство случаев СД2 у детей и подростков отмечается в специфических этнических группах: у афроамериканцев, латиноамериканцев, американских индейцев, азиатов/жителей тихоокеанских островов, австралийских аборигенов, первой канадской нации, у представителей Маори Новой Зеландии. В многоцентровом популяционном исследовании SEARCH (SEARCH for Diabetes in Youth Study) по изучению СД2 с манифестацией до 20 лет сообщается, что доля СД2 от общего числа СД составляет среди американских индейцев - 86,2%, азиатов/жителей тихоокеанских островов - 69,7%, темнокожих неиспанцев - 57,8%, испанцев - 46,1%, значительно реже СД2 встречается у белокожих неиспанцев - 14% [83]. Схожие данные опубликованы в другом популяционном исследовании TODAY (Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) по изучению СД2 у 704 детей и подростков: 41,1% детей были испанцами, 31,5% - темнокожие неиспанцы [79]. Наибольшая частота СД2 в возрасте 10-14 лет зарегистрирована среди индейцев Пима (22,3:1000) [105]. В Европе и Австралии около 50% вновь выявленных больных СД2 являются иммигрантами (из Пакистана, Южной Америки и Южной Азии) [185].

## 1.2. Клиническая картина сахарного диабета 2 типа у детей и подростков

В большинстве случаев СД2 у детей начинается бессимптомно и выявляется при профилактических осмотрах и при обследовании по поводу ожирения и других сопутствующих заболеваний. СД2 дебютирует с гипергликемией или глюкозурии без кетонурии, полиурия и полидипсия отсутствуют или слабо выражены, потеря веса незначительная или отсутствует [195, 202]. Однако в 30% случаев заболевание может развиваться более остро с наличием кетоза/кетоацидоза [203].

Наиболее часто СД2 диагностируется в возрасте старше 10 лет, в период активного полового развития [24, 195, 202]. Средний возраст диагностики СД2 – 13,5 лет, что совпадает с пиком физиологической пубертатной ИР, которая может приводить к началу явного СД у подростков со скрытым заболеванием [126].

В 75% случаев дети с СД2 имеют родственников первой и второй степени родства, страдающих СД2 [126].

Большинство детей с СД2 в США и Европе имеют избыточную массу тела и ожирение [126]. Однако в Японии около 30% детей с СД2 не страдают ожирением и избыточной массой тела [221], половина детей с СД2 в городах Индии имеют нормальную массу тела [190], в Тайване также 50% детей с СД2 не имеют избыточной массы тела [252].

Для СД2 характерно сочетание с другими составляющими синдрома инсулинорезистентности: гиперлипидемией, артериальной гипертензией, «черным акантозом», синдромом поликистозных яичников, неалкогольной жировой болезнью печени [126].

СД2 чаще наблюдается у девочек, соотношение полов (муж:жен) варьирует от 1:4-1:6 до 1:1 [126].

## 1.3. Диагностические критерии сахарного диабета 2 типа у детей и подростков

По мнению американской диабетологической ассоциации (ADA) и международного общества по изучению сахарного диабета у детей и подростков (ISPAD) четких диагностических критериев СД2 в настоящий момент не существует (American Diabetes Association (2014) [19], ISPAD 2009 [126]).

В классическом случае диагностика СД2 основывается на сочетании (ISPAD 2009, ADA2014):

- сахарного диабета (установленного по критериям ВОЗ)
- других составляющих синдрома инсулинорезистентности: ожирение, нефропатия (микро- и макроальбуминурия), артериальная гипертензия,

дислипидемия, синдром поликистозных яичников или преждевременное адренархе, неалкогольная жировая болезнь печени.

В пользу диагноза СД2 также свидетельствуют: возраст начала заболевания 10 лет и старше; принадлежность к национальным меньшинствам с высокой частотой СД2; наличие отягощенной наследственности по СД2; наличие избыточной массы тела или ожирения; отсутствие островковых Ат и ассоциации с HLA [126]. Однако, следует подчеркнуть, что ни один из описанных факторов не является патогномичным для СД2, а отсутствие или наличие ассоциации с HLA не может быть диагностическим критерием.

Помимо увеличения распространенности СД2 среди молодежи, рост частоты ожирения в детской популяции приводит к увеличению числа СД1 в сочетании с ожирением, что затрудняет дифференциальную диагностику типа СД. В Великобритании до 35% детей 2-18 лет, страдающих СД1, имеют ИМТ более 91 перцентили, а 18% - более 95 перцентили [216]. По данным исследования SEARCH, 22% детей с СД1 в возрасте 3-19 лет имеют избыточную массу тела [153].

В традиционном понимании, СД2 – это опосредованное ожирением нарушение углеводного обмена, центральными механизмами которого являются ИР и относительная недостаточность секреции инсулина (неаутоиммунная). СД1, напротив, характеризуется абсолютной недостаточностью инсулина вследствие аутоиммунного разрушения  $\beta$ -клеток. Однако в современной практике становится все труднее различать 1 и 2 тип СД, в связи с нарастанием частоты ожирения и избыточной массы тела у детей и подростков с СД1. Существует даже гипотеза об отсутствии необходимости различать СД1 и СД2, т.к. следует считать их единым заболеванием, проявления которого зависят от уровня ИР и различного влияния генетических факторов [257, 258]. Эта гипотеза, хоть и является спорной и бурнообсуждаемой [32, 70, 84, 107, 140], утверждает, что ожирение приводит к стрессу  $\beta$ -клеток, провоцируя развитие как СД1, так и СД2, вызывая более раннее развитие заболевания. Гипотеза также объясняет рост частоты СД1 параллельно с увеличением распространенности детского ожирения, и тенденцию к более раннему началу обоих типов диабета [257]. Существуют эпидемиологические данные в поддержку этой гипотезы. Например, исследование в Финляндии показало, что дети с дебютом СД1 ранее 15 лет были тучнее и выше своих сверстников без СД [125]. Кроме того, в недавно проведенном мета-анализе европейских исследований (включающих 12807 пациентов с СД1), сообщается, что дети с более высоким весом при рождении имеют достоверно более высокий риск развития СД1 [71]. Установлено, что дети с весом при рождении более 4 кг имеют на 10% больший риск развития СД1, чем те, чей вес составил 3-3,5 кг. Несмотря на противоречивость данной гипотезы, широко обсуждается вопрос о неиммунном влиянии (в первую очередь, предрасполагающего к

ожирению образа жизни) на прогрессирование недостаточности бета-клеток у генетически предрасположенных людей. С другой стороны, активация иммунных процессов может ускорять гибель бета-клеток у лиц с предрасположенностью к СД2.

«Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете 2014» Американской диабетической ассоциации начинаются с обсуждения трудностей в проведении дифференциальной диагностики типа диабета в ряде случаев, что связано с большой вариабельностью клинических признаков дебюта заболевания и его течения, как при СД2, так и при СД1 [19].

В консенсусе ISPAD 2009 г [126] говорится о том, что врач обязан взвешивать все доказательства того или другого типа диабета индивидуально у каждого пациента, а порой необходимо динамическое наблюдение за течением заболевания для постановки правильного диагноза.

Причинами сложности проведения дифференциального диагноза между СД2, СД1, а также диабета MODY являются:

- увеличение распространенности ожирения в детской популяции. До 15-25% вновь диагностированного СД1 у детей (и моногенного диабета) развивается на фоне ожирения.
- у значительного числа детей с СД2 в дебюте заболевания отмечается кетонурия/кетацидоз [20].
- высокая частота СД2 во взрослой популяции. Это приводит к росту распространенности отягощенной наследственности по СД2 (15% и более) в общей популяции, что снижает специфичность положительного семейного анамнеза [126].
- распространенность отягощенной наследственности по СД2 у детей с СД1 в 3 раза выше, по сравнению с детьми без СД. СД1 чаще встречается у родственников пациентов с СД2 [126]. Этот факт может указывать на провоцирующее влияние патогенетических факторов СД2 на развитие аутоиммунного диабета.
- возможность развития СД2 у детей и подростков на фоне нормального веса [153, 190, 240, 221, 252].
- уровень инсулина и С-пептида у детей с СД2, СД1 и СД MODY может не отличаться в начальном периоде заболевания. Так, относительно высокий уровень инсулина и С-пептида наблюдается в период клинико-метаболической ремиссии СД1 («медовый месяц»), и, наоборот, глюко- и липотоксичность могут приводить к снижению секреции инсулина и С-пептида у пациентов с СД2. Кроме того, ИР может быть причиной манифестации СД1 при более высокой секреции инсулина и С-пептида у

тучных подростков с СД1. Таким образом, измерение инсулина и С-пептида в дебюте заболевания не всегда могут обладать высокой диагностической ценностью.

В своих работах учеными используются разные критерии для постановки диагноза СД2. Одни исследователи опираются только на фенотипические признаки заболевания и клиническое течение. Однако в этом случае до 30% детей имеют положительный титр Ат к  $\beta$ -клеткам [24, 25, 194]. В других работах наличие Ат рассматривается как критерий исключения из исследования, т.к. повышается вероятность постановки ошибочного диагноза [138]. Одним из критериев диффдиагностики СД2 и СД1 предлагается длительность отсутствия инсулинопотребности. В большинстве таких работ признаком СД2 является отсутствие инсулинозависимости более 1г (реже 2 лет [238, 239]) после дебюта заболевания. Однако известно, что длительность клинико-метаболической ремиссии с отсутствием потребности в инсулине у детей с СД1 может достигать 3 лет, а в некоторых случаях и более (ISPAD 2009 [126]).

Кроме этого, базальный уровень С-пептида рассматривается как один из критериев диагностики СД2. В работе Katz с соавт. показано, что тощаковый уровень С-пептида 0,85 нг/мл обладает 83%-чувствительностью и 89%-специфичностью для проведения диффдиагностики между СД1 и СД2 у детей [132]. В недавнем корейском исследовании получено, что при уровне тощакового С-пептида ниже 0,6 нг/мл СД2 у детей и подростков может быть исключен, а при уровне С-пептида выше 3,0 нг/мл диагноз СД1 сомнителен [77]. Существуют критерии не только для базального, но и для стимулированного уровня С-пептида: в 2 исследованиях, изучающих СД2 у детей и подростков, критериями включения были базальный уровень С-пептида выше 0,7 нг/мл, а стимулированный - выше 1,5 нг/мл [194, 237]. Таким образом, минимальный уровень С-пептида, при котором может быть установлен диагноз СД2, широко варьирует в разных исследованиях. А использование в исследованиях различных наборов для определения С-пептида с разными референсными интервалами не позволяет установить такой диагностический уровень. Кроме того, на секрецию С-пептида и при СД2, и при СД1, как описывалось выше, оказывает влияние множество факторов: и ИР, и глюко- и липотоксичность.

#### **1.4. Роль аутоиммунитета при сахарном диабете 2 типа у детей и подростков**

О трудностях в дифференциальной диагностике между СД2 и СД1 у детей и подростков свидетельствуют множество публикаций, в которых сообщается, что у значительного числа пациентов, которым клинически был поставлен диагноз СД2, выявлены положительные титры специфических Ат [36, 83, 120, 138, 237]. Рядом авторов предлагается СД2 с положительным



титром Ат называть «диабет 1,5», «двойной диабет», «латентный аутоиммунный диабет молодых» (LADY – latent autoimmune diabetes in youth), «гибридный диабет». До сих пор непонятно, является ли наличие Ат у детей и подростков с фенотипически 2 типом СД предиктором более агрессивного течения заболевания. У взрослых пациентов с клиникой СД2 и наличием специфических Ат доказано более быстрое снижение С-пептида и раннее развитие инсулинопотребности [233, 235]. В крупном исследовании UKPDS в Великобритании (UK Prospective Diabetes Study) показано, что молодые люди (25-34 лет) с клиническими признаками СД2 и положительным титром Ат к глутаматдекарбоксилазе (GADA) или к бета-клеткам (ICA) имели более низкий индекс массы тела (ИМТ) и более высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) (9,7% против 8,7%). 94% пациентов с положительным титром ICA и 84% пациентов с положительным титром GADA потребовалась инсулинотерапия (ИТ) через 6 лет от начала СД, тогда как у лиц без Ат этот процент составил 14% [235].

Достаточно частое выявление специфических Ат у молодых людей с клиническими признаками СД2 не позволяет точно установить распространенность СД1 и СД2 среди молодежи. В ранних исследованиях частота выявления Ат у молодых людей с СД2 доходила до 30-75% [36, 120, 236]. Положительный титр ICA определялся в 5-8% случаев [36, 112, 120, 194], GADA в 8-30% [36, 120, 194, 237], Ат к тирозинфосфатазе (IA-2) в 8-42% [36, 112, 237, 194], Ат к инсулину (IAA) в 5-35% [36, 112, 120, 237]. В более позднем исследовании SEARCH частота положительного титра GADA у пациентов в возрасте 10-19 лет с клиникой СД2 составила 11% [83], интересно, что уровень С-пептида и частота потребности в ИТ не отличались в группах с GADA и без них.

В крупном международном многоцентровом исследовании TODAY, изучающем эффективность различных терапевтических тактик у детей в возрасте 10-17 лет с СД2, критерием исключения из исследования было наличие Ат [138]. Из 1206 детей с клинически установленным диагнозом СД2, проходивших скрининг для участия в исследовании, у 9,8% были обнаружены специфические Ат. В 5,9% случаев выявлялся один вид Ат, в 3,9% случаев – сочетание GADA и IA-2. Кроме того, наличие Ат было ассоциировано с белой расой (40,7%). Более низкая частота выявления положительного титра Ат в этом исследовании, по сравнению с другими, обусловлена тем, что определенному количеству пациентов до включения в исследование уже проводилось определение уровня Ат, и при положительном результате они не были направлены на скрининг и не вошли в исследование. По результатам проведенного скрининга в рамках исследования TODAY изучены клинические и биохимические различия у детей с СД2 с положительным и отрицательным титром Ат. Пациенты с наличием Ат реже имели родственников 1 степени родства с диабетом (в 31% против 53%), у них отмечался меньший ИМТ (29,1 против 34,9 кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ), более низкое систолическое и диастолическое



давление ( $p < 0,0001$ ), меньшая частота черного акантоза (67,8% против 84,4%,  $p < 0,0001$ ), более высокий уровень ЛПВП и более низкий уровень триглицеридов ( $p < 0,0001$ ), более высокая частота инсулинопотребности (54,2% против 38,8%,  $p < 0,0013$ ), высокий уровень HbA1c (7,6% против 6,9%,  $p < 0,011$ ) и сниженный базальный уровень С-пептида (2,0 против 3,8 нг/мл (норма 0,5-3,0),  $p < 0,0001$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что большинство параметров у серопозитивных пациентов с ожирением и с диабетом ближе к таковым параметрам у детей с СД1, нежели у их сверстников с СД2 и отрицательным титром специфических Ат.

Существует исследование по изучению различий в чувствительности к инсулину и его секреции у тучных молодых людей с СД2 в зависимости от наличия или отсутствия специфических Ат, в котором применялся 3-часовой гиперинсулинемический-эугликемический клэмп-метод [227]. Было обследовано 42 пациента с СД2 (16 с наличием Ат, 26 – с отсутствием Ат) и 39 пациентов с ожирением без СД. В группе с положительным титром Ат выявлено снижение секреции инсулина, тогда как в группе с отрицательным титром отмечалась выраженная ИР с относительным дефицитом инсулина, кроме того в этой группе выявлено более высокое систолическое давление и повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ). У пациентов с наличием Ат, несмотря на нарушение функции  $\beta$ -клеток, чувствительность к инсулину была выше, чем у пациентов без Ат, и сопоставима с чувствительностью в группе с ожирением с нормальной толерантностью к глюкозе. Таким образом, данные работы свидетельствуют, что у молодых людей с клиническими признаками СД2 и положительным титром специфических Ат в патогенезе заболевания ведущую роль играет именно снижение секреции инсулина, а не нарушение его действия, что типично для патофизиологии СД1.

В консенсусе ISPAD 2009 г сообщается, что в классическом варианте СД2 у детей и подростков не ассоциирован с повышением специфических Ат. Патофизиология «аутоиммунного СД2» до конца неясна, возможно, он представляет собой сочетание СД1 и ожирения. Обсуждается польза исследования уровня С-пептида в динамике для проведения дифференциальной диагностики между СД2 и СД1: наличие повышенного уровня С-пептида через 12-24 месяца от начала заболевания не характерно для СД1. Кроме того, необходимо проведение исследований с длительным наблюдением за молодыми пациентами с СД2 для сравнения клинического течения заболевания у пациентов с положительным и отрицательным титром Ат.

### **1.5. Особенности сахарного диабета 2 типа с кетозом/кетоацидозом у детей и подростков**

Клиническая картина СД2 в дебюте заболевания у детей весьма гетерогенна: от отсутствия какой-либо симптоматики или минимальных проявлений заболевания до диабетического кетоацидоза (ДКА). Самая высокая частота развития кетоза при манифестации СД2 зарегистрирована среди афроамериканцев: в 42% случаев наблюдалась кетонурия (КУ), в 25% - ДКА [184]. По данным других авторов, до 10-25% и более детей и подростков с СД2 имеют манифестацию заболевания с кетозом/кетоацидозом [20, 44, 203].

Возникновение ДКА связывают с развитием относительной недостаточности инсулина вследствие неблагоприятного влияния длительной гипергликемии на секрецию и действие инсулина (глюкозотоксичность), особенно при появлении повышенной потребности в инсулине в условиях ИР и при возникновении сопутствующих заболеваний. Относительный дефицит инсулина приводит к усилению липолитических процессов, кетонемии и КУ. Эти обменные процессы также объясняют факт потери массы тела у части больных с впервые выявленным СД2 [1, 4].

Не так давно ДКА у детей являлся патогномоничным признаком СД1. Сейчас мы знаем, что СД2 у детей также может манифестировать с кетозом. Однако до сих пор существуют трудности дифференциальной диагностики типа диабета при манифестации СД2 с кетозом. Учитывая возможность наличия подавленной секреции инсулина вследствие явлений глюкозо- и липотоксичности в дебюте СД2, уровень сывороточного инсулина и С-пептида не может являться достаточным диагностическим критерием.

Сведения о частоте КУ при диагностике СД2 у пациентов с положительным и отрицательным титром Ат противоречивы. Одни авторы говорят об одинаковой встречаемости КУ у Ат<sup>+</sup> и Ат<sup>-</sup>-пациентов [36, 120, 194]. По данным Hala Tfayli с соавт. КУ чаще встречается у пациентов с положительным титром Ат (в 57,7%) и реже у пациентов без Ат (в 18,8%) [227]. По данным ряда авторов, пациенты с острой манифестацией с положительными Ат имели значительно более низкий уровень секреции инсулина по сравнению с пациентами, не имеющими Ат [144, 234], у них чаще возникали рецидивы гипергликемии и необходимость пожизненной ИТ [162].

Предполагается, что манифестация СД2 с кетозом является предиктором ранней потребности в ИТ. По данным Levitt Katz LE, при наличии кетоза в дебюте заболевания у детей потребность в инсулине возникает уже через 2 года от начала заболевания [150]. Однако такие результаты могут быть связаны с особенностями выборки пациентов: включались пациенты, имеющие фенотипические признаки СД2 и определяемый уровень С-пептида. В данную

выборку могли войти дети с СД1, развившимся на фоне ожирения, имевшие остаточную секрецию С-пептида и находящиеся в частичной клинико-метаболической ремиссии.

### **1.6. Особенности сахарного диабета 2 типа у детей и подростков, развившегося на фоне нормальной массы тела**

Распространенность СД2 у детей и подростков с нормальной массой тела широко варьирует в разных исследованиях, что связано с обследованием разных популяций и, опять же, разными критериями постановки диагноза СД2. Наибольшая распространенность СД2 с нормальной массой тела (до 50% случаев СД2) отмечается у детей в Тайване и городского населения Индии [200, 252]. В Японии до 30% детей с СД2 не имеют ожирения [221]. Однако в японском исследовании, где критерием исключения было наличие островковых Ат, частота отсутствия избыточного веса у детей с СД2 составила 13% [239]. По данным американского исследования SEARCH, СД2 у детей и подростков на фоне нормального веса развивается в 10,2% случаев [153]. Таким образом, преобладание детей и подростков с СД2 с нормальной массой тела отмечается в азиатских странах. В некоторых исследованиях показано, что при одинаковом ИМТ и/или обхвате талии, азиаты имеют больший процент висцеральной жировой ткани по сравнению с европейцами [264, 74].

Отягощенная наследственность по СД2 у детей с СД2 и нормальной массой тела встречается с той же частотой, что и у тучных детей с СД2, однако в некоторых исследованиях показано, что до 75 % родственников с СД2 также не имели избыточной массы тела [240], при этом моногенные формы СД (MODY 1,2,3,4) были исключены. Эти данные свидетельствуют о сильном наследственном компоненте в развитии СД2 без ожирения в детском возрасте.

Есть сведения, что дети с СД2 без ожирения чаще имели низкий или высокий вес при рождении по сравнению с детьми с СД2 и ожирением [220]. Таким образом, у детей с СД2 и нормальной массой тела, возможно, имеется более тесная ассоциация между внутриутробным развитием и риском СД2.

Исследования показали, что подростки с СД2 и нормальной массой тела имели значимо более низкий базальный уровень инсулина и уровень ИР (рассчитанную по индексу HOMA-IR) по сравнению со сверстниками с СД2 с ожирением, однако, при сопоставлении с детьми с нормальной массой тела и без нарушений углеводного обмена того же возраста, было получено, что эти показатели были значимо выше, чем в контрольной группе [240].

У детей с СД2 и нормальной массой тела в течение 4-5 лет определяется достаточно сохранная секреция инсулина, однако в конечном итоге, возникает потребность в фармакологической терапии, в т.ч. применении инсулина [240]. Показано, что потребность в

ИТ у детей с СД2 без ожирения возникает раньше, чем у детей с ожирением [240]. В своей работе Butler AE с соавт. сообщают, что у худых пациентов с СД2 апоптоз  $\beta$ -клеток в 10 раз выше, а у тучных - в 3 раза выше, чем у людей без диабета [43].

Представленные данные свидетельствуют о значительном клиническом полиморфизме СД2 у детей и подростков. Остается открытым вопрос о нозологической интерпретации ряда клинических форм, высказываются предположения о существовании промежуточного варианта СД, совмещающего черты СД1 и СД2 (диабет 1,5, «LADY»). Малочисленность и отсутствие длительных проспективных исследований не позволяют пока с высоким уровнем достоверности разрешить эту проблему. Увеличение количества таких исследований с длительным проспективным наблюдением необходимо для понимания проблемы патофизиологии этой чрезвычайно клинически гетерогенной группы пациентов. Отсюда вытекает другая, важная для клиницистов, проблема – дифференциальная диагностика СД 1 и 2 типа у детей и подростков. Необходимо установить, может ли ожирение влиять на клиническую картину манифестации и течения СД1, ассоциировано ли наличие Ат у детей и подростков с клиническими признаками СД2 с более быстрой прогрессией заболевания и увеличением частоты осложнений, полезно ли раннее назначение инсулинотерапии в такой ситуации. Существующие в настоящий момент отечественные и зарубежные рекомендации определяют СД1 как состояние абсолютного дефицита инсулина, а СД2 – как сочетание ИР с недостаточной секрецией инсулина. Учитывая вариабельность степени дефицита инсулина и ИР среди детей с СД1 и СД2 в дебюте и на протяжении заболевания, многими авторами признается, что существующая классификация не описывает весь спектр диабета у детей и подростков. Необходимы дальнейшие исследования, которые в своей совокупности позволят ответить на все эти вопросы, возникшие с появлением СД2 в детском и подростковом возрасте.

### **1.7. Осложнения у детей и подростков с сахарным диабетом 2 типа**

Исследований, посвященных сравнению частоты осложнений при СД1 и СД2, развившихся в юности, крайне мало. Так, в исследовании Constantino M.I. и соавт. [78], в котором принимали участие 354 пациента с СД2 и 470 пациентов с СД1 с возрастом дебюта заболевания 15-30 лет и медианой длительности наблюдения 21,4 г в первой группе и 23,4 г во второй группе, получено, что СД2 в молодом возрасте ассоциирован с более высокой смертностью и частотой специфических диабетических осложнений, а также факторов риска сердечнососудистых заболеваний по сравнению с СД1. Смертность в группе с СД2 составила

11% против 6,8% у пациентов с СД1, смертельные случаи наблюдались при меньшей длительности заболевания ( $p<0,01$ ) и чаще были связаны с сердечнососудистыми событиями (в 50% случаев у пациентов с СД2 и в 30% - у пациентов с СД1,  $p<0,05$ ). Распространенность микроальбуминурии и неблагоприятных факторов риска сердечнососудистых заболеваний (повышенный уровень общего холестерина, триглицеридов, снижение уровня ЛПВП, повышение артериального давления) была выше в группе с СД2 при одинаковом уровне гликемического контроля и меньшей длительности заболевания. Частота нейропатии и макрососудистых осложнений также была выше у пациентов с СД2 ( $p<0,0001$ ).

**Диабетическая ретинопатия (ДР)** является частым осложнением СД2 у взрослых пациентов. У детей и подростков с СД2 частота этого осложнения и его ассоциация с другими осложнениями изучены недостаточно. В литературе существуют противоречивые данные о развитии ДР у детей с СД2: в одних исследованиях показано более раннее возникновение этого осложнения по сравнению со взрослыми, в других, наоборот, более позднее. В двух крупных японских исследованиях отмечено раннее развитие ДР у молодежи с СД2, в некоторых случаях даже раньше, чем диагноз СД2 был установлен [262, 176]. Так, в работе Okudaira с соавт., в которой было обследовано 1065 пациентов с СД2 моложе 30 лет, распространенность ДР составила 9,3% на момент постановки диагноза СД2 [176]. Пролиферативная ретинопатия была выявлена у 12,7% пациентов в возрасте до 35 лет. В работе Bronson-Castain с соавт., посвященной изучению ДР у 15 подростков с СД2, показана еще большая распространенность ДР [35]. Противоположные данные получены в работе Krakoff с соавт, в которой была проанализирована частота ретинопатии в трех группах пациентов разного возраста: у пациентов с СД2 моложе 20 лет ДР не была выявлена ни в одном случае [146]. Такие же данные получены и в других исследованиях [96, 106, 131], так, в исследовании Erpens MS по изучении распространенности диабетических осложнений у подростков с СД2 в сравнении с СД1, получено, что ДР была выявлена лишь у одного пациента в возрасте 20 лет при длительности СД2 9 лет [96]. Данные различия могут быть результатом различных демографических характеристик обследованных популяций, разных принципов диагностики СД2. Однако выявление рядом авторов ДР уже при манифестации заболевания диктует необходимость офтальмологического обследования детей и подростков уже в момент диагностики СД2.

**Диабетическая нефропатия.** Микроальбуминурия (МА) является начальной стадией диабетической нефропатии. Показана ее ассоциация с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов с СД2 [215]. МА диагностируется уже в дебюте СД2 у детей и подростков [186]. Существуют данные, что МА встречается чаще у детей и

подростков с СД2 по сравнению с их сверстниками с СД1 [97, 107]. Распространенность МА у детей и подростков с СД2 широко варьирует по данным разных исследований: в дебюте заболевания частота МА составляет 6,3-22% [97, 105, 166], а через 3-10 лет от манифестации – 9,6-72% [96, 98, 104, 166, 214, 260, 263, 264]. Такие различия связаны с различными критериями диагностики МА, в некоторых исследованиях достаточным для постановки диагноза патологической МА было выявление повышенного уровня МА однократно. В крупнейшем исследовании TODAY, где для диагностики МА использовалось 3-кратное исследование микроальбуминурии, получено, что распространенность МА у подростков с длительностью СД2 до 2 лет составляет 6,3% (при среднем уровне HbA1c 5,9%), в течение последующих 3,9 лет наблюдения эта распространенность увеличилась до 16,6%. Появление МА было ассоциировано с уровнем HbA1c, так, при повышении HbA1c на 1% риск развития МА повышался на 17% [229]. Кроме того, у трети пациентов с подтвержденной МА в дальнейшем была выявлена протеинурия. В исследовании UKPDS у взрослых пациентов с СД2 процент выявления МА в дебюте заболевания также составил 6,5%, однако уровень HbA1c у них был значительно выше – 7,08% [31, 196]. В другом исследовании, где диагностика МА основывалась на двукратном проведении анализа, частота МА составила 26,9%, средний возраст обследованных подростков был 16,5 лет, средняя длительность СД2 – 3 года, а средний уровень HbA1c – 8,9% [86]. Значимый вклад уровня HbA1c в повышении риска развития МА описан и в других исследованиях у детей с СД2 [97, 263], однако, целевой уровень HbA1c для минимизации риска нефропатии не установлен.

Возможно, свою роль в развитии диабетической нефропатии вносят осложнения, связанные с ожирением, часто наблюдаемые у детей и подростков с СД2: артериальная гипертензия, дислипидемия. Ожирение ассоциировано с гломерулярной гиперfiltrацией и развитием гломерулосклероза и почечной недостаточности [11, 206]. Почечная гиперfiltrация и гипертрофия может усиливаться в условиях прогрессирующего набора веса и снижения чувствительности к инсулину при СД2 [27]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что подростки с СД2 более подвержены развитию диабетической нефропатии по сравнению со взрослыми, у которых, обычно, происходит более постепенное увеличение веса и усиление ИР.

**Диабетическая нейропатия.** По данным литературы у детей и подростков с СД2 периферическая нейропатия может выявляться сразу после постановки диагноза СД [131]. Американская Диабетическая Ассоциация (ADA) рекомендует проводить скрининг на диабетическую периферическую нейропатию у детей и подростков с СД2 с момента диагностики заболевания [21].

В исследовании Errens MC с соавт. распространенность диабетической нейропатии у детей и подростков с СД2 была сопоставима с таковой при СД1 (27 и 21%, соответственно) [96]. В крупном исследовании SEARCH распространенность диабетической периферической нейропатии у молодых людей с СД2 (средний возраст  $21,6 \pm 4,1$ , длительность  $7,6 \pm 1,8$  л) составила 25,7%, что было достоверно чаще, чем у подростков с СД1 (средний возраст  $15,7 \pm 4,3$ , длительность  $6,2 \pm 0,9$  л) – 8,2%. С развитием периферической нейропатии были ассоциированы возраст, длительность СД, объем талии, артериальное давление, снижение ЛПВП, наличие микроальбуминурии [128].

Снижение чувствительности при развитии сенсорной нейропатии приводит к повторяющимся травмам кожных покровов, особенно в зонах повышенного давления на них, следствием чего является повышенный риск образования язв, а также ампутаций. Периферическая нейропатия у взрослых пациентов с СД2 в 8-18 раз повышает риск образования язв [193, 215], а риск ампутаций у взрослых пациентов с СД в 10-30 раз выше, чем у лиц без диабета [34, 216].

Как было показано, ранее выявление диабетической нейропатии и достижение хорошего гликемического контроля у взрослых пациентов позволяет предотвратить или замедлить развитие тяжелых последствий диабетической нейропатии [14, 188, 226]. Поддержание гликемии на уровне, близком к нормальному, у детей и подростков с СД2 является крайне важным для первичной профилактики этого осложнения.

### **Осложнения, ассоциированные с ожирением**

**Артериальная гипертензия (АГ)** – серьезное осложнение, ассоциированное с эндотелиальной дисфункцией, повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в будущем и хронических заболеваний почек у детей с диабетом [258]. АГ выявляется в 36% случаев при СД2 в молодом возрасте при длительности заболевания 1,3 года [96]. В исследовании SEARCH АГ имела место у 65% подростков с СД2 [164]. Поскольку развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ассоциировано с АГ, выявление и лечение этого осложнения крайне необходимо, особенно у подростков с СД2. К сожалению, зачастую АГ ошибочно не диагностируется у детей и подростков (как при наличии диабета, так и без него), вследствие чего лечение не назначается [117]. Рекомендуется измерение артериального давления (АД) при каждом визите пациента с СД2 [126, 219] и сопоставление результатов измерения с нормами для соответствующего возраста, пола и роста.

**Дислипидемия** определяется у значительного числа детей и подростков с СД2 во всех популяциях [186]. По данным исследования SEARCH, у 65% подростков с СД2 отмечалась гипертриглицеридемия (ТГ), у 73% – низкий уровень липопротеидов высокой плотности

(ЛПВП) [200]. Гипергликемия и ИР играют одну из ведущих ролей в развитии дислипидемии, кроме того, наличие сопутствующих факторов риска, включая ожирение и семейную предрасположенность к раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний, еще больше повышают риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [186, 224]. Дислипидемия значительно повышает риск раннего развития атеросклероза у пациентов с СД2 моложе 30 лет [133]. Наличие еще 2 факторов риска, включая ожирение, курение, отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, малоподвижный образ жизни, еще больше повышают этот риск. Скрининг на дислипидемию должен проводиться всем молодым пациентам с СД2 уже при постановке диагноза (после первоначальной стабилизации гликемии) [18, 126, 133, 224].

**Жировой гепатоз (ЖГ)** является мощным маркером ИР и нарушений углеводного обмена как у взрослых [102], так и у детей [49]. Остается неясным, является ли ЖГ следствием или причиной снижения чувствительности к инсулину, но есть данные, что уровень ИР напрямую взаимосвязан с процентом содержания жира в печени [103]. При неалкогольной жировой болезни печени наблюдается прогрессирование заболевания от жирового гепатоза до неалкогольного стеатогепатита, который в итоге может привести к фиброзу и циррозу печени. В исследовании Calì AM с соавт. сообщается, что стеатоз печени у тучных подростков является независимым фактором риска развития нарушений углеводного обмена (НТГ, НГН/НТГ) [49]. Было показано, что повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) у тучных детей и подростков также ассоциировано с нарушением чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе [39]. По данным Nadeau с соавт., частота повышенного уровня АЛТ у детей с СД2 составила 48% [171], ассоциации с уровнем липидов, HbA1c и ИМТ выявлено не было. У части пациентов при лечении метформином произошло улучшение показателей АЛТ.

**Кардиоваскулярная форма автономной нейропатии (КАН)** – одно из серьезных осложнений сахарного диабета. КАН является результатом повреждения вегетативных нервных волокон, иннервирующих сердце и кровеносные сосуды, что приводит к нарушению контроля сердечного ритма и сосудистого тонуса. Клинические признаки КАН включают постуральную гипотензию, снижение толерантности физических нагрузок, безболевою ишемию/инфаркт миокарда и др. Однако клинические симптомы автономной нейропатии обычно появляются при большой длительности СД2, тогда как субклиническая форма автономной нейропатии диагностируется уже в первые годы заболевания [90, 182] и может быть выявлена по снижению показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) [248].

У пациентов с нарушением парасимпатической иннервации отмечается высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) во время отдыха, что, по-видимому, связано с преобладанием



симпатического влияния. У лиц с комбинированной парасимпатической/симпатической дисфункцией выявляется снижение ЧСС [159]. Таким образом, очевидно, что определение частоты сердечного ритма не является надежным диагностическим признаком КАН. Наиболее ранним индикатором КАН является снижение вариабельности сердечного ритма [212] и удлинение интервала QT.

Снижение переносимости физических нагрузок у пациентов с СД и КАН связано с нарушением парасимпатического/симпатического ответа, который в норме повышает сердечный выброс, увеличивая кровоснабжение скелетных мышц. Снижение фракции выброса, систолическая дисфункция, снижение диастолического наполнения снижают толерантность к физической нагрузке [247].

Исследования показывают, что у пациентов с диабетом во время общей анестезии отмечается более выраженное снижение ЧСС и артериального давления [40], и гемодинамическая стабильность во время операции зависит от выраженности вегетативной дисфункции [143]. Также интраоперационная гипотермия может быть следствием КАН [137].

У пациентов с диабетом КАН на поздних стадиях приводит к развитию ортостатической гипотензии, которая проявляется слабостью, головокружением, нарушениями зрения, обмороками при переходе в вертикальное положение.

Проведено много исследований, изучающих взаимосвязь КАН с повышенным риском смертности у взрослых пациентов с диабетом: по разным данным уровень смертности колеблется от 9 до 53% [99, 178]. Полученные различия объясняются использованием разных критериев для диагностики КАН, особенностями обследованных когорт пациентов, разной длительностью наблюдения. В мета-анализе 1999 г, посвященном этому вопросу, сообщается, что уровень смертности у взрослых пациентов с СД с КАН составляет 27% по сравнению с 5% у пациентов без КАН [267]. В мета-анализе 2003 г, в который было включено 15 исследований, также выявлена достоверная взаимосвязь между КАН и повышенной смертностью [160]. Возможно, повышенный риск смертности у пациентов с СД и КАН обусловлен, кроме того, наличием других ассоциированных с СД осложнений, частота которых выше у пациентов с КАН. Однако ряд исследований сообщает о том, что КАН является независимым фактором повышения риска смертности у пациентов с СД [174, 192].

Исследований, посвященных изучению КАН у детей с СД2, крайне мало. В работе Cerutti F. показана взаимосвязь КАН с ИР и функцией  $\beta$ -клеток у подростков с СД2 и ожирением [72]. Снижение параметров суточной вариабельности ритма (RMSSD) у подростков с ожирением и ее взаимосвязь с функцией  $\beta$ -клеток показана в работе Rabbone [189].

Большое количество исследований посвящено развитию КАН у детей и подростков с СД1. Клинические признаки КАН в детском возрасте не диагностируются, тогда как

субклиническая форма заболевания выявляется относительно часто. Распространенность КАН у детей с СД1 варьирует в широких пределах (1-75%) [244], что обусловлено использованием различных диагностических методик и критериев, а также значимыми отличиями обследованных популяций, особенно в отношении факторов, ассоциированных с развитием КАН. Снижение ВРС у детей с СД1 зависит от длительности заболевания и степени метаболического контроля, так, значительное снижение ВРС наблюдается при длительности СД1 более 8 лет и уровне HbA1c выше 8% [76]. Другим фактором риска развития КАН является период полового созревания [161]. Предлагается всем детям с СД1 в начале полового созревания проводить обследование на выявление КАН, независимо от длительности СД, уровня HbA1c и наличия микроальбуминурии [161].

В 1970 г Ewing предложил использовать для диагностики КАН неинвазивные функциональные тесты [100, 102]:

- Изменение артериального давления при переходе из горизонтального в вертикальное положение.
- Изменение ЧСС при переходе из горизонтального в вертикальное положение.
- Изменение ЧСС во время глубокого дыхания.
- Изменение ЧСС на пробе Вальсальвы.

В разных исследованиях используются разные критерии диагностики КАН: одни авторы предлагают диагностировать начальную стадию КАН при нарушении хотя бы одного кардиоваскулярного теста [12, 88, 134], другие – при нарушении 2 и более [174, 266]. Ассоциация с повышенным риском смертности получена в случае диагностики КАН при нарушении одного теста, однако эта зависимость была выше при использовании 2 и более нарушенных тестов для диагностики КАН [160].

Кроме описанных выше тестов, в диагностике автономной нейропатии используются исследование ВРС на длительных промежутках времени. Классические кардиоваскулярные тесты хоть и являются хорошо разработанными, но имеют ряд недостатков: их результаты существенно меняются под влиянием многочисленных случайных воздействий окружающей среды и внутреннего состояния органов человека. Кроме того, 2-10 мин, в течение которых проводятся пробы, - это менее 1% суток, что очень ограничивает информацию о сердечном ритме пациента. В связи с этим разработаны показатели ВРС на длительных промежутках времени, получаемые при проведении холтеровского мониторингирования ЭКГ.

Одним из признаков КАН является удлинение интервала QT [130]. Интервал QT отражает общую продолжительность желудочковой де- и реполяризации. Удлинение интервала QT ассоциируется с повышением частоты возникновения желудочковой аритмии. Широко

изучена взаимосвязь удлинённого QT с синдромом внезапной детской смерти, ишемической болезнью сердца, а также повышенным риском смерти у взрослых пациентов с СД2 [15, 88, 213, 256]. Показано, что у значительной части детей и подростков с СД1 отмечается удлинение интервала QT [8, 222].

Европейским кардиологическим обществом рекомендованы такие параметры ВРС, как SDNN (стандартное отклонение величин всех анализируемых интервалов NN за рассматриваемый период наблюдения), SDANN (стандартное отклонение величин усреднённых интервалов NN, полученных за 5-минутные участки, на которые поделен период наблюдения), RMSSD (квадратный корень из среднего значения квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN) [6, 156]. Показано, что снижение этих параметров свидетельствует об ухудшении состояния больного и повышает риск летального исхода при сердечной недостаточности. Однако недостаток этих методов - пренебрежение зависимостью синусовой аритмии от ЧСС, что является важным свойством вариабельности синусового ритма [9].

Преимуществом по отношению к вышеописанным параметрам обладает показатель средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР), разработанный в ФГБУ РКНПК МЗ РФ [9]. При его расчете учитываются вариации коротких участков ритмограммы. Основное преимущество СВВР по сравнению с традиционными параметрами суточной ВРС состоит в том, что можно эффективно оценивать динамику ВРС отдельно взятого пациента и сопоставлять ее с его функциональным состоянием. Данный показатель валидизирован у детей при различных заболеваниях [9].

Учитывая, что снижение вариабельности ритма у пациентов с СД2 может свидетельствовать о снижении продолжительности жизни, существуют рекомендации по обследованию на КАН при диагностике СД и, затем, каждые 5 лет при ведении взрослых пациентов с СД2 [160, 246]. Кроме того, при наличии у пациента КАН необходимо обследование для выявления и лечения других сопутствующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (таких как АГ, дислипидемия и ожирение) [111, 127].

Терапевтическая тактика при выявлении КАН, во-первых, должна быть направлена на стабилизацию и улучшение гликемического контроля. На сегодняшний день однозначно не доказана эффективность и безопасность медикаментозной терапии в стабилизации или улучшении КАН. Предлагается использование препаратов альфа-липоевой кислоты, витаминов группы В, витамина Е, ингибиторов АПФ, блокаторов альдостерона, метформина, блокаторов кальциевых каналов [159].

### **1.9. Секреция глюкагоноподобного пептида-1 у детей и подростков с сахарным диабетом 2 типа**

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) – это кишечный гормон, который играет важную роль в регуляции глюкозозависимой продукции инсулина и снижении секреции глюкагона [80, 92, 118, 122]. Он также замедляет работу желудка, снижает чувство голода и стимулирует утилизацию глюкозы периферическими тканями [123, 245]. Сообщается, что ГПП-1 обладает также неинсулинотропной активностью, в частности, обеспечивая контроль пролиферации  $\beta$ -клеток. Антиапоптотическое действие ГПП-1 на  $\beta$ -клетки было показано в экспериментах на мышах и крысах [41, 124, 251]. ГПП-1 также участвует в пролиферации и неогенезе  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [42, 109].

ГПП-1 состоит из 30 аминокислот и секретируется энтероэндокринными L-клетками, расположенными преимущественно в слизистой оболочке дистального отдела тонкого кишечника и в толстом кишечнике [123]. Показано, что, помимо углеводов, секрецию ГПП-1 стимулируют также жиры и белки [179, 204, 231]. Помимо ГПП-1, в дистальном отделе тонкого кишечника синтезируются другие пептиды семейства глюкагона: глюкагоноподобный пептид-2, кишечный глюкагон (также называемый глицентин), оксинтомодулин [147, 180]. Наиболее мощными стимуляторами секреции ГПП-1 являются глюкоза [179] и триглицериды [82]. Результаты проведенного в 2011 г мета-анализа работ, посвященных изучению секреции ГПП-1 у взрослых, показывают, что базальный уровень ГПП-1 составляет 5-15 пмоль/л, возрастая до 20-60 пмоль/л на стимуляции глюкозой или едой [147, 230, 181]. Повышение уровня ГПП-1 в плазме после приема пищи начинается с довольно быстрого подъема (приблизительно через 10-15 мин [13]), достижения пика в течение часа и следующего за ним медленного снижения до базального уровня в течение нескольких часов. В некоторых исследованиях показана двухфазная секреция ГПП-1 [191], но в большинстве работ описывается монофазный секреторный ответ [147, 181, 230]. До настоящего времени нет однозначного ответа, за счет чего происходит столь быстрое повышение уровня ГПП-1 в ответ на поступление пищи, т.к. в течение 15 мин пища не успевает достичь дистальных отделов кишечника. Непосредственная стимуляция нутриентами L-клеток происходит, по-видимому, в позднюю фазу секреции ГПП-1. По мнению ряда авторов, ранняя фаза секреции может быть обусловлена как нервной передачей [38, 197, 199], так и влиянием других энтероэндокринных гормонов [38, 197, 198], которые секретируются, когда питательные вещества контактируют со стенками двенадцатиперстной кишки и проксимальной части тощей кишки. Наиболее вероятно, таким гормоном-кандидатом является глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП), что показано на моделях животных [197].

Для пациентов с СД2 характерно снижение инкретинового эффекта. Под инкретиновым эффектом понимается более высокая секреция инсулина при пероральном приеме глюкозы, по сравнению с ее внутривенным введением [121]. Нарушение секреции ГПП-1 рассценивается как возможный механизм, лежащий в основе этого дефекта [245]. До недавнего времени большинство ученых сходились во мнении, что у пациентов с СД2 имеется дефицит секреции ГПП-1 [155, 230]. Это являлось обоснованием применения медикаментозных препаратов, замещающих эндогенный ГПП-1 (агонисты рецептора ГПП-1) и повышающих его уровень (ингибиторы ДПП-4), которые с успехом применяются у взрослых. Однако в настоящее время мнения ученых не столь однозначны. Так, в работе Toft-Nielsen et al (2001), включающей наибольшее количество взрослых пациентов с СД2 (54 пациента с СД2 и 33 здоровых участника), стимулированный едой ответ ГПП-1 был достоверно ниже у пациентов с СД2, чем в контрольной группе [230]. Однако во втором по величине исследовании (Vollmer et al, 2008), где было обследовано 14 пациентов с СД2 и 14 здоровых пациента, не было найдено значимых различий на пробе с завтраком в двух группах [249]. Помимо исследований, свидетельствующих о низкой или нормальной секреции ГПП-1 у пациентов с СД2, существует ряд работ, в которых показан повышенный уровень ГПП-1 у этих пациентов по сравнению с контролем [28, 129, 200, 228].

За последние 2 года опубликовано 2 мета-анализа исследований, изучающих секрецию ГПП-1 у взрослых пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми добровольцами. По данным мета-анализа 2011 г [172], в который было включено 10 исследований (189 пациентов с СД2, 217 здоровых участников), в 6 из которых исследование секреции ГПП-1 проводилось на фоне ОГТТ, в 5 – на фоне пробы со стандартным смешанным завтраком, различий между группами в уровне секреции ГПП-1 не было найдено. Такие же данные получены в мета-анализе 2013 г [45], в котором были изучены результаты 22 исследований секреции ГПП-1 у взрослых пациентов с СД2 (n=275) и здоровых добровольцев (n=279). Секреция ГПП-1 во включенных в мета-анализ исследованиях изучалась на фоне разных стимуляционных тестов: в 14 работах использовался ОГТТ (с использованием глюкозы в количестве 25г, 40 г/м<sup>2</sup>, 50г, 75 г и 125 г), в 15 – пробы со стандартным смешанным завтраком (в 11-ти – стандартный завтрак с обычными продуктами, в 4-х – стандартный жидкий завтрак, калорийность варьировала от 260 ккал до 833 ккал). По результатам мета-анализа показана отрицательная взаимосвязь между уровнем гликированного гемоглобина и секрецией ГПП-1.

В обсуждении результатов обоих мета-анализов говорится о том, что к настоящему времени однозначно утверждать, снижена ли секреция ГПП-1 у пациентов с СД2, не представляется возможным, в связи с противоречивыми данными различных исследований, применением разных проб для стимуляции секреции ГПП-1, использования разных наборов для

определения ГПП-1, небольшим числом наблюдений в каждом исследовании. Также противоречивые данные могут быть объяснены разнородностью пациентов, включенных в конкретные исследования, их различными клинико-метаболическими характеристиками: возраст, степень ожирения, длительность заболевания, уровень HbA1c, тощачовый уровень гликемии на момент начала пробы. Однако, по результатам мета-анализов, взаимосвязь секреции ГПП-1 выявлена только с уровнем HbA1c. Еще одним фактором, который может влиять на результаты исследований, является предшествующая терапия метформином или секвестрантами желчных кислот, которые, как было показано [30, 152, 158, 168], повышают секреторный ответ ГПП-1.

Повышенная секреция ГПП-1 отмечается в исследованиях, в которые включались пациенты с СД2 с хорошей компенсацией заболевания (HbA1c<7%) [28, 129, 200, 228], с относительно небольшой длительностью диабета (менее 2 лет) [129, 200]. Таким образом, возможно, секреция ГПП-1 меняется на протяжении заболевания. Существует гипотеза [45], что также как инсулинорезистентность на ранних стадиях СД2 ассоциирована с гиперинсулинемией (приводя в последующем к дефициту инсулина на поздних стадиях), так и секреция ГПП-1 в начале заболевания может быть компенсаторно повышенной с последующим истощением L-клеток при прогрессировании заболевания и ухудшении гликемии, что показано *in vitro* и на моделях животных [152]. Это предположение объясняет снижение инкретинового эффекта у пациентов с СД2 не дефицитом секреции ГПП-1, а нарушением его действия. Возможно, гипергликемия может приводить к снижению экспрессии рецептора ГПП-1 на  $\beta$ -клетках и «ГПП-1-резистентности», что показано в исследованиях на крысах [261]. В поддержку этой гипотезы в некоторых исследованиях показано нарушение инкретинового ответа при нормальной секреции ГПП-1 [33, 45, 141, 142, 148]. На наш взгляд, исследование секреции ГПП-1 у детей с СД2 может помочь в лучшем понимании этих механизмов, так как в данной когорте мы с большей уверенностью можем говорить о недавнем начале заболевания, в отличие от взрослых пациентов, у которых длительность скрытого СД2 неизвестна.

Анализ подгрупп при проведении мета-анализа показал повышенный ответ ГПП-1 на стимуляцию стандартным жидким завтраком и ОГТТ с использованием 50 г глюкозы у пациентов с СД2 по сравнению с контролем, тогда как при использовании стандартного завтрака с обычными продуктами секреция ГПП-1 у пациентов с СД2 была сниженной по сравнению с контролем. Полученные отличия могут быть, отчасти, объяснены отличиями в абсорбции питательных веществ у пациентов с СД2, у которых может иметь место замедление опорожнения желудка в связи с наличием автономной нейропатии. Возможно, повышенная абсорбция в проксимальном кишечнике приводит к снижению количества нутриентов, достигающих проксимальных отделов, где количество L-клеток, секретирующих ГПП-1,

наибольшее. В дополнение, следует отметить, что в работе Phillips WT с соавт. [183] у пациентов с начальным СД2 показано, наоборот, более быстрое опорожнение желудка при употреблении жидких нутриентов, что помогает объяснить повышенный ответ ГПП-1 на фоне ОГТТ/пробы со стандартным жидким завтраком. Учитывая возможный вклад нарушений пищеварения у пациентов с СД2 в уровень секреции ГПП-1, на наш взгляд, наиболее информативной для выявления различий в секреции данного гормона, является именно проба со стандартным не жидким завтраком.

Все вышеописанные исследования проводились на взрослых когортах пациентов с СД2. Исследования секреции ГПП-1 у детей с СД2 единичны. В 2012 г в работе R.J. Brown было обследовано 10 пациентов с СД2 в возрасте 12-25 лет, группу контроля составили 25 здоровых участников. Различий в секреции ГПП-1 в ходе ОГТТ между двумя группами найдено не было [37]. В единственном опубликованном исследовании применения эксенатида у детей с СД2 (агонист рецептора ГПП-1, препарат, применяющийся для лечения СД2 у взрослых пациентов), проведенного с участием 13 подростков с СД2, показано значимо более низкие постпрандиальные уровни глюкозы и глюкагона на фоне инъекции препарата по сравнению с плацебо [157].

В 2008 г в Канаде проведено исследование уровня ГПП-1 у мальчиков с нормальным (n=17) и избыточным (n=17) весом. Секреция ГПП-1 у мальчиков с избыточным весом была достоверно ниже, чем в группе контроля [75]. В 2009 г в Польше исследован уровень ГПП-1 в ходе ОГТТ и стандартной пробы с завтраком у 13 девочек с «простым» ожирением и 10 здоровых девочек. В этом исследовании также выявлено значительное снижение секреции ГПП-1 у детей с ожирением в ходе обоих тестов [232].

Как известно, СД2 встречается с разной частотой у детей и взрослых разной расовой принадлежности, но с наибольшей распространенностью среди афро-американцев [85, 120]. В 2008 году опубликованы 2 работы по изучению различий в секреции ГПП-1 между афро-американскими и европейскими детьми. В одной из них секреция ГПП-1 исследована на фоне ОГТТ у 49 детей с ожирением, 76% которых составляли афро-американцы, а 24% - европейцы. У 17 детей были выявлены те или иные нарушения углеводного обмена. У афро-американцев секреция ГПП-1 была значимо снижена по сравнению с контролем [243]. Во второе исследование было включено 34 ребенка афро-американской расы и 18 европейцев, которым проводилась проба с жидким завтраком. Результаты работы также свидетельствуют о достоверно более низкой секреции ГПП-1 у афро-американцев при более высокой секреции инсулина.

Такие же данные получены в 2012 г при изучении уровня ГПП-1 у препубертатных детей с ожирением (n=52) и без (n=22), причем сниженный уровень ГПП-1 у детей с ожирением

отрицательно коррелировался со степенью ожирения (SDS ИМТ), а ассоциации со степенью инсулинорезистентности (НОМА-IR) выявлено не было [29].



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика обследованных пациентов

Обследовано 146 человек с СД, клинически интерпретированным как СД2 - пациенты с развитием СД на фоне ожирения, пациенты с отсутствием или низкой потребностью в инсулине через 1-3 года от диагностики диабета. По результатам обследования и динамического наблюдения у 80 пациентов подтвержден диагноз СД2, у 23 диагностирован СД1, у 16 – MODY 2 или 3, у 17 - нарушение толерантности к глюкозе, у 2 – синдром Прадера-Вилли, у 8 пациентов тип СД не идентифицирован.

В исследование включено 173 пациента: 80 пациентов с СД2 (32 мальчика и 48 девочек), группы контроля составили 53 пациента с СД1, 21 - с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО), 22 – практически здоровых детей.

Для пациентов с СД2 критериями включения в исследование явились:

- Возраст на момент постановки диагноза  $\leq 18$  лет.
- Диагноз СД 2, установленный на основании:
  - уровня гликемии, соответствующего сахарному диабету по критериям ВОЗ 2006,
  - наличия гиперинсулинемии (максимальный выброс инсулина в ходе пробы с нагрузкой углеводистым завтраком или орального глюкозотолерантного теста более 80 мкМЕ/мл) и инсулинорезистентности (по индексу HOMA-IR),
  - наличия нормальной секреции инсулина и возможности обходиться без инсулинотерапии у пациентов с длительностью СД 3 года и более.

Критерии исключения из исследования:

- СД 1 типа и моногенные формы СД (MODY, СД при синдроме Прадера-Вилли, синдроме Альстрема).

В динамике обследовано 70 пациентов с СД2 (длительность наблюдения составила 2,6 лет (1,5; 4,5) от 1 до 14 лет) и 23 пациента с СД1, длительность наблюдения – 3 года.

**С целью анализа особенностей течения СД2** в детском возрасте общая группа была разделена на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия следующих клинических признаков:

- кетонурии при диагностике СД, группу контроля составили дети и подростки с СД1, развившимся на фоне ожирения (n=23);

- специфических аутоантител, группу контроля составили дети и подростки с СД1, развившимся на фоне ожирения (n=23);

- избыточной массы тела или ожирения.

Контрольную группу при исследовании *HLA-DRB1,DQ*-генов составили 599 больных СД1, средний возраст 7,5 лет (1,2-15,8), с длительностью заболевания от 0 до 9 лет, находившихся на обследовании в ФГБУ ЭНЦ (данные вед. науч. сотр Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, к.м.н. Титович Е.В.).

**С целью исследования распространенности специфических осложнений СД и осложнений, ассоциированных с ожирением**, у детей и подростков с СД2 была сформирована группа контроля, в которую были включены подростки (n=21) с КЭО.

Сравнительная характеристика пациентов 2 групп представлена в таблице 2.1.

**Таблица 2.1.** - Характеристика пациентов, включенных в исследование по изучению осложнений СД2 и ожирения у детей и подростков с СД2

	СД2 n=80	Ожирение n=21	P
Возраст, г	12,9 (11,1; 15,4)	14 (12; 15)	<0,05
SDS ИМТ	2,6 (1,8; 3,3)	2,9 (2,6; 3,5)	<0,05

**С целью исследования распространенности кардиоваскулярной формы автономной нейропатии** у подростков с СД2 было обследовано 24 пациента с СД2 в возрасте 16 лет (15; 18), медиана длительности заболевания составила 1,6 лет (1,0;5,0), уровня HbA1c – 6,7% (6,0-8,3). Группы контроля - 17 подростков с КЭО и 30 подростков с СД1. При изучении суточных показателей вариабельности ритма сердца (BPC) и длительности интервала QTc дополнительной группой контроля была группа практически здоровых подростков, n=22 (данные ст. науч. сотр Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, к.м.н. Лаптева Д.Н.). Характеристика пациентов 4 групп представлена в таблице 2.2.

**Таблица 2.2.** - Характеристика пациентов, включенных в исследование по изучению кардиоваскулярной формы автономной нейропатии у подростков с СД2

	1.СД 2 n=24	2.Ожирение n=17	3.СД 1 n=30	4.Здоровые n=22	P <sup>1-2</sup>	P <sup>1-3</sup>	P <sup>1-4</sup>
Возраст, г	16 (15; 18)	14,5 (13,0; 16,0)	15,4 (14; 16,6)	13,3 (13; 14,5)	0,06	0,27	0,0007
Длительность СД, г	1,6 (1,0; 5,0)	-	3,75 (1,6; 6,6)	-	-	0,2	-
HbA1c, %	6,7 (6,0; 8,3)	-	7,3 (6,9; 7,6)	-	-	0,27	-

	1.СД 2 n=24	2.Ожирение n=17	3.СД 1 n=30	4.Здоровые n=22	P <sup>1-2</sup>	P <sup>1-3</sup>	P <sup>1-4</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,8 (24,5; 33,3)	33,0 (28,2; 38,6)	17,5 (16,7; 18,2)	17,4 (16,7; 18,2)	0,03	<0,001	<0,001
SDS ИМТ	2,4 (1,3; 3,0)	3,0 (2,6; 3,7)	-0,02 (-0,1; 0,05)	-0,03 (-0,11;0,05)	0,006	<0,001	<0,001
ИР (по НОМА-IR)	6,73 (4,0; 8,9)	3,95 (3,04; 8,73)	-	-	0,19	-	-
Диаб. нефропатия, ст. микроальбуми- нурии, %	25	-	0	-	-	0,04	-
Диаб. полинейро- патия, %	20,8	-	16,7	-	-	0,7	-
Диаб. непролиф. ретинопатия, %	0	-	10	-	-	0,11	-

\*Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

С целью исследования секреции глюкагоноподобного пептида-1 было обследовано 13 подростков с СД 2 с ожирением и 13 подростков с КЭО и нормальной толерантностью к глюкозе. Группы значимо не отличались по возрасту (13,9 лет и 15 лет, соответственно), ИМТ (29,1 кг/м<sup>2</sup> и 34,45 кг/м<sup>2</sup>, соответственно) и SDS ИМТ (2,76 и 3,1, соответственно). Среди пациентов с СД2 преобладали девочки. Характеристика пациентов представлена в таблице 2.3. Ни у одного из пациентов не было повышения печеночным трансаминаз (АЛТ, АСТ) и повышения содержания альбумина в моче.

**Таблица 2.3** - Характеристика пациентов, включенных в исследование по изучению секреции глюкагоноподобного пептида-1 у подростков с СД2 и с конституционально-экзогенным ожирением

	СД 2	КЭО	P
Возраст, г	13,9 (12,8;14,5)	15 (14,5;15,5)	0,22
Соотношение полов, м:д	0,86:1	2,25:1	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,1 (27;32,0)	34,45 (30;37,8)	0,07
SDS ИМТ	2,76 (2,25;3,4)	3,1 (2,7;3,5)	0,25

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

В исследование включались дети с СД 2 с малой длительностью заболевания (0,5 лет (0,0;1,2)), в стадии компенсации, медиана уровня HbA1c составила 5,8% (5,4;6,2). 11 пациентов этой группы до включения в исследование находились исключительно на диете с ограничением легкоусвояемых углеводов, 2 пациентов принимали терапию метформином, которая была отменена за 2 недели до проведения пробы со смешанным завтраком.

Всем пациентам с КЭО за 1 неделю до пробы с завтраком проводился оральный глюкозотолерантный тест для исключения нарушений углеводного обмена.

## 2.2. Методы исследования

Работа выполнена в Институте детской эндокринологии (директор – член-корр. РАМН, проф. Петеркова В.А.) ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России (директор – академик РАН и РАМН, Дедов И.И.).

**Общеклиническое обследование** включало сбор жалоб, анамнеза, изучение родословной, осмотр, оценку антропометрических данных с расчетом ИМТ (по формуле  $\text{ИМТ} (\text{кг}/\text{м}^2) = \text{масса}(\text{кг})/\text{рост}^2(\text{м}^2)$ ). ИМТ анализировался индивидуально по нормативам для конкретного возраста и пола и был представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS — standard deviation score). Диагностическим критерием ожирения считался  $\text{SDS ИМТ} > 2,0$ , избыточной массы тела - 1,5-2,0.

Измерение артериального давления проводилось в положении сидя аускультативным методом Короткова. При определении повышенного артериального давления пациенту проводилось суточное мониторирование с помощью монитора регистрации АД МЭКГ-ДП-НС-01 «ДМС Передовые Технологии».

Неврологическое обследование включало определение вибрационной, температурной, тактильной чувствительности и сухожильных рефлексов по стандартным методикам.

Офтальмологическое обследование включало визометрию, биомикроскопию хрусталика и стекловидного тела, офтальмоскопию при расширенном зрачке, проводилось на базе отделения ретинопатии ФГБУ ЭНЦ, зав. отд. – д.м.н. Липатов Д.В.

### **Лабораторные методы исследования:**

- Биохимическое исследование крови: определение в плазме уровня глюкозы; в сыворотке - уровня общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), мочевой кислоты - проводилось на биохимическом анализаторе «Architect plusC4000» (Abbott Diagnostics, США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя.

- Гликированный гемоглобин (HbA1c) - определялся методом жидкостной ионообменной хроматографии на анализаторе «Diastat» («BioRad», США) с использованием набора того же производителя по унифицированной методике.

- Гормональные исследования крови: определение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида проводилось методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе COBAS 6000 фирмы «RocheDiagnostics» (Швейцария). Суммарный ГПП-1 (диапазон измеряемых значений 0,206-50нг/мл) определялся методом ИФА (ELISA) диагностическим набором GLP-1 компании BioVendor. Набор специфичен по отношению к исследуемому

веществу и не демонстрирует перекрестной реактивности ГПП-1/ГПП-2/ГИП/глюкагона/глицентина.

- Экскрецию альбумина с мочой определяли в утренней или суточной порции мочи с использованием стандартного набора на автоматическом анализаторе «Architect plus C4000» по методике производителя (норма менее 20 мг/л или менее 30 мг/сут). Диабетическая микроальбуминурия считалась подтвержденной при двукратном определении повышенного уровня экскреции альбумина в течение 1 месяца и исключении недиабетических причин микроальбуминурии. Исследования проведены в лаборатории биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией Ильин А.В.).

Исследования аллельного полиморфизма генов DRB1, DQA1, DQB1 HLA класса с использованием коммерческого набора для типирования генов HLA «НПФ ДНК-технологии» методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции проведены в лаборатории генетики и клинической иммунологии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией – к.м.н. С.А.Прокофьев). Как показали предыдущие исследования, в российской популяции к HLA-гаплотипам наиболее высокого риска развития СД1 относятся *DRB1\*04-DQA1\*0301-DQB1\*0302 (DQ8)* и *DRB1\*17-DQA1\*0501-DQB1\*0201 (DQ2)* [2]. У больных с СД2 нами была проанализирована частота выявляемости комбинаций гаплотипов (генотипов), определяющих риск развития СД1. Высокий риск определялся при наличии сочетания 2 гаплотипов высокого риска *DRB1\*17-DQA1\*0501-DQB1\*0201(DQ2)*, *DRB1\*04-DQA1\*0301-DQB1\*0302 (DQ8)*: *DQ2/DQ8*, *DQ/DQ2*, *DQ8/DQ8*. Средний или умеренный риск - сочетание одного из гаплотипов высокого риска со всеми другими (таблица 2.4).

**Таблица 2.4 - Группы генетического риска**

Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
<i>DQ2/DQ8</i> ; <i>DQ2/DQ2</i> ; <i>DQ8/DQ8</i>	<i>DQ2/X</i> ; <i>DQ8/X</i> ; Где X – другой гаплотип, кроме <i>DQ8</i> , <i>DQ2</i>	<i>X/X</i> , где X – другой гаплотип, кроме <i>DQ8</i> , <i>DQ2</i>

Иммунологическое исследование включало определение антител к цитоплазматическим структурам β-клеток (ICA), антител к глутаматдекарбоксилазе (GADA), антител к тирозинфосфатазе (IA-2) и антиинсулиновых антител (IAA). Количественное определение ICA, GADA и IAA в сыворотке крови обследованных определяли с помощью иммуноферментных наборов «Isletest-ICA, GADA, IAA» фирмы «Biomerica» согласно методике производителя. Количественное определение IA-2 в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Medizym» фирмы «Medipan MGBH».

Методом PCR и последующего прямого секвенирования проводился анализ нуклеотидной последовательности экзонов 1a, 2-10 и примыкающих участков интронов гена GSK (glucokinase, Gene ID: 2645), экзонов 1-10 и примыкающих участков интронов гена HNF1a (hepatic nuclear factor-1-alpha, Gene ID: 6927) для исключения сахарного диабета MODY тип 2 и 3. Исследование проведено у 9 подростков с СД2 с высокой концентрацией СД в семье, наличием СД у одного из родителей (активное выявление).

### **Инструментальные методы исследования**

Ультразвуковое исследование брюшной полости проведено в отделении ультразвуковой диагностики (зав. отд., к.м.н. Солдатов Т.М.)

Суточное мониторирование ЭКГ проведено ст. науч. сотр. Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, к.м.н. Лаптевым Д.Н на системе «ДМС Передовые Технологии» в трех модифицированных грудных отведениях MV5, MAVF, MV3 с частотой дискретизации 250 Гц . с оценкой:

1) суточной вариабельности ритма сердца (BPC) по показателям:

- SDNN24 – стандартное отклонение величин всех анализируемых интервалов NN (RR) за сутки.
- SDANN24 - стандартное отклонение величин усредненных интервалов NN (RR), полученных за 5-минутные участки, на которые поделен период наблюдения.
- RMSSD – квадратный корень из среднего значения квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN (RR).
- CBVP – средневзвешенная вариация ритмограммы (показатель разработан в ФГБУ РКНПК МЗ РФ и валидизирован у детей [10]).

2) Длительности интервала QTc (корректированный интервал QT - продолжительность участка усредненной ЭКГ от начала зубца Q до конца зубца Tв отведении с максимальной амплитудой T зубца). Для коррекции интервала QT на ЧСС использовалась формула Базета:  $QTc \text{ (корректированный интервал QT)} = QT/\sqrt{RR}$ .

### **Диагностические пробы**

Секреция инсулина и С-пептида оценивалась в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком, содержащим 50 г углеводов (каша – 100 г, белый хлеб - 25 г, чай – 200 мл с 20 г сахара). Если пациент находился на терапии пероральными сахароснижающими препаратами, то препараты метформина отменялась за 1 неделю до проведения исследования, препараты сульфонилмочевины отменялись с вечера предыдущего дня. Проба проводилась натощак (последний прием пищи за 11 часов до пробы). Базальный образец крови забирался до завтрака, путем пункции и постановки венозного катетера. Завтрак занимал не более 10 мин.

Забор образцов крови производился через 60 и 120 мин после завтрака. В ходе пробы исследовались уровни глюкозы, С-пептида и инсулина.

Инсулинорезистентность определялась по индексу НОМА-IR (homeostasis model assessment), рассчитанному по формуле:  $(ИРИ_0 \times Гл_0) / 22,5$ , где ИРИ — иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл, Гл — глюкоза, ммоль/л. ИР диагностировалась при значении индекса  $НОМА > 3,2$  [134].

Секреция глюкагоноподобного пептида-1 оценивалась по результатам теста с нагрузкой стандартным смешанным завтраком, проводившегося натощак (последний прием пищи за 11 часов до пробы). Завтрак содержал 370 ккал (50% углеводов, 30% жиров, 20% белков) и состоял из 100 г овсяной каши, 1 сваренного вкрутую яйца, 25 г белого хлеба с 10 г сливочного масла и 200 мл чая с 20 г сахара. Базальный образец крови забирался до завтрака, путем пункции и постановки венозного катетера. Завтрак занимал не более 10 мин. Забор образцов крови производился через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после завтрака. Помимо уровня ГПП-1, в каждой точке пробы исследовались уровни глюкозы, С-пептида и инсулина. Для исследования ГПП-1 использовались пробирки с ЭДТА, после взятия образцов крови проводилось немедленное центрифугирование пробирок в течение 10 мин при 4 °С. Плазма замораживалась при -20 °С до проведения анализа. Определение уровней глюкозы, С-пептида и инсулина проводилось непосредственно после проведения пробы.

При изучении секреции ГПП-1 оценка ИР проводилась не только с использованием индекса НОМА-IR, но и индекса Matsuda, рассчитанного по формуле  $10000 / \sqrt{(ИРИ_0 \times Г_0 \times ИРИ_{\text{среднее}} \times Гл_{\text{среднее}})}$ , где ИРИ — иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл, Гл — глюкоза, ммоль/л. ИР диагностировалась при значении индекса Matsuda  $< 2,6$  [3].

С целью выявления кардиоваскулярной формы автономной нейропатии на фоне суточного мониторингирования ЭКГ были проведены стандартные кардиоваскулярные тесты:

- проба с глубоким дыханием (пациент производит медленный глубокий вдох и медленный выдох (6 циклов в одну минуту). Вычисляется соотношение среднего значения самых длинных RR интервалов во время выдоха к среднему значению самых коротких RR интервалов во время вдоха (R.Bannister, 1983, J.Hilsted, 1984.).
- проба Вальсальвы (пациент выдыхает в мундштук, соединенный с манометром, поддерживая давление на уровне 40 мм рт ст в течение 10-15 с). Коэффициент Вальсальвы вычисляется как результат деления максимального R-R интервала на минимальный R-R интервал, зафиксированный в течение 45 секунд после максимальной ЧСС во время форсированного выдоха (V.S. Baldwin, D.J. Ewing, 1977, R.Bannister, 1983).

- Проба 30:15 (пациент из горизонтального положения переходит в вертикальное). Результат пробы выражается как соотношение самого длинного RR интервала в районе 20-40 интервала к самому короткому RR интервалу в районе 5-25 интервала после принятия вертикального положения (Ziegler D, Laux G, 1992).

Пробы проводились натошак в первой половине дня до 12 часов и выполнялись лежа с приподнятым на 30° головным концом. Пробы начинались после 20-минутного отдыха. Интервал между пробами составлял не менее 5 минут.

Для диагностики КАН анализировались отклонения от нормы 5 показателей: QTc (более 440 мс), СВВР (менее 1170), пробы с глубоким дыханием (менее 1,17), пробы Вальсальвы (менее 1,35), пробы 30:15 (менее 1,2) [14]. КАН диагностировалась при нарушении 2 показателей и более.

Объем проведенных лабораторно-инструментальных методов обследования представлен в таблице 2.5.

**Таблица 2.5** – Объем проведенных исследований

Метод обследования	СД2	СД1	КЭО
Физикальное обследование, антропометрия	80	53	21
HbA1c			-
в дебюте	72	23	
через 1 год	61	20	
через 3 года	49	23	
более 3 лет	35		
Общий холестерин			21
в дебюте	69	23	
через 1 год	41		
через 3 года	26		
более 3 лет	12		
Триглицериды			21
в дебюте	69	23	
через 1 год	41		
через 3 года	26		
более 3 лет	12		
ЛПНП			21
в дебюте	54	18	
через 1 год	36		
через 3 года	26		
более 3 лет	12		
ЛПВП			21
в дебюте	54	18	
через 1 год	37		
через 3 года	26		
более 3 лет	12		
Мочевая кислота			19
в дебюте	19	-	
через 1 год	12		



через 3 года	8		
более 3 лет	7		
Микроальбуминурия			21
в дебюте	31	30	
через 1 год	26		
через 3 года	17		
более 3 лет	9		
Проба со стандартным углеводистым завтраком (с оценкой глюкозы, инсулина и/или С-пептида)			-
в дебюте	73	16	
через 1 год	48	16	
через 3 года	35	8*	
более 3 лет	16		
Проба со стандартным смешанным завтраком (с оценкой глюкозы, инсулина, С-пептида и ГПП-1)	13	-	13
Иммунологическое обследование (панкреатические Ат)	66	23	-
HLA-типирование	55	559**	-
Инструментальные методы обследования			
Измерение артериального давления			
в дебюте	70	-	21
через 1 год	51		
через 3 года	39		
более 3 лет	14		
Неврологическое обследование		30	21
в дебюте	38		
через 1 год	28		
через 3 года	17		
более 3 лет	9		
Офтальмологическое обследование		30	21
в дебюте	34		
через 1 год	36		
через 3 года	31		
более 3 лет	11		
Суточное мониторирование АД			8
в дебюте	20		
через 1 год	17		
через 3 года	20		
более 3 лет	7		
Холтеровское мониторирование ЭКГ	24	30	17
Кардиоваскулярные тесты	24	30	17
УЗИ органов брюшной полости		-	21
в дебюте	43		
через 1 год	34		
через 3 года	18		
более 3 лет	8		

\*- определялся только базальный С-пептид

\*\* - данные вед.науч.сотр ИДЭ ФГБУ ЭНЦ к.м.н. Титович Е.В.

### **Статистический анализ результатов**

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (США). Данные представлены в виде медианы значения и интерквартильного размаха (Ме (25; 75 перцентиль)). Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни, по качественным признакам - критерий хи-квадрат  $\chi^2$ . Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену. Для всех критериев и тестов критический уровень принимался равным 5%, т.е. нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1. Клиническая картина сахарного диабета 2 типа у детей и подростков

##### 3.1.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа в дебюте заболевания

Медиана возраста диагностики СД2 составила 13 лет (11,5; 15,5). СД2 чаще встречался у девочек, соотношение полов - 1:1,5 (м:ж). Клиническая характеристика пациентов в дебюте заболевания представлена в таблице 3.1.1.

**Таблица 3.1.1** – Клиническая характеристика детей и подростков с СД2 (n=80)

Возраст диагностики СД, г	13 (11,5; 15,5)
Соотношение полов, м:ж	1:1,5
Отягощенная наследственность по СД2:	58,8%
родственники 1 ст родства	33,8%
родственники 2 ст родства	55%
SDS ИМТ	2,6 (1,8; 3,3)
Acanthosis nigricans	48,8%
Наличие специфических Ат (n=66)	15,2%
Наличие HLA-генотипов высокого риска развития СД1 (n=55)	5,5%
Кетонурия при манифестации	21,3% (n=17)
HbA1c, %	7,1 (6,3; 8,5)
Инсулиноterapia при манифестации	30%

\* Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Только в 26,25% случаев (у 21 пациента) СД2 был диагностирован в связи с наличием классических для СД жалоб (полиурия, полидипсия, зуд вульвы). У 9 (11,3%) из них происходило снижение массы тела на 3-15 кг за 1-3 месяца, предшествовавших диагностике СД. У 65% пациентов СД2 был диагностирован при обследовании по поводу ожирения: из них в 51,9% (27 пациентов) при проведении ОГТТ, в 48,1% (у 25 пациентов) - гликемия натощак превышала 7,1 ммоль/л. В 8,75% (у 7 пациентов) СД2 был диагностирован при обследовании по поводу сопутствующей патологии (стационарное обследование по поводу синусита, ювенильного маточного кровотечения, синкопального состояния, травмы, амбулаторное обследование по поводу болей в животе, ОРВИ, нарушения менструального цикла). В 21,3% (у 17 пациентов) при манифестации была выявлена кетонурия (КУ). Диагноз сахарного диабета пациентам с КУ при первичном обследовании устанавливался в стационарах по месту жительства, уровень кетонурии определялся в «+» и варьировал от «+» до «+++». В течение последующих 1-4 месяцев пациенты были первично обследованы в ФГБУ ЭНЦ.

Следует отметить, что те или иные нарушения углеводного обмена выявлялись у большинства пациентов при обследовании за несколько месяцев – лет до диагностики СД. 23 пациента с СД2 обследовались за 3 мес-3 года до выявления СД по поводу ожирения, у 20 из них отмечались нарушения углеводного обмена в виде нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и/или нарушения гликемии натощак (НГН).

Отягощенная наследственность по СД2 отмечалась у 58,8 % детей, у 55% СД2 наблюдался у родственников 2 степени родства, у 33,8% - у родственников 1 степени родства.

Медиана SDS ИМТ у детей с СД2 составила 2,6 (1,8; 3,3), при этом большинство пациентов (73%) имели ожирение или избыточную массу тела (медиана SDS ИМТ 2,9 (2,3; 3,4)), однако в 27% случаев СД2 развивался на фоне нормальной массы тела (медиана SDS ИМТ 0,83 (0,6; 1,19)). Явления «черного акантоза», как признака ИР, отмечались у 48,8% детей с СД2.

Исследование маркеров аутоиммунного поражения поджелудочной железы было проведено 66 пациентам с СД2: положительный титр Ат выявлялся в 15,2 % (у 10 пациентов), достоверно реже, чем у детей с СД1 с ожирением (91%) (таблица 3.1.2). ICA были выявлены в 9,1%, IAA – в 6,1%. Повышения уровня GAD, IA-2 не определялось. Титр Ат был невысокий, до 20 Ед/мл, у 1 пациента с КУ при диагностике заболевания титр ICA составил 40 Ед/мл.

HLA-типирование проведено 55 пациентам. Гаплотипы высокого риска развития СД1 в составе HLA-генотипа выявлялись у 38,2% детей с СД2, достоверно реже, чем у детей с СД1 (78,2%) (таблица 3.1.2). При этом HLA-генотипы высокого риска (т.е. сочетание 2 гаплотипов высокого риска: *DQ2/DQ8* или *DQ2/DQ2* или *DQ8/DQ8*) были выявлены только в 5,5% случаев. Распространенность HLA-генотипов среднего риска составила 32,7%.

**Таблица 3.1.2** - Аутоиммунность и ассоциация с HLA у пациентов с СД2 и СД1

	СД2	СД1	p
HLA-гаплотипы высокого риска	n=55 38,2%	n=559 78,2%	<0,05
HLA-генотипы высокого риска	5,5 %	35,2 %	<0,01
HLA-генотипы среднего риска	32,7 %	42,9 %	>0,05
Аутоантитела (всего)	n=66 15,2%	n=23 91%	<0,01
- к бета-клеткам (ICA)	9,1%	21,7%	<0,05
- к инсулину (IAA)	6,1%	21,7%	<0,05
- к глутаматдекарбоксилазе (GAD)	0%	39,1%	<0,01
- к тирозинфосфатазе (IA2)	0%	56,5%	<0,01

### 3.1.2. Состояние углеводного обмена у детей и подростков с СД2 на протяжении заболевания

Уровень HbA1c в период диагностики заболевания у пациентов с СД2 составил 7,1 % (6,3; 8,5) от 5,2% до 15%. Интересно, что HbA1c в дебюте заболевания был ниже 6,1% (т.е. не превышал верхней границы референсных значений) у 19,4% пациентов, и был ниже 6,5% (т.е. ниже уровня, соответствующего диагнозу СД у взрослых пациентов) у 34,7% пациентов. Наблюдение в динамике показало, что на протяжении первых 3 лет большинство детей с СД2 имеют хорошую компенсацию заболевания: HbA1c через 1 год после диагностики (n=61) составил 6,2% (5,7; 6,8), через 3 года (n=49) – 6,05% (5,5; 6,6). Однако в дальнейшем происходило нарастание уровня HbA1c: при длительности СД2 3-6 лет (n=25) медиана HbA1c у детей составила 7% (6,5; 8), при длительности 6-9 лет (n=10) – 7,8% (5,95; 11,7).

При исследовании секреции С-пептида поджелудочной железой в дебюте заболевания в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком получены следующие данные: 0 мин – 3,28 нг/мл (1,7; 4,5), на 60 мин – 8,8 нг/мл (4,8; 11,25), на 120 мин – 8,6 нг/мл (4,83; 16,4). При исследовании С-пептида в динамике, получено, что на протяжении 3 лет наблюдения секреция его не снижалась (таблица 3.1.3). Однако, немногочисленные исследования секреции С-пептида у детей с СД2 с длительностью заболевания от 3 до 6 лет (n=15) свидетельствуют о снижении стимулированной секреции С-пептида в этот период.

**Таблица 3.1.3** - Секреция С-пептида на протяжении заболевания у детей и подростков с СД2

В нг/мл

	1. Дебют (n=73)	2. 1 год (n=48)	3. 3 года (n=35)	4. 3-6 лет (n=15)	p 1,2	p 2,3	p 3,4
0 мин	3,28 (1,7;4,5)	3,2 (1,9;4,2)	2,6 (1,8;4,0)	2,8 (1,9;3,6)	>0,05	>0,05	>0,05
60 мин	8,8 (4,8;11,3)	7,8 (5,3;10,6)	7,65 (5,6;10,7)	4,25 (2,9;6,1)	>0,05	>0,05	<0,05
120 мин	8,6 (4,8;16,4)	9,9 (6,0;13,1)	8,35 (5,4;11,5)	4,0 (3,1;6,1)	>0,05	>0,05	<0,05

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Уровень инсулина у детей и подростков с СД2 в дебюте заболевания составил 19,3 мкМЕ/мл (12; 33,7) на 0 мин пробы, 105,6 мкМЕ/мл (67,2; 176,9) на 60 мин, 154,3 мкМЕ/мл (70,6; 236,2) на 120 мин. Исследование секреции инсулина на протяжении 3 лет наблюдения не показало ее значимого снижения. Однако уровень инсулина при длительности СД2 более 3 лет у 16 обследованных в этот период пациентов был достоверно ниже, чем в дебюте заболевания (таблица 3.1.4). ИР по индексу НОМА определялась у 81,3% пациентов в дебюте заболевания, ее частота достоверно не менялась при наблюдении в динамике.

**Таблица 3.1.4 - Секреция инсулина на протяжении заболевания у детей и подростков с СД2**

В мкМЕ/мл

	1. Дебют (n=48)	2. 1 год (n=47)	3. 3 года (n=35)	4. 3-6 лет (n=16)	p 1,2	p 2,3	p 3,4	p 1,4
0 мин	19,3 (12; 33,7)	21,8 (10; 36,4)	14,7 (9,6; 29,5)	15 (13; 24,1)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
60 мин	105,6 (67,2; 176,9)	59,35 (35,4; 110,5)	81,3 (37; 120,9)	51,7 (16,2; 108,2)	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
120 мин	154,3 (70,6; 236,2)	78,8 (43,6; 113)	80,7 (33,4; 112,4)	22 (14,5; 54,7)	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
ИР, %	81,3	68,1	77,1	81,3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

### **3.1.3. Терапевтическая тактика у детей и подростков с СД2 на протяжении заболевания.**

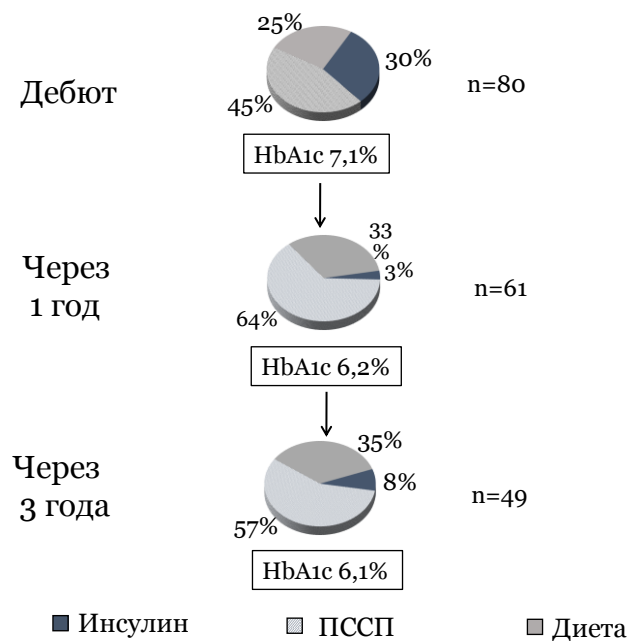
Инсулинотерапия (ИТ) в дебюте заболевания была назначена 24 пациентам с СД2 (30%), в т.ч. 14 пациентам с КУ при манифестации. Медиана длительности ИТ составила 2,2 мес (1,2; 5), суточной дозы – 24,3 Ед (8; 32). Только одна пациентка получала инсулин в течение первых 5 лет в низкой дозе (до 0,3 ед/кг/сут), в связи с тем, что наблюдалась с диагнозом «Сахарный диабет 1 типа», через 5 лет от начала заболевания она была обследована в ФГБУ ЭНЦ, где, учитывая сохранную секрецию С-пептида в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком, пациентка была успешно переведена на терапию метформином в дозе 500 мг/сут.

Терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) в дебюте заболевания получали 36 детей с СД2 (45%), из них 28 (35%) - препаратами метформина, 6 (7,5%) - препаратами сульфонилмочевины, 2 (2,5%) – комбинированную терапию. Исключительно диетотерапия была рекомендована 20 пациентам (25%) (рис. 3.1.1).

В течение первого года из 24 пациентов, получавших ИТ в дебюте заболевания, 12 пациентов были переведены на терапию метформином, 3 – препаратами сульфонилмочевины, 7 – диетотерапию, 2 оставались на ИТ (1 пациентка - в связи с диагнозом СД1, 1 пациент - по собственному желанию, несмотря на достаточную секрецию С-пептида).

Через 1 год после диагностики СД2 соотношение пациентов, получающих разные виды лечения, было следующим (n=61): на ИТ находилось 2 пациента – 3,3%, на ПССП – 63,9%, исключительно на диетотерапии – 32,8%.

При длительности заболевания 3 года терапия инсулином потребовалась еще 2 пациентам, получавшим до этого метформин. Соотношение пациентов, получающих терапию ПССП и находящихся исключительно на диете, значимо не изменилось: 57,1% принимали ПССП, 34,7% - находились на диетотерапии.



**Рисунок 3.1.1** - Терапевтическая тактика у детей и подростков с СД2 на протяжении заболевания.

### 3.2. Особенности сахарного диабета 2 типа у детей и подростков

#### 3.2.1. Особенности сахарного диабета 2 типа у детей и подростков с кетонурией при манифестации

Среди 80 детей и подростков с СД2 у 17 при манифестации была выявлена кетонурия (КУ), что составило 21,3%. Эта группа пациентов представляет трудности в проведении дифференциальной диагностики типа диабета в дебюте заболевания. В связи с этим для изучения особенностей течения заболевания у пациентов с СД2 с КУ при манифестации группу контроля составили 23 пациента с СД1, развившимся на фоне ожирения или избыточной массы тела (индекс массы тела (ИМТ)  $27,5 \text{ кг/м}^2$  (23,5;30,5), SDS ИМТ +2,18 (1,76;2,9)), которым проводилась дифференциальная диагностика с СД2, так как у них отмечалась остаточная секреция инсулина, частичная или полная клинко-метаболическая ремиссия. Возраст диагностики заболевания в этой группе составил 11,1 лет (10,5;15), длительность наблюдения 0,75 лет (0,5;1,4). Диагноз СД1 был установлен на основании наличия высокого титра Ат, быстрого снижения секреции инсулина и С-пептида, возникновения стойкой инсулинопотребности.

Сравнительная характеристика пациентов с СД2 с КУ, без КУ и СД1 представлены в табл. 3.2.1. Возраст диагностики СД в 3 группах не отличался, составив соответственно 12,8 лет (11,3;15), 13,5 лет (11,4;15) и 11,1 лет (10,5;15). Кетоз у пациентов с СД2 чаще развивался у мальчиков: соотношение полов (мальчики: девочки) в группе с КУ было 1,8:1, тогда как в группе без КУ – 0,38:1. СД1 с одинаковой частотой встречался у мальчиков и девочек (1:1,1). Не выявлено различий между 3 группами в частоте отягощенной наследственности по СД2. Группы были сопоставимы по частоте отягощенной наследственности как среди родственников 1 степени родства, так и среди родственников 2 степени родства (таблица 3.2.1).

**Таблица 3.2.1** - Сравнительная характеристика пациентов с СД2, диагностированным в состоянии кетоза и без кетоза, и пациентов с СД1, развившемся на фоне ожирения

	1. СД2 с КУ (n=17)	2. СД2 без КУ (n=63)	3. СД1 (n=23)	p 1,2	p 1,3	p 2,3
Возраст диагностики, лет	12,8 (11,3;15)	13,5 (11,4;15)	11,1 (10,5;15)	>0,05	>0,05	>0,05
Соотношение полов, м:д	1,8:1	0,38:1	1:1,1			
Отягощенная наследственность, %	52,9	63,5	47,8	>0,05	>0,05	>0,05
1 степень родства	35,3	38,1	17,4	>0,05	>0,05	>0,05
2 степень родства	52,9	55,6	47,8	>0,05	>0,05	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,2 (23,8;34)	27,9 (23,8;33)	27,5 (23,5;30,5)	>0,05	>0,05	>0,05
SDS ИМТ	2,5 (2,0;3,2)	2,6 (1,7;3,2)	2,2 (1,8;2,9)	>0,05	>0,05	>0,05



	1. СД2 с КУ (n=17)	2. СД2 без КУ (n=63)	3. СД1 (n=23)	p 1,2	p 1,3	p 2,3
Acanthosis nigricans, %	52,9	47,6	39,1	>0,05	>0,05	>0,05
HbA1c, %	10,4 (8,5;11,6)	6,9 (6,2;7,65)	8,0 (7,1; 9,9)	<0,01	>0,05	=0,01
Липидный профиль:						
общ.холестерин, ммоль/л	4,5 (4,3;4,7)	4,3 (3,6;4,5)	4,5 (4,0;5,2)	>0,05	>0,05	>0,05
триглицериды, ммоль/л	1,6 (1,5;3,7)	1,0 (0,8;1,2)	0,7 (0,6;0,8)	<0,01	<0,01	<0,01
ЛПНП, ммоль/л	2,5 (2,4;2,7)	2,6 (2,4;2,9)	2,9 (2,5;3,3)	>0,05	>0,05	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1 (0,83;1,07)	1,1 (1,1;1,3)	1,3 (1,0;1,4)	>0,05	>0,05	>0,05
Инсулинотерапия в дебюте, %	82,4	15,9	56,5	<0,01	>0,05	<0,01

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Клиническая картина манифестации СД2 с КУ схожа с СД1. Так, у 14 пациентов с КУ (82,4%) СД был выявлен в связи с наличием характерных жалоб (полиурия, полидипсия), у 6 пациентов (35,3%) отмечалось снижение массы тела на 3-15 кг за 1-3 месяца до диагностики заболевания. У пациентов с СД1 жалобы на жажду, полиурию отмечались у 15 пациентов из 23 (65,2%), снижение веса на 3-20 кг наблюдалось у 9 пациентов (39,1%), у 5 пациентов СД был диагностирован при обследовании по поводу интеркуррентного заболевания (ОРВИ, острый бронхит), 3 пациентам диагноз был поставлен после случайного выявления глюкозурии. В группе пациентов без КУ жалобы на полиурию, полидипсию, зуд вульвы отмечались только у 6 пациентов из 63 (9,5%). В большинстве случаев СД выявлялся у пациентов данной группы при обследовании по поводу ожирения или сопутствующей патологии. Только у 3 детей (4,8%) за 1-3 мес до диагностики заболевания отмечалось снижение веса на 7-10 кг.

У пациентов с СД2 с КУ и с СД1 отмечалась значительно более выраженная декомпенсация углеводного обмена, чем у пациентов с СД2 без КУ. Медиана HbA1c в группе с СД2 с КУ составила 10,4 % (8,5; 11,6), в группе с СД1 8,0% (7,1; 9,1) против 6,9% (6,2; 7,65) в группе с СД2 без КУ ( $p<0,05$ ). HbA1c у пациентов с СД2 с КУ был выше, чем у пациентов с СД1, однако разница была незначимой.

Во время диагностики заболевания не выявлено различий в степени ожирения между тремя группами. Явления «черного акантоза», как признака ИР, отмечались у 52,9% пациентов с СД с КУ, у 47,6% с СД2 без КУ, у 39,1% пациентов с СД1 с ожирением,  $p>0,05$ .

При оценке показателей липидного профиля в 3 группах уровни ОХ, ЛПНП и ЛПВП не отличались. Уровень ТГ был значительно выше у пациентов с СД2 с КУ – 1,6 ммоль/л (1,53; 3,7) по сравнению с двумя другими группами (у пациентов без КУ – 0,99 ммоль/л (0,8; 1,18), у пациентов с СД1 – 0,7 ммоль/л (0,6; 0,8)),  $p<0,01$ . У пациентов с СД1 уровень ТГ был значительно ниже, чем у пациентов двух групп с СД2,  $p<0,01$ . При этом медиана ЛПВП у пациентов с КУ составила 0,92 ммоль/л (0,8;1,02), что ниже критического значения для детей (1,03 ммоль/л) для

диагностики дислипидемии, согласно консенсусу IDF по метаболическому синдрому у детей и подростков [268], тогда как в группе без КУ - 1,12 ммоль/л (1,1;1,3), а в группе с СД1 – 1,3 ммоль/л (1,0;1,4). Эти данные свидетельствуют о более выраженных нарушениях жирового обмена у пациентов с СД2 с КУ.

При исследовании маркеров аутоиммунного поражения поджелудочной железы положительный титр Ат выявлялся в 91 % случаев у пациентов с СД1, в 30,8 % - при СД2 с КУ, в 11,1% - при с СД2 без КУ. ICA значительно чаще выявлялись у пациентов с КУ (в 30,8%), чем у пациентов без КУ (3,7%). IAA в группе без КУ определялись в 7,4%, в группе с КУ не определялись (таблица 3.2.2). В контрольной группе пациентов с СД1 выявлялись все виды Ат: у 56,5% пациентов определялись IA-2 в титре 65 Ед/мл (36;260), у 39,1% - GADA в титре 1,6 Ед/мл (1,3;20,2), у 21,7% - ICA в титре 40 Ед/мл (35-670), у 21,7% - IAA в титре 27,5 Ед/мл (11;57,3).

**Таблица 3.2.2** - Аутоиммунность и ассоциация с HLA у пациентов с СД2 и СД1

	1. СД2 с КУ	2. СД2 без КУ	3. СД1	p1,2	p1,3	p2,3
HLA-гаплотипы высокого риска	n=12 41,7%	n=43 37,2%	n=559 78,2%	>0,05	<0,01	<0,01
HLA-генотипы высокого риска	16,7 %	2,3%	35,2 %	<0,05	>0,05	<0,0001
HLA-генотипы среднего риска	33,3 %	32,6%	42,9 %	>0,05	>0,05	>0,05
Аутоантитела (всего)	n=13 30,8%	n=53 11,1%	n=23 91%	<0,01	<0,01	<0,01
- к бета-клеткам (ICA)	30,8%	3,7%	21,7%	<0,01	<0,01	<0,01
- к инсулину (IAA)	0%	7,4%	21,7%	>0,05	<0,01	<0,05
- к глутаматдекарбоксилазе (GAD)	0%	0%	39,1%	>0,05	<0,01	<0,01
- к тирозинфосфатазе (IA2)	0%	0%	56,5%	>0,05	<0,01	<0,01

Исследование HLA-гаплотипов проведено 12 пациентам из группы с КУ и 43 пациентам из группы без КУ. Гаплотипы высокого риска в составе HLA-генотипа у пациентов обеих групп с СД2 выявлялись с одинаковой частотой: 41,7% у детей с КУ и 37,2% у детей без КУ. В группе контроля пациентов с СД1 гаплотипы высокого риска встречались достоверно чаще, чем при СД2, в 78,2% случаев,  $p < 0,01$ . Несмотря на то, что распространенность HLA-гаплотипов высокого риска у пациентов с КУ и без КУ была одинаковой, у детей с КУ достоверно чаще выявлялись HLA-генотипы высокого риска развития СД1 (т.е. сочетание 2 гаплотипов высокого риска: *DQ2/DQ8* или *DQ2/DQ2* или *DQ8/DQ8*) в 16,7% против 2,3% у детей с СД2 без КУ,  $p < 0,05$ . В группе СД1 частота HLA-генотипов высокого риска была в 2 раза выше, чем в группе СД2 с КУ (35,2% против 16,7%), однако эти различия статистически недостоверны. Распространенность HLA-генотипов среднего риска в трех группах пациентов достоверно не отличалась (табл. 3.2.2). Таким образом, у пациентов с КУ в сравнении с пациентами без КУ повышена частота встречаемости HLA- генотипов, несущих высокий риск развития СД1,

частота HLA-гаплотипов высокого риска в этой группе достоверно ниже, чем у пациентов с СД1.

При исследовании секреции С-пептида поджелудочной железой в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком получены следующие данные: в дебюте заболевания у пациентов с КУ уровень С-пептида, как базальный, так и стимулированный, оказался схожим с пациентами с СД1 на фоне ожирения. Эти показатели были достоверно ниже, чем у пациентов без КУ. Результаты представлены в таблице 3.2.3 и на рисунке 3.2.1.

**Таблица 3.2.3** - Секреция С-пептида на протяжении заболевания у пациентов с СД2,

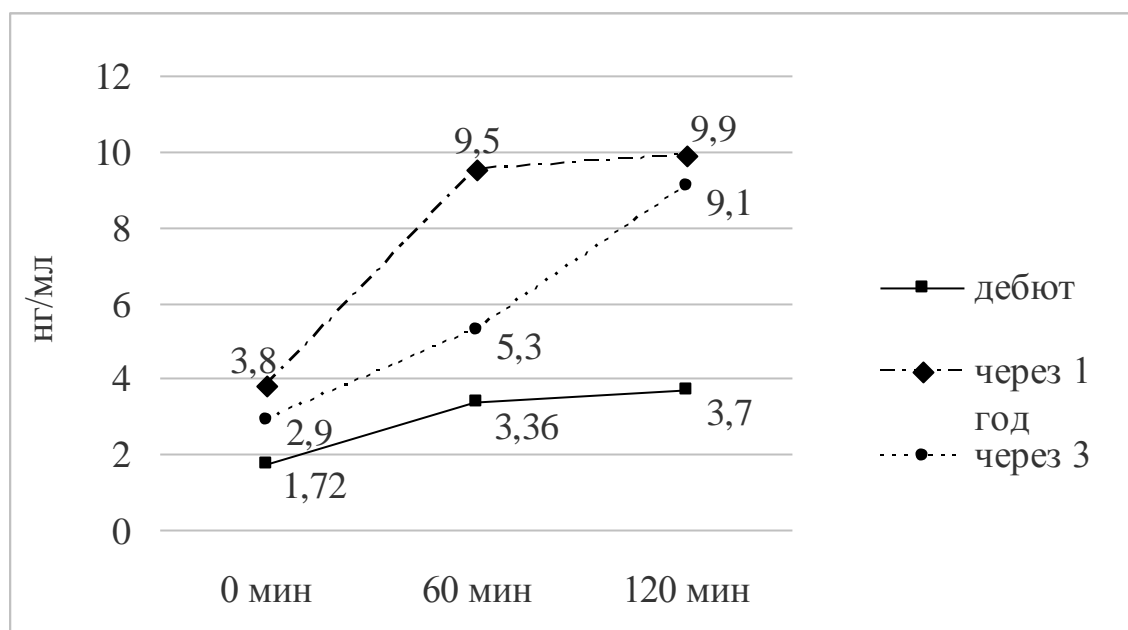
диагностированным в состоянии кетоза и без кетоза, и у пациентов с СД1 на фоне ожирения

В нг/мл

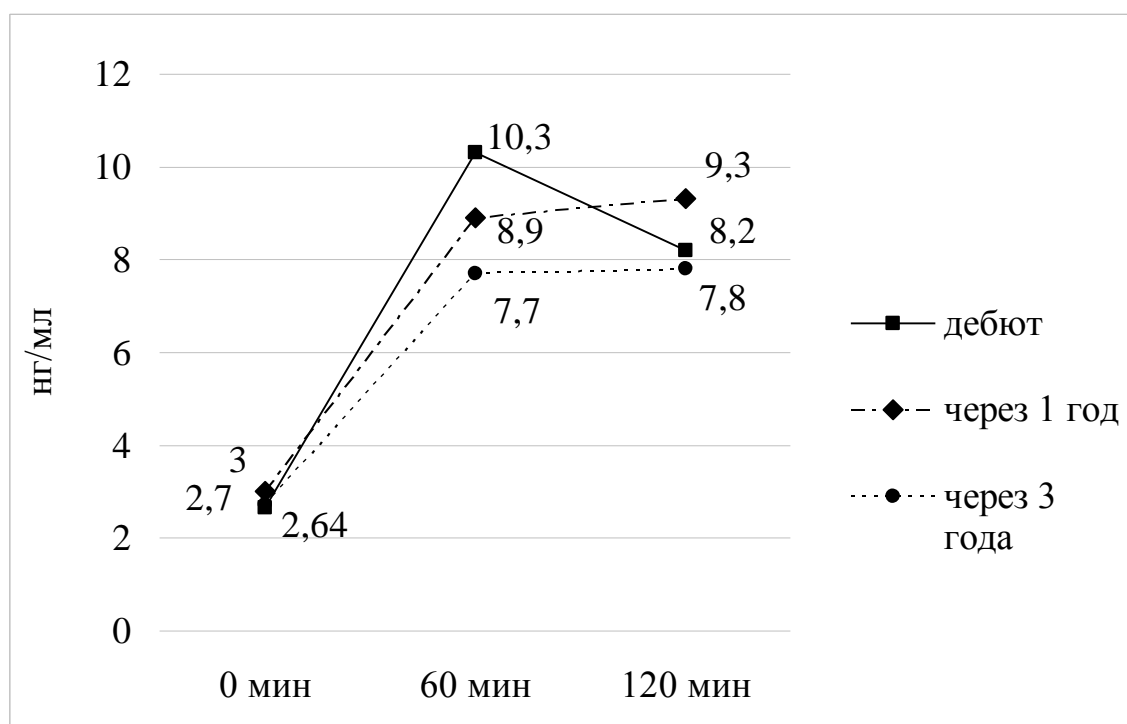
Длительность	1. СД2 с КУ	n	2. СД2 без КУ	n	3. СД1	n	p 1,2	p 1,3	p 2,3
Дебют		14		59		16			
0 мин	1,72 (1,2;2,6)		2,64 (1,8;4,2)		1,45 (1,2;2,3)		<0,05	>0,05	<0,05
60 мин	3,36 (2,8;5,4)		10,3 (9,1;11,4)		3,5 (3,2;5,3)		<0,05	>0,05	<0,05
120 мин	3,7 (3,0;4,8)		8,2 (6;12,8)		3,9 (2,5;5,7)		<0,05	>0,05	<0,05
1 год		12		36		16			
0 мин	3,8 (2,6;4,5)		3,0 (2,0;3,7)		1,3 (0,8;2,1)		>0,05	<0,05	<0,05
60 мин	9,5 (3,7;11,0)		8,9 (5,5;10,5)		2,5 (1,6;4,5)		>0,05	<0,05	<0,05
120 мин	9,9 (4,5;12,7)		9,3 (6,1;13)		3,9 (2,5;5,7)		>0,05	<0,05	<0,05
3 года		8		27		8			
0 мин	2,9 (1,5;4,5)		2,7 (2,1;3,7)		0,28 (0,1;0,4)		>0,05	<0,05	<0,05
60 мин	5,3 (4,2;8,8)		7,7 (6,3;10,3)				>0,05		
120 мин	9,1 (6,6;18,7)		7,8 (5,7;11,2)				>0,05		

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

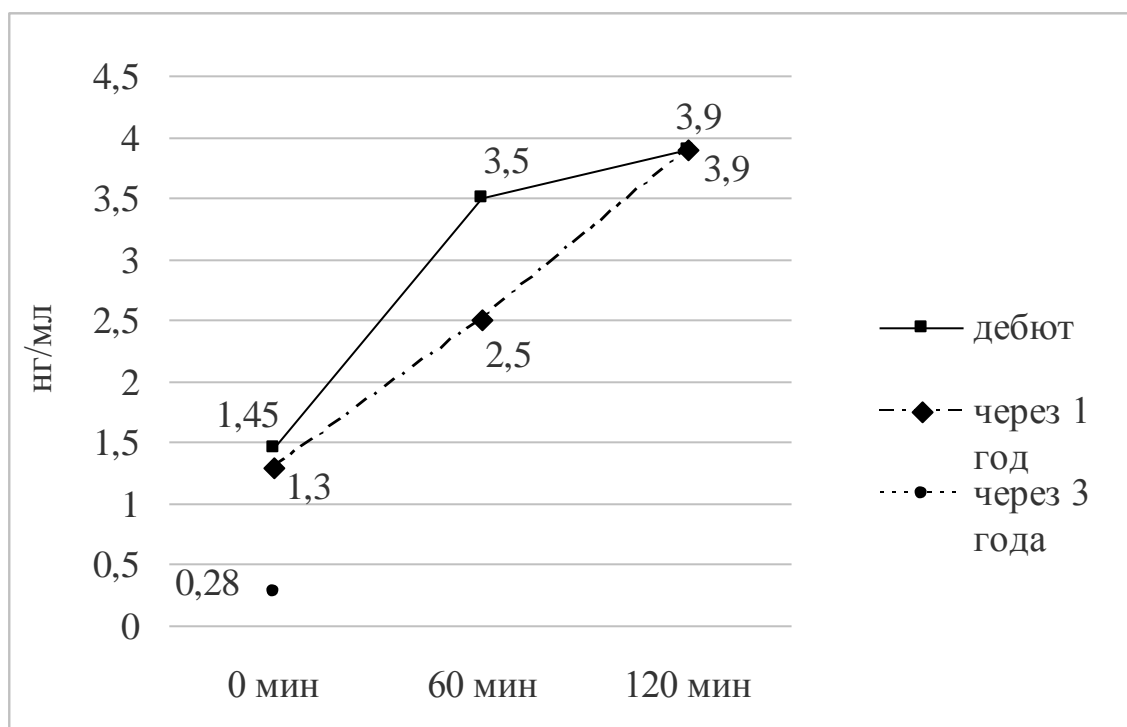
Однако через год от диагностики заболевания в группе пациентов с КУ произошло нарастание уровня С-пептида до показателей в группе без КУ (таблица 3.2.3.). У пациентов с СД2 без КУ и с СД1 с ожирением через год после манифестации уровни С-пептида значимо не изменились (рисунок 3.2.2). Через 3 года после дебюта заболевания в группе пациентов с СД2 с КУ произошло снижение секреции С-пептида, однако различия с секрецией через 1 год от манифестации статистически незначимы. Уровень секреции С-пептида через 3 года от начала заболевания не различался в обеих группах пациентов с СД2. У пациентов с СД1 с длительностью заболевания 3 года произошло значимое снижение базального уровня С-пептида до 0,28 нг/мл (0,1;0,4), стимулированные уровни С-пептида не исследовались в связи с крайне низким базальным показателем (рисунок 3.2.3).



**Рисунок 3.2.1** - Секреция С-пептида в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком у пациентов с СД2, диагностированным в состоянии кетоза, при разной длительности заболевания



**Рисунок 3.2.2** - Секреция С-пептида в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком у пациентов с СД2, диагностированным без кетоза, при разной длительности заболевания



**Рисунок 3.2.3** - Секреция С-пептида в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком у пациентов с СД1 на фоне ожирения при разной длительности заболевания

Базальный уровень ИРИ вскоре после диагностики заболевания был исследован только у 6 пациентов с СД2 с КУ, так как большинство пациентов с момента диагностики получали инсулинотерапию. Уровень ИРИ натощак был сопоставим в 3 группах (таблица 3.2.4). ИР по индексу НОМА-IR определялась у 4 пациентов с КУ (66,7%), у 37 пациентов без КУ (83,3%) и у 7 пациентов с СД1 с ожирением (70%).

**Таблица 3.2.4** - Секреция инсулина на протяжении заболевания у пациентов с СД2, диагностированным в состоянии кетоза и без, и у пациентов с СД1 на фоне ожирения

В мкМЕ/мл									
Длительность	1. СД2 с КУ	N	2. СД2 без КУ	n	3. СД1	n	p 1,2	p 1,3	p 2,3
Дебют									
0 мин	12 (9,0;16,8)	6	19,3 (11,7;34)	42	14,9 (11,7;22,2)	10	>0,05	>0,05	>0,05
ИР, %	66,7		83,3		70		<0,05	>0,05	<0,05
1 год									
0 мин	23,6 (16,7;36,6)	11	12,6 (8,5;21,5)	36	8,1 (7,8;11,6)	9	>0,05	<0,01	<0,05
60 мин	66,4 (46,4;80)		53,1 (35,4;39,9)		21,4 (10;37)		>0,05	<0,05	<0,05
120 мин	87,3 (31,9;113)		57,2 (39,9;91,9)		21,4 (10,8;38)		>0,05	<0,05	<0,05
ИР,%	72,7		66,7		11		>0,05	<0,01	<0,01
3 года									
0 мин	11,4 (9,2;19)	8	17,5 (14,3;30,6)	27			>0,05		
60 мин	41,4 (13,4;81,3)		75,7 (51,3;118,3)				>0,05		
120 мин	13,4 (13;49,5)		58,5 (33,5;107,9)				>0,05		
ИР, %	75		77,8				>0,05		

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Через год после выявления заболевания базальный уровень ИРИ у пациентов с СД2 с КУ значительно не вырос ( $p>0,05$ ), составив 23,6 мкЕ/мл (при манифестации 12 мкЕ/мл), в отличие от увеличения уровня С-пептида, исследованного в динамике в этой группе. Это может быть связано с тем, что ИРИ в дебюте заболевания исследовался только у нескольких человек с СД2 с КУ, у тех, кому не потребовалось назначение инсулинотерапии, в связи с менее выраженными нарушениями углеводного обмена. Уровень ИРИ при манифестации у этих пациентов не отличался от пациентов без КУ, при динамическом обследовании через 1 и 3 года пациенты двух групп с СД2 также имели сходную секрецию ИРИ (таблица 3.2.4). Частота ИР по индексу НОМА-IR у пациентов с СД2 с КУ и без КУ через 1 и 3 года после диагностики СД не отличалась.

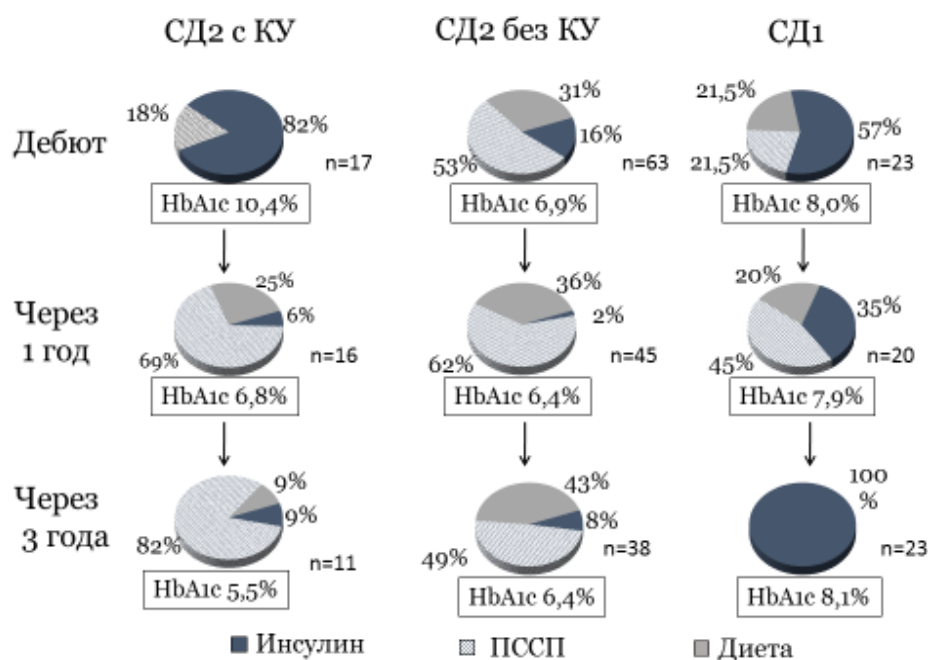
Пациенты с СД1, имевшие сходный с СД2 уровень ИРИ при манифестации СД, через год показали значимое его снижение: базальный уровень ИРИ в дебюте составил 14,9 мкЕ/мл (11,7; 22,2), через год – 8,1 мкЕ/мл (7,8; 11,6),  $p<0,05$ . Показатели секреции ИРИ через 1 год после диагностики были значимо ниже, чем у детей с СД2 с КУ и без.

Инсулинотерапию (ИТ) в дебюте заболевания получали 14 пациентов из 17 с СД2 с КУ (82,4%), тогда как в группе без КУ терапия инсулином потребовалась только 10 пациентам из 63 (15,9%) (рисунок 3.2.4). Медиана длительности ИТ у пациентов с КУ составила 2,5 мес (1,4; 6), суточная доза инсулина – 24 Ед (7; 36). Только одна пациентка из этой группы получала инсулин в течение первых 5 лет в низкой дозе, в связи с тем, что наблюдалась с диагнозом «Сахарный диабет 1 типа». 3 пациентам с КУ при диагностике заболевания ИТ не назначалась в связи с невысоким уровнем HbA1c (6,8-7,9): 2 пациента получали терапию метформином, 1 пациент – сульфонилмочевину (гликлазид). С ИТ 6 пациентов были переведены на терапию метформином, 3 – препаратами сульфонилмочевины, 3 – диетотерапия. У 10 пациентов с СД2 без КУ, получавших инсулин в дебюте заболевания в суточной дозе 25 Ед (10; 28) медиана длительности ИТ составила 1,5 мес (1; 2,1), 6 из них были в последующем переведены на терапию метформином, 4 не потребовалось применения пероральных сахароснижающих препаратов. В группе пациентов с СД1 при манифестации ИТ была назначена 13 пациентам из 23 (56,5%) в суточной дозе 27 Ед (12;32), 5 пациентам в последующем ИТ была отменена (медиана длительности составила 2 месяца (1;7)) с переходом на терапию метформином ( $n=2$ ) и диету ( $n=3$ ). 10 пациентов не получали ИТ, им был ошибочно установлен диагноз СД2, из них 5 (21,75%) был назначен метформин, 5 (21,75%) – рекомендовано соблюдение диеты.

При динамическом наблюдении уровни гликированного гемоглобина не отличались между двумя группами с СД2 ( $p>0,05$ ) (рисунок 3.2.4). Так, через год после диагностики, HbA1c в группе с КУ составил 6,8% (5,9; 7,2), в группе без КУ – 6,4% (5,8; 6,9); через 3 года – 5,5% (5,5; 6,2), и 6,4% (5,9; 6,9), соответственно; через 6 лет – 7,0% (6,8; 7,0), и 7,0% (6,5; 8,0),

соответственно. Уровень HbA1c у пациентов с СД1 через год после манифестации значимо не отличался от уровня у пациентов с СД2 с КУ – 7,9% (6,4; 8,9),  $p>0,05$ , однако, он был достоверно выше, чем у пациентов с СД2 без КУ,  $p<0,01$ . Через 3 года от начала заболевания уровень HbA1c у пациентов с СД1 был достоверно выше, чем в обеих группах с СД2 – 8,05% (6,9; 9,8),  $p<0,01$ .

При динамическом наблюдении все пациенты с СД2 с КУ оставались на терапии пероральными сахароснижающими препаратами или исключительно на диете (кроме пациентки, ошибочно в течение 5 лет получавшей инсулинотерапию, т.к. наблюдалась с диагнозом СД1), ни один не переведен на ИТ, медиана длительности наблюдения за пациентами этой группы составила 2,2 лет (0,7; 4,3), от 0,5 до 13,5 лет. Напротив, всем пациентам с СД1, развившимся на фоне ожирения, в последствии была назначена ИТ, в среднем через 1,1 год (0,7; 2,5).



**Рисунок 3.2.4** - Терапевтическая тактика в 3 группах пациентов (СД2 с КУ, СД2 без КУ, СД1) на протяжении заболевания

Полученные результаты свидетельствуют о большом сходстве клинической картины СД2 с КУ в дебюте заболевания с СД1, развившимся на фоне ожирения, и трудностях дифференциальной диагностики между этими заболеваниями в их дебюте. Так, при диагностике СД у большинства пациентов с КУ отмечались характерные для сахарного диабета жалобы, тогда как при «классическом» СД2 диагностика была случайной в 90,5%. Высокий уровень С-пептида у пациентов с КУ отмечается только при обследовании в динамике по мере компенсации заболевания. На момент диагностики секреция С-пептида как базальная, так и стимулированная была значимо снижена по сравнению с пациентами без КУ и сопоставима с

секрецией при СД1. Этот факт также способствует ошибочной диагностике СД1 у этой группы пациентов.

Обращает на себя внимание высокая частота отягощенной наследственности по СД2 у детей с СД1. Частота СД2 у родственников детей, страдающих СД1 с ожирением, была сопоставима с группой детей с СД2 с КУ (47,6% и 52,9%, соответственно). Как предполагается, физиологическая ИР пубертатного периода является одним из факторов манифестации СД1 у лиц с длительно скрыто текущим аутоиммунным процессом, что выражается в повышенном уровне заболеваемости СД1 у подростков по сравнению с остальными возрастными группами. При наличии отягощенной наследственности по СД2 генетически обусловленная ИР, накладываясь на физиологическую ИР, становится дополнительным фактором, провоцирующим манифестацию СД1. Эти данные свидетельствуют о роли дополнительных генетических факторов в формировании СД1 на фоне ожирения, что приводит к особенностям клинического течения СД1: сохранной секреции С-пептида и инсулина в дебюте заболевания, более «мягкой» манифестации с развитием длительной ремиссии, возможно, с более ранним началом заболевания.

По данным литературы, специфические Ат у детей и подростков с СД2 выявляются в 10-42%. Предполагается, что у молодых людей с клиническим диагнозом СД2 и положительным титром Ат повышена частота диагностики заболевания в состоянии кетоза [227], однако существуют исследования, в которых показана одинаковая встречаемость КУ у Ат<sup>+</sup> и Ат<sup>-</sup> пациентов [36, 120, 194]. Кроме того, рядом авторов отмечена более низкая секреция инсулина и более раннее возникновение инсулинопотребности у пациентов с СД2 с КУ и положительным титром Ат, по сравнению с пациентами с СД2 с КУ без Ат [145, 162, 234].

По нашим данным, у пациентов с КУ повышена частота выявления специфических Ат. Однако из всех видов Ат у них определяются только Ат к бета-клеткам. Предполагается, что в условиях инсулинорезистентности бета-клетки являются метаболически и иммунологически более активными и, следовательно, более уязвимыми для аутоиммунной атаки и предрасположены к апоптозу. Наличие секреции С-пептида через 3 года от начала заболевания и отсутствие инсулинопотребности делает маловероятным диагноз СД1 у этих пациентов. При исследовании HLA-гаплотипов у пациентов с КУ также выявлена достоверно более высокая встречаемость гаплотипов и генотипов высокого риска развития СД1 по сравнению с пациентами без КУ, что также может свидетельствовать о наличии аутоиммунного компонента в патогенезе заболевания. Однако она существенно ниже, чем у пациентов с СД1. Учитывая полученные данные, нельзя исключить, что у части пациентов группы с КУ имеет место латентный аутоиммунный диабет молодых (LADY), для которого, в отличие от СД1,



характерна более «мягкая» манифестация, наличие специфических Ат в более низком титре, меньшая частота предрасполагающих HLA-гаплотипов.

По данным Levitt Katz LE, наличие кетоза в дебюте заболевания у детей с СД2 свидетельствует о более раннем возникновении потребности в инсулине [150]. В нашей работе не выявлено более раннего возникновения потребности в ИТ у пациентов с СД2 с КУ (при медиане длительности наблюдения – 2,2 лет (0,7; 4,3)). Противоположные данные, полученные Levitt Katz LE с соавторами, по нашему мнению, связаны с особенностями формирования выборки пациентов: включались пациенты, имеющие фенотипические признаки СД2 и определяемый уровень С-пептида. В данную выборку могли войти дети с СД1, развившимся на фоне ожирения, имевшие остаточную секрецию С-пептида и находящиеся в частичной клинико-метаболической ремиссии.

Верификация типа диабета является крайне важной для определения тактики ведения. ИТ пациентам с СД2 с КУ необходима только при декомпенсации заболевания. В дальнейшем пациенты могут быть успешно переведены не только на терапию пероральными сахароснижающими препаратами, но даже исключительно на диету с ограничением легкоусвояемых углеводов и общего каллоража пищи. В нашей группе пациентка в течение 5 лет ошибочно получала ИТ, в то время как могла бы быть успешно переведена на терапию бигуанидами в более ранние сроки при своевременной постановке диагноза.

### **3.2.2. Особенности сахарного диабета 2 типа у детей и подростков с положительным титром панкреатических аутоантител**

Диагностика СД2 в детском возрасте основана на особенностях клинической картины заболевания, и ожирение является ведущим диагностическим критерием [20]. Однако, с увеличением распространенности ожирения в детской популяции, в том числе и у детей с СД1, этот клинический признак становится не абсолютным. В то же время, у 10-75% молодых людей, которым клинически был поставлен диагноз СД2, выявляются Ат к островковым клеткам [36, 112, 120, 139, 194, 237]. В связи с этим остается открытым вопрос, как классифицировать такой диабет: является ли он подгруппой СД2, так называемым «аутоиммунным» СД2, или это СД1, развившийся на фоне ожирения. Ряд ученых предлагает рассматривать данный тип диабета как «двойной диабет» или «диабет 1,5».

Для изучения особенностей течения СД2 в зависимости от наличия или отсутствия специфических Ат пациенты в нашем исследовании были разделены на две группы: гр. «Ат+» и гр. «Ат-». Контрольной группой стала та же выборка детей с СД1, развившимся на фоне ожирения, что и при изучении особенностей СД2 с КУ. В дебюте заболевания пациентам этой группы проводилась дифференциальная диагностика с СД2, так как у них отмечалась

остаточная секреция инсулина, частичная или полная клинико-метаболическая ремиссия. У 13 пациентов этой группы при диагностике СД определялся высокий титр специфических Ат. У 10 пациентов в дебюте заболевания специфические Ат либо не определялись, либо титр Ат был невысокий. В связи с этим первоначально эти 10 пациентов были включены в основное исследование как страдающие СД2, однако при динамическом наблюдении у 8 пациентов был выявлен высокий титр Ат. Кроме того, как и у 13 серопозитивных пациентов, у 10 пациентов без высокого титра Ат в дебюте СД отмечалось быстрое снижение секреции инсулина и возникновение стойкой инсулинопотребности. Таким образом, им был установлен диагноз СД1 и они были исключены из группы больных с СД2. Характеристика групп представлена в таблице 3.2.5.

Иммунологическое исследование с определением ICA, GADA, IA-2 и IAA проведено 66 пациентам с СД2. Положительный титр Ат был выявлен у 10 пациентов (в 15,2% случаев). ICA были выявлены у 6 пациентов (9,1%), IAA – у 4 пациентов (6,1%), повышенный титр GADA и IA-2 не определялся ни у одного пациента. Титр Ат был невысокий, до 20 Ед/мл, у 1 пациента с КУ при диагностике заболевания и избыточным весом титр ICA составил 40 Ед/мл. В контрольной группе пациентов с СД1 выявлялись все виды Ат: у 56,5% пациентов определялись IA-2 в титре 65 Ед/мл (36;260), у 39,1% - GADA в титре 1,6 Ед/мл (1,3; 20,2), у 21,7% - ICA в титре 40 Ед/мл (35; 670), у 21,7% - IAA в титре 27,5 Ед/мл (11; 57,3).

**Таблица 3.2.5.** Сравнительная характеристика пациентов с СД2 с положительным и отрицательным титром специфических Ат и с СД1 на фоне ожирения

	1. СД2 «Ат-»	2. СД2 «Ат+»	3. СД1	p 1,2	p 1,3	p 2,3
Число пациентов	56 (84,8%)	10 (15,2%)	23			
Возраст диагностики, л	13,5 (11,5; 15,5)	12,7 (11; 14)	11,1 (10,5; 15)	>0,05	>0,05	>0,05
Соотношение полов, м:д	0,7:1	1:1	1:1,1	>0,05	>0,05	>0,05
Отягощ. наследственность по СД2,	62,7	90	47,8	>0,05	>0,05	<0,05
1 ст. родства, %	30,4	70	17,4	<0,05	>0,05	<0,01
2 ст. родства, %	53,6	70	34,8	>0,05	>0,05	>0,05
SDS ИМТ	2,7 (1,6; 3,4)	2,4 (1,2; 3,2)	2,2 (1,8; 2,9)	>0,05	>0,05	>0,05
Acanthosis nigricans, %	52,2	37,5	39,1	>0,05	>0,05	>0,05
HbA1c, %	6,75 (6,1; 7,9)	7,4 (7,0; 10,6)	8,0 (7,1; 9,9)	>0,05	<0,05	>0,05
Липидный профиль:						
общ.холестерин, ммоль/л	4,4 (3,5;4,9)	4,5 (4,4; 4,8)	4,5 (4,0;5,2)	>0,05	>0,05	>0,05
триглицериды, ммоль/л	1,1 (0,97; 1,58)	1,5 (1,1; 1,6)	0,7 (0,6;0,8)	>0,05	<0,0001	=0,01
ЛПНП, ммоль/л	2,5 (2,1; 3,11)	2,7 (2,5; 3,3)	2,9 (2,5; 3,3)	>0,05	>0,05	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,12 (0,98;1,3)	1,0 (0,8; 1,1)	1,3 (1,0; 1,4)	>0,05	>0,05	>0,05

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Возраст диагностики СД в трех группах не отличался (таблица 3.2.5.). Отягощенная наследственность по СД2 среди родственников 1 ст родства отмечалась достоверно чаще в группе «Ат+» по сравнению с двумя другими группами (в 70% против 30,4% и 17,4%). Частота СД2 среди родственников 2 ст родства была сопоставима в трех группах. Более высокая частота СД2 у родителей детей с СД2 с положительным титром Ат может свидетельствовать о большей роли генетической предрасположенности к развитию инсулинорезистентности и СД2 в патогенезе СД у этих пациентов.

Клиническая картина манифестации была схожей у детей двух групп с СД2. В большинстве случаев заболевание было диагностировано при обследовании по поводу ожирения, сопутствующих. Характерные жалобы в виде полиурии, полидипсии, зуда отмечались у 10 пациентов гр. «Ат-» (в 25%) и у 3 пациентов гр. «Ат+» (в 10%),  $p > 0,05$ . Снижение массы тела на 7-10 кг за 1-3 мес до диагностики СД наблюдалось у 6 пациентов гр. «Ат-» (в 10,7%) и у 2 пациентов гр. «Ат+» (20%). У пациентов с СД1 заболевания чаще выявлялось при обращении по поводу классических жалоб: жажда, полиурия отмечались у 15 пациентов из 23 (65,2%), снижение веса на 3-20 кг наблюдалось у 9 пациентов (39,1%). У 5 пациентов с СД1 заболевание было диагностировано при обследовании по поводу интеркуррентного заболевания (ОРВИ, острый бронхит), 3 пациентам диагноз был поставлен после случайного выявления глюкозурии.

Во время диагностики заболевания не выявлено различий в степени ожирения между тремя группами (таблица 3.2.5.). Явления «черного акантоза», как признака ИР, отмечались у 52,2% пациентов с отрицательным титром Ат, у 37,5% пациентов с положительным титром Ат и у 39,1% детей с СД1,  $p > 0,05$ . Последнее свидетельствует о наличии ИР у подростков с СД1, которая могла стать одним из факторов манифестации, дополнительным к ИР пубертатного периода.

Уровень HbA1c в дебюте заболевания достоверно не отличался у пациентов обеих групп с СД2 (табл. 2.3.5.). Однако HbA1c у детей с отрицательным титром Ат был достоверно ниже, чем у детей с СД1 с ожирением, тогда как показатели в гр. «Ат+» и гр. СД1 достоверно не отличались.

Показатели жирового обмена были сопоставимы у пациентов трех групп (таблица 3.2.5.). Достоверные отличия выявлены только для уровня ТГ: он был достоверно ниже у детей с СД1 (0,7 ммоль/л (0,6; 0,8)) по сравнению с детьми гр. «Ат-» (1,1 ммоль/л (0,97; 1,58)) и гр. «Ат+» (1,5 ммоль/л (1,1; 1,6)).

Изучение клинической картины манифестации не выявило отличительных характеристик, позволивших бы дифференцировать пациентов двух групп с СД2. Данные других исследований также свидетельствуют об отсутствии различий у пациентов с СД2 с

положительным и отрицательным титром Ат по таким клиническим признакам, как степень ожирения, частота черного акантоза, наличие характерных симптомов СД в дебюте и кетонурии, уровень HbA1c, уровень липидов крови [36, 120, 139, 194]. У детей с СД1 с ожирением заболевание манифестировало более остро: у них чаще отмечались характерные для начала СД жалобы, чаще наблюдалось снижение массы тела. Уровень HbA1c в дебюте заболевания в гр. СД1 с ожирением был достоверно выше, чем в гр. с СД2 без Ат. У детей с СД2 с положительным титром Ат показатель HbA1c был средним между двумя другими группами.

Результаты HLA-типирования (таблица 3.2.6.) показали, что частота HLA-гаплотипов высокого риска развития СД1 достоверно выше у детей гр. «Ат+» по сравнению с гр. «Ат-» (77,8% против 36,1%) и сопоставима с частотой у детей с СД1 (78,2%, n=559). Несмотря на такую высокую частоту предрасполагающих гаплотипов, HLA-генотипы высокого риска у детей с СД2 с Ат определяются только в 11,1%, что сопоставимо с частотой у детей с СД2 без Ат (5,6%). Полученные данные могут свидетельствовать о более высоком генетическом риске развития СД1 в гр. «Ат+» по сравнению с гр. «Ат-», сопоставимом с генетическим риском в гр. СД1. Однако HLA-гаплотипы высокого риска у детей с положительным титром Ат по сравнению с детьми с СД1 чаще выявляются в составе HLA-генотипов среднего, а не высокого риска. Полученные нами данные согласуются с результатами недавнего немецко-австрийского исследования (AwaWL. Pediatric Diabetes 2013), в котором дети с СД2 с Ат имели повышенный риск СД1 (у них чаще выявлялись HLA-генотипы высокого и умеренного риска развития СД1).

**Таблица 3.2.6. - Ассоциация с HLA у пациентов с СД2 с положительным и отрицательным титром специфических Ат и с СД1 на фоне ожирения**

	1. СД2 «Ат-»	2. СД2 «Ат+»	3. СД1	p1-2	p1-3	p2-3
HLA-гаплотипы высокого риска	n=36 36,1%	n=9 77,8%	n=559 78,2%	<0,05	<0,05	>0,05
HLA-генотипы высокого риска	5,6%	11,1%	35,2 %	>0,05	<0,05	>0,05
HLA-генотипы среднего риска	30,6 %	66,7%	42,9 %	<0,05	>0,05	>0,05

Таким образом, в патогенезе развития СД2 у детей с положительным титром Ат, по-видимому, сочетаются, с одной стороны, генетическая предрасположенность к развитию СД2, а с другой стороны, повышенный генетический риск развития аутоиммунного диабета. Полученные данные являются ориентировочными в связи с малой выборкой пациентов с СД2: необходимы дальнейшие исследования для уточнения природы СД с клиническими признаками СД2 и положительным титром Ат в детской популяции.

При сравнении показателей С-пептида в трех группах (таблица 3.2.7.) получено, что его базальный уровень не отличался у пациентов двух групп с СД2 и был достоверно выше, чем у

пациентов с СД1 на фоне ожирения. Однако изучение секреции С-пептида в ходе пробы со стандартным завтраком показало, что стимулированный уровень С-пептида в гр. «Ат+» был ниже, чем в гр. «Ат-», статистически значимо на 120 мин пробы, и сопоставим с секрецией у детей с СД1, рисунок 3.2.5.

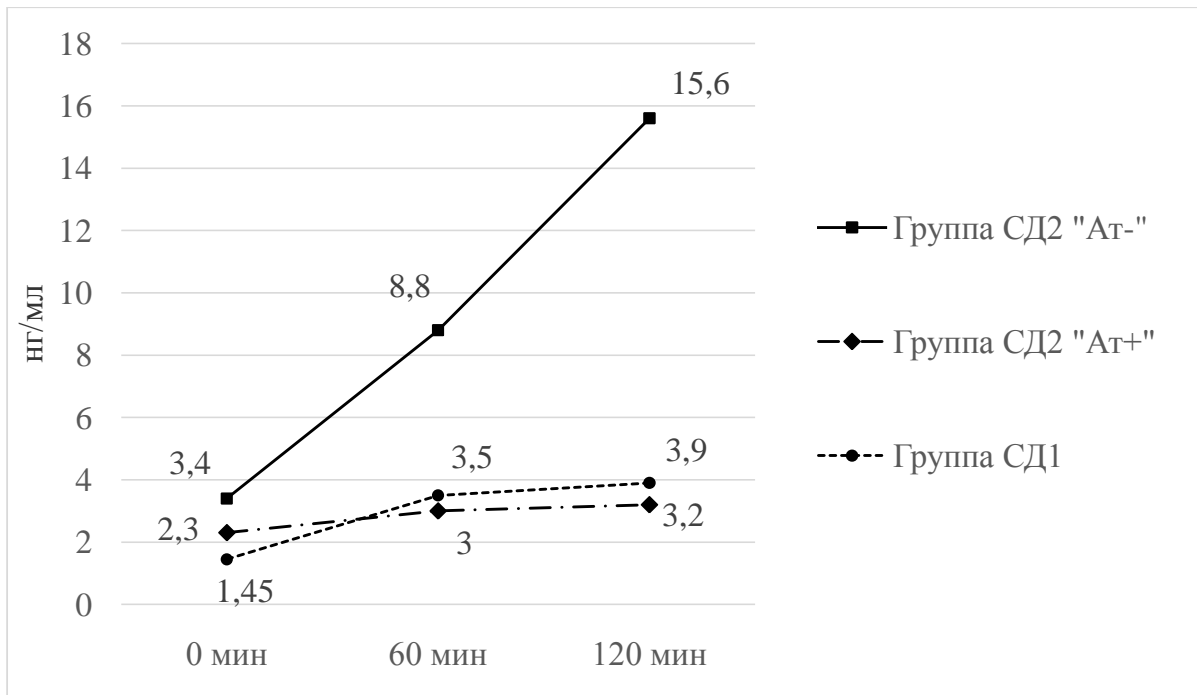
**Таблица 3.2.7. - Секреция С-пептида в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком на протяжении заболевания у пациентов с СД2 с положительным и отрицательным титром специфических Ат и у пациентов с СД1с ожирением**

В нг/мл

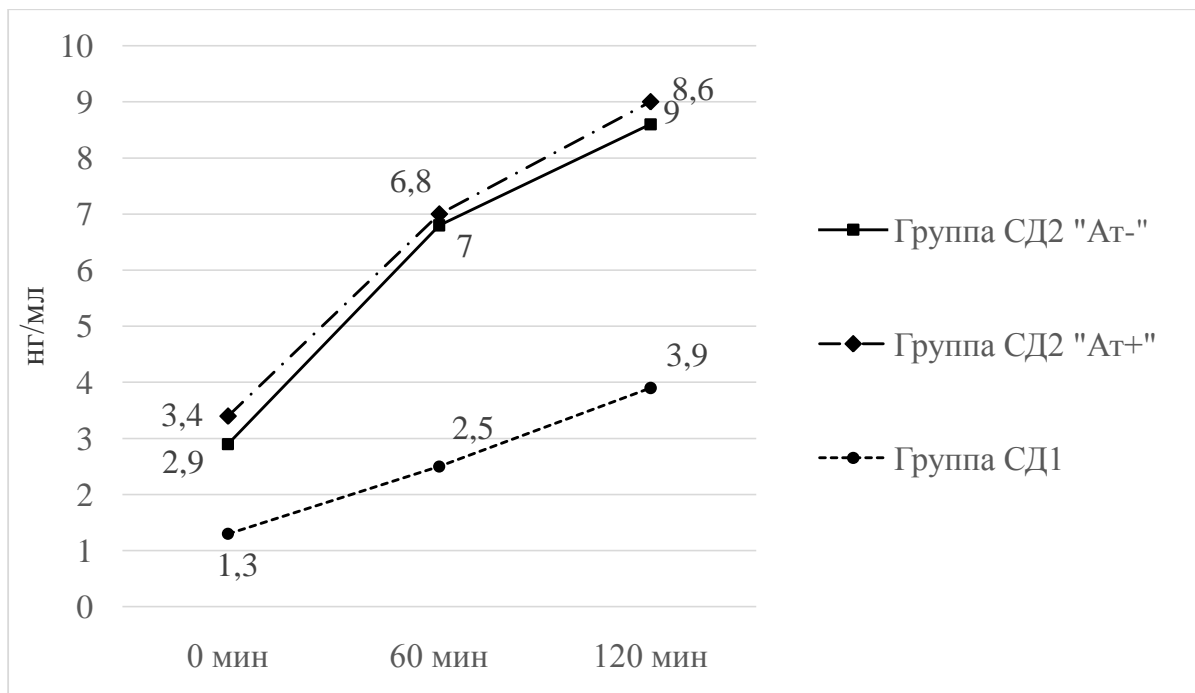
Длительность	1. СД2 «Ат-»	n	2. СД1 «Ат+»	n	3. СД1	n	p 1,2	p 1,3	p 2,3
Дебют		51		9		16			
0 мин	3,4 (1,9; 4,4)		2,3 (1,8;4,0)		1,45 (1,2;2,3)		>0,05	<0,01	<0,05
60 мин	8,8 (4,2; 11,7)		3,0 (2,8; 9,7)		3,5 (3,2;5,3)		>0,05	<0,01	>0,05
120 мин	15,6 (5,1; 17,2)		3,2 (3,0; 8,4)		3,9 (2,5;5,7)		<0,05	<0,01	>0,05
1 год		32		7		16			
0 мин	2,9 (1,8; 3,7)		3,4 (2,0;3,7)		1,3 (0,8;2,1)		>0,05	<0,01	<0,05
60 мин	6,8 (5,2; 9,95)		7,0 (2,7; 3,6)		2,5 (1,6;4,5)		>0,05	<0,01	<0,05
120 мин	8,6 (5,4; 11,5)		9,0 (8,1; 9,3)		3,9 (2,5;5,7)		>0,05	<0,01	<0,05
3 года		27		6		8			
0 мин	2,9 (1,6; 4,5)		2,0 (1,8; 2,2)		0,28 (0,1;0,4)		>0,05	<0,01	<0,05
60 мин	7,9 (6,3; 10,8)		4,6 (4,2; 6,2)				<0,05		
120 мин	9,45 (5,2; 11,7)		6,5 (5,5; 8,1)				>0,05		

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

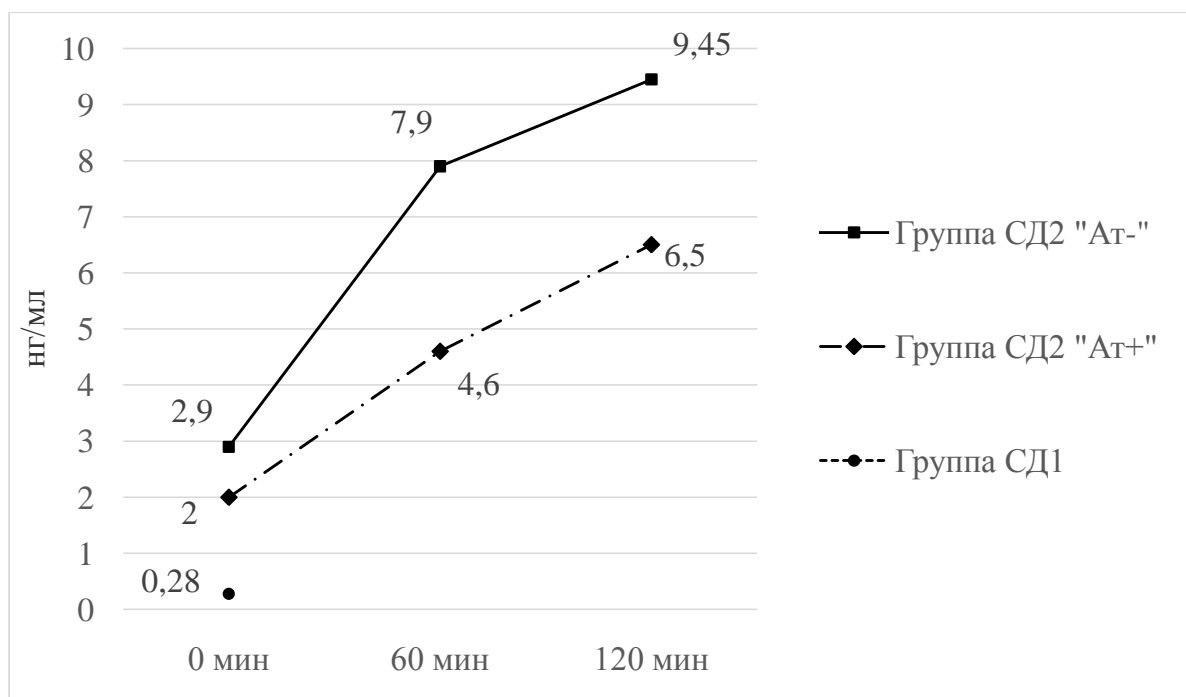
Через 1 год после диагностики СД2 произошло нарастание секреции С-пептида в гр. «Ат+»: достоверных различий в уровне С-пептида между двумя группами с СД2 не выявлено. В то время как секреция С-пептида у детей с СД1 на фоне ожирения осталась на прежнем уровне и была достоверно ниже, чем у детей с СД2, рис. 3.2.6. Через 3 года после дебюта заболевания секреция С-пептида у детей с положительным титром Ат по-прежнему сохранялась на хорошем уровне и достоверно отличалась от секреции С-пептида у детей без Ат только на 60 мин: 7,9 нг/мл (6,3; 10,8) в гр. «Ат-» против 4,6 нг/мл (4,2; 6,2) в гр. «Ат+» (рис.3.2.7). У пациентов с СД1 через 3 года от начала заболевания произошло значимое снижение базального уровня С-пептида до 0,28 нг/мл (0,1; 0,4), в связи с крайне низкими базальными показателями стимулированные уровни С-пептида не исследовались.



**Рисунок 3.2.5** - Секреция С-пептида у пациентов с СД2 с положительным и отрицательным титром специфических Ат и у пациентов с СД1 с ожирением в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком в дебюте заболевания



**Рисунок 3.2.6** - Секреция С-пептида у пациентов с СД2с положительным и отрицательным титром специфических Ат и у пациентов с СД1 с ожирением в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком через 1 год от диагностики СД



**Рисунок 3.2.7** - Секреция С-пептида у пациентов с СД2с положительным и отрицательным титром специфических Ат в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком и базальный уровень С-пептида у пациентов с СД1 с ожирением через 3 года от диагностики СД

Изучение секреции С-пептида в трех группах пациентов на протяжении 3 лет наблюдения показало, что в дебюте заболевания у детей с СД2 с положительным титром Ат секреция С-пептида занимает промежуточное положение между секрецией у детей с СД2 без Ат и у детей с СД1 на фоне ожирения. Однако при динамическом наблюдении в гр. «Ат+» не происходит снижения секреции С-пептида, которое характерно для пациентов с СД1 и наблюдалось в контрольной группе детей с СД1, развившимся на фоне ожирения. Наоборот, у пациентов с СД2 с положительным титром Ат произошло значимое нарастание уровня секреции С-пептида, показатели секреции не отличались у пациентов с Ат и без Ат.

Полученные нами данные об уровне секреции инсулина у пациентов трех групп в дебюте заболевания соответствуют данным о секреции С-пептида. Секреция инсулина в гр. «Ат+» является промежуточной между секрецией у детей с СД2 без Ат и у детей с СД1 с ожирением: уровни инсулина в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком в гр. «Ат+» достоверно не отличаются от гр. «Ат-» и СД1, в то время как секреция инсулина у детей с СД1 достоверно ниже, чем у детей с СД2 с отрицательным титром Ат (таблица 3.2.8). По частоте ИР исследуемые группы не отличались.

**Таблица 3.2.8** - Секретция инсулина в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком в дебюте заболевания у пациентов с СД2с положительным и отрицательным титром специфических Ат и у пациентов с СД1

В мкЕд/мл

	1. СД2 «Ат-»	n	2. СД2 «Ат+»	n	3. СД1	n	p 1,2	p 1,3	p 2,3
0 мин	19,3 (11,9; 32,8)	38	30,3 (8,8; 34,8)	7	14,9 (11,7;22,2)	10	>0,05	>0,05	>0,05
60 мин	91,6 (50,9; 149,8)		50,4 (24; 82,3)		34,6 (20,9; 61,4)	6	>0,05	<0,05	>0,05
120 мин	91,2 (43,6; 206,8)		73,8 (21,1; 92,6)		38,3 (23,2; 54,9)	6	>0,05	<0,05	>0,05
ИР*, %	81,6		71,4		70		>0,05	>0,05	>0,05

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

\*ИР по индексам НОМА-IR

Исследований, посвященных изучению различий секреции поджелудочной железой у детей с СД2 в зависимости от наличия или отсутствия Ат, немного. В работе Hala Tfayli с соавт. [227] с использованием гиперинсулинемического-эугликемического и гипергликемического клэмп-метода получены схожие с нашим исследованием результаты: СД2 в дебюте заболевания у пациентов с отрицательным титром Ат характеризуется выраженной инсулинорезистентностью и относительной недостаточностью инсулина, тогда как для Ат+-пациентов более характерен дефицит инсулина.

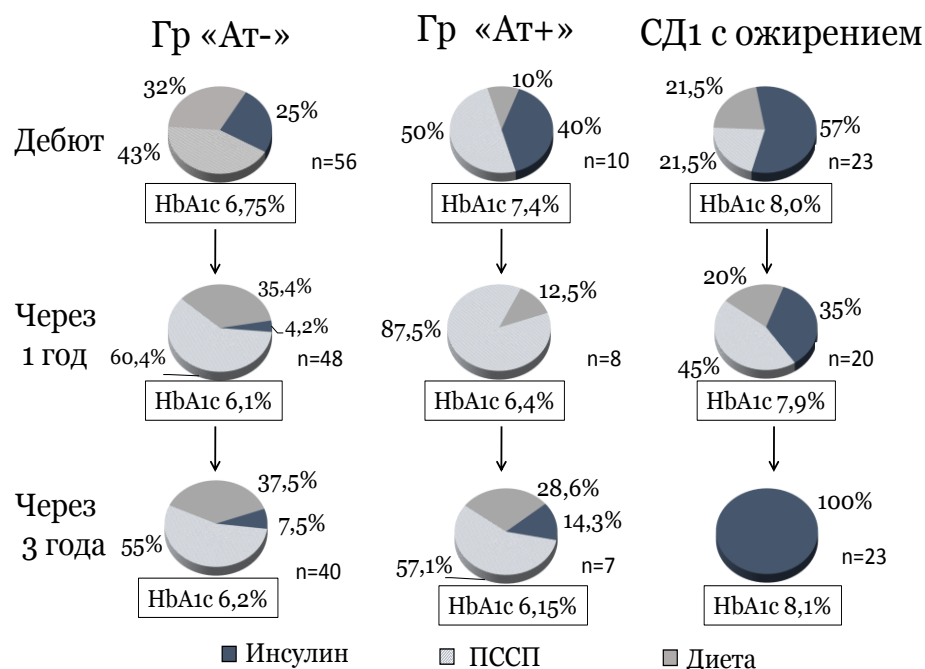
В литературе имеются противоречивые данные о секреции инсулина и С-пептида и сроках возникновения инсулинопотребности у молодых людей с СД2 и положительным титром Ат. Такие противоречия могут быть обусловлены разными подходами к диагностике СД2. В большинстве случаев диагноз СД2 типа у детей устанавливается на основании клинических данных: наличия ожирения, признаков инсулинорезистентности, «мягкого» начала заболевания, наличия отягощенной наследственности по СД2. Достаточно часто дополнительным критерием диагноза СД2 является отсутствие дефицита инсулина в дебюте заболевания, определяемое при исследовании базального и стимулированного уровня С-пептида. Однако диагностические уровни С-пептида широко варьируют в разных исследованиях. При использовании таких критериев для постановки диагноза СД2, как базальный уровень С-пептида выше 0,7 нг/мл, а стимулированный - выше 1,5 нг/мл [194, 237], пациентам группы СД1 в нашем исследовании должен был быть установлен диагноз СД2 и выводы работы были бы абсолютно противоположными. Поскольку зачастую СД1 на фоне ожирения имеет более мягкую манифестацию, с наличием остаточной секреции инсулина и С-пептида в дебюте заболевания, мы считаем более правильным исследовать секрецию С-пептида у таких пациентов в динамике и только при сохранении ее более 2-3 лет предполагать наличие СД2.

Терапевтическая тактика в двух группах с СД2 была схожей (рисунок 3.2.8). ИТ в дебюте СД получали 4 пациента из 10 в гр. «Ат+» (40%) и 14 пациентов из 56 в гр. «Ат-» (25%),



$p=0,3$ . Медиана длительности ИТ составила 2,75 мес (1; 8) и 3 мес (1; 5), соответственно; суточная доза инсулина – 22 Ед (5; 34) и 15 ед (6; 24), соответственно. В гр. СД1 ИТ в дебюте заболевания назначалась чаще, чем в группах с СД2: 13 пациентам из 23 (57%). Через 1 год после диагностики СД ИТ не получал ни один пациент из гр. «Ат+», тогда как в гр. СД1 8 пациентов из 23 (34,8%) оставались на ИТ,  $p<0,05$ . Через 3 года от диагностики заболевания лишь 1 пациенту из гр «Ат+» потребовалось назначение терапии инсулином, в то время как в гр. СД1 все пациенты получали ИТ в суточной дозе 0,55 ед/кг/сут (0,5; 0,7). В исследовании Т. Reinehr с соавт. проанализирована терапевтическая тактика у детей с СД2 с положительным и отрицательным титром Ат на протяжении 15 мес наблюдения: по данным автора группы не отличались по частоте инсулинопотребности (37% детей с СД2 без Ат и 38% детей с СД2 с Ат в дебюте заболевания была назначена инсулинотерапия, через 1 год 40% детей с СД2 без Ат и 45% детей с СД2 с Ат получали инсулинотерапию), уровень секреции С-пептида в динамике в этой работе не изучался [194].

При динамическом наблюдении уровни гликированного гемоглобина не различались между двумя группами с СД2 (рисунок 3.2.8.). Так, через год после диагностики, HbA1c в гр «Ат-» составил 6,1% (5,7; 6,8), в гр «Ат+» – 6,4% (5,95; 7,8),  $p=0,1$ ; через 3 года – 6,2% (5,5; 6,6) и 6,15% (5,95; 7,6), соответственно,  $p=0,5$ . Уровень HbA1c у пациентов с СД1 через год после манифестации (7,9% (6,4; 8,9)) значимо не отличался от уровня у пациентов с СД2 с Ат, но был достоверно выше, чем у пациентов с СД2 без Ат,  $p=0,003$ . Через 3 года от начала заболевания уровень HbA1c у пациентов с СД1 составил 8,05% (6,9; 9,8), несмотря на проводимую инсулинотерапию, что было достоверно выше, чем у пациентов без Ат ( $p=0,002$ ) и приближалось к достоверности у пациентов с Ат ( $p=0,06$ ).



**Рисунок 3.2.8** - Терапевтическая тактика на протяжении заболевания у детей и подростков с СД2 в зависимости от наличия или отсутствия специфических Ат и пациентов с СД1 с ожирением

Сравнение трех групп пациентов в дебюте СД показало, что, несмотря на большое сходство клинической картины заболевания у пациентов двух групп с СД2, по таким критериям, как уровень HbA1c, секреция С-пептида, частота инсулинотерапии, гр. «At+» занимает промежуточное положение между двумя другими группами. Однако при динамическом наблюдении видно, что, в отличие от гр. СД1 с ожирением, где за 3 года наблюдения происходит выраженное снижение секреции С-пептида, повышение уровня HbA1c и в 100% случаев возникает инсулинопотребность, у пациентов гр. «At+» сохраняется хорошая секреция поджелудочной железой, у большинства пациентов отмечается хорошая компенсация заболевания и только 14,3% для этого требуется инсулинотерапия. Изучение родословной и HLA-типирование показали, что для пациентов гр. «At+» характерна повышенная наследственная предрасположенность к развитию СД2 и повышенный генетический риск СД1, т.е., по-видимому, в патогенезе заболевания сочетается инсулинорезистентность и неиммунное снижение активности бета-клеток и их Ат-опосредованное разрушение. На наш взгляд, особенности клинического течения СД обусловлены преобладанием у каждого конкретного пациента в патогенезе заболевания либо инсулинорезистентности и неиммунного снижения продукции инсулина, либо аутоиммунного повреждения  $\beta$ -клеток. При выраженном преобладании первого механизма, развивается клинически 2 тип СД, при выраженном аутоиммунном процессе – СД1. У части пациентов могут одновременно сочетаться оба

процесса. В исследованной нами группе СД1 заболевание развилось на фоне ожирения, у части пациентов отмечались явления «черного акантоза», по индексу НОМА-IR определялась ИР, т.е. были признаки СД2, несмотря на высокий титр специфических Ат. Однако в этой группе пациентов, напряженность аутоиммунного процесса через 3 года привела к выраженному дефициту секреции инсулина и возникновению стойкой инсулинопотребности, несмотря на то, что при обследовании через год после дебюта СД пациенты этой группы имели относительно хорошую секрецию С-пептида и большинству не требовалась инсулинотерапия, что не характерно для «типичного» СД1. В гр «Ат+» доля аутоиммунного процесса в патогенезе заболевания, по-видимому, не такая высокая, о чем свидетельствует невысокий титр Ат и выявление только ICA и IAA, тогда как доказано более значимое влияние GADA и IA-2 в аутоиммунном разрушении поджелудочной железы [25, 138]. В связи с этим на протяжении 3 лет наблюдения не отмечается выраженного снижения секреции инсулина и ухудшения гликемического контроля, что свойственно СД1. Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с СД на фоне ожирения с сохранной секрецией С-пептида и невысоким титром специфических Ат нуждаются в динамическом наблюдении с оценкой секреции поджелудочной железы для верификации типа СД. Сохранность функции  $\beta$ -клеток через 3 года от диагностики заболевания делает маловероятным диагноз СД1 у таких пациентов. Необходимы дальнейшие исследования с увеличением объема выборки и длительности наблюдения за этой группой пациентов: при выявлении более раннего истощения функции поджелудочной железы и возникновения инсулинопотребности по сравнению с пациентами с СД2 без Ат целесообразно выделить в детском возрасте, как предлагается рядом ученых, отдельного типа СД – латентного аутоиммунного диабета молодых (latent autoimmune diabetes of the young - LADY).

### 3.2.3. Особенности СД2 у детей и подростков с нормальной массой тела

Из 80 обследованных пациентов у 22 детей СД2 развился на фоне нормальной массы тела, что составило 27%. Отсутствие избыточного веса ставит задачи проведения дифференциальной диагностики с СД 1 типа и MODY в этой группе пациентов. Для изучения особенностей течения СД2 у детей с нормальной массой тела общая группа пациентов была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия избыточной массы тела или ожирения. Сравнительная характеристика пациентов двух групп представлена в таблице 3.2.9. Сахарный диабет MODY тип 2 и 3 молекулярно-генетически исключен у 9 пациентов (при высокой концентрации СД в семье, наличии СД у одного из родителей при активном выявлении).

Дети двух групп не отличались по возрасту диагностики заболевания. Соотношение полов было одинаковым в обеих группах и составило 0,7:1 (мальчики: девочки), таблица 3.2.9.

Частота отягощенной наследственности по СД2 была сопоставима в 1-й и 2-й группах (36,2% и 40,9% среди родственников 1 степени родства, и 56,9% и 50% среди родственников 2 степени родства, соответственно). Интересно, что родственники, страдающие СД2, не имели избыточного веса или ожирения в 8% случаев в 1-й группе и в 14% случаев во 2-й группе.

**Таблица 3.2.9** - Сравнительная характеристика пациентов с СД2 с нормальной массой тела и избыточным весом/ожирением

	1. СД2 с ожирением (SDS ИМТ >1,5)	2. СД2 с нормальным весом (SDS ИМТ <1,5)	p
Число пациентов	58 (73%)	22 (27%)	
Возраст диагностики, л	13,2 (11,8; 15,5)	11,75 (10,6; 14,4)	>0,05
Соотношение полов, м:д	0,7:1	0,7:1	
<b>SDS ИМТ</b>	2,9 (2,3; 3,4)	0,83 (0,6; 1,19)	<b>&lt;0,05</b>
Отягощ. наследственность,	65,5	50	>0,05
1 ст. родства, %	36,2	40,9	>0,05
2 ст. родства, %	56,9	50	>0,05
HbA1c, %	7,1 (6,1; 8,5)	7,1 (6,5; 8,1)	>0,05
Кетонурия, %	17,2	31,8	>0,05
<b>Инсулинорезистентность</b> (НОМА-IR), %	88,6	52,9	<b>&lt;0,01</b>
Липидный профиль:			
общ.холестерин, ммоль/л	4,4 (3,6;4,9)	4,4 (4,0; 4,8)	>0,05
триглицериды, ммоль/л	1,25 (1,0; 1,7)	1,11 (0,75;1,5)	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,6 (2,2; 3,19)	2,4 (2,1;2,5)	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,9;1,3)	1,0 (0,8;1,2)	>0,05

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Манифестация заболевания с кетозом несколько чаще встречалась среди детей с нормальной массой тела - в 31,8%, у детей с избыточным весом и ожирением – в 17,2%, однако разница была статистически незначимой. У 6 детей (27,3%) с нормальным весом заболевание было диагностировано в связи с предъявлением классических жалоб на жажду и полиурию, у остальных – при обследовании по поводу сопутствующей патологии. У 3 пациентов (13,6%) этой группы отмечалось снижение веса на 5-7 кг за 1-3 мес до диагностики заболевания (до снижения веса эти дети не имели избыточного веса). Среди детей с СД2 с ожирением и избыточным весом типичные жалобы в дебюте заболевания отмечались в 24,1% случаев (у 14 пациентов), а снижение веса на 8-15 кг – у 6 пациентов (10,3%).

Уровень гликированного гемоглобина в дебюте заболевания в двух группах не отличался (таблица 3.2.9.). Показатели липидного профиля в дебюте СД2 также не отличались.

Процент выявления специфических аутоантител был сопоставим в двух группах: 14,6% в группе детей с избыточным весом и ожирением и 15,7% в группе с нормальной массой тела. HLA-типирование проведено 39 пациентам из группы с СД2 с избыточным весом или ожирением и 16 пациентам с СД2 с нормальным весом. Гаплотипы высокого риска СД1 в составе HLA-генотипа с одинаковой частотой выявлялись у пациентов обеих групп: в 38,5% в 1-й группе и в 37,5% во 2-й группе ( $p>0,05$ ). Частота выявления генотипов высокого и среднего риска также достоверно не различалась в двух группах (таблица 3.2.10).

**Таблица 3.2.10** - Аутоиммунность и ассоциация с HLA у пациентов с СД2 в зависимости от наличия или отсутствия избыточного веса и ожирения

	1. СД2 с ожирением (SDS ИМТ >1,5)	2. СД2 с нормальным весом (SDS ИМТ <1,5)	p
HLA-гаплотипы высокого риска	n=39 38,5%	n=16 37,5%	>0,05
HLA-генотипы высокого риска	5,1 %	6,3%	>0,05
HLA-генотипы среднего риска	33,3 %	31,3%	>0,05
Аутоантитела (всего)	n=48 14,6%	n=19 15,7%	>0,05
- к бета-клеткам (ICA)	6,3%	15,7%	>0,05
- к инсулину (IAA)	8,3%	0%	>0,05
- к глутаматдекарбоксилазе (GADA)	0%	0%	
- к тирозинфосфатазе (IA2)	0%	0%	

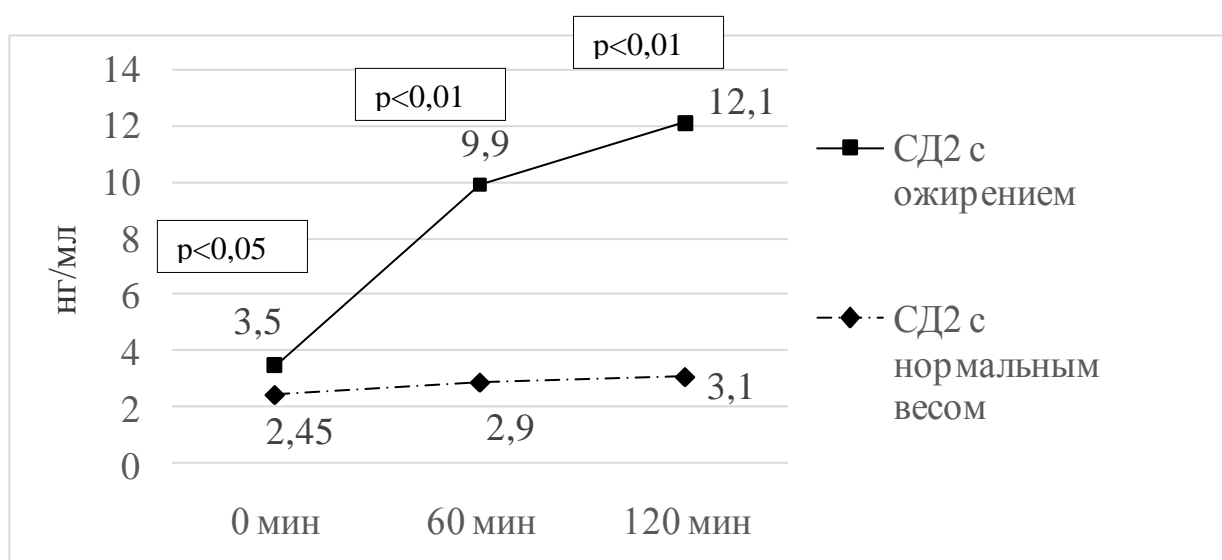
Изучение секреции С-пептида в ходе нагрузки стандартным углеводистым завтраком в двух группах показало, что у детей с СД2 с нормальным весом уровень секреции достоверно ниже, чем у детей с СД2 с избыточным весом/ожирением, как в дебюте заболевания, так и на протяжении 3 лет наблюдения (таблица 3.2.11.), рисунок 3.2.9, 3.2.10, 3.2.11.

**Таблица 3.2.11** - Секретция С-пептида в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком на протяжении заболевания у пациентов с СД2 в зависимости от наличия или отсутствия избыточного веса и ожирения

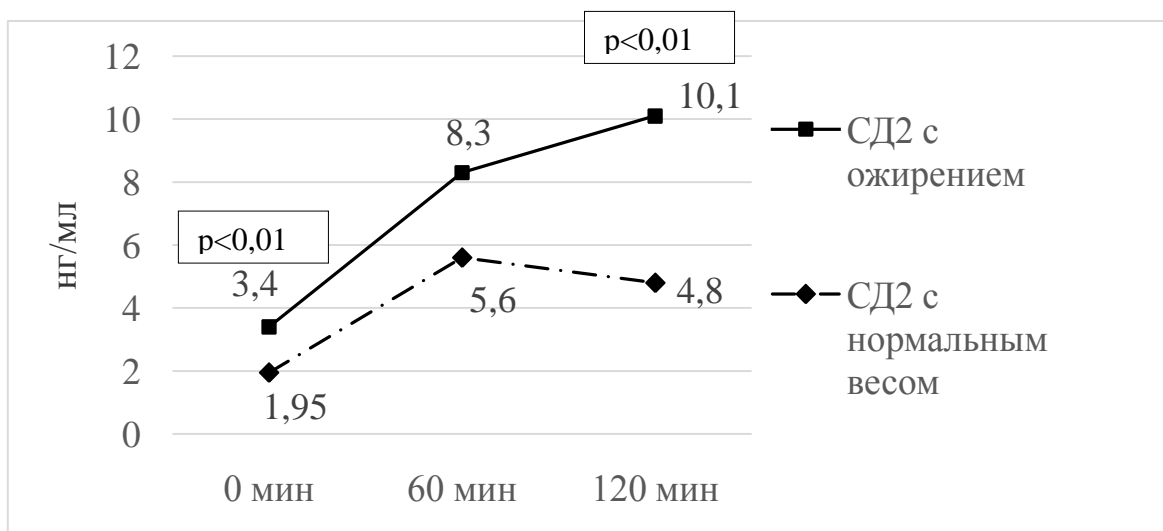
В нг/мл

	1. СД2 с ожирением (SDS ИМТ >1,5)	n	2. СД2 с норм. весом (SDS ИМТ <1,5)	n	p
Дебют		52		21	
0 мин	3,5 (1,75; 4,5)		2,45 (1,9; 3,2)		<0,05
60 мин	9,9 (8,8; 11,7)		2,9 (2,8; 5,1)		<0,01
120 мин	12,1 (5,9; 17,2)		3,1(3; 6)		<0,01
1 год		33		14	
0 мин	3,4 (2,6;4,2)		1,95 (1,4; 2,4)		<0,01
60 мин	8,3 (5,4; 10,7)		5,6 (4,2; 8,9)		>0,05
120 мин	10,1 (7,1; 13,1)		4,8 (4,4; 7,5)		<0,01
3 года		22		13	
0 мин	3,1 (2,2;4,6)		1,9 (1,4; 2,6)		<0,01
60 мин	7,9 (6,4; 10,7)		5,1 (4,5; 6,6)		<0,01
120 мин	8,8 (7,2; 11,1)		5,6 (5,2; 6,9)		<0,05

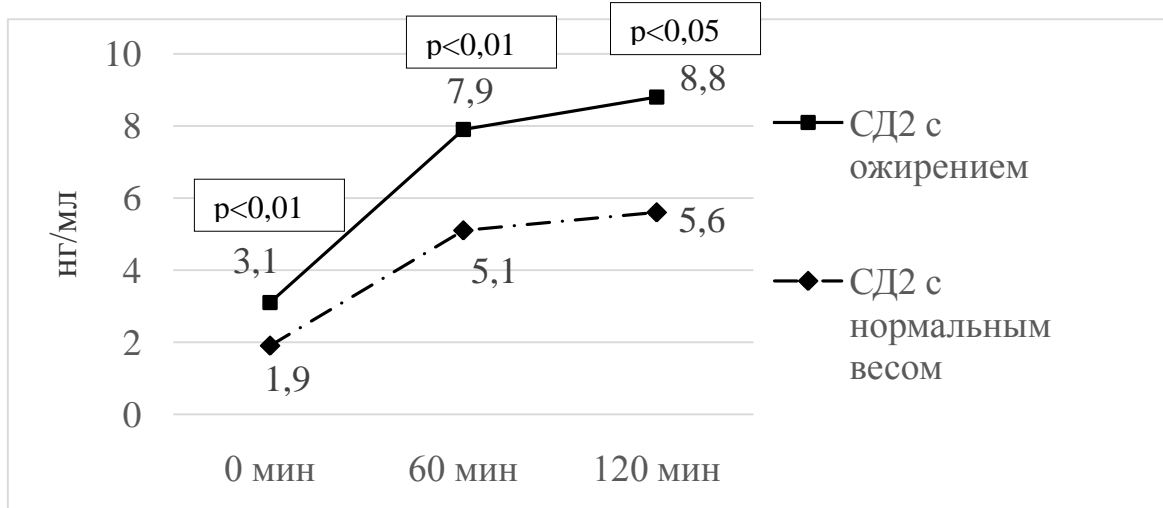
Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.



**Рисунок 3.2.9** - Секретция С-пептида у пациентов с СД2 в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком в дебюте заболевания в зависимости от наличия или отсутствия избыточного веса и ожирения



**Рисунок 3.2.10** - Секреция С-пептида у пациентов с СД2 в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком через 1 год от диагностики в зависимости от наличия или отсутствия избыточного веса и ожирения



**Рисунок 3.2.11** - Секреция С-пептида у пациентов с СД2 в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком через 3 года от диагностики в зависимости от наличия или отсутствия избыточного веса и ожирения

Несмотря на значимо более низкую секрецию С-пептида у детей с СД2 с нормальным весом, базальный уровень С-пептида в этой группе на протяжении всего периода наблюдения превышал нижнюю границу референсных значений (1,1-4,4 нг/мл). Кроме того, не отмечено значимого снижения секреции С-пептида на протяжении заболевания в обеих группах пациентов, что не характерно для СД1 [126].

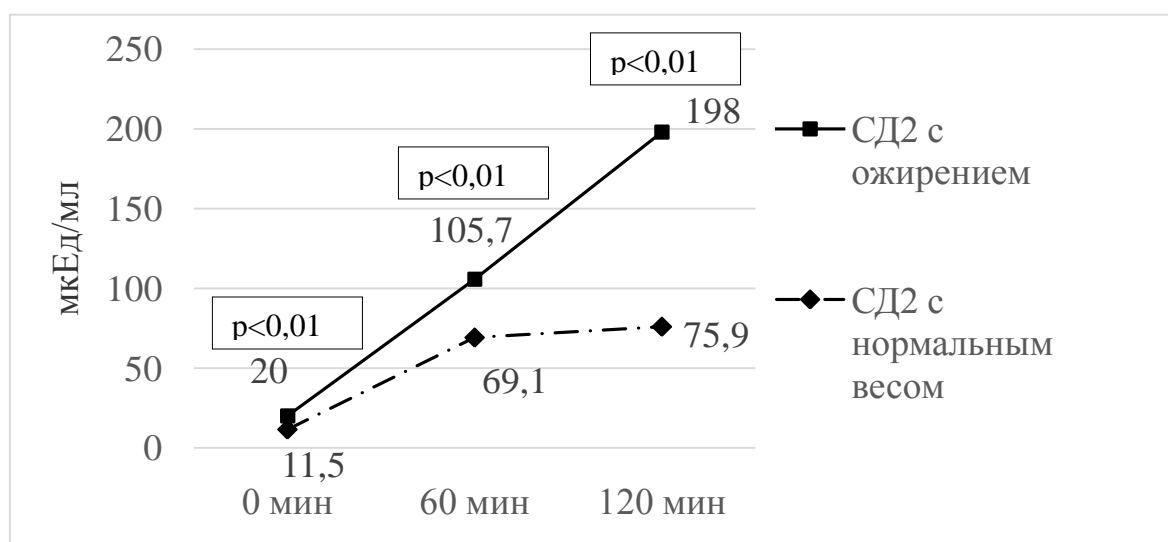
Секреция инулина в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком в дебюте заболевания (таблица 3.2.12., рисунок 3.2.12.) также была достоверно ниже в группе детей с СД2 с нормальной массой тела по сравнению с секрецией в группе с избыточным весом и ожирением, однако имела достаточно высокий уровень. ИР в этой группе была выявлена в

половине случаев (52,9%). У детей с СД2 с избыточным весом и ожирением ИР определялась значительно чаще, в 88,6%.

**Таблица 3.2.12** - Секреция инсулина в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком в дебюте заболевания у пациентов с СД2 в зависимости от наличия или отсутствия избыточного веса и ожирения

	1. СД2 с ожирением (SDS ИМТ >1,5)	n	2. СД2 с нормальным весом (SDS ИМТ <1,5)	n	p
0 мин	20 (14,8; 34,4)	31	11,5 (6,2; 16,3)	17	<0,01
60 мин	105,7 (99,5; 198,7)		69,1 (62,9; 85,7)		<0,01
120 мин	198 (79,1; 294,7)		75,9 (67,1; 83)		<0,01
ИР, %	88,6		52,9		<0,01

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.



**Рисунок 3.2.12** - Секреция инсулина у пациентов с СД2 в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком в дебюте заболевания в зависимости от наличия или отсутствия избыточного веса и ожирения

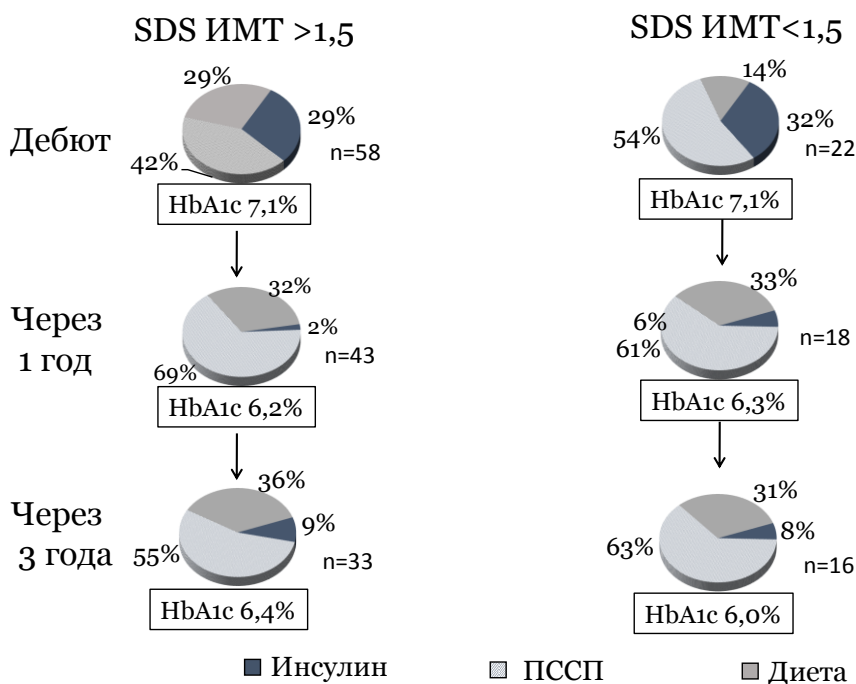
Терапевтическая тактика не отличалась в двух группах пациентов. Как в дебюте заболевания, так и на протяжении трех лет наблюдения процент пациентов, получающих ИТ, терапию ПССП и диетотерапию был сопоставим в обеих группах (рисунок 3.2.13). ИТ в дебюте заболевания получали 17 пациентов из 58 с СД2 с избыточным весом или ожирением (29%) и 7 пациентов из 22 с СД2 с нормальным весом (32%). Медиана длительности ИТ у пациентов с избыточным весом и ожирением составила 3 мес (1,0; 6), суточная доза инсулина - 22 Ед (10; 24). У 7 пациентов с СД2 с нормальной массой тела, получавших инсулин в дебюте заболевания в суточной дозе 9 Ед (2; 40) медиана длительности ИТ составила 4 мес (3; 5,5), кроме одной



пациентки, ошибочно в течение 5 лет получавшей инсулинотерапию, т.к. наблюдалась с диагнозом СД1.

При динамическом наблюдении уровни гликированного гемоглобина были сопоставимы у пациентов двух групп ( $p>0,05$ ) (рис.3.2.13). Так, через год после диагностики, HbA1c в группе с избыточным весом и ожирением составил 6,2% (5,6; 6,9), в группе без избыточного веса – 6,3% (5,9; 6,6); через 3 года – 6,4% (5,8; 7,2) и 6,0% (5,5; 6,3), соответственно; через 6 лет – 8,0% (6,8; 8,5) и 6,8% (6,5; 7,1), соответственно.

При динамическом наблюдении все пациенты с СД2 с нормальным весом оставались на терапии пероральными сахароснижающими препаратами или диете (кроме пациентки, ошибочно в течение 5 лет получавшей инсулинотерапию), ни один не переведен на ИТ, медиана длительности наблюдения за пациентами этой группы составила 2,3 г (1; 5,75), от 0,5 до 13,5 лет.



**Рисунок 3.2.13** - Терапевтическая тактика на протяжении заболевания у детей и подростков с СД2 в зависимости от наличия или отсутствия избыточного веса и ожирения

Сопоставление двух групп пациентов не выявило различий по таким признакам как возраст диагностики заболевания, уровень HbA1c, частота кетонурии в дебюте СД, показатели жирового обмена, частота ИТ в дебюте заболевания. Группы не различались по частотеотягощенной наследственности по СД2. Всем пациентам с нормальным весом, родители которых страдали СД, было проведено молекулярно-генетическое исследование генов HNF1a и GSK, по результатам которого СД MODY 2 и 3 были исключены. У остальных пациентов с нормальным весом СД MODY маловероятен, в связи с отсутствием СД у родителей, однако с

уверенностью об этом можно говорить только после проведения генетического исследования. Наличие других типов СД MODY также является маловероятным, т.к. это крайне редкие заболевания, обычно имеющие более тяжелое течение.

Пациенты двух групп были сопоставимы по частоте выявления специфических Ат и HLA-гаплотипов и генотипов высокого риска развития СД1. Процент выявления Ат в группе с нормальным весом был невысок (15,7%), что наряду с отсутствием дефицита инсулина как в дебюте заболевания, так и при динамическом наблюдении в течение 3 лет, а также отсутствию возникновения инсулинопотребности у большинства пациентов при длительности заболевания 3 года, позволяет исключить у этих пациентов СД1.

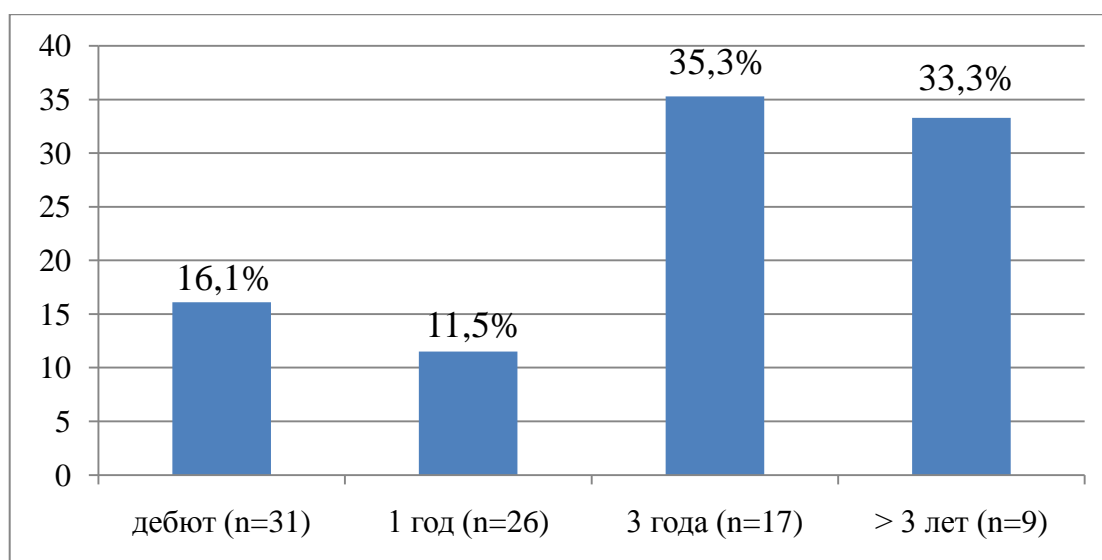
Достоверные различия между пациентами двух групп получены только для уровня секреции инсулина и С-пептида. Дети с СД2 с нормальным весом имели более низкую секрецию как в дебюте заболевания, так и при динамическом наблюдении. При этом уровень ее был сохранным. Несмотря на отсутствие ожирения и более низкую секрецию инсулина, у половины детей была выявлена ИР. Эти данные согласуются с результатами японского исследования [240], в котором получено, что секреция инсулина у детей с СД2 с нормальным весом достоверно ниже, чем у детей с СД2 с ожирением, но достоверно выше, чем у детей с нормальным весом без нарушений углеводного обмена. У детей с СД2 с нормальным весом в этом исследовании на протяжении 4-5 лет наблюдения отмечалась достаточно сохранный секреция инсулина.

Полученные данные свидетельствуют о большом сходстве клинического течения у детей СД2 с нормальной массой тела и СД2 с ожирением. Однако в патогенезе заболевания у детей с СД2 с нормальным весом преобладает более низкая секреция инсулина, а у детей с СД2 с ожирением – инсулинорезистентность.

### **3.3. Осложнения заболевания у детей и подростков с СД2**

#### **3.3.1. Специфические диабетические осложнения**

При диагностике СД2 диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии (МА) была выявлена в 16,1% (у 5 пациентов из 31), отмечается отрицательная корреляция между наличием МА и уровнем ЛПВП ( $R=-0,54$ ,  $p=0,005$ ), между уровнем МА и повышением АЛТ ( $R=0,4$ ,  $p=0,03$ ). При динамическом наблюдении частота МА увеличивалась при длительности СД2 3 года и более: через год от диагностики распространенность МА составила 11,5% (у 3 пациентов из 26), а через 3 года – 35,3% (у 6 пациентов из 17), рисунок 3.3.1.



**Рисунок 3.3.1** - Частота диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у детей и подростков с СД2 при разной длительности заболевания

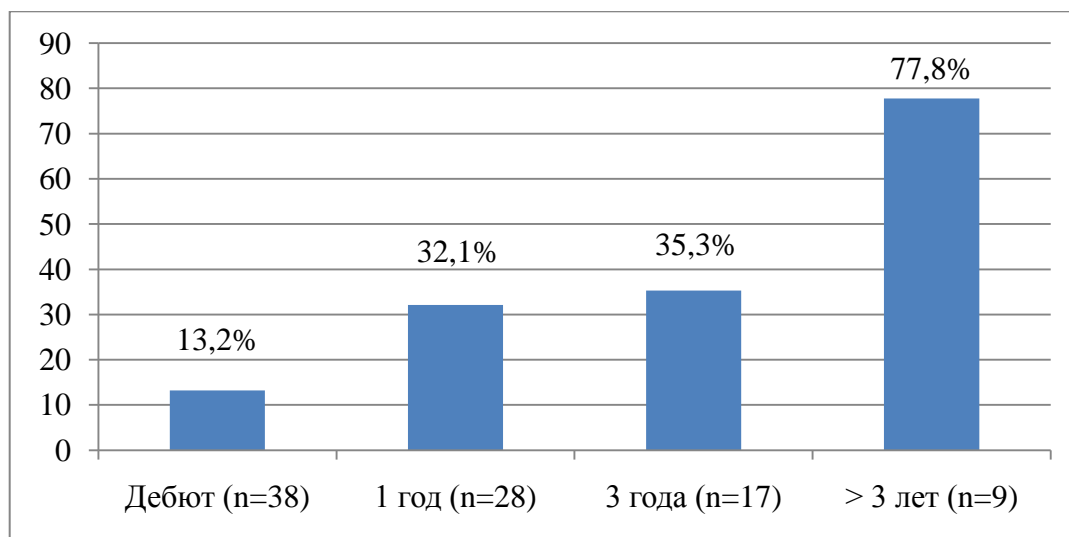
Полученные данные о высокой частоте МА у детей и подростков с СД2 и выявлении МА уже при диагностике СД согласуются с данными литературы [96, 104, 166, 186]. Известно, что высокий уровень HbA1c является фактором риска развития МА у подростков с СД1 [177, 211] и молодежи с СД1 и СД2 [223]. Однако нами не выявлено взаимосвязи МА с уровнем HbA1c, что, возможно, связано с участием дополнительных факторов риска, включая нарушение жирового обмена и жировой гепатоз.

Нами выявлена значимая корреляция между наличием МА и сниженным уровнем ЛПВП, а также уровнем МА и повышением АЛТ. Известно, что МА чаще выявляется у тучных детей с признаками метаболического синдрома (такими как АГ и ДЛ) [81] и ассоциирована с ИР у взрослых пациентов без СД [136]. Кроме того, признаки ИР являются факторами риска появления МА у молодежи и взрослых с СД [211].

Дистальная диабетическая полинейропатия (ДДП) в дебюте заболевания отмечалась у 13,2 % детей с СД2 (у 5 пациентов из 38), при проведении корреляционного анализа не выявлено значимых корреляций с возрастом диагностики СД2, степенью ожирения, уровнем HbA1c, наличием ИР, положительного титра Ат и КУ, а также с другими осложнениями СД. При динамическом наблюдении выявлено еще более быстрое нарастание распространенности ДПП по сравнению с МА: через 1 год после диагностики частота ДПП увеличилась вдвое, составив 32,1% (у 9 пациентов из 28), через 3 года ДПП определялась у 35,5% детей с СД2 (у 6 пациентов из 17), при длительности заболевания более 3 лет - у 77,8% (у 7 пациентов из 9), рисунок 3.3.2.

Исследования, посвященные изучению ДДП у детей, подростков и молодых людей с СД2, единичны. Как и в нашей работе, в других исследованиях показано раннее возникновение

этого осложнения у детей с СД2. Так, в исследовании Karabouta Z. распространенность ДПП у подростков с СД2 составила 57,1% при длительности заболевания 1,8 лет (0,8-3,0). В нашем исследовании распространенность ДПП у детей с СД2 с длительностью заболевания до 3 лет несколько ниже, однако отмечается быстрое нарастание частоты этого осложнения с увеличением длительности СД.



**Рисунок 3.3.2** - Частота дистальной диабетической полинейропатии у детей и подростков с СД2 при разной длительности заболевания

Диабетическая препролиферативная ретинопатия (ДР) была выявлена только у одной пациентки при длительности СД2 8 лет, уровень HbA1c составлял 13,8% на фоне терапии метформином и манинилом. В связи с декомпенсацией заболевания пациентке была назначена инсулинотерапия. Было рекомендовано проведение лазерной коагуляции сетчатки, от которой она отказалась. Кроме ДР у пациентки отмечалась ДДП, АГ, ДЛ, жировой гепатоз. Через 1 год уровень HbA1c снизился до 9,2%, при офтальмологическом обследовании выявлена диабетическая катаракта. При длительности СД2 12 лет и уровне HbA1c 8,2% у пациентки диагностирована пролиферативная ДР.

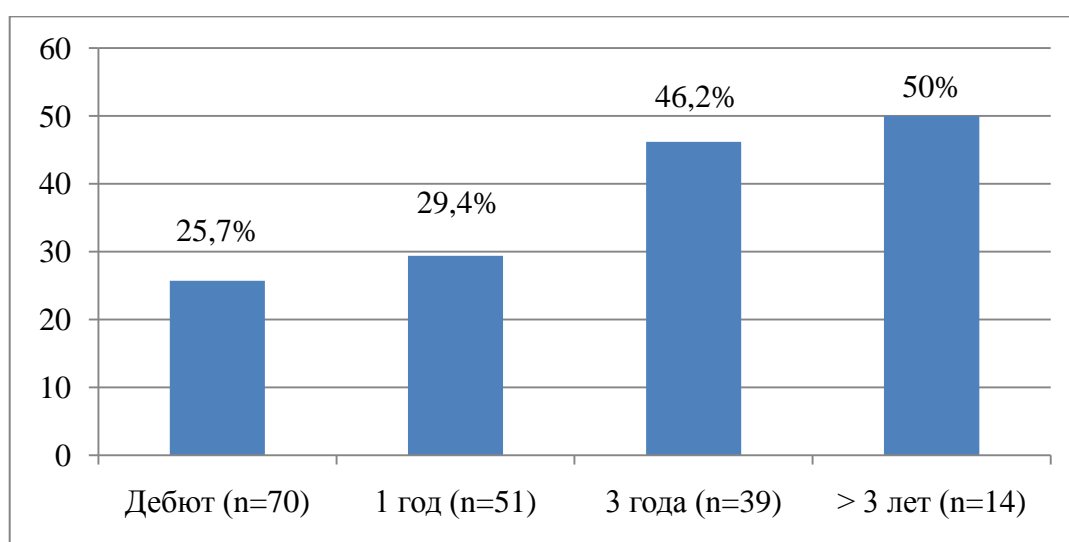
Как и в нашей работе, в исследованиях Erpens MC (2006 г), Farah SE. J (2006) и Krakoff J (2003) случаи выявления ДР у пациентов с СД2 моложе 20 лет единичны [96, 106, 131, 146]. Однако существуют работы, в которых показано выявление ДР у молодых людей с СД2 уже при диагностике заболевания [35, 176, 262], в связи с этим офтальмологическое обследование для скрининга на ДР необходимо проводить всем детям с СД2 в дебюте заболевания и затем ежегодно.

Группу контроля при изучении частоты микрососудистых осложнений у детей и подростков с СД2 составили подростки с КЭО (n=21), группы пациентов не отличались по возрасту и степени ожирения. У детей с КЭО случаи ДДП и ДР выявлены не были, МА наблюдалась у 1 пациента, что составило 4,8%.

### 3.3.2. Осложнения, ассоциированные с ожирением.

В дебюте заболевания артериальная гипертензия была выявлена у 25,7% детей и подростков с СД2 (у 18 пациентов из 70). Отмечается значимая прямая корреляция между наличием АГ и SDS ИМТ ( $R=0,57$ ,  $p=0,00002$ ), уровнем общего холестерина ( $R=0,34$ ,  $p=0,01$ ), уровнем ТГ ( $R=0,39$ ,  $p=0,006$ ), уровнем мочевой кислоты ( $R=0,5$ ,  $p=0,03$ ) и повышением печеночных трансаминаз ( $R=0,4$ ,  $p=0,007$ ).

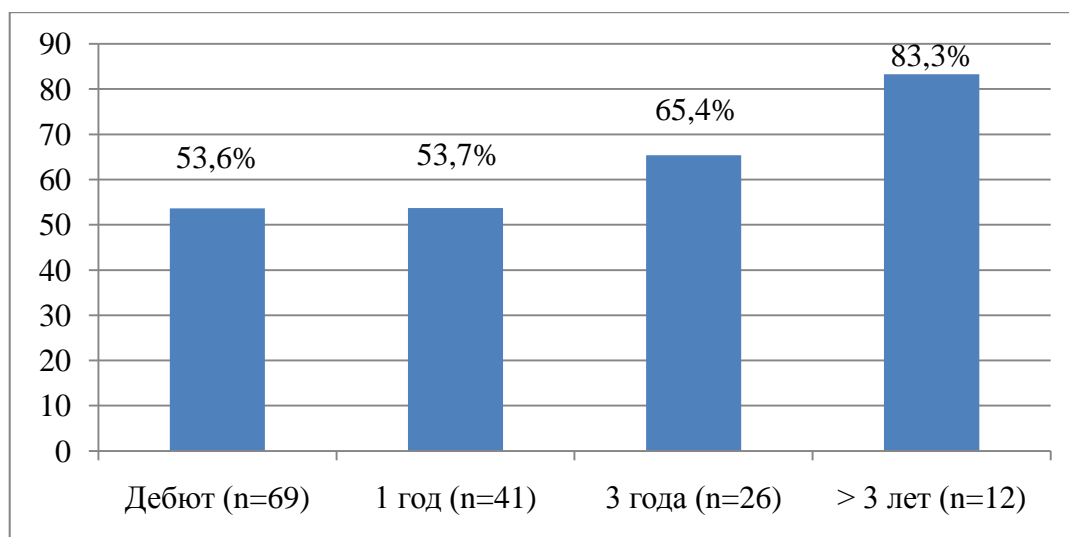
При увеличении длительности СД2 происходит нарастание частоты АГ: через 1 год от диагностики СД распространенность АГ составила 29,4% (у 15 пациентов из 51), через 3 года – 46,2% (у 18 пациентов из 39), при длительности заболевания более 3 лет – 50% (у 7 пациентов из 14), рисунок 3.3.3.



**Рисунок 3.3.3.** Частота артериальной гипертензии у детей и подростков с СД2 при разной длительности заболевания

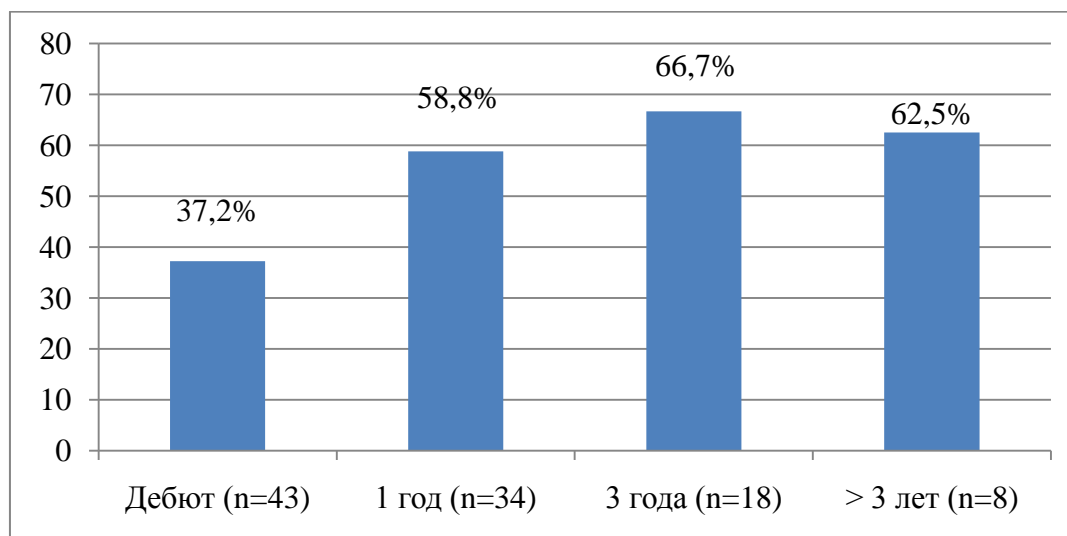
Дислипидемия (ДЛ) при диагностике СД2 наблюдалась у 53,6% пациентов (у 37 из 69): повышение ОХ отмечено у 16,2% пациентов, ЛПНП – у 13,2%, ЛПВП – у 46,3%, ТГ – у 21,5%. Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь между наличием ДЛ и уровнем АСТ ( $R=0,3$ ,  $p=0,01$ ) и АЛТ ( $R=0,4$ ,  $p=0,007$ ). Выявлена положительная корреляция между уровнями ОХ, ТГ, ЛПНП и SDS ИМТ ( $R=0,3$ ,  $p=0,047$ ;  $R=0,4$ ,  $p=0,002$ ;  $R=0,4$ ,  $p=0,01$ , соответственно). Уровень ТГ положительно коррелировался с наличием КУ, АГ, СГ, а также уровнем МА и мочевой кислоты.

При динамическом наблюдении частота ДЛ у детей и подростков с СД2 увеличивалась: через 1 год после диагностики заболевания распространенность ее составила 53,7%, через 3 года – 65,4%, при длительности более 3 лет – 83,3%, рисунок 3.3.4.



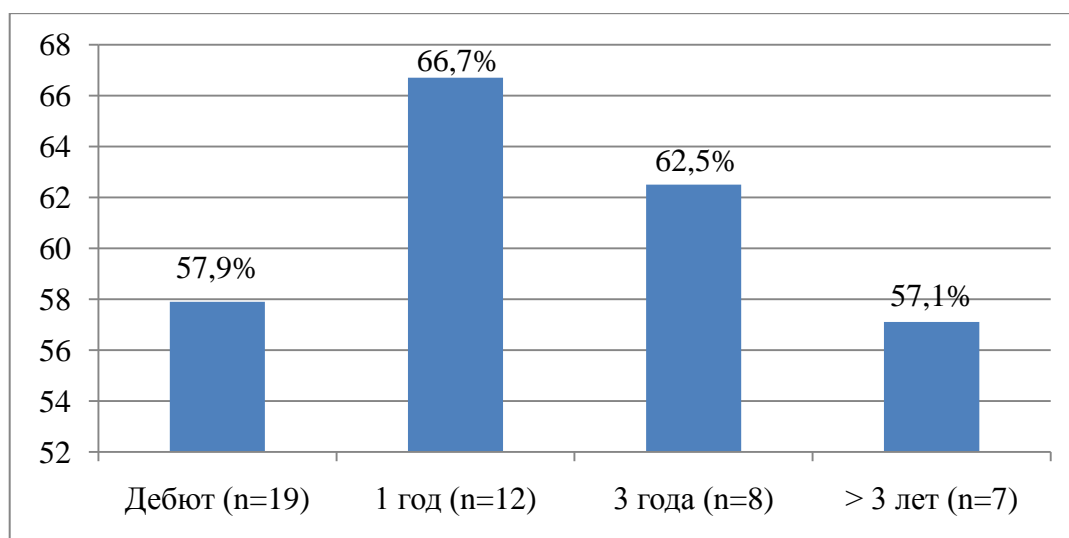
**Рисунок 3.3.4** - Частота дислипидемии у детей и подростков с СД2 при разной длительности заболевания

По данным УЗИ, в дебюте заболевания признаки жирового гепатоза (ЖГ) определялись у 37,2% детей и подростков с СД2 (у 16 из 43), через 1 год - 58,8% (у 20 пациентов из 34), через 3 года – 66,7% (у 12 пациентов из 18), при длительности СД более 3 лет – 62,5% (у 5 пациентов из 8), рисунок 3.3.5. При этом повышение уровня АЛТ и АСТ отмечалось у 26,3% детей в дебюте заболевания (у 15 из 57), в дальнейшем частота повышения печеночных трансаминаз оставалась на том же уровне: через 1 год– 18,2 % (у 6 пациентов из 33), через 3 года - 16,7% (у 3 пациентов из 18), при длительности СД2 более 3 лет – 25% (у 3 пациентов из 12). Выявлена положительная корреляция между уровнем АСТ, АЛТ и SDS ИМТ ( $R=0,4$ ,  $p=0,007$  и  $R=0,47$ ,  $p=0,0006$ , соответственно), и уровнем ЛПНП ( $R=0,42$ ,  $p=0,005$  и  $R=0,42$ ,  $p=0,005$ , соответственно). Отмечена положительная корреляция между уровнем АЛТ и уровнем ТГ ( $R=0,4$ ,  $p=0,002$ ).



**Рисунок 3.3.5** - Частота жирового гепатоза у детей и подростков с СД2 при разной длительности заболевания

Гиперурикемия (ГУ) в дебюте СД2 отмечалась у 57,9% детей и подростков (у 11 пациентов из 19), с увеличением длительности заболевания частота повышения уровня мочевой кислоты не увеличивалась, составив через 1 год – 66,7% (у 8 пациентов из 12), через 3 года – 62,5% (у 5 пациентов из 8), при длительности более 3 лет – 57,1% (у 4 пациентов из 7), рисунок 3.3.6. Повышение уровня мочевой кислоты было взаимосвязано с SDS ИМТ ( $R=0,6$ ,  $p=0,006$ ) и наличием АГ ( $R=0,5$ ,  $p=0,03$ ).



**Рисунок 3.3.6** - Частота гиперурикемии у детей и подростков с СД2 при разной длительности заболевания

Группу контроля при изучении частоты ассоциированных с ожирением осложнений у детей и подростков с СД2 составили подростки с КЭО ( $n=21$ ), группы пациентов не отличались по возрасту и степени ожирения. Сравнительная характеристика распространенности осложнений в 2-х группах пациентов представлена в таблице 3.3.1.

**Таблица 3.3.1** - Распространенность ассоциированных с ожирением осложнений у подростков с СД2 и конституционально-экзогенным ожирением с нормальной толерантностью к глюкозе

	1.СД2	n	2.Ожирение	n	p
Артериальная гипертензия	25,7%	70	23,8%	21	0,9
Дислипидемия	53,6%	69	76,2%	21	0,1
Жировой гепатоз	37,2%	43	42,9%	21	0,5
Стеатогепатит	26,3%	57	19%	21	0,5
Гиперурикемия	57,9%	19	63,2%	19	0,9

n – число обследованных пациентов

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии различий по частоте осложнений ожирения у подростков с СД2 и с ожирением с нормальной толерантностью к глюкозе при одинаковой степени ожирения в двух группах.

Как и в других исследованиях, посвященных изучению распространенности осложнений у детей и подростков с СД2, нами выявлена высокая частота составляющих метаболического синдрома при СД2, возникшем в детском возрасте. Несмотря на то, что в момент диагностики СД2, распространенность ассоциированных с ожирением осложнений у детей с СД2 сопоставима с частотой у детей с такой же степенью ожирения, но без нарушений углеводного обмена, в группе детей с СД2 происходит быстрое нарастание частоты этих осложнений при увеличении длительности заболевания. Зарубежных исследований по изучению распространенности ассоциированных с ожирением осложнений при разной длительности СД2, развившегося в детском возрасте, нами не найдено. Хорошо известно, что наличие АГ и ДЛ значительно повышают риск развития атеросклероза и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [133, 186, 224, 259]. В связи с этим раннее выявление и коррекция этих состояний крайне важна для детей и подростков с СД2.

Высокая частота неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) у подростков с СД2 вызывает крайнюю обеспокоенность, т.к. при прогрессировании может привести к развитию фиброза и цирроза печени. Кроме того, НЖБП является признаком выраженной печеночной ИР, что оказывает неблагоприятное влияние на течение СД2. У взрослых пациентов показано положительное влияние препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, на улучшение функции печени [110]. У детей с СД2 НЖБП является малоизученным заболеванием, необходимы дальнейшие исследования для изучения состояния печени при СД2 у молодежи.

### **3.3.3. Кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии у подростков с СД2**

Изучению КАН у взрослых пациентов с СД2 и СД1, а также у подростков с СД1 посвящено много работ, тогда как исследования у подростков с СД2 единичны. Целью нашего исследования было изучить распространенность КАН и определить факторы, ассоциированные с её наличием, у подростков с СД2 по сравнению с подростками с СД1, группу контроля составили подростки с КЭО.

Результаты кардиоваскулярных тестов в 3 группах пациентов представлены в таблице 3.3.2



**Таблица 3.3.2** - Значения индексов кардиоваскулярных тестов у подростков с СД2, КЭО и СД1

	1.СД 2 n=24	2.Ожирение n=17	3.СД 1 n=30	P <sup>1-2</sup>	P <sup>1-3</sup>
Дыхательная проба	1,5 (1,3; 1,5)	1,46 (1,39; 1,59)	1,45 (1,4; 1,62)	0,51	0,38
Проба Вальсальвы	1,95 (1,5; 2,3)	2,1 (1,6; 2,4)	1,79 (1,38; 2,25)	0,43	0,69
Ортостатическая проба	1,42 (1,2; 1,9)	1,58 (1,31; 1,87)	1,47 (1,31; 1,79)	0,25	0,54

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Достоверных различий значений индексов кардиоваскулярных тестов между тремя группами не выявлено.

КАН (субклиническая форма) диагностировалась при изменении 2 и более показателей из 5: индексы 3 стандартных кардиоваскулярных тестов, показатель СВВР и интервал QTс. КАН достоверно чаще отмечалась у подростков с СД2 (в 29,2%) по сравнению с подростками с СД1 (в 10%),  $p < 0,05$ . В большинстве случаев выявлялось отклонение от нормы 2 показателей из 5: в 25% случаев при СД2 и в 6,7% случаев при СД1. Отклонение от нормы 3 показателей из 5 отмечалось в единичных случаях: в 4,2% (у 1 подростка) у детей с СД2 и в 3,3% (у 1 подростка) при СД1. В группе контроля (подростки с КЭО) случаев КАН не выявлено.

При проведении **корреляционного анализа** у пациентов с СД2 выявлены значимые положительные корреляции между наличием кардиоваскулярной формы автономной нейропатии и:

- длительностью СД ( $r=0,68$   $p=0,002$ )
- возрастом ( $r=0,61$   $p=0,002$ )
- HbA1c ( $r=0,43$   $p=0,035$ )
- дистальной диабетической сенсорной полинейропатией ( $R=0,4$   $p=0,04$ ).

Медиана уровня HbA1c у подростков с СД2 с КАН составила 8,15% (7; 8,9), а при отсутствии КАН – 6,5% (5,8; 7,9). Уровень ИР, рассчитанный по индексу НОМА-IR, достоверно не отличался у пациентов с СД2 и КЭО, не выявлено корреляций между КАН и инсулинорезистентностью у детей с СД2.

Учитывая высокую частоту КАН у подростков с СД2, а также то, что снижение ВРС и удлинение интервала QT являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых событий, нами были более детально проанализированы показатели суточной ВРС и длительность интервала QTс. Кроме представленных ранее 2 групп контроля, суточная ВРС была исследована также в группе здоровых подростков ( $n=22$ ). Показатели ВРС и длительность интервала QTс в 4 группах детей представлены в таблице 3.3.3.

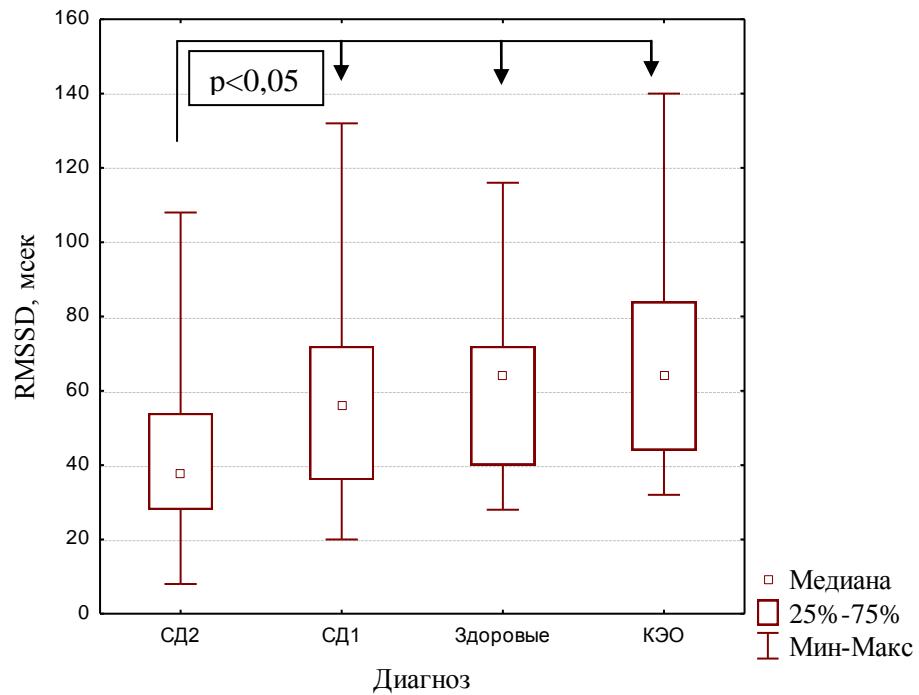
**Таблица 3.3.3** - Показатели вариабельности ритма сердца и длительности интервала QTc у подростков с СД2, КЭО, СД1 и у здоровых подростков

	1. СД2	2. КЭО	3. СД1	4.Здоровые	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>	p <sup>1-4</sup>
SDNN24*, мсек	146 (112;166)	164 (136;176)	164 (140;192)	152 (140;192)	0,13	0,12	0,3
SDANN24*, мсек	132 (104;156)	136 (112;152)	142 (124;176)	132 (108;164)	0,72	0,13	0,7
RMSSD*, мсек	38 (28;54)	64 (44;84)	56 (36;80)	64 (40;72)	0,004	0,03	0,03
CVBP, мсек	1468 (1270;1682)	1888 (1540;2696)	1818 (1404;2392)	2004 (1568;2520)	0,004	0,02	0,004
QTc24, мсек	433 (412,5;449)	410 (402;434)	427,5 (415;440)	432 (414;440)	0,02	0,3	0,6

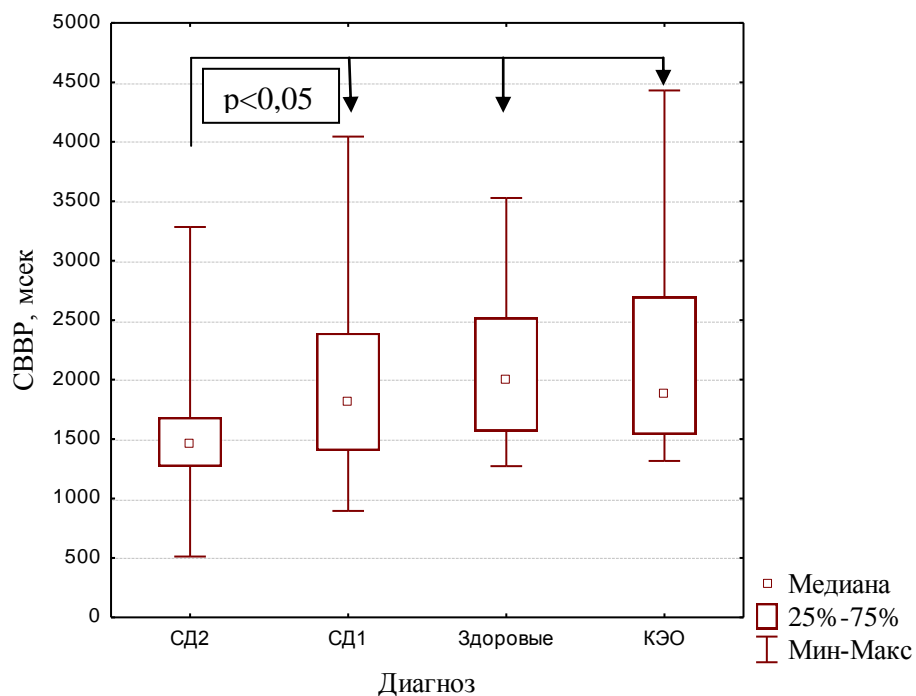
Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

\* SDNN24 – стандартное отклонение величин всех анализируемых интервалов NN (RR) за сутки; SDANN24 - стандартное отклонение величин усредненных интервалов NN (RR), полученных за 5-минутные участки, на которые поделен период наблюдения; RMSSD – квадратный корень из среднего значения квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN (RR).

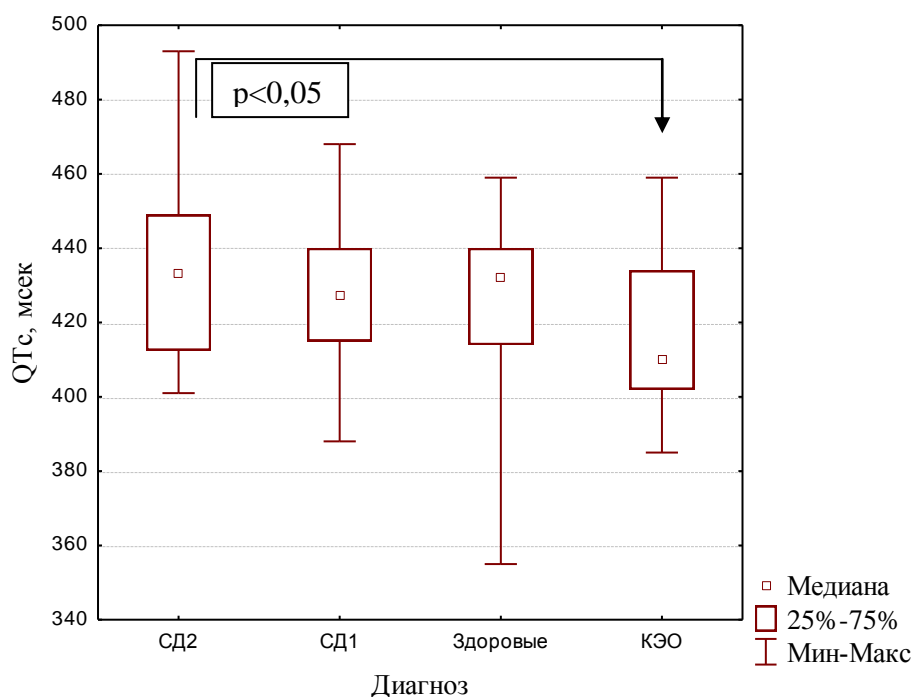
При исследовании ВРС в 4-х группах получено ее значимое снижение в группе подростков с СД2 по сравнению с результатами в 3 других группах по таким показателям, как RMSSD и CVBP. Медиана RMSSD в группе подростков с СД2 составила 38 мсек (28; 54) против 64 мсек (44;84) в группе с КЭО (p=0,04), 56 мсек (36; 80) в группе с СД1 (p=0,03) и 64 мсек (40; 72) у практически здоровых подростков (p=0,03) (рисунок 3.3.6). Медиана CVBP у подростков с СД2 составила 1468 мсек (127; 1682) против 1888 мсек (1540; 2696) у подростков с КЭО (p=0,004), 1818 мсек (1404; 2392) у подростков с СД1 (p=0,02) и 2004 мсек (1568; 2520) у здоровых подростков (p=0,004) (рисунок 3.3.7). Длительность QTc у подростков с СД2 была достоверно больше, чем у подростков с КЭО (433 мсек (412,5; 449) и 410 мсек (401; 434), соответственно, p=0,02, и сопоставима с длительностью в группе с СД1 (427 мсек (415; 440), p=0,3) и у здоровых подростков (432 мсек (414; 440), p=0,6) (рисунок 3.3.8).



**Рисунок 3.3.6** - Показатель вариабельности сердечного ритма RMSSD у подростков с сахарным диабетом 2 типа (CD2), конституционально-экзогенном ожирением (КЭО), сахарным диабетом 1 типа (CD1) и у здоровых подростков



**Рисунок 3.3.7** - Показатель средневзвешенной вариации ритмограммы (CVBP) у подростков с сахарным диабетом 2 типа (CD2), конституционально-экзогенном ожирении (КЭО), сахарным диабетом 1 типа (CD1) и у здоровых подростков



**Рисунок 3.3.8** - Длительность QTc у подростков с сахарным диабетом 2 типа (CD2), конституционально-экзогенном ожирении (КЭО), сахарным диабетом 1 типа (CD1) и у здоровых подростков

При проведении **корреляционного анализа** у пациентов с CD2 выявлены значимые отрицательные корреляции между суточной вариабельностью ритма сердца (по показателю СВВР) и длительностью СД ( $r=-0,51$   $p=0,01$ ), возрастом ( $r=-0,53$   $p=0,008$ ) и HbA1c ( $r=-0,62$   $p=0,0083$ ). Не выявлено корреляции с уровнем инсулинорезистентности.

Таким образом, распространенность субклинической формы КАН у подростков с CD2 в нашем исследовании составила 29,2%. Частота КАН у подростков с CD2 в литературе не описана. По нашим данным распространенность КАН у подростков с CD2 достоверно выше, чем у подростков с CD1 (10%) при статистически сопоставимой длительности и компенсации СД. В работах, посвященных изучению КАН у детей и подростков с CD1, встречаемость КАН широко варьирует от 1 до 75% [244]. Такой разброс данных обусловлен, во-первых, различиями обследованных популяций, особенно в отношении факторов, ассоциированных с развитием КАН. В наше исследование были включены подростки с CD1 с небольшой длительностью СД (3,75 лет (1,6; 6,6)) и с удовлетворительным уровнем компенсации заболевания (HbA1c 7,3% (6,9;7,6)), соответствуя данным показателям в группе с CD2. Во-вторых, различие данных литературы о частоте КАН объясняется отсутствием общепринятых диагностических критериев. В большинстве работ для диагностики КАН используются результаты кардиоваскулярных тестов (от 3 до 7) и/или различные показатели суточной вариабельности сердечного ритма, а также длительность интервала QT. В одних исследованиях, субклиническая форма КАН диагностируется при отклонении от нормы хотя бы одного показателя [12, 87, 134],

в других – 2 и более [174, 266]. Ассоциация с повышенным риском смертности получена и при диагностике КАН при отклонении от нормы одного теста, однако эта зависимость была выше при использовании 2 и более нарушенных тестов для диагностики КАН [160].

В нашей работе для выявления КАН мы использовали сочетание результатов 3 кардиоваскулярных тестов, показателя суточной вариабельности ритма (СВВР) и длительность интервала QT. Из существующих кардиоваскулярных тестов, использованные нами проба с глубоким дыханием, проба Вальсальвы, проба 30:15 в сочетании с ортостатической пробой и пробой с изометрической нагрузкой являются золотым стандартом для выявления КАН [267].

Более высокая распространенность КАН у подростков с СД2 по сравнению со сверстниками с СД1 может быть объяснена тем, что невозможно точно установить длительность СД2 и предшествующей ему гипергликемии, т.к. возможен длительный скрытый период течения заболевания, в отличие от СД1, при котором манифестация заболевания в подавляющем большинстве случаев возникает остро. Кроме того, СД2 ассоциирован с другими составляющими метаболического синдрома, такими как артериальная гипертензия и дислипидемия. По данным ряда авторов показано негативное влияние артериальной гипертензии и дислипидемии на развитие диабетической нейропатии и, в частности, КАН [134].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что КАН и снижение ВРС у подростков с СД2 положительно коррелируются с длительностью СД, возрастом и уровнем метаболического контроля. Нами не выявлено ассоциации КАН, СВВР, длительности интервала QTc с выраженностью ожирения и инсулинорезистентности в группе с СД2. У подростков с КЭО КАН не определялась, а показатели ВРС были достоверно выше при меньшей длительности QTc, чем у их сверстников с СД2.

Медиана уровня HbA1c у подростков с СД2 и КАН составила 8,15%, тогда как у пациентов без КАН – 6,5%. Таким образом, рекомендации Европейского общества по изучению СД у детей и подростков [202] по использованию уровня HbA1c ниже 7%, как целевого для детей и подростков с СД2, является оправданным в отношении снижения риска развития КАН у этих пациентов.

При изучении ассоциации КАН у подростков с СД2 с другими специфическими диабетическими осложнениями выявлена достоверная положительная корреляция с дистальной сенсорной нейропатией. Это подтверждается данными литературы о взаимосвязи КАН с диабетической нейропатией у пациентов как с СД1, так и с СД2 [134].

Таким образом, результаты работы свидетельствуют о высокой частоте субклинической стадии КАН, снижении суточной ВРС и большей длительности интервала QT у подростков с СД2 по сравнению со сверстниками с СД1 и КЭО. Важное значение этому обстоятельству придает тот факт, что основной причиной смерти пациентов с СД2 являются заболевания

сердечно-сосудистой системы [166]. Кроме того, показано, что у взрослых пациентов с СД2 и КАН повышен риск смерти по сравнению с пациентами без КАН [96, 260].

Возможно, раннее выявление КАН, в субклинической стадии, у подростков с СД2 поможет контролировать ее прогрессирование. Учитывая связь КАН с уровнем гликемического контроля, стабилизация и улучшение показателей глюкозы крови является обязательной терапевтической тактикой при выявлении КАН. Кроме того, при наличии у пациента КАН необходимо обследование для выявления и лечения других сопутствующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (таких как артериальная гипертензия, дислипидемия и ожирение) [214, 264].

### 3.4. Секреция ГПП-1 у детей с СД2 и у детей с конституционно-экзогенным ожирением (КЭО)

Секреция ГПП-1 у детей с СД2 (n=13) и у детей с КЭО (n=13) исследовалась на фоне пробы со стандартным смешанным завтраком, результаты представлены в таблице 3.4.1.

**Таблица 3.4.1** - Показатели уровня ГПП-1 у детей с СД2 и у детей с КЭО на фоне пробы со стандартным смешанным завтраком

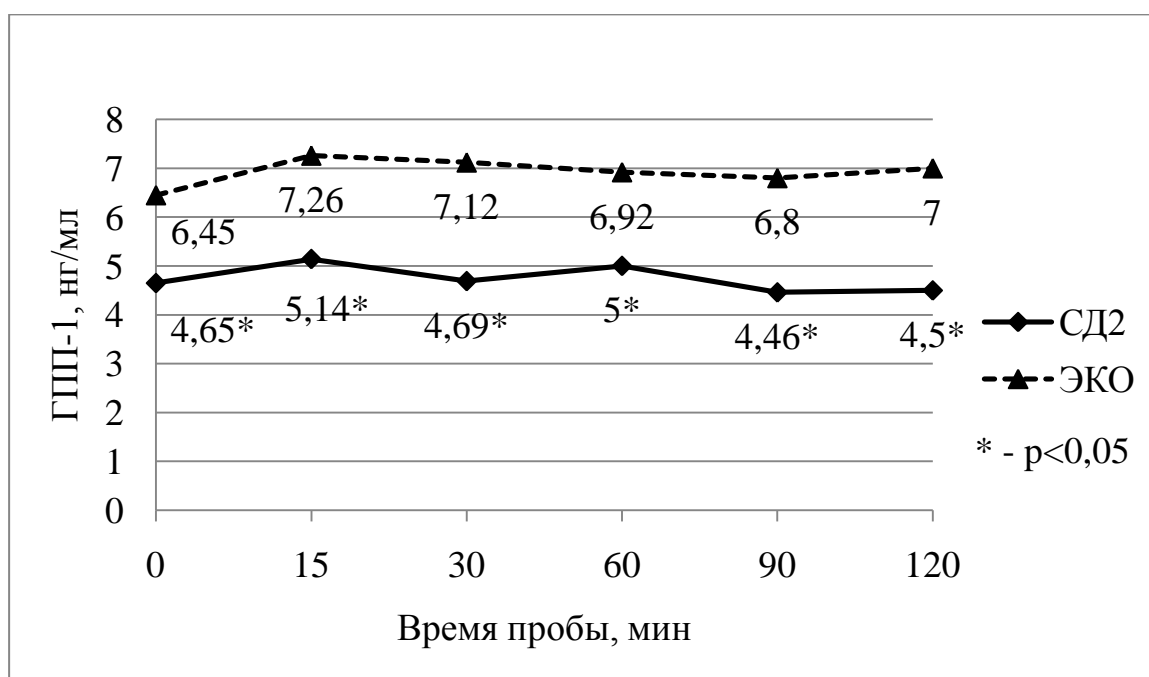
	СД2	КЭО	р
ГПП-1 на 0 мин	4,65 (3,92;5,51)	6,45 (6,01;7,22)	0,003
ГПП-1 на 15 мин	5,14 (4,68;5,38)	7,26 (5,78;7,66)	0,006
ГПП-1 на 30 мин	4,69 (4,44;5,07)	7,12 (5,67;7,17)	0,002
ГПП-1 на 60 мин	5,0 (4,43;5,2)	6,92 (5,29;8,0)	0,008
ГПП-1 на 90 мин	4,46 (4,28;5,11)	6,8 (5,33;7,53)	0,017
ГПП-1 на 120 мин	4,5 (4,28;5,34)	7,0 (5,41;7,98)	0,007
AUC ГПП-1 x 120 мин	368,3 (327,1;412)	566,1 (450,6;584,8)	0,002

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

У детей с СД2 отмечается снижение уровня ГПП-1 по сравнению с детьми с КЭО, как базального (4,65 нг/мл против 6,45 нг/мл,  $p=0,003$ ), так и стимулированного (15 мин: 5,14 нг/мл против 7,26 нг/мл; 30 мин: 4,69 нг/мл против 7,12 нг/мл; 60 мин: 5,0 нг/мл против 6,92 нг/мл; 90 мин: 4,46 нг/мл против 6,8 нг/мл; 120 мин: 4,5 нг/мл против 7,0 нг/мл,  $p<0,05$ ). Также достоверные отличия между группами получены при оценке площади под кривой (AUC) ГПП-1 в ходе пробы с завтраком (368,3 нг/мл против 566,1 нг/мл x 120 мин, у детей с СД2 и КЭО, соответственно).

Следует отметить, что нами не выявлено значимого повышения ГПП-1 при стимуляции едой в обеих группах пациентов. В ходе пробы кривые секреции ГПП-1 оставались плоскими в

обеих группах (рисунок 3.4.1.). Отсутствие пиковой секреции ГПП-1 как основного фактора развития СД2, а также морбидного ожирения, показано во многих работах зарубежных авторов, посвященных исследованию динамики ГПП-1 у взрослых пациентов с СД2 и морбидным ожирением при проведении бариатрических операций [148, 149, 155, 170, 208, 242]. До операции у пациентов отсутствовал пик секреции ГПП-1. После бариатрической хирургии у большинства пациентов с СД2 в течение 2-3 недель после операции отмечалось улучшение показателей гликемии вплоть до достижения нормогликемии без применения сахароснижающей терапии. Улучшение метаболического контроля не может быть объяснено снижением веса, которое происходит в более поздние строки. При этом исследование секреции ГПП-1 после проведенной операции показало появление пика секреции ГПП-1.



**Рисунок 3.4.1** - Секреция ГПП-1 у детей с СД2 и у детей с КЭО на фоне пробы со стандартным смешанным завтраком

**При оценке уровня гликемии** в двух группах в ходе пробы со стандартным смешанным завтраком также получены достоверные различия (таблица 3.4.2.).

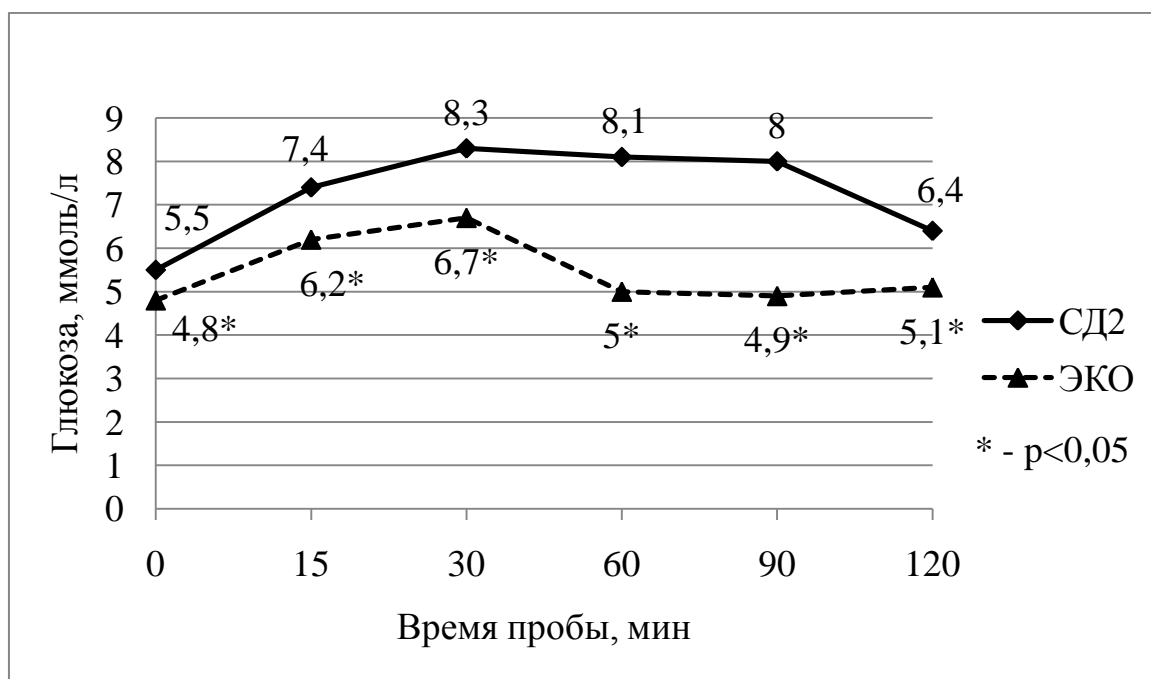
Несмотря на то, что в исследование были включены дети с хорошей компенсацией сахарного диабета (медиана гликированного гемоглобина составила 5,8% (5,4; 6,2)) и показатели гликемии у них в ходе пробы с завтраком не превышали нормативных значений по критериям ВОЗ, гликемия у детей с СД2 была все же значительно выше, чем у детей с КЭО, при достоверно более низком уровне ГПП-1. Достоверные различия отмечались как в показателях глюкозы натощак (5,5 ммоль/л у детей с СД2 против 4,8 ммоль/л у детей с КЭО,  $p < 0,05$ ), так и на фоне стимуляции (15 мин: 7,4 ммоль/л против 6,2 ммоль/л; 30 мин: 8,3 ммоль/л против 6,7

ммоль/л; 60 мин: 8,1 ммоль/л против 5,0 ммоль/л, 90 мин: 8,0 ммоль/л против 4,9 ммоль/л; 120 мин: 6,4 ммоль/л против 5,1 ммоль/л). Динамика гликемии в ходе пробы со стандартным смешанным завтраком представлена на рисунке 3.4.2.

**Таблица 3.4.2** - Показатели уровня гликемии у детей с СД2 и у детей с КЭО на фоне пробы со стандартным смешанным завтраком

	СД2	КЭО	Р
Глюкоза на 0 мин	5,5 (5,1;6,2)	4,8 (4,4;5,2)	0,017
Глюкоза на 15 мин	7,4 (6,9;8,4)	6,2 (6,0;6,8)	0,006
Глюкоза на 30 мин	8,3 (7,8;9,5)	6,7 (6,1;7,2)	0,00006
Глюкоза на 60 мин	8,1 (6,8;9,5)	5,0 (4,8;5,3)	0,0004
Глюкоза на 90 мин	8,0 (6,4;9,3)	4,9 (4,7;5,2)	0,0003
Глюкоза на 120 мин	6,4 (5,1;9,1)	5,1 (4,8;5,3)	0,029
AUC глюкоза x 120 мин	573 (519;678)	422 (412;453)	0,003

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.



**Рисунок 3.4.2** - Динамика гликемии у детей с СД2 и детей с КЭО в ходе пробы со стандартным смешанным завтраком



**Секреция инсулина и С-пептида** у детей двух групп практически не отличалась (таблица 3.4.3. и 3.4.4.).

**Таблица 3.4.3** - Показатели уровня инсулина у детей с СД2 и у детей с КЭО на фоне пробы со стандартным смешанным завтраком

В мкЕд/мл

	СД2	КЭО	Р
Инсулин на 0 мин	21,6 (19,8; 34,8)	16,3 (14,3; 22,0)	0,06
Инсулин на 15 мин	67,7 (27,1; 90,4)	100,2 (37,4; 117,1)	0,52
Инсулин на 30 мин	91 (59,4; 139,8)	104,1 (71,3; 132,3)	0,82
Инсулин на 60 мин	92,7 (59,7; 109,1)	60,4 (28,1; 76,6)	0,1
Инсулин на 90 мин	90,1 (63,3; 104,8)	47,2 (44; 51,9)	0,002
Инсулин на 120 мин	57,5 (27,6; 93,2)	36,8 (25; 37,5)	0,06
AUC инсулин x 120 мин	7835 (3911; 7980)	4775 (3518; 5305)	0,1
Индекс Matsuda	2,2 (1,55; 2,63)	3,74 (3,44; 4,34)	0,002
Индекс HOMA-IR	5,29 (4,9; 9,3)	3,77 (2,8; 4,99)	0,02

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

**Таблица 3.4.4** - Показатели уровня С-пептида у детей с СД2 и у детей с КЭО на фоне пробы со стандартным смешанным завтраком

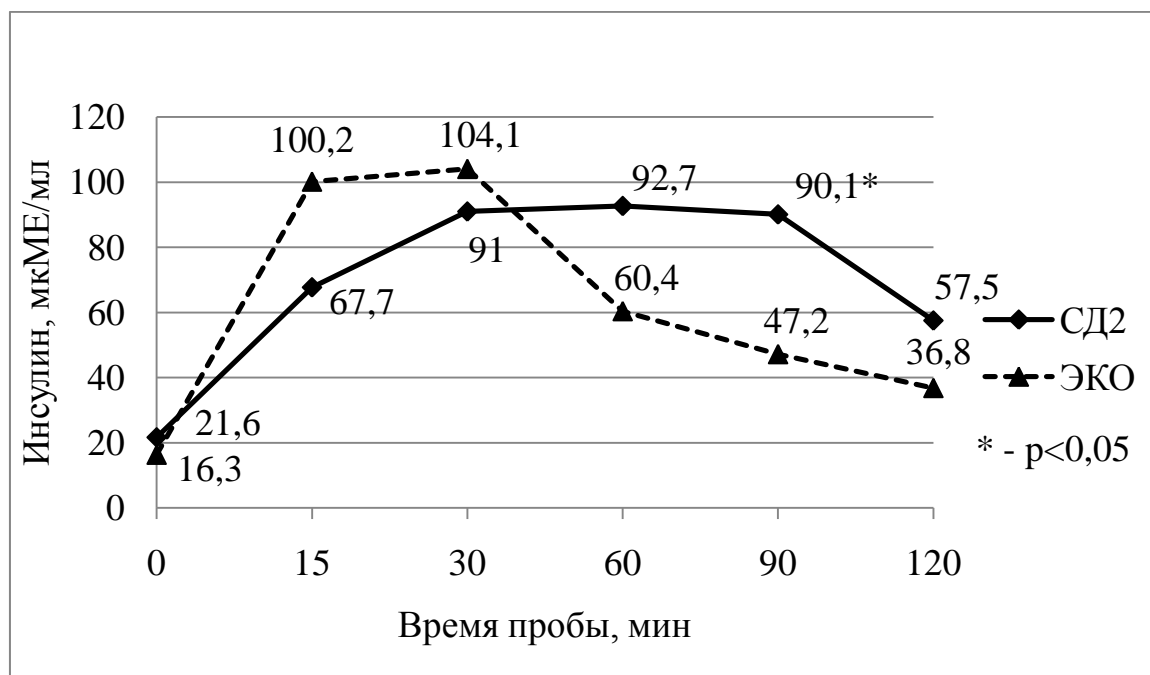
В нг/мл

	СД2	КЭО	р
С-пептид на 0 мин	3,9 (3,1; 4,6)	3,1 (2,9; 3,4)	0,06
С-пептид на 15 мин	6,4 (3,7; 8,9)	7,5 (6,2; 8,3)	0,47
С-пептид на 30 мин	8,3 (6,4; 11)	9,2 (8,2; 9,9)	0,7
С-пептид на 60 мин	8,7 (5,3; 9,6)	7,8 (6,3; 8,8)	0,57
С-пептид на 90 мин	9,5 (5,7; 9,8)	6,6 (6,1; 6,9)	0,07
С-пептид на 120 мин	6,0 (4,9; 9,0)	5,1 (4,9; 5,6)	0,14
AUC С-пептид x 120 мин	613 (397; 749)	537 (523; 586)	0,49

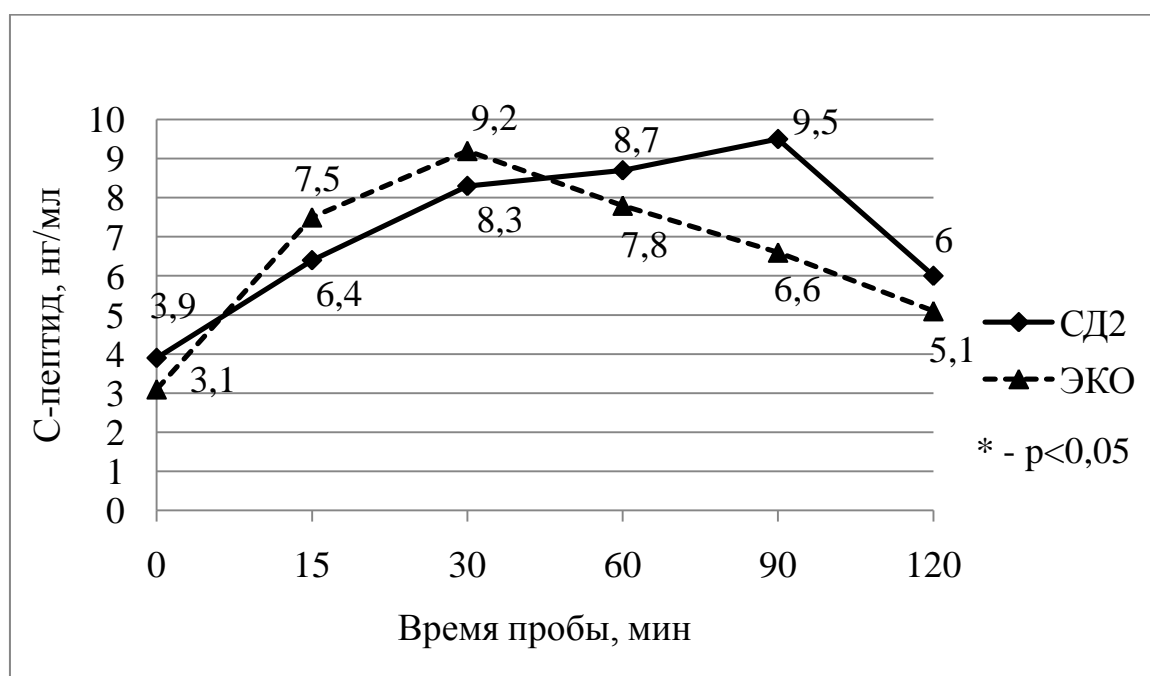
Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Достоверные различия получены только для уровня инсулина на 90 мин: у детей с СД2 он составил 90,1 мкЕд/мл против 47,2 мкЕд/мл у детей с КЭО,  $p < 0,005$ . Показатели площади под кривой для инсулина и С-пептида в ходе пробы с завтраком не отличались между двумя группами, тогда как инсулинорезистентность по индексам Matsuda и HOMA-IR была

достоверно выше ( $p < 0,05$ ) у детей с СД2 (2,2 и 5,29 против 3,74 и 3,77, соответственно). Эти данные свидетельствуют об отсроченном повышении инсулина и С-пептида у детей с СД2 на фоне стимуляции смешанным завтраком, что хорошо видно на рисунке 3.4.3. и 3.4.5.



**Рисунок 3.4.3** - Секретия инсулина у детей с СД2 и детей с КЭО в ходе пробы со стандартным смешанным завтраком



**Рисунок 3.4.4** - Динамика С-пептида у детей с СД2 и детей с КЭО в ходе пробы со стандартным смешанным завтраком

**Корреляционный анализ** по Спирмену не выявил взаимосвязи между уровнем секреции ГПП-1, возрастом и степенью ожирения в обеих группах. При проведении корреляционного

анализа нами была выявлена достоверная взаимосвязь между следующими показателями в группе детей с КЭО:

1. ГПП-1 на 0 мин положительно коррелировался с:
  - ✓ С-пептидом на 0 мин ( $r=0,59$ ),  $p=0,03$ .
  - ✓ С-пептидом на 90 мин ( $r=0,56$ ),  $p=0,04$ .
2. ГПП-1 на 15 мин положительно коррелировался с:
  - ✓ С-пептидом на 15 мин ( $r=0,6$ ),  $p=0,03$ .
  - ✓ С-пептидом на 30 мин ( $r=0,57$ ),  $p=0,04$ .
  - ✓ С-пептидом на 90 мин ( $r=0,7$ ),  $p=0,007$ .

Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи базальных уровней ГПП-1 и С-пептида, а также о стимулирующем влиянии ГПП-1 (по крайней мере, начальной фазы секреции) на секрецию С-пептида у детей с КЭО с нормальной толерантностью к глюкозе.

В нашем исследовании не выявлено корреляций у детей с СД2 между уровнем ГПП-1 и уровнем инсулина и С-пептида, а также длительностью заболевания и уровнем HbA1c. Отсутствие корреляций в этой группе, по-видимому, связано с низким уровнем ГПП-1.

Таким образом, секреция ГПП-1 в ходе пробы с завтраком значимо снижена у подростков с СД 2 с ожирением в состоянии компенсации углеводного обмена при значимо более высоком уровне глюкозы по сравнению с подростками с экзогенно-конституциональным ожирением с нормальной толерантностью к глюкозе. Сниженный уровень ГПП-1, возможно, не позволяет выявить в группе детей с СД2 взаимосвязи между уровнями ГПП-1 и С-пептида. Однако у детей с экзогенно-конституциональным ожирением получена зависимость между базальными уровнями ГПП-1 и С-пептида, а также выявлено стимулирующее влияние ГПП-1 на 0 и 15 мин на секрецию С-пептида. Полученные данные свидетельствуют об участии нарушения секреции ГПП-1 в патогенезе СД2 уже на ранних стадиях заболевания. Интересно, что сниженная секреция ГПП-1 отмечается у подростков с компенсированным СД2. Возможно, раннее назначение препаратов, повышающих уровень ГПП-1 (инкретиномиметиков), замедлит прогрессирование заболевания и улучшит метаболический контроль. Полученные данные свидетельствуют о перспективности изучения эффективности и безопасности применения агонистов ГПП-1 и блокаторов дипептидилпептидазы-4 в детском возрасте.

## ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ведется интенсивное изучение СД2 типа, возникшего в детском возрасте. Такой научный интерес обусловлен быстро нарастающей распространенностью этого пока относительно редкого заболевания и первыми сообщениями о высоком риске развития микро- и макрососудистых осложнений. Исследования посвящены изучению патогенеза, критериев диагностики, особенностей течения заболевания и частоты развития осложнений.

На сегодняшний момент нерешенным остается ряд вопросов, главным из которых является определение четких критериев постановки диагноза СД2 в детском возрасте. Неясно, относится ли СД с клиническими признаками СД 2 типа и положительным титром специфических Ат или признаками кетоза в дебюте заболевания к сахарному диабету 2 типа, или это СД1, развившийся на фоне ожирения, или существует промежуточный тип диабета (так называемый «СД 1,5», «двойной диабет»? Является ли острая манифестация СД2 с кетозом или кетоацидозом, а также наличие специфических аутоантител, отсутствие избыточной массы тела и ожирения предикторами более тяжелого течения заболевания с более ранним снижением секреции инсулина и возникновением инсулинопотребности? Насколько повышен риск развития и быстрого прогрессирования диабетических микро- и макрососудистых осложнений у детей с СД2 в разные возрастные периоды и при разной длительности заболевания? Возможно ли задержать быстрое прогрессирование инсулиновой недостаточности и отложить необходимость введения ИТ на более поздние сроки? Результаты проведенных ранее исследований противоречивы, что связано с отсутствием четких диагностических критериев СД2 и, вследствие этого, выраженном различии обследованных популяций в каждом конкретном исследовании, а также небольшим объемом выборок, небольшой длительностью заболевания при проспективных исследованиях.

Для лечения СД2 в детском возрасте из всего спектра препаратов, относящихся к группе пероральных сахароснижающих средств, применяемых при СД2 у взрослых, разрешенным является только метформин. В последние годы проводятся первые клинические исследования по изучению эффективности и безопасности препаратов из группы инкретиномиметиков у детей с СД2, успешно применяемых у взрослых пациентов. При СД2 у взрослых выявлено снижение инкретинового эффекта, что является обоснованием эффективности применения препаратов, основанных на действии ГПП-1. Однако, по данным разных работ, секреция инкретинов у взрослых пациентов с СД2 может быть как сниженной, повышенной, так и одинаковой по сравнению с лицами без диабета, что может быть обусловлено длительностью недиагностированного СД2. Предполагается, что уровень секреции зависит от длительности и уровня компенсации СД2. Исследования секреции ГПП-1 у детей с СД2, когда можно с

большей вероятностью говорить о недавнем начале заболевания, могут помочь в улучшении понимания нарушений инкретиновой системы при СД2.

Целью настоящего исследования было изучение особенностей манифестации заболевания, клинического течения, роли иммуно-генетических факторов в развитии заболевания, эволюции секреции инсулина и С-пептида на протяжении заболевания, тактики лечения и распространенности осложнений, а также оценка секреции ГПП-1 у детей и подростков с СД2. Кроме того, были исследованы особенности течения заболевания в зависимости от наличия или отсутствия кетонурии при диагностике заболевания, специфических аутоантител, избыточной массы тела и ожирения.

Следует отметить, что сильной стороной нашего исследования является наблюдение в динамике за детьми с СД2 с оценкой секреции С-пептида, степени компенсации заболевания, тактики ведения и частоты осложнений. Дизайн большинства исследований по изучению СД2 в детском возрасте является одномоментным, что в меньшей степени дает представление об особенностях течения заболевания в детском возрасте.

Изучение манифестации СД2 у детей показало, что заболевание диагностируется у детей в период полового созревания, чаще у лиц с отягощенной наследственностью по СД2. Только в 26% случаев СД2 у детей диагностирован в связи с предъявлением классических для СД жалоб. Эти данные диктуют необходимость активного скрининга СД2 у детей в группах риска.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о выраженном клиническом полиморфизме СД2 в детском возрасте. Получены данные, что при манифестации СД2 с кетонурией подавленная секреция С-пептида отмечается только в дебюте заболевания, по мере компенсации СД происходит повышение секреции С-пептида до уровня у детей с СД2 без КУ и этот уровень секреции сохраняется на протяжении 3 лет наблюдения и не приводит к необходимости назначения инсулинотерапии в этой группе пациентов. Изучение секреции С-пептида на протяжении заболевания у детей с СД2 с положительным титром Ат, а также у детей с нормальной массой тела также не выявило снижение её уровня при длительности заболевания 3 года, более частого возникновения инсулинопотребности по сравнению с детьми с «классическим» СД2. Эти результаты свидетельствуют о сомнительности диагноза СД1 у этих пациентов. Для детей с СД1 не характерно сохранение секреции С-пептида и возможности обходиться без инсулинотерапии более 3 лет даже в случае сочетания его с ожирением, что наблюдалось в контрольной группе детей с СД1, развившимся на фоне ожирения, в нашем исследовании.

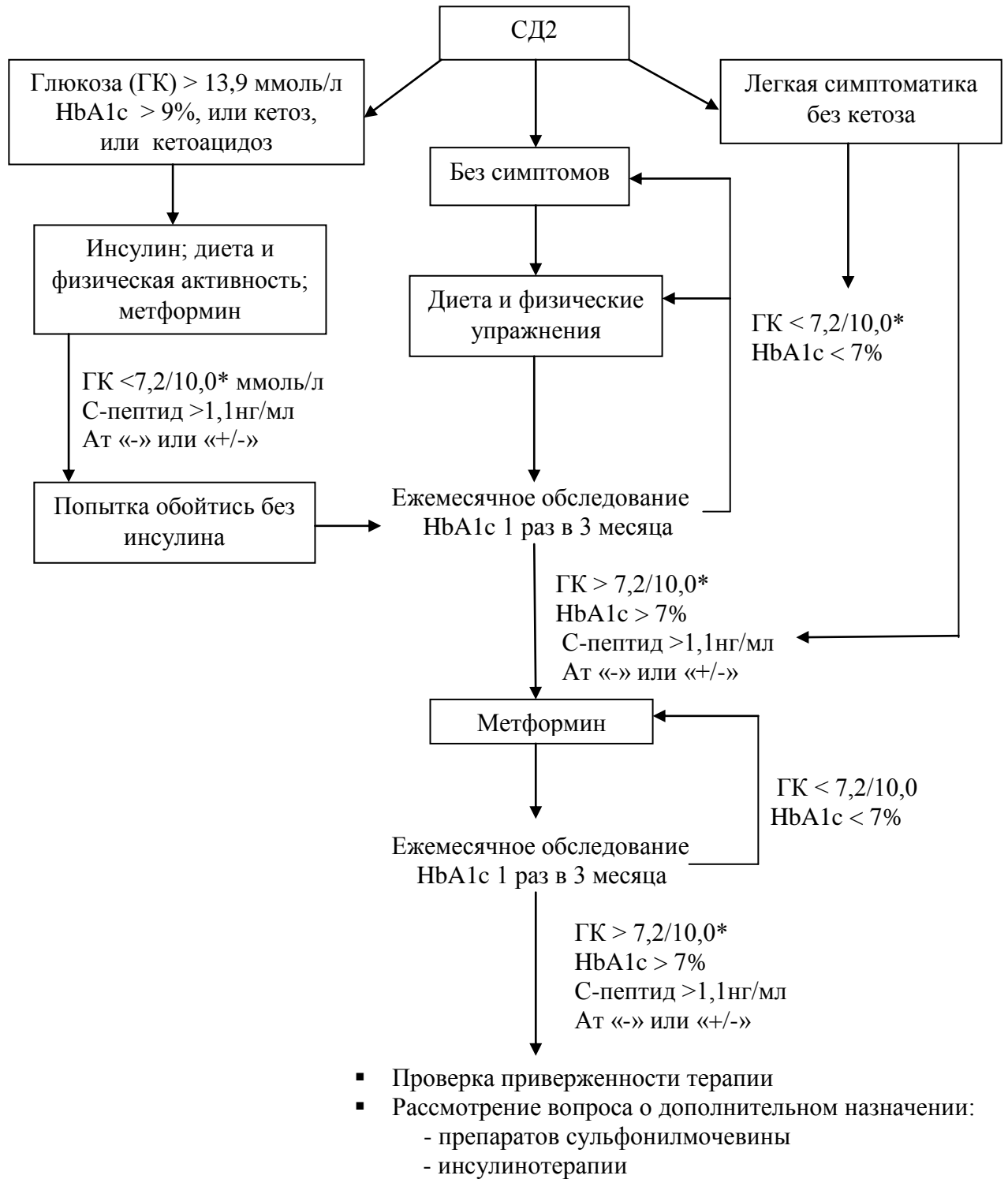
Наличие специфических аутоантител и HLA-гаплотипов и генотипов высокого риска развития СД1 у части детей с СД2 свидетельствует о наличии аутоиммунного компонента в патогенезе заболевания в ряде случаев. Динамическое наблюдение в течение 3 лет с оценкой

секреции инсулина, уровня компенсации заболевания и частоты инсулинопотребности позволяют исключить СД1 у этих пациентов. Необходимы дальнейшие исследования с увеличением длительности наблюдения за пациентами с панкреатическими Ат и повышенным риском развития СД1 по данным HLA-типирования. При выявлении более раннего истощения функции поджелудочной железы и возникновения инсулинопотребности по сравнению с пациентами с СД2 без Ат целесообразно обсудить выделение в детском возрасте, как предлагается рядом ученых, отдельного типа СД – латентного аутоиммунного диабета молодых (latent autoimmune diabetes of the young - LADY).

В ходе данного исследования выявлена высокая частота специфических сосудистых осложнений у детей и подростков с СД2. Дистальная диабетическая полинейропатия и микроальбуминурия у детей выявляются уже при диагностике СД2. Отмечается быстрое увеличение частоты диабетических осложнений по мере увеличения длительности заболевания. Субклиническая форма кардиоваскулярной автономной нейропатии в нашем исследовании была выявлена у трети подростков с СД2, достоверно чаще, чем у подростков с СД1 при той же длительности и уровне компенсации СД. Результаты исследования свидетельствуют о высокой частоте выявления ассоциированных с ожирением осложнений у детей с СД2, несмотря на то, что в дебюте заболевания распространенность этих осложнений сопоставима с распространенностью у детей с ожирением с нормальной толерантностью к глюкозе, наблюдается быстрый рост числа осложнений в течение последующих 3 и более лет наблюдения.

Столь раннее возникновение осложнений у детей и подростков с СД2 вызывает крайнюю озабоченность, в связи с тем, что их прогрессирование может приводить к быстрому снижению качества жизни, инвалидности и смертности в молодом возрасте.

Полученные нами результаты о снижении уровня секреции ГПП-1 у подростков с СД2 по сравнению с подростками с ожирением с нормальной толерантностью к глюкозе, позволяют предположить участие нарушения инкретиновой системы в патогенезе СД2 в детском возрасте. Снижение ГПП-1 отмечается уже в начале заболевания, даже при хорошей компенсации заболевания.



\* гликемия натощак/гликемия через 2 часа после еды

**Рисунок 4.** Алгоритм терапевтической тактики СД2 у детей и подростков [126, дополненный]

## ВЫВОДЫ

1. СД2 в детском возрасте является редким заболеванием и его диагностика у детей имеет ряд особенностей: только в 26,25% СД2 диагностировался при предъявлении классических жалоб, в 21,3% случаев СД2 дебютировал с кетонурией, в 65% - выявлялся при обследовании по поводу ожирения (из них в 51,9% - при проведении орального глюкозо-толерантного теста), в 8,75% - при обследовании по поводу сопутствующей патологии. СД 2 в детском возрасте диагностировался в период пубертата (медиана возраста диагностики 13 лет), в 58,8% - у лиц с отягощенной по СД2 наследственностью, в 73% - на фоне ожирения или избыточной массы тела.
2. HLA-генотипы высокого риска развития СД1 у детей с СД2 встречались лишь в 5,5% против 35,2% при СД1. Частота выявления аутоантител при СД2 составила 15,2% против 91% у больных СД1, при этом выявлялись лишь ICA и IAA в низком титре, IA-2 и GADA отсутствовали.
3. Высокий уровень секреции С-пептида и инсулина с инсулинорезистентностью в дебюте заболевания у детей с СД2 сохранялись на протяжении 3 лет наблюдения, включая пациентов с положительным титром специфических Ат и пациентов с нормальной массой тела. У детей с СД2 с кетонурией в дебюте заболевания отмечалась подавленная секреция С-пептида и инсулина с последующим восстановлением в течение первых 6 месяцев.
4. Дистальная диабетическая нейропатия и микроальбуминурия при СД2 у детей выявлялись уже при диагностике заболевания в 13,2% и 16,1%, соответственно, при отсутствии их в дебюте СД1 с ожирением. Распространенность кардиоваскулярной формы автономной нейропатии в субклинической стадии при длительности заболевания до 5 лет при СД2 составила 29,2% против 10% при СД1 и отсутствии таковой у больных с ожирением. Выявлена положительная корреляционная зависимость между наличием кардиоваскулярной автономной нейропатии и длительностью СД2 ( $r=0,68$   $p=0,002$ ), уровнем HbA1c ( $r=0,43$   $p=0,035$ ), возрастом ( $r=0,61$   $p=0,002$ ) и периферической нейропатией ( $r=0,4$   $p=0,04$ ). Вариабельность ритма сердца у детей с СД2 значимо снижена по сравнению с пациентами с ожирением и СД1.
5. Секреция ГПП-1 в ходе пробы с завтраком значимо снижена у подростков с СД 2 и ожирением в состоянии компенсации углеводного обмена по сравнению с подростками с ожирением с нормальной толерантностью к глюкозе. У подростков с ожирением без нарушений углеводного обмена выявлена положительная взаимосвязь между секрецией ГПП-1 и С-пептида при отсутствии таковой связи при СД2.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Подросткам с ожирением необходимо проводить обследование для исключения СД2 типа с исследованием не только гликемии натощак, но и в ходе орального глюкозотолерантного теста, независимо от отсутствия характерных для СД жалоб и степени ожирения.
2. При манифестации СД на фоне ожирения, даже в случаях развития кетоза, а также нетипично мягкого течения диабета (длительная ремиссия, невысокая потребность в инсулине) необходимо исключать СД2. Отсутствие избыточной массы тела и невысокий титр специфических Ат не исключают наличие СД2.
3. Для проведения дифференциальной диагностики между СД1 и СД2 в детском возрасте помимо исследования аутоантител, необходимо определение секреции инсулина и С-пептида в дебюте заболевания и при динамическом наблюдении в течение 3 лет.
4. Пациенты с СД2 с кетонурией в дебюте заболевания, получающие инсулинотерапию, при восстановлении собственной секреции инсулина могут быть успешно переведены на терапию пероральными сахароснижающими препаратами или исключительно диету по мере компенсации заболевания.
5. Скрининг на специфические диабетические осложнения и осложнения, ассоциированные с ожирением, должен проводиться уже при диагностике СД2 и ежегодно в последующем.
6. Полученные данные по снижению секреции ГПП-1 при СД2 у подростков обосновывают целесообразность изучения эффективности и безопасности препаратов группы инкретиномиметиков у данной категории пациентов.
7. Предложен алгоритм терапевтической тактики ведения детей и подростков с СД2 (рисунок 4).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

GADA – аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе

HbA1c – гликированный гемоглобин

HLA (Human Leucocyte Antigen) – главный комплекс гистосовместимости (человеческий лейкоцитарный антиген)

IA-2 – аутоантитела к тирозинфосфатазе

IAA – аутоантитела к инсулину

ICA – аутоантитела к  $\beta$ -клеткам

MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young – сахарный диабет взрослого типа у молодых

SDS — standard deviation score – стандартное отклонение

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

Ат – аутоантитела

ВРС – вариабельность ритма сердца

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1

ГУ – гиперурикемия

ДДП – дистальная диабетическая полинейропатия

ДКА – диабетический кетоацидоз

ДЛ – дислипидемия

ДР – диабетическая ретинопатия

ЖГ – жировой гепатоз

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИРИ – иммунореактивный инсулин

ИТ – инсулинотерапия

КАН – кардиоваскулярная форма автономной нейропатии

КУ – кетонурия

КЭО – конституционально-экзогенное ожирение

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МА – микроальбуминурия

НГН – нарушенная гликемия натощак

НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест  
ОХ – общий холестерин  
ПССП – пероральный сахароснижающий препарат  
СГ – стеатогепатит  
СД – сахарный диабет  
СД1 – сахарный диабет 1 типа  
СД2 – сахарный диабет 2 типа  
ТГ – триглицериды

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа у детей и подростков. Пособие для врачей под редакцией Дедова И.И. М.: Институт проблем управления здравоохранением, 2009. - 52с.
2. Кураева Т.Л., Титович Е.В., Прокофьев С.А., Петеркова В.А. Генетические и иммунологические технологии определения риска развития сахарного диабета 1 типа. Перспективы предупреждения болезни. Пособие для врачей. М.: 2011. - 12с.
3. Петеркова В.А, Косыгина А.В., Васюкова О.В. Адипонектин сыворотки крови при ожирении у детей и подростков// Проблемы эндокринологии. - 2011. – №6. – С.9-14.
4. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Ремизов О.В. Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков. Методические рекомендации. – М.: 2005. - 14 с.
5. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Ремизов О.В., Щербачева Л.Н. Изучение факторов риска, разработка методов диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа у детей и подростков московской популяции. Методические рекомендации. – М.: 2004. – 12 с.
6. Рабочая группа по подготовке текста Рекомендаций, председатель Макаров Л.М. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике// Российский кардиологический журнал. - 2014. - №2. – С. 6-71.
7. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М: 2012.
8. Рябыкина Г.В., Лаптев Д.Н., Соболев А.В., Сеид-Гуссейнов А.А., Волков И.Э. Исследование интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа, при холтеровском мониторировании ЭКГ// Сахарный диабет. - 2007. - № 2. - С. 19-23.
9. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления// М: Медпрактика-М. – 2010. - 319 с.
10. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца// М: Медпрактика-М. - 2005. - 224 с.
11. Adelman R.D., Restaino I.G., Alon U.S., Blowey D.L. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents// Journal of Pediatrics. - 2001. –Vol. 138. – №4. – P.481–485.
12. Agelink M.W., Malessa R., Baumann B., Majewski T., Akila F., Zeit T., Ziegler D. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate// Clinical Autonomic Research. – 2001. – Vol.11. – P. 99–108.

13. Åhren B., Holst J.J. The cephalic insulin response to meal ingestion in humans is dependent on both cholinergic and noncholinergic mechanisms and is important for postprandial glycemia// *Diabetes*. – 2001. – Vol.50. – P.1030–1038.
14. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study// *Diabetes Care*. – 2010. – Vol.33. – P.1090–1096.
15. Algra A., Tijssen J., Roelandt J., Pool J., Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12 lead electrocardiogram is an independent risk factor for sudden death// *Circulation*. – 1991. – Vol.83. – P.1888–1894.
16. American Diabetes Association. American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy// *Diabetes Care*. – 1988. – Vol.11. – P.592–597.
17. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus// *Diabetes Care*. – 2013. - Vol.36. - №1. – P.67–74.
18. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes// *Diabetes Care*. – 2003. – Vol.26. - №7. - P.2194–2197.
19. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014// *Diabetes Care*. 2014. – Vol.37. - №1. – P.14-80.
20. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents: Consensus conference report// *Diabetes Care*. – 2000. – Vol.23. – P.381–389.
21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2012// *Diabetes Care*. – 2012. – Vol.35. - №1. – P.11–63.
22. Anini Y., Brubaker P.L. Muscarinic receptors control glucagon-like peptide 1 secretion by human endocrine L cells// *Endocrinology*. – 2003. – Vol.144. – P.3244–3250.
23. Arslanian S.A. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors// *Horm Res*. – 2002. – Vol.57. - №1. – P.19–28.
24. Arslanian S.A. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors// *J Pediatr Endocrinol Metab*. – 2000. – Vol.13. - №6. - P.1385–1394.
25. Awa W.L., Boehm B.O., Rosinger S., Achenbach P., Ziegler A.G., Krause S., Meissner T., Wiegand S., Reinehr T., Kapellen T., Karges B., Eiermann T., Schober E., Holl RW., on behalf of the DPV Initiative and the German BMBF Competence Networks Diabetes Mellitus and Obesity. HLA-typing, clinical and immunological characterization of youth with type 2 diabetes

- mellitus phenotype from the German/Austrian DPV database// *Pediatric Diabetes*. - 2013. - Vol.14. - №8. - P.562-74.
26. Bacha F., Gungor N., Lee S., Arslanian S. In vivo insulin sensitivity and secretion in obese youth: What are the differences between NGT, IGT and type 2 diabetes?// *Diabetes Care*. - 2009. - Vol.32. - P.100-105.
  27. Bagby S.P. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease?// *Journal of the American Society of Nephrology*. - 2004. - Vol.15. - №11. - P.2775-2791.
  28. Bagger J.I., Knop F.K., Lund A., Vestergaard H., Holst J.J., Vilsboll T. Impaired regulation of the incretin effect in patients with type 2 diabetes// *J Clin Endocrinol Metab*. - 2011. - Vol.96. - P.737-745.
  29. Bascietto C., Giannini C., D'Adamo E., de Giorgis T., Chiarelli F., Mohn A. Implications of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity in prepubertal children// *J Pediatr Endocrinol Metab*. - 2012. - Vol.25. - №3-4. - P.255-60.
  30. Beysen C., Murphy E.J., Deines K., Chan M., Tsang E., Glass A., Turner S.M., Protasio J., Riiff T., Hellerstein M.K. Effect of bile acid sequestrants on glucose metabolism, hepatic de novo lipogenesis, and cholesterol and bile acid kinetics in type 2 diabetes: a randomized controlled study// *Diabetologia*. - 2012. - Vol.55. - P.432-442.
  31. Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy?// *DiabetMed*. - 2008. - Vol.25. - №2. - P.25-29.
  32. Bingley P.J., Mahon J.L., Gale E.A. Insulin resistance and progression to type 1 diabetes in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT)// *Diabetes Care*. - 2008. - Vol.31. - №1. - P.146-50.
  33. Bose M., Teixeira J., Olivan B., Bawa B., Arias S., Machineni S., Pi-Sunyer F.X., Scherer P.E., Laferrère B. Weight loss and incretin responsiveness improve glucose control independently after gastric bypass surgery// *J Diabetes*. - 2010. - №2. - P.47-55.
  34. Boulton A.J. The diabetic foot: From art to science. The 18th Camillo Golgi lecture// *Diabetologia*. - 2004. - Vol.47. - P.1343-1353.
  35. Bronson-Castain K.W., Bearse M.A.Jr., Neuville J., Jonasdottir S., King-Hooper B., Barez S., Schneck M.E., Adams A.J. Adolescents with type 2 diabetes: early indications of focal retinal neuropathy, retinal thinning, and venular dilation// *Retina*. - 2009. - Vol.29. - №5. - P.618-626.
  36. Brooks-Worrell B.M., Greenbaum C.J., Palmer J.P., Pihoker C. Autoimmunity to islet proteins in children diagnosed with new onset diabetes// *J Clin Endocrinol Metab*. - 2004. - Vol.89. - №5. P.2222-7.

37. Brown R.J., Walter M., Rothe K.I. Effects of diet soda on gut hormones in youths with diabetes// *Diabetes Care*. – 2012. – Vol.35. - №5. – P.959–964.
38. Brubaker P. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by intestinal regulatory peptides// *Endocrinol*. – 1991. – Vol.128. – P.3175–3182.
39. Burgert T.S., Taksali S.E., Dziura J., Goodman T.R., Yeckel C.W., Papademetris X., Constable R.T., Weiss R., Tamborlane W.V., Savoye M., Seyal A.A., Caprio S. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat// *J Clin Endocrinol Metab*. – 2006. – Vol.91. – P.4287–4294.
40. Burgos L.G., Ebert T.J., Asiddao C., Turner L.A., Pattison C.Z., Wang-Cheng R., Kampine J.P. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy// *Anesthesiology*. – 1989. – Vol.70. – P.591–597.
41. Buteau J., El-Assaad W., Rhodes C.J., Rosenberg L., Joly E., Prentki M. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity// *Diabetologia*. - 2004. – Vol.47. - P.806–815.
42. Buteau J., Foisy S., Joly E., Prentki M. Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic beta-cell proliferation via transactivation of the epidermal growth factor receptor // *Diabetes*. - 2003. – Vol.52. - №1. - P.124–132.
43. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S., Ritzel R., Rizza R.A., Butler P.C. b-Cell deficit and increased b-cell apoptosis in human with type 2 diabetes// *Diabetes*. 2003. –Vol.52. P.102–10.
44. Cakan N., Kizilbash S., Kamat D. Changing spectrum of diabetes mellitus in children. Challenges with initial classification// *ClinPediatr*. – 2012. - Vol.51. – P.939-944.
45. Calanna S., Christensen M., Holst J.J., Laferrere B., Gluud L.L., Visboll T., Knop F.K. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies// *Diabetologia*. – 2013. – Vol.56. - №5. - P.965–972.
49. Cali A.M., De Oliveira A.M., Kim H., Chen S., Reyes-Mugica M., Escalera S., Dziura J.,
56. Taksali S.E., Kursawe R., Shaw M., Savoye M., Pierpont B., Constable R.T., Caprio S. Glucose dysregulation and hepatic steatosis in obese adolescents: is there a link?// *Hepatology*. – 2009. – Vol.49. – P.1896–1903.
69. Cali A.M.G., Man C.D., Cobelli C., James J., Seyal A., Shaw M., Allen K., Chen S., Caprio S. Primary defects in beta-cell function further exacerbated by worsening of insulin resistance mark the development of impaired glucose tolerance in obese adolescents// *Diabetes Care*. – 2009. – Vol.32. – P.456–461.
70. Cambuli V.M., Incani M., Cossu E., Congiu T., Scano F., Pilia S., Sentinelli F., Tiberti C., Cavallo M.G., Loche S., Baroni M.G.. Prevalence of type 1 diabetes autoantibodies (GADA, IA2, and IAA) in overweight and obese children// *Diabetes Care*. – 2010. – Vol.33. - №4. – P.820–2.

71. Cardwell C.R., Stene L.C., Joner G., Davis E.A., Cinek O., Rosenbauer J. Ludvigsson J., Castell C., Svensson J., Goldacre M. J., Waldhoer T., Polanska J., Gimeno S. G. A., Chuang L.-M., Parslow R. C., Wadsworth E. J. K., Chetwynd A., Pozzilli P., Brigis G., Urbonaite B., Sipetic S., Schober E., Ionescu-Tirgoviste C., de Beaufort C. E., Stoyanov D., Buschard K., Patterson C. C. Birthweight and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies using individual patient data// *Diabetologia*. – 2010. – Vol.53. - №4. – P.641–51.
72. Cerutti F., Rabbia F., Rabbone I., Bobbio A., Ignaccolo M.G., Greco G., Bertello M.C., Mulatero P., Veglio F., Pacini G. Impairment of cardiovascular autonomic pattern in obese adolescents with Type 2 diabetes mellitus// *J Endocrinol Invest*. – 2010. – Vol.33. - №8. – P.539-43.
73. Chan J.C., Cheung C.K., Swaminathan R., Nicholls M.G., Cockram C.S. Obesity albuminuria, and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM)// *Postgrad Med J*. – 1993. – Vol.69. – P.204–210.
74. Chan J.C.N., Malik V., Jin W.P., Kadowaki T., Yajnik C.S., Yoon K.H., Hu F. B. Diabetes in Asia. Epidemiology, risk factors and pathology// *J Am Med Assoc*. - 2009. – Vol.301. – P.2129–40.
75. Chanoine J.P., Mackelvie K.J., Barr S.I., Wong A.C., Meneilly G.S., Elahi D.H. GLP-1 and appetite responses to a meal in lean and overweight adolescents following exercise// *Obesity (SilverSpring)*. – 2008. – Vol.16. - №1. – P.202-4.
76. Chessa M., Butera G., Lanza G.A., Bossone E., Delogu A., De Rosa G., Marietti G., Rosti L., Carminati M. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children// *Herz*. – 2002. – Vol.27. - №8. – P.785-90.
77. Cho M.J., Kim M.S., Kim C.J., Kim E.Y., Kim J.D., Kim E.Y., Lee D.-Y. Fasting serum C-peptide is useful for initial classification of diabetes mellitus in children and adolescents// *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol.19. - №2. – P.80–85.
78. Constantino M.I., Molyneaux L., Limacher-Gisler F., Al-Saeed A., Luo C., Wu T., Twigg S.M., Yue D.K., Wong J. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes// *DiabetesCare*. – 2013. – Vol.36. - №12. – P.3863-9.
79. Copeland K.C., Zeitler P., Geffner M., Guandalini C., Higgins J., Hirst K. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline// *J Clin Endocrinol Metab*. – 2011. – Vol.96. – 31. – P.159–67.
80. Creutzfeldt W., Nauck M. Gut hormones and diabetes mellitus// *Diabetes Metab Rev*. – 1992. – Vol.8. – P.149–177.



81. Csernus K., Lanyi E., Erhardt E., Molnar D.: Effect of childhood obesity and obesity-related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion// *Eur J Pediatr.* – 2005. – Vol.164. – P.44–49.
82. D'Alessio D., Thirlby R., Laschansky E., Zebroski H., Ensink J. Response of tGLP-1 to nutrients in humans// *Digestion.* – 1993. – Vol.54. – P.377–379.
83. Dabelea D., Bell R.A., D'Agostino R.B., Imperatore G., Johansen J.M., Linder B., Liu L.L., Loots B., Marcovina S., Mayer-Davis E.J., Pettitt D.J., Waitzfelder B. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States// *JAMA.* – 2007. Vol.297. – P.2716–2724.
84. Dabelea D., D'Agostino Jr R.B., Mayer-Davis E.J., Pettitt D.J., Imperatore G., Dolan L.M., Pihoker C., Hillier T.A., Marcovina S.M., Linder B., Ruggiero A.M., Hamman R.F.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Testing the accelerator hypothesis: body size, beta-cell function, and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes// *Diabetes Care.* – 2006. – Vol.29. - №2. – P.290–4.
85. Dabelea D., Pettitt D.J., Jones K.L., Arslanian S.A. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem// *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 1999. – Vol.28. – P.709–29.
86. Dart A.B., Sellers E.A., Martens P.J., Rigatto C., Brownell M.D., Dean H.J. High burden of kidney disease in youth-onset type 2 diabetes// *DiabetesCare.* – 2012. – Vol.35. - №6. – P.1265–71.
87. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)// *Diabetologia.* – 1998. – Vol.41. – P.416–423.
88. De Bruyne M.C., Hoes A.W., Kors J.A., Hofman A., Van Bommel J.H., Grobbee D.E. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study// *European Heart Journal.* - 1999. – Vol.20. – P. 278–284.
89. DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus// *Diabetes.* - 2009. – Vol.58. – P.773–795.
90. Dimitropoulos G., Tahrani A.A., Stevens M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus// *World J Diabetes.* – 2014. – Vol. 5. - №1. - 17-39.
91. Drake A.J., Smith A., Betts P.R., Crowne E.C., Shield J.P. Type 2 diabetes in obese white children// *Arch Dis Child.* – 2002. – Vol.86. – P.207–208.
92. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes// *Lancet* 2006. – Vol.368. – P.1696–1705.

93. Druet C., Tubiana-Rufi N., Chevenne D., Rigal O., Polak M., Levy-Marchal C. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents// J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Vol.91. – №2. – P.401–4.
94. Elder D.A., Prigeon R.L., Wadwa R.P., Dolan L.M., D'Alessio D.A. Beta-cell function, insulin sensitivity, and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic adolescents and young adults// J Clin Endocrinol Metab. – 2006. Vol.91. - №1. – P.185–91.
95. Elder D.A., Woo J.G., D'Alessio D.A. Impaired  $\beta$ -cell sensitivity to glucose and maximal insulin secretory capacity in adolescents with type 2 diabetes// Pediatr Diabetes. – 2010. – Vol.11. - P.314–21.
96. Eppens M.C., Craig M.E., Cusumano J., Hing S., Chan A.K., Howard N.J., Silink M., Donaghue K.C. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes// Diabetes Care. – 2006. – Vol.29. - №6. – P.1300-6.
97. Eppens M.C., Craig M.E., Jones T.W., Silink M., Ong S., Ping Y.J. Type 2 diabetes in youth from the Western Pacific region: glycaemic control, diabetes care and complications// Current Medical Research and Opinion. – 2006. – Vol.22. - №5. – P.1013–1020.
98. Ettinger L.M., Freeman K., DiMartino-Nardi J.R., Flynn J.T. Microalbuminuria and abnormal ambulatory blood pressure in adolescents with type 2 diabetes mellitus// Journal of Pediatrics. – 2005. – Vol.147. - №1. – P.67–73.
99. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy// Q J Med. – 1980. – Vol.49. – P.95–108.
100. Ewing D.J., Campbell I.W., Murray H., Neilson J.M., Clarke B.F. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes// BMJ. – 1978. - Vol.1. – P.145–147.
101. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes// Diabetes Care. – 1985. – Vol.8. – P.491–498.
102. Fabbrini E., Magkos F., Mohammed B.S., Pietka T., Abumrada N.A., Patterson B.W., Okunade A., Klein S. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity// Proc Natl Acad Sci USA. - 2009. – Vol.106. – P.15430–15435.
103. Fabbrini E., Sullivan S., Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications// Hepatology. - 2010. – Vol.51. – P.679–689.
104. Fagot-Campagna A., Knowler W.C., Pettitt D.J. Type 2 diabetes in Pima Indian children: cardiovascular risk factors at diagnosis and 10 years later// Diabetes. – 1998. – Vol.47. - №1. – P.A155.
105. Fagot-Campagna A., Pettitt D.J., Engelgau M.M., Burrows N.R., Geiss L.S., Valdez R., Beckles G.L., Saaddine J., Gregg E.W., Williamson D.F. Type 2 diabetes among North American

- children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective// *J Pediatr.* – 2000. – Vol.136. – P.664–672.
106. Farah S.E., Wals K.T., Friedman I.B., Pisacano M.A., Di Martino-Nardi J. Prevalence of retinopathy and microalbuminuria in pediatric type 2 diabetes mellitus// *J Pediatr Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol.19. - №7. – P.937–942.
  107. Field S.F., Howson J.M., Smyth D.J., Walker N.M., Dunger D.B., Todd J.A. Analysis of the type 2 diabetes gene, TCF7L2, in 13,795 type 1 diabetes cases and control subjects// *Diabetologia.* – 2007. – Vol.50. - №1. – P.212–3.
  108. Florez J.C. Clinical review: the genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal in 2008// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol.93. – P.4633–4642.
  109. Friedrichsen B.N., Neubauer N., Lee Y.C., Gram V.K., Blume N., Petersen J.S., Nielsen J.H., Møldrup A. Stimulation of pancreatic beta-cell replication by incretins involves transcriptional induction of cyclin D1 via multiple signalling pathways // *J. Endocrinol.* - 2006. – Vol.188. - P.481–492.
  110. Gábor Firneisz. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age?// *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol.20. - №27. – P.9072–9089.
  111. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes// *New England Journal of Medicine.* – 2003. – Vol.348. – P.383–393.
  112. Gilliam L., Brooks-Worrell B., Palmer J., Greenbaum C., Pihoker C. Autoimmunity and clinical course in children with type 1, type 2, and type 1.5 diabetes// *J Autoimmunity.* – 2005. – Vol.25. - №3. – P.244–50.
  113. Gungor N., Arslanian S. Progressive beta cell failure in type 2 diabetes mellitus of youth// *J Pediatr.* – 2004. – Vol.44. – P.656–659.
  114. Gungor N., Bacha F., Saad R., Janosky J., Arslanian S. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? *Diabetes Care.* – 2005. – Vol.28. - №3. – P.638–44.
  115. Gungor N., Hannon T., Libman I., Bacha F., Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date// *Pediatr Clin North Am.* – 2005. – Vol.52. - №6. – P.1579–609.
  116. Han J.C., Lawlor D.A., Kimm S.Y. Childhood obesity// *Lancet.* – 2010. – Vol.375. – P.1737–1748.
  117. Hansen M.L., Gunn P.W., Kaelber D.C. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents// *JAMA.* – 2007. – Vol.298. - №8. – P.874–879.
  118. Hare K.J., Vilsboll T., Asmar M., Deacon C.F., Knop F.K., Holst J.J. The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action// *Diabetes.* – 2010. – Vol.59. – P.1765–1770.

119. Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994// *Diabetes Care*. – 1998. – Vol.21. – P.518–24.
120. Hathout E.H., Thomas W., El-Shahawy M., Nahab F., Mace J.W. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes// *Pediatrics*. – 2001. – Vol.107. - №6. - E102.
121. Holst J.J., Knop F.K., Vilsboll T., Krarup T., Madsbad S. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes// *Diabetes Care*. – 2011. – Vol.34. - №2. – P.251–257.
122. Holst J.J., Ørskov C. Incretin hormones—an update// *Scand J Clin Lab Invest*. – 2001. – Vol.234. – P.75–85.
123. Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1// *Physiol Rev*. – 2007. – Vol.87. – P.1409–1439.
124. Hui H., Nourparvar A., Zhao X., Perfetti R. Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 5 $\alpha$ -adenosine monophosphate-dependent protein kinase A- and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway// *Endocrinology*. - 2003. – Vol.144. - P.1444–1455.
125. Hyponen E., Virtanen S.M., Kenward M.G., Knip M., Akerblom H.K. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children// *DiabetesCare*. – 2000. – Vol.23. - №12. – P.1755–60.
126. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium// *Pediatric Diabetes*. – 2009. – Vol.10. - №12. – 210P.
127. Istenes I., Keresztes K., Herm Z., Putz Z., Vargha P., Gandhi R., Tesfaye S., Kempler P. Relationship between autonomic neuropathy and hypertension—are we underestimating the problem?// *Diabetic Medicine*. – 2008. – Vol.25. – P.863–866.
128. Jaiswal M., Lauer A., Martin C.L., Bell R.A., Divers J., Dabelea D., Pettitt D.J., Saydah S., Pihoker C., Standiford D.A., Rodriguez B.L., Pop-Busui R., Feldman E.L.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study// *Diabetes Care*. – 2013. – Vol.36. - №12. – P.3903-8.
129. Jorgensen N.B., Jacobsen S.H., Dirksen C., Bojsen-Møller K.N., Naver L., Hvolris L., Clausen T.R., Wulff B.S., Worm D., Lindqvist Hansen D., Madsbad S., Holst J.J. Acute and long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes and normal glucose tolerance// *Am J Physiol Endocrinol Metab*. - 2012. – Vol.303. – P.122–131.

130. Kahn R. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy: autonomic nervous system testing// *Diabetes Care*. – 1992. – Vol.15. – P.1095–1103.
131. Karabouta Z., Barnett S., Shield J.P., Ryan F.J., Crowne E.C. Peripheral neuropathy is an early complication of type 2 diabetes in adolescence// *Pediatr Diabetes*. – 2008. – Vol.9. - №2. – P.110–114.
132. Katz L.E., Jawad A.F., Ganesh J., Abraham M., Murphy K., Lipman T.H. Fasting c-peptide and insulin-like growth factor-binding protein-1 levels help to distinguish childhood type 1 and type 2 diabetes at diagnosis// *Pediatr Diabetes*. – 2007. – Vol.8. – P.53–59.
133. Kavey R.E., Allada V., Daniels S.R., Hayman L.L., McCrindle B.W., Newburger J.W., Parekh R.S., Steinberger J. American Heart Association. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics// *Circulation*. – 2006. – Vol.114. - №24. – P.2710–2738.
134. Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N., Stevens L.K., Webb D.J., Eaton S., Kerényi Z., Tamás G., Ward J.D., Fuller J.H. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study// *DiabetMed*. – 2002. – Vol.19. – P.900–909.
135. Keskin M., Kurtoglu S., Kendirci M., Atabek M.E., Yazici C. 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// *Pediatrics*. – 2005. – Vol.115. - №4. – P.500-503
136. Kim Y.I., Kim C.H., Choi C.S., Chung Y.E., Lee M.S., Lee S.I., Park J.Y., Hong S.K., Lee K.U.: Microalbuminuria is associated with the insulin resistance syndrome independent of hypertension and type 2 diabetes in the Korean population// *Diabetes Res Clin Pract*. – 2001. – Vol.52. – P.145–152.
137. Kitamura A., Hoshino T., Kon T., Ogawa R. Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature// *Anesthesiology*. – 2000. – Vol.92. – P.1311–1318.
138. Klingensmith G.J., Pyle L., Arslanian S., Copeland K.C., Cuttler L., Kaufman F., Laffel L., Marcovina S., Tollefsen S.E., Weinstock R.S., Linder B.; TODAY Study Group. The presence of

- GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study// *DiabetesCare*. - 2010. – Vol.33. - №9. – P.1970–5.
139. Klinkgensmith G.J., Coombs L.P., Arslanian S., Copeland K., Cuttler L., Haffner S., Kaufman F., Laffel L., Linder B., Marcovina S.M., Tollefsen S.E., Weinstock R.S., for the TODAY study group: Autoantibody positivity in subjects screened for participation in a treatment trial for T2D in youth// *Diabetes*. -2006. – Vol.55. - №1. - A67.
  140. Knerr I., Wolf J., Reinehr T., Stachow R., Grabert M., Schober E., Rascher W., Holl R.W.; DPV Scientific Initiative of Germany and Austria. The ‘accelerator hypothesis’: relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus// *Diabetologia*. – 2005. – Vol.48. - №12. – P.2501–4.
  141. Knop F.K., Vilsboll T., Hojberg P.V., Larsen S., Madsbad S., Volund A., Holst J.J., Krarup T. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state?// *Diabetes*. – 2007. – Vol.56. – P.1951–1959.
  142. Knop F.K., Vilsboll T., Madsbad S., Holst J.J., Krarup T. Inappropriate suppression of glucagon during OGTT but not during isoglycaemic i.v. glucose infusion contributes to the reduced incretin effect in type 2 diabetes mellitus// *Diabetologia*. – 2007. – Vol.50. – P.797–805.
  143. Knuttgen D., Buttner-Belz U., Gernot A., Doehn M. Unstable blood pressure during anesthesia in diabetic patients with autonomic neuropathy// *Anasth Intensivther Notfallmed*. – 1990. – Vol.25. – P.256–262.
  144. Kobayashi K., Amemiya S., Higashida K., Ishihara T., Sawanobori E., Kobayashi K., Mochizuki M., Kikuchi N., Tokuyama K., Nakazawa S. Pathogenic factors of glucose intolerance in obese Japanese adolescents with type 2 diabetes// *Metabolism*. – 2000. – Vol.49. - №2. – P.186–91.
  145. Kobayashi T., Nakanishi K., Murase T., Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM// *Diabetes*. – 1996. – Vol.45. – P.622–626.
  146. Krakoff J., Lindsay R.S., Looker H.C., Nelson R.G., Hanson R.L., Knowler W.C. Incidence of retinopathy and nephropathy in youth-onset compared with adult-onset type 2 diabetes// *Diabetes Care*. – 2003. – Vol.26. - №1. – P.76–81.
  147. Kreyman B., Williams G., Ghatei M.A., Bloom S.R. Glucagon-like peptide-1 [7-36]: a physiological incretin in man// *Lancet*. – 1987. – Vol. 2. P.1300–1304.
  148. Laferrère B., Heshka S., Wang K., Khan Y., McGinty J., Teixeira J., Hart A.B., Olivan B. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after roux-en-y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes// *Diabetes Care*. – 2007. - Vol.30. - №7. – P.1709–1716.

149. Le Roux C.W., Aylwin S.J., Batterham R.L., Borg C.M., Coyle F., Prasad V., Shurey S., Ghatel M.A., Patel A.G., Bloom S.R. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters// *Ann Surg.* – 2006. – Vol.243. – P.108–114.
150. Levitt Katz L.E., Magge S.N., Hernandez M.L., Murphy K.M., McKnight H.M., Lipman T. Glycemic control in youth with type 2 diabetes declines as early as two years after diagnosis// *JPediatr.* – 2011. – Vol.158. - №1. – P.106-11.
151. Liese A.D., D'Agostino R.B., Hamman R.F., Kilgo P.D., Lawrence J.M., Liu L.L., Loots B., Linder B., Marcovina S., Rodriguez B., Standiford D., Williams D.E. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study// *Pediatrics.* – 2006. – Vol.118. - №4. – P.1510–1518.
152. Lim G.E., Huang G.J., Flora N., LeRoith D., Rhodes C.J., Brubaker P.L. Insulin regulates glucagon-like peptide-1 secretion from the enteroendocrine L cell// *Endocrinology.* – 2009. – Vol.150. – P.580–591.
153. Liu L.L., Lawrence J.M., Davis C., Liese A.D., Pettitt D.J., Pihoker C., Dabelea D., Hamman R., Waitzfelder B., Kahn H.S. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth Study// *Pediatr Diabetes.* – 2010. – Vol.11. - №1. – P.4–11.
154. LobsteinT., Frelut M.L. Prevalence of overweight among children in Europe// *Obes Rev.* – 2003. – Vol.4. – P.195–200.
155. Lugari R., Dei Cas A., Ugolotti D., Finardi L., Barilli A.L., Ognibene C., Luciani A., Zandomeneghi R., Gnudi A. Evidence for early impairment of glucagon-like peptide 1-induced insulin secretion in human type 2 (non insulin-dependent) diabetes// *Horm Metab Res.* – 2002. – Vol.34. - №3. – P.150-4.
156. Malik M., Bigger J.T., Camm A.J., Kleiger R.E., Malliani A., Moss A.J., Schwartz P.J. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use// *European Heart Journal.* – 1996. – Vol.17. - №3. – P.354–381.
157. Malloy J., Capparelli E., Gottschalk M., Guan X., Kothare P., Fineman M. Pharmacology and tolerability of a single dose of exenatide in adolescent patients with type 2 diabetes mellitus being treated with metformin: a randomized, placebo-controlled, single-blind, dose-escalation, crossover study// *Clin Ther.* – 2009. – Vol.31. - №4. – P.806-15.
158. Mannucci E., Tesi F., Bardini G., Ognibene A., Petracca M.G., Ciani S., Pezzatini A., Brogi M., Dicembrini I., Cremasco F., Messeri G., Rotella C.M. Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without type 2 diabetes// *Diabetes Nutr Metabol.* – 2004. – Vol.17. – P.336–342.

159. Maser Raelene E., Lenhard M. James. REVIEW: Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment// *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. – 2005. – Vol.90. - №10. – P.5896–5903.
160. Maser Raelene E., Mitchell Braxton D., Vinik Aaron I., Freeman Roy. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes// *DiabetesCare*. – 2003. - Vol.26. - №6. – P.1895-1901.
161. Massin M.M., Derkenne B., Tallsund M., Rocour-Brumioul D., Ernould C., Lebrethon M.C., Bourguignon J.P. Cardiac autonomic dysfunction in diabetic children// *DiabetesCare*. – 1999. – Vol.22. - №11. – P.1845-50.
162. Mauvais-Jarvis F., Sobngwi E., Porcher R., Riveline J.P., Kevorkian J.P., Vaisse C., Charpentier G., Guillausseau P.J., Vexiau P., Gautier J.F. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: P. clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance// *Diabetes*. – 2004. – Vol.53. - №3. – P.645–653.
163. May A.L., Kuklina E.V., Yoon P.W. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents, 1999-2008// *Pediatrics*. – 2012. – Vol.129. – P.1035–1041.
164. Mayer-Davis E.J., Ma B., Lawson A, SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Cardiovascular disease risk factors in youth with type 1 and type 2 diabetes: implications of a factor analysis of clustering// *Metab Syndr Relat Disord*. – 2009. – Vol.7. - №2. – P.89–95.
165. Mayfield J.A., Reiber G.E., Nelson R.G., Greene T. A foot risk classification system to predict diabetic amputation in Pima Indians// *Diabetes Care*. – 1996. – Vol.19. – P.704–709.
166. Mc Grath N.M., Parker G.N., Dawson P. Early presentation of type 2 diabetes mellitus in young New Zealand Maori// *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 1999. – Vol.43. - №3. – P.205–209.
167. Mc Neely M.J., Boyko E.J., Ahroni J.H. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration// *Diabetes Care*. – 1995. – Vol.18. – P. 216–219.
168. Migoya E., Miller J., LuoW.L., O'Neill E., Morrow L., Gutierrez M.G., Stoch A., Wagner J.A. Sitagliptin and metformin increase active GLP-1 by complementary mechanisms in treatment patients with type 2 diabetes// *Diabetes*. - 2010. – Vol.59. - №1. - A.156.
169. Miller J., Silverstein J.H., Rosenbloom A.L. Type 2 diabetes in the child and adolescent// *Pediatric Endocrinology: fifth edition, vol.1*. NewYork: Marcel Dekker 2007. – P.169–188.
170. Morinigo R., Moize V., Musri M., Lacy A.M., Navarro S., Luis M.J., Delgado S., Casamitjana R., Vidal J. GLP-1, PYY, hunger and satiety following gastric bypass surgery in morbidly obese subjects// *J Clin Endocrinol Metab*. – 2006. – Vol.91. – P.1735–1740.



171. Nadeau K.J.; Klingensmith G.; Zeitler P. Type 2 Diabetes in Children is Frequently Associated with Elevated Alanine Aminotransferase// *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. – 2005. – Vol.41. - №1. – P.94-98.
172. Nauck M.A., Vardarli I., Deacon C.F., Holst J.J., Meier J.J. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down?// *Diabetologia*. – 2011. – Vol.54. – P.10–18.
173. Nelson R.G., Gohdes D.M., Everhart J.E., Hartner J.A., Zwemer F., Pettitt D.J. Lower extremity amputations in NIDDM: 12 year follow-up study in Pima Indians// *Diabetes Care*. – 1988. – Vol.11. – P.8.
174. O'Brien I.A., Mc Fadden J.P., Corral R.J.M. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes// *Q J Med*. – 1991. - Vol.79. – P.495–502.
175. O'Brien I.A.D., O'Hare P., Corral R.J.M. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function// *Br Heart J*. – 1986. – Vol.55. – P.348-54.
176. Okudaira M., Yokoyama H., Otani T., Uchigata Y., Iwamoto Y. Slightly elevated blood pressure as well as poor metabolic control are risk factors for the progression of retinopathy in early-onset Japanese type 2 diabetes// *J Diabetes Complications*. – 2000. – Vol.14. - №5. – P.281–287.
177. Olsen B.S., Sjolie A., Hougaard P., Johannesen J., Borch-Johnsen K., Marinelli K., Thorsteinsson B., Pramming S., Mortensen H.B.: A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes: risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy: Danish Study Group of Diabetes in Childhood// *J Diabetes Complications*. – 2000. – Vol.14. – P.295–300.
178. Orchard T.J., Lloyd C.E., Maser R.E., Kuller L.H. Why does diabetic autonomic neuropathy predict IDDM mortality? An analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study// *Diabetes Res Clin Pract*. – 1996. – Vol.34. – P.165–171.
179. Orskov C., Jeppesen J., Madsbad S., Holst J.J. Proglucagon products in plasma of noninsulindependent diabetics and nondiabetic controls in the fasting state and after oral glucose and intravenous arginine// *J Clin Invest*. – 1991. – Vol. 87. – P.415–423.
180. Ørskov C., Knuhtsen S., Baldissera F.G., Poulsen S.S., Nielsen O.V., Holst J.J. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas// *Endocrinology*. – 1986. – Vol.119. - P.1467–1475.
181. Ørskov C., Rabenhøj L., Wettergren A., Kofod H., Holst J.J. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycineextended glucagon-like peptide 1 in humans// *Diabetes*. – 1994. – Vol. 43. – P.535–539.

182. Pfeifer M.A., Weinberg C.R., Cook D.L. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. - *Diabetes Care*. – 1984. – Vol.7. – P.447–453.
183. Phillips W.T., Schwartz J.G., McMahan C.A. Rapid gastric emptying of an oral glucose solution in type 2 diabetic patients// *J Nucl Med*. – 1992. – Vol.33. – P.1496–1500.
184. Pinhas-Hamiel O., Dolan L.M., Zeitler P. Diabetic ketoacidosis in obese African-American adolescents with NIDDM// *Diabetes Care*. – 1997 – Vol.20. – P.484-486.
185. Pinhas-Hamiel O., Lerner-Geva L., Copperman N.M., Jacobson M.S. Lipid and insulin levels in obese children: changes with age and puberty// *Obesity (Silver Spring)*. – 2007. – Vol.15. – P.2825–2831.
186. Pinhas-Hamiel O., Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents// *Lancet*. – 2007. – Vol.369. - №9575. – P.1823–1831.
187. Pinhas-Hamiel O., Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents// *J Pediatr*. – 2005. – Vol.146. - №5. – P.693–700.
188. Pop-Busui R., Low P.A., Waberski B.H., Martin C.L., Albers J.W., Feldman E.L.; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC)// *Circulation*. - 2009. – Vol.119. – P.2886–2893.
189. Rabbone I., Bobbio A., Rabbia F., Bertello M.C., Ignaccollo M.G., Saglio E., Morello F., Veglio F., Pacini G., Cerutti F. Early cardiovascular autonomic dysfunction, beta cell function and insulin resistance in obese adolescents// *Acta Biomed*. – 2009. – Vol.80. - №1. – P.29-35.
190. Ramachandran A., Snehalatha C., Satyavani K., Sivasankari S., Vijay V. Type 2 diabetes in Asian-Indian urban children. - *Diabetes Care*. – 2003. – Vol.26. – P.1022–1023.
191. Rask E, Olsson T., Soderberg S., Johnson O., Seckl J., Holst J.J., Ahren B. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men// *Diabetes Care*. – 2001. – Vol.24. – P.1640–1645.
192. Rathmann W., Ziegler D., Jahnke M., Haastert B., Gries F.A.: Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy// *DiabetMed*. – 1993. – Vol.10. – P.820–824.
193. Reiber G.E., Boyko E.J., Smith D.G. et al. Lower Extremity Foot Ulcers and Amputations in Diabetes// Washington DC, WA: Government Printing office, NIH publ. – 1995. – Vol.95. – P.1468.
194. Reinehr T., Schober E., Wiegand S., Thon A., Holl R., DPV-Wiss Study Group. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification?// *Arch Dis Child*. – 2006. – Vol.91. - №6. – P.473–477.

195. Reinehr T. Clinical presentation of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents// *Int J Obes (Lond)*. – 2005. – Vol.29. - №2. – P.105–110.
196. Retnakaran R., Cull C.A., Thorne K.I., Adler A.I., Holman R.R., UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74// *Diabetes*. – 2006. – Vol.55. – P.1832–1839.
197. Roberge J.N., Brubaker P.L. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by glucose-dependent insulintropic peptide in a novel enteroendocrine loop// *Endocrinology*. – 1993. – Vol.133. –P.233–240.
198. Roberge J.N., Gronau K.A., Brubaker P.L. Gastrin-releasing peptide is a novel mediator of proximal nutrient-induced proglucagon-derived peptide secretion from the distal gut. – *Endocrinology*. – 1996. – Vol.137. – P.2383–2388.
199. Rocca A.S., Brubaker P.L. Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion// *Endocrinology*. – 1999. – Vol.140. – P.1687–1694.
200. Rodriguez B.L., Fujimoto W.Y., Mayer-Davis E.J., Imperatore G., Williams D.E., Bell R.A., Wadwa R.P., Palla S.L., Liu L.L., Kershner A., Daniels S.R., Linder B. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study// *Diabetes Care*. – 2006. – Vol.29. – P.1891–1896.
201. Romero F., Nicolau J., Flores L., Casamitjana R., Ibarzabal A., Lacy A., Vidal J. Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects// *Surg Endosc*. – 2012. – Vol.26. – P.2231–2239.
202. Rosenbloom A.L., Silverstein J.H., Amemiya S., Zeitler P., Klingensmith G.J. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Type 2 diabetes mellitus in the child and adolescent// *PediatrDiabetes*. - 2008. – Vol.9. – P.512–526.
203. Rosenbloom A.I. Obesity, insulin resistance, beta cell autoimmunity, and the changing clinical epidemiology of childhood diabetes// *Diabetes Care*. – 2003. – Vol.26. – P.2954–2956.
204. Ross S.A., Dupre J. Effects of ingestion of triglyceride or galactose on secretion of gastric inhibitory polypeptide and on responses to intravenous glucose in normal and diabetic subjects// *Diabetes*. – 1978. – Vol.27. – P.327–333.
205. Roth C.L., Reinehr T. Roles of gastrointestinal and adipose tissue peptides in childhood obesity and changes after weight loss due to lifestyle intervention// *Arch Pediatr Adolesc Med*. – 2010. – Vol.64. – P.131–138.
206. Rotteveel J., Belkema E.J., Renders C.M., Hirasing R.A., Delemarre-Van de Waal H.A. Type 2 diabetes in children in the Netherlands: the need for diagnostic protocols// *Eur J Endocrinol*. – 2007. – Vol.157. – P.175–180.

207. Sarafidis P.A. Obesity, insulin resistance and kidney disease risk: insights into the relationship// Current Opinion in Nephrology and Hypertension. -2008. – Vol.17. - №5. – P.450–456.
208. Sarson D.L., Scopinaro N., Bloom S.R. Gut hormone changes after jejunoileal or biliopancreatic (BPP) bypass surgery for morbid obesity// Int J Obes. – 1981. – Vol.5. – P.471–480.
209. Schober E., Holl R.W., Grabert M., Thon A., Rami B., Kapellen T., Seewi O., Reinehr T. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria// Eur J Pediatr. – 2005. – Vol.164. – P.705–707.
210. Schober E., Waldhoer T., Rami B., Hofer S. Incidence and time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999-2007// J Pediatr. - 2009. – Vol.155. – P.190–193.
211. Schultz C.J., Konopelska-Bahu T., Dalton R.N., Carroll T.A., Stratton I., Gale E.A., Neil A., Dunger D.B., Oxford Regional Prospective Study Group: Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study// Diabetes Care. – 1999. – Vol.22. – P.495–502.
212. Schumer M.P., Joyner S.A., Pfeifer M.A. Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes// Diabetes Spectrum. – 1998. – Vol.11. – P.227–231.
213. Schwartz P.J., Stramba-Badiale M., Segantini A., Austoni P., Bosi G., Giorgetti R. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome// New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol.338. – P.1709–1714.
214. Scott A.R., Toomath R., Bouchier D., Bruce R., Crook N., Carroll D. First national audit of the outcomes of care in young people with diabetes in New Zealand: high prevalence of nephropathy in Māori and Pacific Islanders// The New Zealand Medical Journal. – 2006. – Vol.199. – P.11-12 .
215. Selby J.V., Zhang D. Risk factors for lower extremity amputation in persons with diabetes// Diabetes Care. – 1995. – Vol.18. – P.509–516.
216. Shenoy S., Waldron S., Cody D., Swift P.G. Ethnic group differences in overweight and obese children with type 1 diabetes mellitus// Arch Dis Child. -2004. – Vol.89. - №11. – P.1076–7.
217. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes// Journal of the American Medical Association. – 2005. – Vol.293. – P.217–228.
218. Sinha R., Fisch G., Teague B., Tamborlane W.V., Banyas B., Allen K., Savoye M., Rieger V., Taksali S., Barbetta G., Sherwin R.S., Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity// N Engl J Med. – 2002. – Vol.346. – P.802–810.
219. Springer S.C., Silverstein J., Copeland K., Moore K.R., Prazar G.E., Raymer T., Shiffman R.N., Thaker V.V., Anderson M., Spann S.J., Flinn S.K. Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents// Pediatrics. – 2013. - Vol.131. - No. 2. – P.648-664.

220. Sugihara S., Sasaki N., Amemiya S., Kohno H., Tanaka T., Matsuura N, On behalf of the Committee for the Medical Treatment of Childhood-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. The Japanese Society for Pediatric Endocrinology. Analysis of birth weight at birth and at diagnosis of childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan// *Pediatr Diabetes*. – 2008. – Vol.9. – P.285–90.
221. Sugahara S., Sasaki N., Kohno H., Amemiya S., Tanakat, Matsuran. The Committee for Medical Treatment of Childhood-onset Type 2 Diabetes mellitus, The Japanese Society for Pediatric Endocrinology. Survey of current medical treatments for childhoodonset Type 2 daibetes mellitus in Japan// *Clin Pediatr Endocrinol*. – 2005. – Vol.14. - №2. – P.65–75.
222. Suys B.E., Huybrechts S.J.A., De Wolf D., Op De Beeck L., Matthys D., Van Overmeire B., Du Caju M.V.L., Rooman R.P.A. QTc interval prolongation and QTc dispersion in children and adolescents with type 1 diabetes// *Journal of Pediatrics*. – 2002. – Vol.141. – P.59–63.
223. Svensson M., Sundkvist G., Arnqvist H.J., Bjork E., Blohme G., Bolinder J., Henricsson M., Nystrom L., Torffvit O., Waernbaum I., Ostman J., Eriksson J.W.: Signs of nephropathy may occur early in young adults with diabetes despite modern diabetes management: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS)// *Diabetes Care*. – 2003. - Vol.26. – P.2903–2909.
224. Taha D. Hyperlipidemia in children with type 2 diabetes mellitus// *J Pediatr Endocrinol Metab*. – 2002. – Vol.15. - №1. – P.505–507.
225. Taksali S.E., Caprio S., Dziura J., Dufour S., Calí A.M., Goodman T.R., Papademetris X., Burgert T.S., Pierpont B.M., Savoye M., Shaw M., Seyal A.A., Weiss R. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype// *Diabetes*. – 2008. – Vol.57. – P.367–371.
226. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M., Fuller J.H., Plater M., Ionescu-Tirgoviste C., Nuber A., Pozza G., Ward J.D., the EURODIAB IDDM Complications Study Group. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study// *Diabetologia*. -1996. – Vol.39. – P.1377–1384.
227. Tfayli H., Bacha F., Gungor N., Arslanian S. Phenotypic type 2 diabetes in obese youth: insulin sensitivity and secretion in islet cell antibody negative versus –positive patients// *Diabetes*. – 2009. – Vol.58. - №3. – P.738–44.
228. Theodorakis M.J., Carlson O., Michopoulos S., Doyle M.E., Juhaszova M., Petraki K., Egan J.M. Human duodenal enteroendocrine cells: source of both incretin peptides, GLP-1 and GIP// *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2006. – Vol. 290. – P.550–559.

229. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial// *Diabetes Care*. – 2013. – Vol.36. – P.1735–1741.
230. Toft-Nielsen M.B., Damholt M.B., Madsbad S., Hilsted L.M., Hughes T.E., Michelsen B.K., Holst J.J. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients// *J Clin Endocrinol Metab*. – 2001. – Vol. 86. – P.3717–3723.
231. Tolhurst G., Reimann F., Gribble F.M. Intestinal sensing of nutrients// *Handb Exp Pharmacol*. – 2012. – Vol. – 209. – P.309–335.
232. Tomasik P., Sztefko K., Starzyk J. Entero-insular axis in children with simple obesity// *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. – 2009. – Vol.15. - №2. – P.63-9.
233. Torn C., Landin-Olsson M., Lernmark A., Palmer J.P., Arnqvist H.J., Blohme G., Lithner F., Littorin B., Nystrom L., Schersten B., Sundkvist G., Wibell L., Ostman J. Prognostic factors for the course of beta cell function in autoimmune diabetes// *J Clin Endocrinol Metab*. – 2000. – Vol.85. - №12. – P.4619–23.
234. Tuomi T., Carlsson A., Li H., Isomaa B., Miettinen A., Nilsson A., Nissén M., Ehrnström B.O., Forsén B., Snickars B., Lahti K., Forsblom C., Saloranta C., Taskinen M.R., Groop L.C. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies// *Diabetes*. – 1999. – Vol.48. – P.150–157.
235. Turner R., Stratton I., Horton V., Manley S., Zimmet P., Mackay I.R., Shattock M., Bottazzo G.F., Holman R. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group// *Lancet*. – 1997. – Vol.350. - №9087. – P.1288–93.
236. UKPDS Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type2 diabetes (UKPDS 33)// *Lancet*. – 1998. – Vol.352. – P.837–853.
237. Umpaichitra V., Banerji M.A., Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus// *J Pediatr Endocrinol Metab*. - 2002. – Vol.15. - №1. – P.525–530.
238. Urakami T., Kubota S., Nitadori Y., Harada K., Owada M., Kitagawa T. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in school children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area// *Diabetes Care*. – 2005. – Vol.28. – P.1876–81.
239. Urakami T., Morimoto S., Nitadori Y., Harada K., Owada M., Kitagawa T. Urine glucose screening program at schools in Japan to detect children with diabetes and its outcome: incidence and clinical characteristics of childhood type 2 diabetes in Japan// *Pediatr Res*. – 2007. – Vol.61. – P.141–5.

240. Urakami T., Kuwabara R., Habu M., Okuno M., Suzuki J., Takahashi S., Mugishima H. Clinical characteristics of non-obese children with type 2 diabetes mellitus without involvement of b-cell autoimmunity// *Diabetes research and clinical practice*. – 2013. – Vol.99. – P.105-111.
241. Uwaifo G.I., Fallon E.M., Chin J., Elberg J., Parikh S.J., Yanovski J.A. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children// *Diabetes Care*. – 2002. – Vol.25. – P.2081–2087.
242. Valverde I., Puente J., Martin-Duce A., Molina L., Lozano O., Sancho V., Malaisse W.J., Villanueva-Penacarrillo M.L. Changes in glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion after biliopancreatic diversion or vertical banded gastroplasty in obese subjects// *Obes Surg*. – 2005. – Vol.15. – P.387–397.
243. Velásquez-Mieyer P.A., Cowan P.A., Pérez-Faustinelli S., Nieto-Martínez R., Villegas-Barreto C., Tolley E.A., Lustig R.H., Alpert B.S. Racial disparity in glucagon-like peptide 1 and inflammation markers among severely obese adolescents// *Diabetes Care*. – 2008. – Vol.31. – №4. – P.770-5.
244. Verrotti A., Loiacono G., Mohn A., Chiarelli F. New insights in diabetic autonomic neuropathy in children and adolescents// *Eur J Endocrinol*. – 2009. – Vol.161. – P.811-818.
245. Vilsboll T. On the role of the incretin hormones GIP and GLP-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus// *Dan Med Bull*. – 2004. – Vol.51. – P.364–370.
246. Vinik A.I., Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleveland Clinic J Med*. – 2001. – Vol.68. – P.928–944.
247. Vinik A.I., Freeman R., Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy// *Semin Neurol*. – 2003. – Vol.23. – P.365–372.
248. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy// *Diabetes Care*. – 2003. – Vol.26. – P.1553–1579.
249. Vollmer K., Holst J.J., Baller B., Ellrichmann M., Nauck M.A., Schmidt W.E., Meier J.J. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance// *Diabetes*. – 2008. – Vol.57. – P.678–687.
250. Wabitsch M., Hauner H., Hertrampf M., Mucbe R., Hay B., Mayer H., Kratzer W., Debatin K.M., Heinze E. Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany// *Int J Obes Relat Metab Disord*. – 2004. – Vol.28. – P.307–313.
251. Wang Q., Brubaker P.L. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old ab-ab mice// *Diabetologia*. – 2002. – Vol.45. – P.1262–1273.

252. Wei J.N., Sung F.C., Li C.Y., Chang C.H., Lin R.S., Lin C.C., Chiang C.C., Chuang L.M. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan// *Diabetes Care*. – 2003. – Vol.26. – P.343–348.
253. Weiss R., Caprio S., Trombetta M., Taksali S.E., Tamborlane W.V., Bonadonna R.  $\beta$ -cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth// *Diabetes*. – 2005. – Vol.54. – P.1735–1743.
254. Weiss R., Dziura J., Burgert T.S., Tamborlane W.V., Taksali S.E., Yeckel C.W., Allen K., Lopes M., Savoye M., Morrison J., Sherwin R.S., Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents// *N Engl J Med*. – 2004. – Vol.350. – P.2362–2374.
255. Weiss R., Taksali S.E., Tamborlane W.V., Burgert T.S., Savoye M., Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth// *Diabetes Care*. – 2005. – Vol.28. – P.902–909.
256. Whitsel E.A., Boyko E.J., Siscovick D.S. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis// *Diabetes Care*. – 2000. – Vol.23. – P.241–247.
257. Wilkin T.J. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes// *Int J Obes (Lond)*. – 2009. – Vol.33. - №7. – P.716–26.
258. Wilkin T.J. Diabetes mellitus: Type 1 or type 2? The accelerator hypothesis// *J Pediatr*. – 2002. – Vol.141. - №3. – P.449–50.
259. Williams C.L., Hayman L.L., Daniels S.R., American Heart Association. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association// *Circulation*. – 2002. – Vol.106. - №1. – P.143–160.
260. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study// *JAMA*. – 2003. – Vol.290. – P.2159–2167.
261. Xu G., Kaneto H., Laybutt D.R., Duvivier-Kali V.F., Trivedi N., Suzuma K., King G.L., Weir G.C., Bonner-Weir S. Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia: possible contribution to impaired incretin effects in diabetes// *Diabetes*. – 2007. – Vol.56. – P.551–1558.



262. Yokoyama H., Okudaira M., Otani T., Takaike H., Miura J., Saeki A., Uchigata Y., Omori Y. Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications// Diabetes Care. – 1997. – Vol.20. - №5. – P.844–847.
263. Yokoyama H., Okudaira M., Otani T., Sato A., Miura J., Takaike H., Yamada H., Muto K., Uchigata Y., Ohashi Y., Iwamoto Y. High incidence of diabetic nephropathy in early-onset Japanese NIDDM patients risk analysis// Diabetes Care. – 1998. – Vol.21. - №7. – P.1080–1085.
264. Yoo E.G., Choi I.K., Kim D.H. Prevalence of microalbuminuria in young patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus// Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2004. – Vol.17. - №10. – P.1423–1427.
265. Yoon K.H., Lee J.H., Kim J.W., Cho J.H., Choi Y.H., Ko S.H., Zimmet P., Son H-Y. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia// Lancet 2006. – Vol.368. – P.1681–8.
266. Ziegler D., Laux G., Dannehl K. Assessment of cardiovascular autonomic function: age related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis and standard test of heart rate variation and blood pressure responses// Diabetic Medicine. – 1992. – Vol.9. – P.166–175.
267. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement// Diabetes Rev. – 1999. – Vol.7. – P.300–315.
268. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F., Tajima N., Silink M., Arslanian S., Wong G., Bennett P., Shaw J., Caprio Sand. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report// Pediatric Diabetes. – 2007. – Vol.8. – P.299-306.