

На правах рукописи

Еремина Ирина Александровна

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

14.01.02 – Эндокринология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор член-корр. РАН, д.м.н., профессор П.В. Глыбочко)

- Научный руководитель:** **Кураева Тамара Леонидовна,**
доктор медицинских наук, профессор
- Официальные оппоненты:** **Петрайкина Елена Ефимовна,**
доктор медицинских наук,
заместитель главного врача по медицинской части
ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая
больница Департамента здравоохранения г.Москвы»
- Малиевский Олег Артурович,**
доктор медицинских наук, профессор кафедры
госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Башкирский
государственный медицинский университет»
Минздрава России
- Ведущая организация:** **ГБОУ ВПО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России**

Защита диссертации состоится _____ г. в 14:00 на заседании Диссертационного совета Д 208.126.01 в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан « » _____ 2015 г.

**Ученый секретарь
Диссертационного Совета**
доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

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, страдающих СД2, во всем мире увеличивается с каждым годом. Рост числа подростков с СД2 зафиксирован и 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) (Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Москва 2012).

В большинстве случаев СД у детей и подростков классифицируется как СД 1 или 2 типа. Диагностика типа СД основывается на недостаточно корректных признаках, таких как возраст и острота манифестации, наличие кетонурии (КУ), 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, КУ, отсутствие избыточного веса отмечаются и при СД2, а СД1 у детей может развиваться на фоне ожирения и при высокой концентрации СД2 в семье. 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, целевые уровни гликированного гемоглобина, сроки скрининга осложнений и прогноз в отношении их развития.

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, применяемых для лечения СД2 у взрослых, только метформин разрешен к применению у детей.

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. Предлагаются разные критерии для проведения дифференциальной диагностики 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, улучшит понимание роли гастроинтестинальных гормонов в патогенезе СД2 и, возможно, даст обоснование для изучения применения инкретиномиметиков в терапии СД2 у детей.

Цели и задачи исследования

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 КУ в дебюте СД2, распространенности специфичных для СД1 Ат 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 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 в динамике в условиях нагрузки углеводами 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.

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 не выявлялись никогда.
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.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, изложения результатов проведенного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, который включает 10 отечественных и 258 зарубежных публикаций. Диссертация иллюстрирована 28 рисунками и 28 таблицами.

Материалы и методы исследования

Обследовано 146 человек с СД, первоначально 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 ≤ 18 лет.
- Диагноз СД 2 типа, 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 НОМА-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.

В динамике обследовано 70 пациентов с СД2 (длительность наблюдения - 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: I - кетонурии при диагностике СД, группа контроля - дети с СД1, развившимся на фоне ожирения (n=23); II

- специфических аутоантител, группа контроля - дети с СД1, развившимся на фоне ожирения (n=23); III - избыточной массы тела или ожирения.

Контрольную группу при исследовании *HLA-DRB1,DQ*-генов составили 599 больных СД1, 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 у детей с СД2 специфических осложнений СД и осложнений, ассоциированных с ожирением, была сформирована гр. контроля, включающая детей с КЭО (n=21), сопоставимых по возрасту и ст. ожирения.

С целью исследования распространенности у подростков с СД2 кардиоваскулярной формы автономной нейропатии (КАН) было обследовано 24 пациента с СД2, 30 - с СД1, группа контроля - 17 детей с КЭО. При изучении суточных показателей variability ритма сердца (VРС) и длительности интервала QTc дополнительной группой контроля была группа практически здоровых подростков, n=22 (данные ст. науч. сотр ИДЭ ФГБУ ЭНЦ, к.м.н. Лаптева Д.Н.).

С целью исследования секреции ГПП-1 было обследовано 13 подростков с СД2 с ожирением и 13 подростков с КЭО и нормальной толерантностью к глюкозе, сопоставимые по возрасту и степени ожирения. В исследование включались дети с СД2 с малой длительностью заболевания (0,5 лет (0,0;1,2)), в стадии компенсации (HbA1c - 5,8% (5,4;6,2)).

Методы исследования

Общеклиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, изучение родословной, осмотр, оценку антропометрических данных с расчетом ИМТ (по формуле $ИМТ (кг/м^2) = \frac{масса(кг)}{рост^2(м^2)}$). 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 SDS ИМТ > 2,0, избыточной массы тела - 1,5-2,0 (Cole T.J., 2000; Speiser Ph. 2005).

Измерение артериального давления (АД) проводилось в положении сидя аускультативным методом Короткова. При уровне систолического или диастолического артериального давления $\geq 95\%$ для данного возраста, пола и роста, пациенту проводилось суточное мониторирование АД с помощью монитора регистрации АД МЭКГ-ДП-НС-01 «ДМС Передовые Технологии». Критерий диагностики артериальной гипертензии по СМАД - превышение среднесуточных значений систолического и/или диастолического АД 95% кривой распределения АД в зависимости от пола и роста в сочетании со значениями индекса времени артериальной гипертензии САД и/или ДАД > 25%.

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:

В лаборатории биохимии ФГБУ ЭНЦ проведены исследования (зав. лабораторией Ильин А.В.):

- Биохимические исследования крови: в плазме - уровень глюкозы; в сыворотке - уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности

(ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), мочевой кислоты на биохимическом анализаторе «Architect plusC4000» (Abbott Diagnostics, США). Гликированный гемоглобин (HbA1c) определялся методом жидкостной ионообменной хроматографии на анализаторе «Diastat» («BioRad», США).

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

- Экскрецию альбумина с мочой определяли в утренней или суточной порции мочи с использованием стандартного набора на автоматическом анализаторе «Architect plus C4000» по методике производителя. Диабетическая микроальбуминурия (МА) считалась подтвержденной при двукратном определении повышенного уровня экскреции альбумина в течение 1 месяца и исключении недиабетических причин микроальбуминурии.

В лаборатории генетики и клинической иммунологии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией – к.м.н. С.А.Прокофьев) проведены исследования:

- Исследования аллельного полиморфизма генов DRB1, DQA1, DQB1 HLA проводилось с использованием коммерческого набора «НПФ ДНК-технологии» методом мультипраймерной ПЦР. 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.

- Иммунологическое исследование включало определение Ат к цитоплазматическим структурам β-клеток (ICA), Ат к глутаматдекарбоксилазе (GADA), Ат к тирозинфосфатазе (IA-2) и антиинсулиновых Ат (IAA). Количественное определение ICA, GADA и IAA определяли с помощью иммуноферментных наборов «Isletest-ICA, GADA, IAA» («Biomera»). Количественное определение IA-2 осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Medizym» («Medipan MGBH»).

- Методом ПЦР и последующего прямого секвенирования проводился анализ нуклеотидной последовательности гена GSK (glucokinase, Gene ID: 2645), гена HNF1a (hepatic nuclear factor-1-alpha, Gene ID: 6927) для исключения СД 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 электрокардиографии проведено ст. науч. сотр. Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, к.м.н. Лаптевым Д.Н. на системе «ДМС Передовые Технологии» с оценкой: 1) суточной ВРС 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)), СВВР (средневзвешенная вариация ритмограммы); 2) длительности интервала QTc (корректированный интервал QT - продолжительность участка усредненной ЭКГ от начала зубца Q до конца зубца T в отведении с максимальной амплитудой T зубца). Для коррекции интервала QT на ЧСС использовалась формула Базета: QTc (корректированный интервал QT) = QT/√RR.

Диагностические пробы.

Секреция ИРИ и С-пептида оценивалась в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком, содержащим 50 г углеводов. Если пациент находился на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), то препараты метформина отменялись за 1 неделю до проведения исследования, препараты сульфонилмочевины - с вечера предыдущего дня. Проба проводилась натощак (последний прием пищи за 11 часов до пробы). Базальный образец крови забирался до завтрака. Забор образцов крови производился через 30, 60, 90 и 120 мин после завтрака.

Инсулинорезистентность (ИР) 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 (Keskin M. 2005).

Секреция ГПП-1 оценивалась по результатам теста с нагрузкой стандартным смешанным завтраком, проводившегося натощак. Завтрак содержал 370 ккал (50% углеводов, 30% жиров, 20% белков). Забор образцов крови производился натощак и через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после завтрака. Помимо уровня ГПП-1, исследовались уровни глюкозы, С-пептида и ИРИ. Оценка ИР проводилась не только по индексу НОМА-IR, но и индексу Matsuda $(10000 / \sqrt{(ИРИ_0 \times Г_0 \times ИРИ_{\text{среднее}} \times Гл_{\text{среднее}})})$, где ИРИ — иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл, Гл — глюкоза, ммоль/л), при значении индекса < 2,6 (Петеркова В.А., 2011). Для исследования ГПП-1 использовались пробирки с ЭДТА, проводилось немедленное центрифугирование пробирок в течение 10 мин при 4 °С. Плазма замораживалась при -20 °С до проведения анализа.

С целью выявления КАН на фоне суточного мониторинга 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.
- 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 RR интервала на минимальный RR интервал, зафиксированный в течение 45 секунд после максимальной ЧСС во время форсированного выдоха.
- 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.

Пробы проводились натощак до 12 часов дня после 20-минутного отдыха, выполнялись лежа с приподнятым на 30° головным концом. Интервал между пробами - ≥ 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). КАН диагностировалась при нарушении 2 показателей и более.

Статистический анализ результатов. Статистическая обработка 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 χ^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 $p < 0,05$.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с СД2 в дебюте заболевания.

Клиническая характеристика пациентов в дебюте заболевания представлена в таблице 1.

Таблица 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:	
родственники 1 ст родства	58,8%
родственники 2 ст родства	33,8%
	55%
SDS ИМТ	2,6 (1,8; 3,3)
% детей с нормальной массой тела	27%
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)
Инсулинотерапия при манифестации	30%

Только в 26,25% случаев СД2 был диагностирован в связи с наличием классических для СД жалоб (полиурия, полидипсия, зуд вульвы). В 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% при проведении ОГТТ, в 48,1% - гликемия натощак превышала 7,1 ммоль/л. В 8,75% 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% при манифестации была выявлена КУ.

Исследование Ат было проведено 66 пациентам с СД2: положительный титр Ат выявлялся в 15,2 %, достоверно реже, чем у детей с СД1 с ожирением (91%), таблица 2.

Титр Ат был невысокий, до 20 Ед/мл, лишь 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 2. При этом HLA-генотипы высокого риска были выявлены только в 5,5% случаев, против 35,2%.

Таблица 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 (GADA)	0%	39,1%	< 0,01
- к тирозинфосфатазе (IA2)	0%	56,5%	< 0,01

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

Уровень HbA1c в период диагностики СД у пациентов с СД2 составил 7,1 % (6,3; 8,5) от 5,2% до 15%. Наблюдение в динамике показало, что на протяжении первых 3-х 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). В дальнейшем происходило нарастание уровня HbA1c: при длительности СД2 3-6 лет (n=25) HbA1c составил 7% (6,5; 8), при длительности 6-9 лет (n=10) – 7,8% (5,95; 11,7).

Секреции С-пептида на протяжении 3 лет наблюдения не снижалась (таблица 3). Немногочисленные исследования секреции С-пептида при длительности заболевания от 3 до 6 лет (n=15) свидетельствуют о снижении стимулированной секреции в этот период.

Исследование секреции ИРИ на протяжении 3 лет наблюдения также не показало ее значимого снижения. Однако уровень ИРИ при длительности СД2 более 3 лет у 16 обследованных в этот период пациентов был достоверно ниже, чем в дебюте заболевания (таблица 4). ИР определялась у 81,3% пациентов в дебюте заболевания, ее частота достоверно не менялась при наблюдении в динамике.

Таблица 3 - Секреция С-пептида (нг/мл) на протяжении заболевания у детей с СД2

	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

Таблица 4 - Секреция инсулина (мкМЕ/мл) на протяжении заболевания у детей с СД2

	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

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

Инсулинотерапия (ИТ) в дебюте заболевания была назначена 30% пациентов с СД2, в т.ч. 14 пациентам с КУ. Медиана длительности ИТ - 2,2 мес (1,2; 5), суточной дозы – 24,3 Ед (8; 32). Терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) в дебюте заболевания получали 45% детей с СД2, из них 35% - препаратами метформина, 7,5% - препаратами сульфонилмочевины, 2,5% – комбинированную терапию. Исключительно диетотерапия была рекомендована 25% пациентов. Через 1 год после диагностики СД2 соотношение пациентов, получающих разные виды лечения, было следующим (n=61): на ИТ находилось 3,3% пациентов, на ПССП – 63,9%, исключительно на диетотерапии – 32,8%. При длительности СД2 3 года ИТ потребовалась еще 2 пациентам, получавшим до этого метформин. Соотношение пациентов, получающих терапию ПССП и находящихся исключительно на диете, значимо не изменилось.

Особенности СД2 у детей и подростков с кетонурией при манифестации

Среди 80 детей и подростков с СД2 у 17 при манифестации была выявлена КУ (21,3%).

Пациенты 3-х групп, включая больных с СД1 с ожирением, не отличались по возрасту диагностики СД, частоте отягощенной наследственности по СД2, ст. ожирения, частоте «черного акантоза». Кетоз у пациентов с СД2 чаще развивался у мальчиков, таблица 5.

Таблица 5 - Сравнительная характеристика пациентов с СД2, диагностированным в состоянии кетоза и без кетоза, и пациентов с СД1 с ожирением

	1. Пациенты с СД2 с КУ (n=17)	2. Пациенты с СД2 без КУ (n=63)	3. Пациенты с 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 ²	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
Acantosis 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

У пациентов с СД2 с КУ и с СД1 уровень HbA1c был достоверно выше, чем у пациентов с СД2 без КУ. Уровень ТГ был значимо выше у пациентов с СД2 с КУ по сравнению с двумя другими группами, p<0,01.

Положительный титр Ат достоверно чаще выявлялся в гр. с СД1. При сравнении 2-х групп с СД2 ICA значительно чаще выявлялись у пациентов с КУ (в 30,8%), чем у

пациентов без КУ (3,7%). IAA в гр. без КУ определялись в 7,4%, в гр. с КУ не определялись (таблица 6). Титр Ат у пациентов с СД2 был невысокий. В обеих группах с СД2 не выявлено повышения титра GADA, IA-2. В гр. с СД1 выявлялись все виды Ат в высоком титре. У пациентов с КУ в сравнении с пациентами без КУ повышена частота встречаемости HLA-генотипов, несущих высокий риск развития СД1, однако, частота HLA-гаплотипов высокого риска в этой группе достоверно ниже, чем у пациентов с СД1.

Таблица 6 - 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 высокогориска	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 (GADA)	0%	0%	39,1%	>0,05	<0,01	<0,01
- к тирозинфосфатазе (IA2)	0%	0%	56,5%	>0,05	<0,01	<0,01

В дебюте СД у пациентов с СД2 с КУ уровень С-пептида, как базальный, так и стимулированный, оказался схожим с пациентами с СД1 с ожирением. Эти показатели были достоверно ниже, чем у пациентов с СД2 без КУ, таблица 7. Через год от диагностики заболевания в гр. с СД2 с КУ произошло нарастание уровня С-пептида до показателей в гр. с СД2 без КУ. Уровень секреции С-пептида через 3 года от начала СД не различался в 2-х группах пациентов с СД2. У пациентов с СД1 с длительностью заболевания 3 года произошло значимое снижение базального уровня С-пептида, стимулированные уровни С-пептида не исследовались в связи с крайне низким базальным показателем.

Таблица 7 - Секреция С-пептида (нг/мл) на протяжении 3 лет у пациентов с СД2, диагностированным в состоянии кетоза и без кетоза, и у пациентов с СД1 с ожирением

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		

Базальный уровень ИРИ вскоре после диагностики СД был исследован только у 6 пациентов с СД2 с КУ, так как большинство пациентов с момента диагностики получали ИТ. Уровень ИРИ натощак был сопоставим в 3-х группах, таблица 8. Через год базальный

уровень ИРИ у пациентов с СД2 с КУ значительно не вырос, что, по-видимому, связано с тем, что ИРИ в дебюте заболевания исследовался только у нескольких человек с СД2 с КУ, у тех, кому не потребовалось назначение ИТ. При динамическом обследовании через 1 и 3 года пациенты 2-х групп с СД2 имели сходную секрецию ИРИ. Частота ИР у пациентов с СД2 с КУ и без КУ через 1 и 3 года не отличалась. Пациенты с СД1, имевшие сходный с СД2 уровень ИРИ в дебюте, через год показали значимое его снижение.

Таблица 8 - Секреция инсулина (мкЕд/мл) на протяжении 3 лет у пациентов с СД2, диагностированным в состоянии кетоза и без, и у пациентов с СД1 с ожирением

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

ИТ в дебюте заболевания получали 82,4% пациентов с СД2 с КУ, тогда как в гр. с СД2 без КУ ИТ потребовалась только 15,9% (рисунок 1). Медиана длительности ИТ у при СД2 с КУ - 2,5 мес (1,4; 6), при СД2 без КУ - 1,5 мес (1; 2,1), суточная доза инсулина - 24 Ед (7; 36) и 25 Ед (10; 28), соответственно. В группе пациентов с СД1 при манифестации ИТ была назначена 56,5% пациентов в суточной дозе 27 Ед (12; 32). При динамическом наблюдении все пациенты с СД2 с КУ оставались на терапии ПССП или диете, медиана длительности наблюдения за пациентами этой группы - 2,2 лет (0,7; 4,3), от 0,5 до 13,5 лет. Напротив, всем пациентам с СД1 с ожирением в последствии была назначена ИТ, в среднем через 1,1 год (0,7; 2,5).

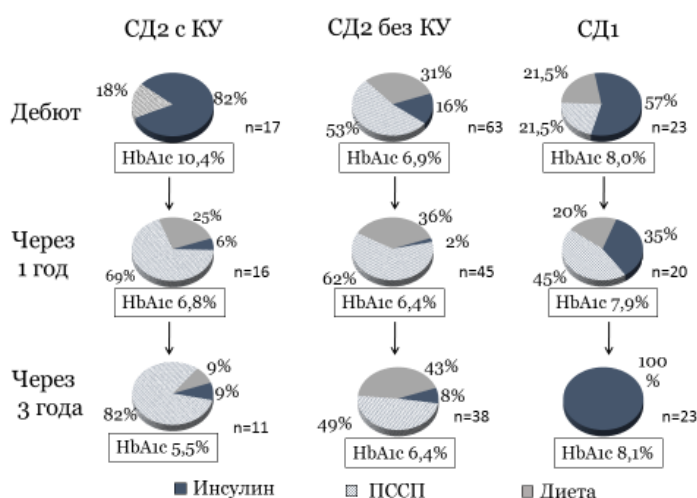


Рисунок 1. Терапевтическая тактика в трех группах пациентов (СД2 с КУ, СД2 без КУ, СД1) на протяжении заболевания.

При динамическом наблюдении уровня HbA1c не отличались между двумя группами с СД2 ($p>0,05$) (рисунок 1). Уровень HbA1c у пациентов с СД1 через год после манифестации значимо не отличался от уровня у пациентов с СД2 с КУ, но был достоверно выше, чем у пациентов с СД2 без КУ. Через 3 года от начала заболевания HbA1c у пациентов с СД1 был достоверно выше, чем в обеих группах с СД2, $p<0,01$.

Особенности СД2 у детей и подростков с положительным титром панкреатических аутоантител.

Положительный титр Ат был выявлен у 10 пациентов с СД2 (в 15,2%). ICA определялись в 9,1% случаев, IAA – в 6,1%, GADA и IA-2 не выявлялись. Титр Ат был невысокий, до 20 Ед/мл. В контрольной группе пациентов с СД1 выявлялись все виды Ат.

Пациенты 3-х групп достоверно не отличались по возрасту диагностики СД, степени ожирения и частоте «черного акантоза», таблица 9. Отягощенная наследственность по СД2 среди родственников 1 ст. родства отмечалась достоверно чаще в гр. «Ат+» по сравнению с двумя другими группами.

Таблица 9 - 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,						
1 ст. родства, %	62,7	90	47,8	>0,05	>0,05	<0,05
2 ст. родства, %	30,4	70	17,4	<0,05	>0,05	<0,01
	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
HLA-типирование	n=36	n=9	n=559			
HLA-гаплотипы выс. риска	36,1%	77,8%	78,2%	<0,05	<0,05	>0,05
HLA-генотипы выс. риска	5,6%	11,1%	35,2 %	>0,05	<0,05	>0,05
HLA-генотипы сред. риска	30,6 %	66,7%	42,9 %	<0,05	>0,05	>0,05

Уровень HbA1c в дебюте СД достоверно не отличался у пациентов обеих групп с СД2. Однако HbA1c в гр. «Ат-» был достоверно ниже, чем при СД1 с ожирением. Показатели жирового обмена были сопоставимы у пациентов трех групп. Достоверные отличия выявлены только для уровня ТГ: у детей с СД1 он был ниже, чем в гр. «Ат-» и гр. «Ат+».

Частота HLA-гаплотипов высокого риска развития СД1 достоверно выше у детей гр. «Ат+» по сравнению с гр. «Ат-» и сопоставима с частотой у детей с СД1. Несмотря на это, HLA-генотипы высокого риска у детей с СД2 с Ат определялись только в 11,1%, что сопоставимо с частотой у детей с СД2 без Ат (5,6%).

В дебюте СД2 у детей с Ат секреция С-пептида занимает промежуточное положение между секрецией у детей с СД2 без Ат и у детей с СД1 с ожирением, таблица 10. При динамическом наблюдении в гр. «Ат+» не происходит снижения секреции С-пептида, которое характерно для пациентов с СД1 и наблюдалось в гр. с СД1 с ожирением. Наоборот, у пациентов с СД2 с Ат произошло значимое нарастание уровня секреции С-пептида, показатели секреции не отличались у пациентов с Ат и без Ат. Секреция ИРИ у пациентов 3-х групп в дебюте СД соответствует данным по секреции С-пептида (таблица 11). По частоте ИР исследуемые группы не различались.

Таблица 10 - Секреция С-пептида (нг/мл) в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком на протяжении 3-х лет у пациентов с СД2 с положительным и отрицательным титром специфических Ат и у пациентов с СД1 с ожирением

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		

Таблица 11 - Секреция инсулина (мкЕд/мл) в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком в дебюте заболевания у пациентов с СД2 с положительным и отрицательным титром специфических Ат и у пациентов с СД1

	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

Терапевтическая тактика в двух группах с СД2 была схожей, рисунок 2. ИТ в дебюте СД получали 40% детей гр. «Ат+» и 25% детей гр. «Ат-» (25%), $p=0,3$. Медиана длительности ИТ - 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 СД назначалась чаще, чем в группах с СД2: в 57%. Через 1 год после диагностики СД ИТ не получал ни один пациент из гр. «Ат+», тогда как в гр. СД1 34,8% пациентов оставались на ИТ, $p<0,05$. Через 3 года от диагностики СД лишь 1 пациенту из гр «Ат+» потребовалась ИТ, в то время как в гр. СД1 все пациенты получали ИТ в суточной дозе 0,55 ед/кг/сут (0,5; 0,7).

При динамическом наблюдении уровни HbA1c не различались между двумя группами с СД2 (рисунок 2). Через 3 года от начала СД уровень HbA1c у пациентов с СД1 составил 8,05% (6,9; 9,8), несмотря на проводимую ИТ, что было достоверно выше, чем у пациентов без Ат ($p=0,002$) и приближалось к достоверности у пациентов с Ат ($p=0,06$).

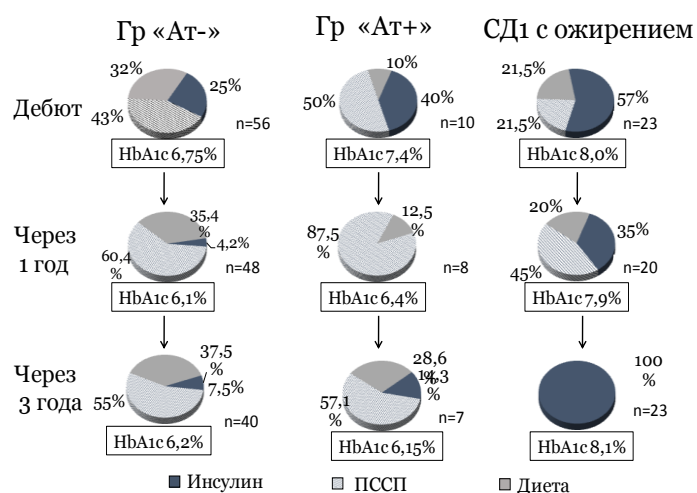


Рисунок 2. Терапевтическая тактика на протяжении заболевания подростков с СД2 в зависимости от наличия или отсутствия специфических Ат и пациентов с СД1 с ожирением

Особенности СД2 у детей и подростков с нормальной массой тела.

Из 80 обследованных у 22 детей (27%) СД2 развился на фоне нормальной массы тела.

Дети 2-х групп не отличались по возрасту диагностики СД, соотношению полов, частоте отягощенной наследственности по СД2, частоте манифестации СД с КУ, уровню HbA1c и показателям липидного профиля в дебюте СД, % выявления специфических Ат, частоте HLA-гаплотипов и генотипов высокого риска развития СД1, таблица 12.

Таблица 12 - Сравнительная характеристика пациентов с СД2 с нормальной массой тела и избыточным весом/ожирением

	СД2 с ожирением (SDS ИМТ >1,5)	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	
SDS ИМТ	2,9 (2,3; 3,4)	0,83 (0,6; 1,19)	<0,05
Отягощ. наследственность, 1 ст. родства, %	65,5	50	>0,05
2 ст. родства, %	36,2	40,9	>0,05
	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
Инсулинорезистентность, %	96,8	52,9	<0,01
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
HLA-типирование	n=39	n=16	
HLA-гаплотипы высокого риска	38,5%	37,5%	>0,05
HLA-генотипы высокого риска	5,1 %	6,3%	>0,05
HLA-генотипы среднего риска	33,3 %	31,3%	>0,05

	СД2 с ожирением (SDS ИМТ >1,5)	СД2 с нормальным весом (SDS ИМТ <1,5)	р
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%	

Секреция С-пептида у детей с СД2 с нормальным весом достоверно ниже, чем у детей с СД2 с ожирением, как в дебюте СД, так и на протяжении 3 лет наблюдения (таблица 13). Секреция ИРИ в дебюте СД (таблица 14) также была достоверно ниже в гр. детей с СД2 с нормальным весом, однако имела достаточно высокий уровень. ИР в этой гр. была выявлена в половине случаев (52,9%). У детей с СД2 с избыточным весом и ожирением ИР определялась значимо чаще, в 88,6%.

Таблица 13 - Секреция С-пептида (нг/мл) в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком на протяжении 3-х лет у пациентов с СД2 в зависимости от наличия или отсутствия избыточного веса и ожирения

	СД2 с ожирением (SDS ИМТ >1,5)	п	СД2 с норм. весом (SDS ИМТ <1,5)	п	р
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

Таблица 14 - Секреция инсулина (мкЕд/мл) в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком в дебюте заболевания у пациентов с СД2 в зависимости от наличия или отсутствия избыточного веса и ожирения

	СД2 с ожирением (SDS ИМТ >1,5)	п	СД2 с нормальным весом (SDS ИМТ <1,5)	п	р
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

Терапевтическая тактика не отличалась в 2-х группах пациентов. Как в дебюте СД, так и на протяжении трех лет наблюдения процент пациентов, получающих ИТ, терапию ПССП и диетотерапию был сопоставим в обеих группах (рисунок 3).

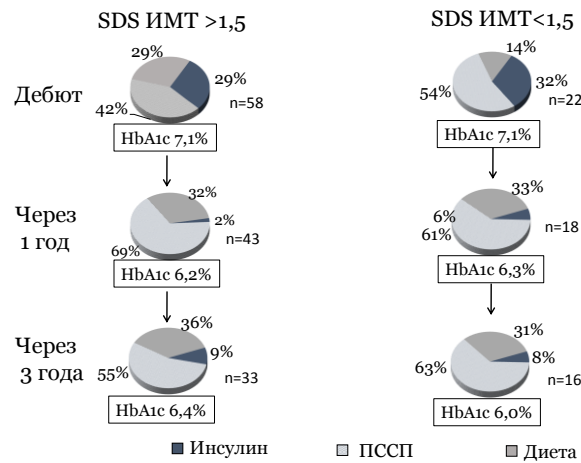


Рисунок 3.Терапевтическая тактика на протяжении заболевания у подростков с СД2 в зависимости от наличия или отсутствия избыточного веса и ожирения

При динамическом наблюдении уровни HbA1c были сопоставимы у пациентов 2-х групп ($p > 0,05$) (рисунок 3). Все пациенты с СД2 с нормальным весом оставались на терапии ПССП или диете (кроме пациентки, ошибочно в течение 5 лет получавшей ИТ), медиана длительности наблюдения за пациентами этой группы составила 2,3 г (1; 5,75), от 0,5 до 13,5 лет.

Микрососудистые осложнения у детей и подростков с СД2.

При диагностике СД2 диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии (МА) была выявлена в 16,1%, 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, рисунок 4.

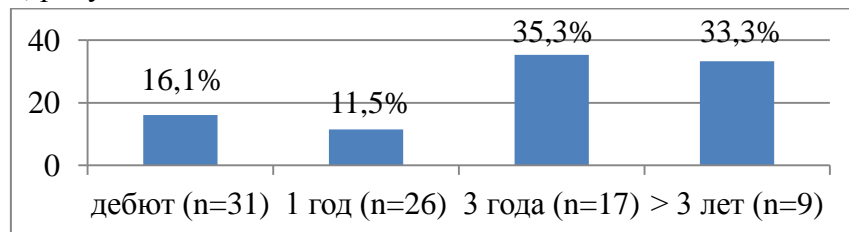


Рисунок 4. Частота диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у детей и подростков с СД2 при разной длительности заболевания.

Дистальная диабетическая полинейропатия (ДДП) в дебюте СД отмечалась у 13,2 % детей с СД2, 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 ДДП по сравнению с МА, рисунок 5.

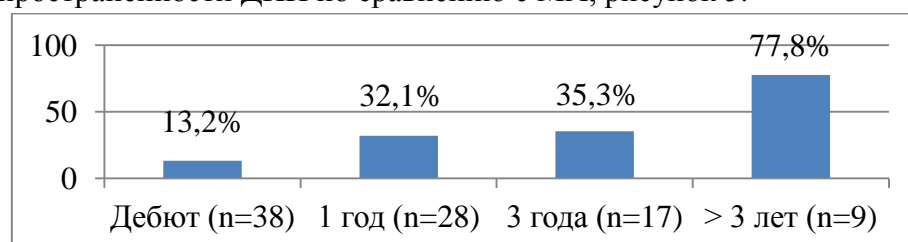


Рисунок 5. Частота дистальной диабетической полинейропатии у детей и подростков с СД2 при разной длительности заболевания.

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 глибенкламидом.

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%.

Осложнения, ассоциированные с ожирением, у детей и подростков с СД2.

В дебюте СД артериальная гипертензия (АГ) была выявлена у 25,7% детей с СД2. Отмечается значимая прямая корреляция между наличием АГ и SDS ИМТ ($R=0,57$, $p=0,00002$), уровнем ОХ ($R=0,34$, $p=0,01$), 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, рисунок 6.

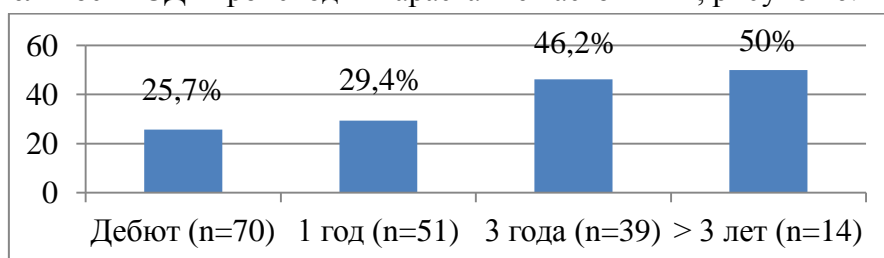


Рисунок 6. Частота артериальной гипертензии у детей и подростков с СД2 при разной длительности заболевания.

Дислипидемия (ДЛ) при диагностике СД2 наблюдалась у 53,6% пациентов: повышение ОХ отмечено у 16,2%, ЛПНП – у 13,2%, ТГ – у 21,5%, снижение ЛПВП – у 46,3%. Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь между наличием ДЛ и уровнем АСТ ($R=0,3$, $p=0,01$) и АЛТ ($R=0,4$, $p=0,007$), 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, рисунок 7.

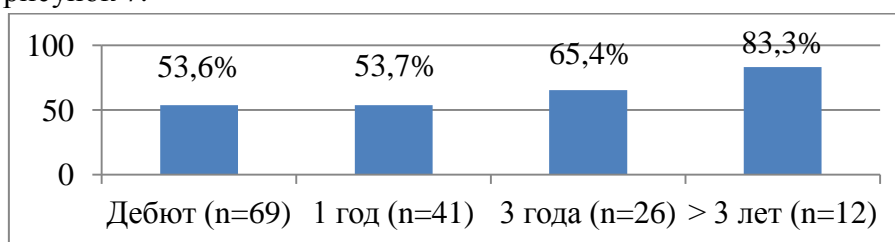


Рисунок 7. Частота дислипидемии у детей и подростков с СД2 при разной длительности заболевания.

По данным УЗИ, в дебюте СД2 признаки жирового гепатоза (ЖГ) определялись у 37,2% детей. По мере увеличения длительности заболевания частота ЖГ увеличивалась, рисунок 8. При этом повышение уровня АЛТ и АСТ отмечалось у 26,3% детей в дебюте СД2, в дальнейшем частота повышения печеночных трансаминаз оставалась на том же уровне: через 1 год – 18,2%, через 3 года - 16,7%, при длительности СД2 более 3 лет – 25%. 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 ($R=0,4$, $p=0,002$).

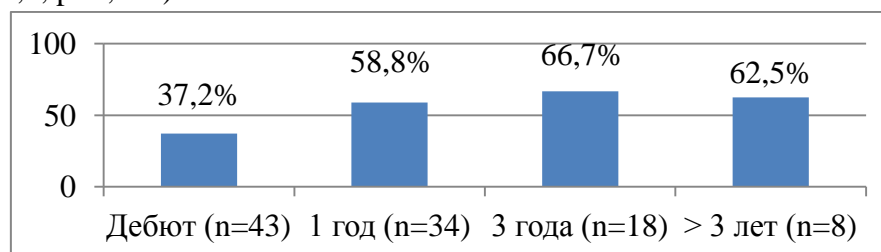


Рисунок 8. Частота жирового гепатоза у детей и подростков с СД2 при разной длительности заболевания.

Гиперурикемия (ГУ) в дебюте СД2 отмечалась у 57,9% детей, с увеличением длительности СД частота повышения уровня мочевой кислоты не увеличивалась, рисунок 9. Повышение уровня мочевой кислоты было взаимосвязано с SDS ИМТ ($R=0,6$, $p=0,006$) и наличием АГ ($R=0,5$, $p=0,03$).

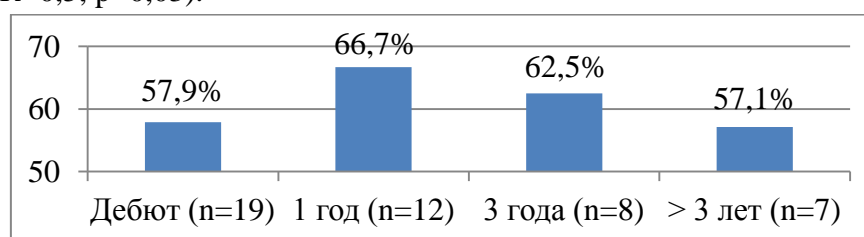


Рисунок 9. Частота гиперурикемии у детей и подростков с СД2 при разной длительности заболевания.

Распространенность осложнений в группе с СД2 и в контрольной группе с КЭО не различалась.

Кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии у подростков с СД2

Таблица 15 - 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^{1-2}	P^{1-3}	P^{1-4}
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	-
ИМТ, кг/м ²	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. микроальбуминурии, %	25	-	0	-	-	0,04	-
Диаб. полинейропатия, %	20,8	-	16,7	-	-	0,7	-
Диаб. непролиф. ретинопатия, %	0	-	10	-	-	0,11	-

Достоверных различий значений индексов кардиоваскулярных тестов между группами с СД2, СД1 и КЭО не выявлено.

КАН достоверно чаще отмечалась у подростков с СД2 (в 29,2%) по сравнению с подростками с СД1 (в 10%). 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 детей с СД2 и в 3,3% при СД1. В группе детей с КЭО случаев КАН не выявлено.

Выявлены значимые положительные корреляции между наличием КАН и длительностью СД ($R=0,68$ $p=0,002$), возрастом ($R=0,61$ $p=0,002$), HbA1c ($R=0,43$ $p=0,035$) и 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) против 6,5% (5,8; 7,9) при отсутствии КАН.

Показатели ВРС и длительность интервала QTc в 4-х группах представлены в таблице 16. Выявлено значимое снижение ВРС в гр. СД2 по сравнению с тремя другими группами по показателям RMSSD и СВВР. У пациентов с СД2 выявлены значимые отрицательные корреляции между показателем 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 ИР.

Таблица 16 - 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^{1-2}	p^{1-3}	p^{1-4}
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
СВВР, 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

Секреция ГПП-1 у детей с СД2 и 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, таблица 17. При СД2 отмечается снижение базального и стимулированного уровня ГПП-1 по сравнению с гр. КЭО. Не выявлено значимого повышения ГПП-1 при стимуляции едой в обеих группах, кривые секреции ГПП-1 оставались плоскими (рисунок 10).

Таблица 17 - Показатели уровня ГПП-1 у детей с СД2 и у детей с КЭО на фоне пробы со стандартным смешанным завтраком

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

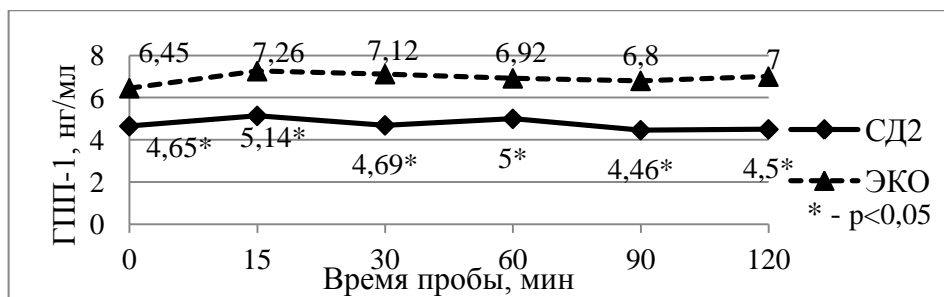


Рисунок 10. Секреция ГПП-1 у детей с СД2 и у детей с КЭО на фоне пробы со стандартным смешанным завтраком

Уровень гликемии в ходе пробы у детей с СД2 был достоверно выше, чем у детей с КЭО (рисунок 11).

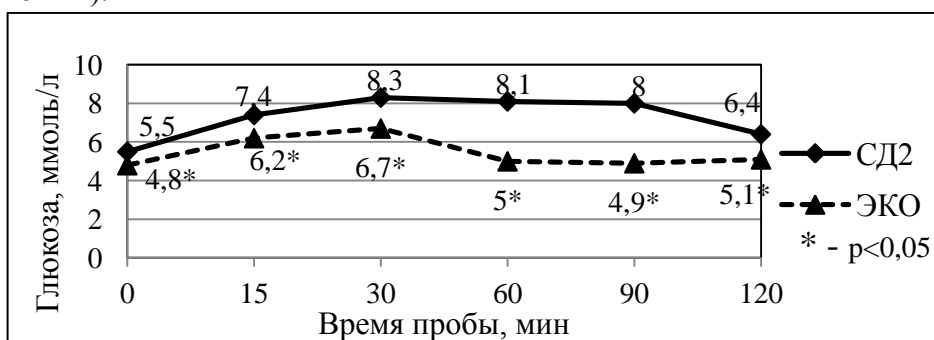


Рисунок 11. Динамика гликемии у детей с СД2 и детей с КЭО в ходе пробы со стандартным смешанным завтраком

Секреция ИРИ и С-пептида у детей 2-х групп практически не отличалась. Достоверные различия получены только для ИРИ на 90 мин, $p < 0,005$. ИР была достоверно выше у детей с СД2 (2,2 (1,55; 2,63) и 5,29 (4,9; 9,3) против 3,74 (3,44; 4,34) и 3,77 (2,8; 4,99), соответственно). Эти данные свидетельствуют об отсроченном повышении ИРИ и С-пептида у детей с СД2 на фоне стимуляции смешанным завтраком, что хорошо видно на рисунке 12 и 13.

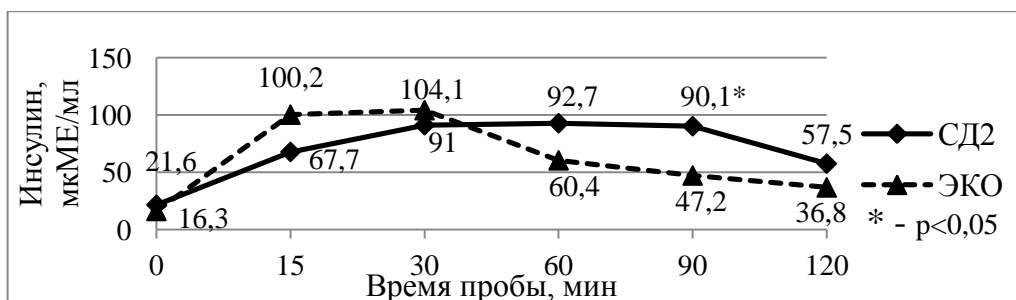


Рисунок 12. Секреция инсулина у детей с СД2 и детей с КЭО в ходе пробы со стандартным смешанным завтраком

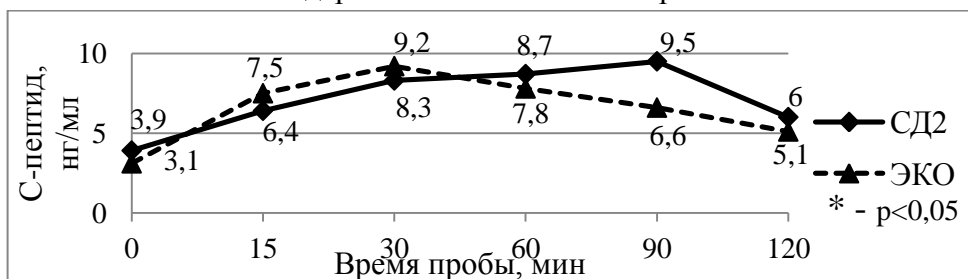


Рисунок 13. Секреция С-пептида у детей с СД2 и детей с КЭО в ходе пробы со стандартным смешанным завтраком

Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между уровнем секреции ГПП-1, возрастом и степенью ожирения в обеих группах. Была выявлена достоверная взаимосвязь между следующими показателями в группе детей с КЭО:

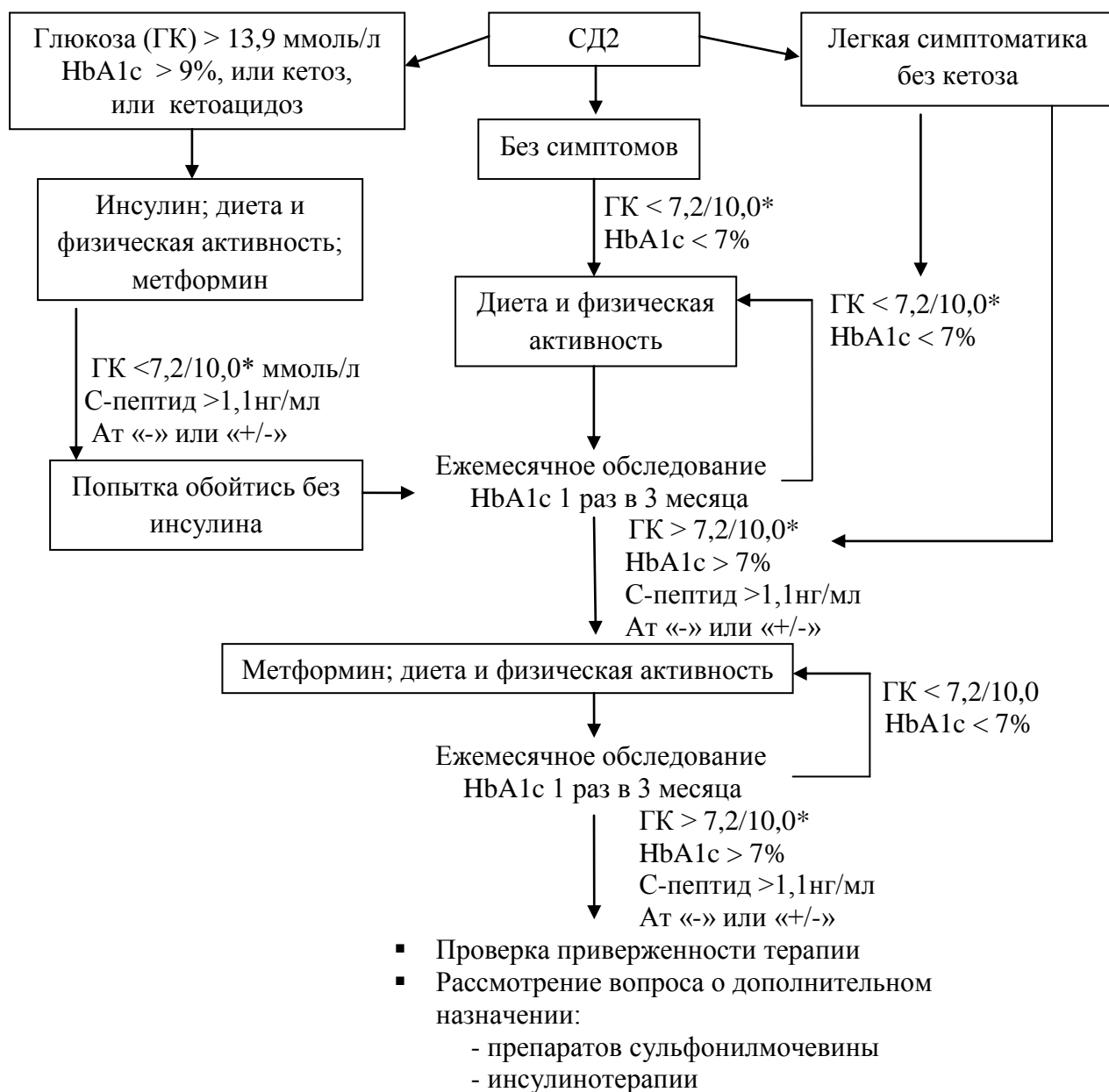
1. Уровень ГПП-1 на 0 мин положительно коррелировался с: уровнем С-пептида на 0 мин и 90 мин ($R_0=0,59$, $p=0,03$ и $R_{90}=0,56$, $p=0,04$, соответственно).
2. Уровень ГПП-1 на 15 мин положительно коррелировался с: уровнем С-пептида на 15 мин, 30 мин, 90 мин ($R=0,6$, $p=0,03$; $R=0,57$, $p=0,04$; $R=0,7$, $p=0,007$, соответственно).

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 диагностируется 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 с 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 глюкозо-толерантного 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/или 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 14).



* гликемия натощак/гликемия через 2 часа после еды

Рисунок 14. Алгоритм терапевтической тактики СД2 у детей и подростков (ISPAD 2009, дополненный и уточненный).

Список сокращений

GADA – аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе

HbA1c – гликированный гемоглобин

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

HOMA-IR (homeostatic model assessment) – индекс инсулинорезистентности

IA-2 – аутоантитела к тирозинфосфатазе

IAA – аутоантитела к инсулину

ICA – аутоантитела к β-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 - аспаратаминотрансфераза
Ат – аутоантитела
ВРС – вариабельность ритма сердца
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
ГУ – гиперурикемия
ДДП – дистальная диабетическая полинейропатия
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
ОХ – общий холестерин
ПССП – пероральный сахароснижающий препарат
СД – сахарный диабет
СД1 – сахарный диабет 1 типа
СД2 – сахарный диабет 2 типа
ТГ – триглицериды
ЭКГ - электрокардиография

Список публикаций

1. Кураева Т.Л., Еремина И.А., Буйдинова И.А., Зильберман Л.И., Прокофьев С.А. Проблемы диагностики и терапии сахарного диабета 2 типа у детей и подростков. Материалы V Городской научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии». – 2011. – с.26-33.
2. Дубинина И.А., Еремина И.А., Косыгина А.В., Зильберман Л.И., Колесникова Г.С., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сравнительная характеристика детей и подростков с сахарным диабетом 2 типа и нарушением толерантности к глюкозе на фоне ожирения. Материалы VI всероссийского конгресса эндокринологов. – 2012. - с.548.
3. Еремина И.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Дубинина И.А. Особенности сахарного диабета 2 типа у детей и подростков, манифестировавшего с кетозом. Материалы VI всероссийского конгресса эндокринологов. – 2012. - с.552.
4. Сечко Е.А., Еремина И.А., Кураева Т.Л., Емельянов А.О., Зильберман Л.И., Прокофьев С.А. Случай MODY 3 у ребенка с фенотипом сахарного диабета 2 типа. Материалы VI всероссийского конгресса эндокринологов. – 2012 - с.613.

5. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Прокофьев С.А., Иванова О.Н., Еремина И.А., Сечко Е.А., Щеглова О.С., Дианов О.А., Шайтарова А.В. MODY-диабет у детей и подростков. Материалы VI всероссийского конгресса эндокринологов. – 2012 - с.613.
6. Еремина И.А., Солдатова Т.В., Зильберман Л.И., Кураева Т.Л. Оценка толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и ее взаимосвязи с клинико-биохимическими параметрами у лиц, заболевших сахарным диабетом 2 типа в детском и подростковом возрасте. Проблемы эндокринологии. – 2012. - №4 (выпуск 2). - с.20.
7. И. А. Ерёмина, Т. Л. Кураева. Метформин в лечении сахарного диабета 2-го типа у детей и подростков. Проблемы эндокринологии. – 2013. - №1. – с.8-13.
8. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Еремина И.А., Иванова О.Н., Прокофьев С.А. Особенности течения MODY3 у ребенка с фенотипом сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. – 2013. - №2. – с.88-93.
9. Еремина И.А., Зильберман Л.И., Дубинина И.А., Кураева Т.Л. Особенности сахарного диабета 2 типа без ожирения у детей и подростков. Материалы VI всероссийского диабетологического конгресса. – 2013. - с.299.
10. Дубинина И.А., Еремина И.А., Косыгина А.В., Колесникова Г.С., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сравнительная характеристика детей и подростков с сахарным диабетом 2 типа, нарушенной толерантностью к глюкозе и нормальным углеводным обменом на фоне ожирения. Материалы VI всероссийского диабетологического конгресса. – 2013. - с.297.
11. Сечко Е.А., Еремина И.А. Функция бета-клеток при сахарном диабете 1 типа с ожирением, сахарном диабете 1 типа с неполной ремиссией, сахарном диабете 1 типа без ремиссии. Материалы VI всероссийского диабетологического конгресса. – 2013. - с.313.
12. Dubinina IA, Chistiakov DA, Eremina IA, Brovkin AN, Zilberman LI, Nikitin AG, Kuraeva TL, Nosikov VV, Peterkova VA, Dedov II. Studying progression from glucose intolerance to type 2 diabetes in obese children. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2014. - №8. – p.133-137.
13. Еремина И.А., Лаптев Д.Н., Зильберман Л.И., Кураева Т.Л. Вариабельность ритма сердца и длительность интервала QT у подростков с ожирением с нормальной толерантностью к глюкозе и с сахарным диабетом 2 типа. Вопросы детского ожирения: материалы X всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской диабетологии и эндокринологии». Санкт-Петербург, 2014. – с.38-39.
14. Еремина И.А., Лаптев Д.Н., Зильберман Л.И., Дубинина И.А., Кураева Т.Л., Щеглова О.С. Кардиоваскулярная форма автономной нейропатии у подростков с сахарным диабетом 2 типа. Проблемы эндокринологии. – 2014. - №5(том 60). – с.15-21.