

Литература

- Атаханова Л.Э., Цурко В.В., Булеева И.М. Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и рациональной фармакотерапии // Современная ревматология. – 2007. – № 1. – С. 13–18.
- Барскова В.Г. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые нарушения при подагре: дис. ... докт. мед. наук – М., 2006. – 291 с.
- Барскова В.Г. Диагностика подагры // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 4. – С. 62–66.
- Балкаров И.М., Щербак А.В., Лебедева М.В. Уратная нефропатия в семьях больных подагрой // Клиническая геронтология. – 2005. – № 4. – С. 42–46.
- Джанашия П.Х., Диденко В.А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 1. – С. 28–34.
- Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме // Consilium medicum. – 2004. – № 9. – С. 663–668.
- Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Подагра, гиперурикемия и сердечно-сосудистый риск // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 1. – С. 56–62.
- Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? // РМЖ. – 2002. – № 10. – С. 431–436.
- Мухин Н.А., Балкаров И.М. Нефрология: Подагрическая почка / под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – С. 422–429.
- Мухин Н.А. Подагра: лики болезни // Современная ревматология. – 2007. – № 1. – С. 5–9.
- Новикова И.М. Антигипертензивная терапия у больных гиперурикемией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 25 с.
- Dahlou B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. – 2002. – No. 359. – P. 995–1003.
- Johnson R.J., Kang D.N., Feid D. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? // Hypertension. – 2003. – No. 41. – P. 1183–1190.
- Moore H.P. Hormonal and metabolic effects of enalapril treatment in hypertension // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 11, No. 5. – P. 397–401.
- Rosei E.A., Rizzoni D., Comini S. Evaluation of efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicenter, double-blind study // Blood Press. Suppl. – 2003. – No. 1. – P. 30–35.
- Zhang W., Doherty M., Pascual-Gomez E. EULAR evidence based recommendation for the diagnosis and management of gout // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64(3). – P. 1–501.

Поступила 12.02.2015

Сведения об авторах

Майко Ольга Юрьевна, докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6.

E-mail: omajko@yandex.ru

Иванова Ксения Валерьевна, врач терапевт ГАУЗ ГКБ им. Н.И. Пирогова, Взрослая поликлиника № 3; соискатель кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Победы, 140в.

E-mail: kseniya-ivanova-82@inbox.ru

УДК 616-056.257-053.6-085.272.3:612.122.1:616.153.45-072.5

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНУТРИВЕННОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ

Н.Б. Матюшева¹, Т.В. Саприна¹, И.Н. Ворожцова¹, Е.В. Горбатенко², О.С. Сивкова²

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

²ОГАУЗ ДБ № 1, Томск

E-mail: natashamnb@mail.ru

DYNAMICS OF INTRAVENOUS GLUCOSE TOLERANCE TEST PARAMETERS IN OBESE ADOLESCENTS AFTER METFORMIN THERAPY

N.B. Matyusheva, T.V. Saprina¹, I.N. Vorozhtsova¹, E.V. Gorbatenko², O.S. Sivkova²

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Municipal Budgetary Prevention and Treatment Facility Children's Hospital No. 1, Tomsk

В нашей стране реальная распространенность ранних нарушений углеводного обмена во всех возрастных диапазонах изучена недостаточно. Проведено открытое наблюдательное исследование, в которое включено 58 подростков (28 девушек, 30 юношей) с ожирением 1–4-й степени. Оценка механизмов ранних нарушений углеводного

обмена у подростков с ожирением проводилась на основании результатов перорального (ПГТТ) и внутривенного (ВГТТ) глюкозотолерантного тестов, также оценивалась динамика показателей на фоне проводимой терапии метформин. Согласно полученным результатам, ранними маркерами нарушений углеводного обмена по данным ВГТТ, являлись: высокий уровень гликемии на 3-й мин теста, уменьшение скорости снижения гликемии и высокий постпрандиальный уровень гликемии в сравнении с подростками контрольной группы. Терапия метформин в течение 6 мес. у подростков с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) привела к увеличению индекса инсулинорезистентности НОМА за счет снижения уровня гликемии и увеличения концентрации инсулина натощак, что может свидетельствовать о восстановлении секреторной функции β -клетки поджелудочной железы. Данные ВГТТ в сравнении с ПГТТ позволяют дифференцировать нарушения углеводного обмена на ранних стадиях, выделять ведущий механизм (снижение секреции инсулина или нарушение темпов периферической утилизации глюкозы), а также выделять пациентов с ожирением в группы высокого риска развития сахарного диабета II типа (СД 2). Тем не менее необходимы дополнительные исследования по изучению эффективности применения различных доз метформина, а также подбора оптимальной продолжительности терапии метформин у подростков с ожирением и НТГ.

Ключевые слова: ожирение, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность, внутривенный глюкозотолерантный тест, гипергликемия.

In our country, the real prevalence of early stages of carbohydrate metabolism disorders across all age groups was studied not enough. We conducted an open observational study that comprised 58 adolescents (28 females and 30 males) with obesity of 1–4th degrees. The evaluation of early carbohydrate metabolism disorders in adolescents was based on the results of oral (OGTT) and intravenous glucose tolerance (IVGTT) tests; dynamic changes in parameters were estimated in the presence of metformin therapy. Early markers of carbohydrate metabolism disorders were high level of glycemia at the third minute of IVGTT, slow decline in blood glucose, and high postprandial level of glycemia. Six-month metformin therapy in obese adolescents with impaired glucose tolerance resulted in an increase in the index of insulin resistance НОМА due to a decrease in the level of glycemia and an increase in the fasting insulin concentration suggesting recovery of the secretory function of β -cells. Data of IVGTT compared with OGTT enabled to differentiate carbohydrate metabolism disorders at early stages, to identify a primary mechanism (reduction of insulin secretion or impaired peripheral glucose utilization rate), and to assign patients with obesity to groups of high risk for type II diabetes mellitus. Further studies are required for more careful identification of optimal dose and duration of metformin therapy.

Key words: obesity, impaired glucose tolerance, insulin resistance, intravenous glucose tolerance test, hyperglycemia.

Введение

На сегодняшний день ожирение представляет собой актуальную проблему для всего мира, что связано с его прогрессивным распространением. Многие проблемы здоровья, связанные с ожирением, которые, как раньше считалось, относятся только к взрослым, в настоящее время все чаще наблюдаются и у детей: артериальная гипертензия, СД 2, неалкогольная жировая болезнь печени, поликистозное изменение яичников и затрудненное дыхание во сне, метаболический синдром [19]. У 25% детей с ожирением выявляется НТГ, еще у 4% – не диагностированный СД 2 [9, 13]. По данным Государственного регистра СД, на 01.01.2013 г. в России зарегистрировано 394 ребенка и 332 подростка с СД 2 [3].

В настоящее время все больше внимания уделяется исследованию ранних нарушений углеводного обмена у детей и подростков, к которым относятся: нарушение толерантности к углеводам и нарушение гликемии натощак (НГН), а также их сочетание. Данные нарушения объединяют под общим термином “предиабет”, что подчеркивает их неблагоприятный прогноз [2, 19]. В нашей стране реальная распространенность ранних нарушений углеводного обмена во всех возрастных диапазонах изучена недостаточно.

Для диагностики ранних этапов НТГ необходимо своевременно выделять детей и подростков в группы риска на основании генеалогических и клинических данных [8]. В патогенезе развития этих нарушений играют роль как инсулинорезистентность, так и нарушение функции β -клеток поджелудочной железы [11, 16]. Кроме того, прогрессивное снижение функции β -клетки способствует ухудшению толерантности к глюкозе. Степень выражен-

ности этих нарушений при НГН и НТГ различна. СД 2 – это заключительный этап в прогрессировании этих нарушений, характеризующийся увеличением инсулинорезистентности и снижением секреции инсулина [6, 19]. Характер изменений, лежащих в основе прогрессирования глюкозной интолерантности у детей и подростков, изучен недостаточно. Изучение патофизиологических особенностей ранних нарушений углеводного обмена у детей и подростков будет способствовать выделению групп риска и разработке методов их коррекции. В настоящее время метформин – это единственный пероральный сахароснижающий препарат, одобренный для использования у подростков. В России, Европе и США он разрешен к использованию в педиатрической практике, начиная с 10-летнего возраста, максимальная доза составляет 2000 мг/сут [5, 10]. Однако не существует однозначных рекомендаций относительно времени начала терапии, ее продолжительности, оценки эффективности, алгоритма подбора дозы метформина у пациентов детского возраста.

Цель: исследовать механизмы ранних нарушений толерантности к глюкозе у подростков с ожирением по данным внутривенного глюкозотолерантного теста и оценить влияние терапии метформин на выявленные нарушения.

Материал и методы

Проведено открытое наблюдательное проспективное исследование, в которое включено 58 подростков (28 девушек, 30 юношей). Средний возраст обследуемых составил 14,0 (14,0–16,0) лет. Критериями включения в иссле-

дование являлись: пациенты с конституционально-экзогенным ожирением и метаболическим синдромом (МС, по классификации IDF 2007 г.) в возрасте от 12 до 18 лет мужского и женского пола. Согласно консенсусу IDF 2007 г., диагноз МС выставляется при обязательном наличии у пациента абдоминального ожирения и двух из четырех обязательных компонентов. Из группы с экзогенно-конституциональным ожирением выделено 11 (19,0%) человек с МС.

Критерии исключения: больные с ожирением эндокринного генеза и генетической патологией, пациенты с СД 1 и 2-го типа, пациенты, получающие заместительную гормональную терапию, с острыми и хроническими гепатитами. Группу контроля составили 30 практически здоровых подростков, сопоставимых по полу и возрасту.

Всем пациентам было проведено комплексное клиническое обследование, включающее: сбор жалоб, данных анамнеза жизни и заболевания, объективное обследование, измерение окружности талии (ОТ), бедер (ОБ) с расчетом их отношения (ОТ/ОБ) и индекса массы тела (ИМТ) по центильным таблицам Т. Cole [12], SDS ИМТ [20]. Лабораторные данные: уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), индекс атерогенности, трансаминаз (АСТ, АЛТ), лептин (Diagnostics Biochem Canada Inc.), С-пептид (референсный интервал 0,78–1,89 нг/мл), антитела к глутаматдекарбоксилазе (IsletestTM-GAD, "BIOMERICA"), антитела к поверхностному антигену β -клеток (IsletestTM-ICA, "BIOMERICA"). Исследовался иммунореактивный инсулин (ИРИ) иммуноферментным методом (Merckodia Iso-Insulin ELISA, референсный диапазон 5–25 ммоль/л). Степень инсулинорезистентности (ИР) определяли по индексам НОМА_R , Caro, Quicki.

ПГТТ проводился по стандартной методике [2]. Внутривенный тест толерантности (ВГТТ) проводился следующим образом: внутривенно вводился 25%-й раствор глюкозы из расчета 0,5 г/кг веса, струйно, но не более 35 г с последующим забором венозной крови на 0, 3, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120-й мин для определения глюкозы. На 0, 3 и 5-й мин определялся уровень инсулина с целью выявления нарушений первой фазы выброса инсулина. Использовался метод анализа результатов ВГТТ, который позволяет определить скорость элиминации глюкозы из крови (К-индекс) и индекс продукции глюкозы печенью (Н-индекс) с помощью компьютерной программы, вычисляющей параметры Н и К, с авторского сайта по адресу www.diabet.ru/Dreval/ivgtt_eng.exe.

Подросткам с выявленными по результатам ПГТТ ($n=10$) – НГН, НТГ и их сочетание – и ВГТТ нарушениями углеводного обмена ($n=10$) была проведена терапия метформинном, принимаемым однократно в дозе 850 мг после ужина (Глюкофаж, Никомед) продолжительностью 6 мес. В течение недели после отмены метформина подросткам этой группы проводилось ретестирование нарушений углеводного обмена с помощью ВГТТ и оценка динамики концентрации инсулина и гликемии на 0, 3 и 5-й мин ВГТТ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета SPSS 11.5. Для проверки нормальности рас-

пределения величин показателей использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1-Q3), при соблюдении закона нормального распределения признаков – в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Проверка достоверности различий до и после проведенного курса терапии проводилась по непараметрическому критерию Вилкоксона для зависимых выборок. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У подростков основной группы ИМТ составил 35,1 (31,3–38,2) кг/м², SDS ИМТ = 3,05 (2,74–3,53). Средний возраст начала набора массы тела – 7,0 (4,0–9,0) лет, стаж заболевания – 8,0 (6,0–10,0) лет.

Стратификация пациентов по степени ожирения проводилась согласно классификации В.А. Петерковой, О.В. Васюковой (2013) по SDS ИМТ. Согласно этой классификации, 5 человек имели избыточный вес, 58 человек – ожирение. В группе пациентов с ожирением распределение по степени ожирения было следующим образом: 1-я степень – 11 (19%) человек, 2-я степень – 18 (31%), 3-я степень – 21 (36,2%) человек, 4-я степень – 8 (13,8%) человек.

Принадлежность к группе риска развития МС в подростковом возрасте оценивалась по критериям последнего консенсуса Международной диабетической федерации (IDF) 2007 г. [5], наиболее частым из которых было абдоминальное ожирение (91%), артериальная гипертензия (29%), дислипидемия (17%), НТГ и НГН (19%) [7].

Считается, что абдоминальный тип ожирения говорит об ИР и гиперинсулинемии (ГИ). По результатам проведенного исследования, абдоминальное ожирение (ОТ > 90 перцентили) наблюдалось у 53 (93%) пациентов, из них ИР подтверждена расчетными показателями у 17 (68%) обследуемых. У 32% подростков с высокими показателями индексов ИР не имелось абдоминальной формы ожирения.

По результатам лабораторного обследования липидного спектра, было выявлено увеличение уровня общего холестерина (13%), ТГ (16,7%), ЛПНП, индекса атерогенности и уменьшение уровня ЛПВП с увеличением степени ожирения (табл. 1), что соответствует литературным данным [4].

Продолжается научная дискуссия по поводу диагностического уровня индексов ИР у детей и подростков. В литературных источниках предлагаются различные диагностические значения НОМА_R : >3,16 [17], >3,2 [1], >3,43 [15]. В нашей работе мы использовали значение индекса $\text{НОМА}_R > 3,4$ согласно последним отечественным рекомендациям [2]. По анализу показателей индексов инсулинорезистентности отмечалось увеличение значений индекса НОМА_R у 75% подростков с ожирением и снижение индекса Caro у 83,3% подростков с ожирением.

Анализ инсулинорезистентности по степени ожирения показал, что у подростков с ожирением 1 и 4-й степени регистрировались самые высокие ее показатели (табл. 1). А с увеличением степени ожирения отмечалось

снижение показателей НОМА и увеличение Саго (2 и 3-я степени ожирения). Изменение индексов НОМА и Саго происходило за счет динамического снижения уровней базальной инсулинемии и С-пептида в сыворотке крови (табл. 1, рис. 1).

Динамика изменений концентраций инсулина, С-пептида и рассчитанных на их основе индексов чувствительности к инсулину свидетельствуют о снижении эндогенной секреции инсулина у подростков с увеличением степени ожирения, что характерно для выраженных нарушений углеводного обмена, и характеризуют стадию пре-диабета. Таким образом, на сегодняшний день мы имеем патоморфоз нарушений углеводной интолерантности у подростков с ожирением, когда в возрастной группе до

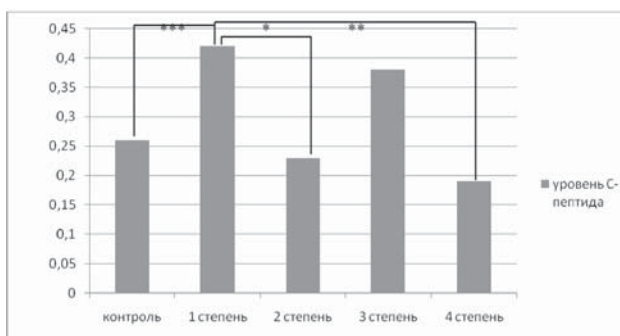


Рис. 1. Концентрация С-пептида в сыворотке крови у подростков с различной степенью ожирения (* $p_{12}=0,006$, ** $p_{14}=0,019$, *** $p_{К1}=0,002$)

Таблица 1

Характеристика биохимических, гормональных показателей и индексов чувствительности к инсулину у подростков с различной степенью ожирения

Показатели	Контроль	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень	p
ОХС	4,1 (3,4-4,4)	4,1 (3,6-4,45)	4,0 (3,7-4,5)	4,3 (3,75-4,9)	3,9 (3,65-4,0)	$\chi^2=3,012$ $p=0,556$
ТГ	0,67 (0,6-0,9)	0,99 (0,69-2,0)	1,1 (0,92-1,3)	1,27 (0,91-1,58)	1,04 (0,94-1,35)	$\chi^2=17,418$ $p=0,002$ $p_{25}=0,004$ $p_{35}=0,000$ $p_{45}=0,005$
ЛПВП	0,67 (0,6-0,9)	0,99 (0,69-2,0)	1,1 (0,92-1,3)	1,27 (0,91-1,58)	1,04 (0,94-1,35)	$\chi^2=17,418$ $p=0,002$ $p_{25}=0,004$ $p_{35}=0,000$ $p_{45}=0,005$
ЛПНП	1,7 (1,56-2,03)	1,9 (1,66-2,53)	2,1 (1,8-2,45)	2,16 (1,75-3,0)	1,93 (1,43-2,13)	$\chi^2=10,434$ $p=0,034$ $p_{25}=0,016$ $p_{35}=0,009$
Индекс атерогенности	1,15 (1,0-1,26)	1,89 (1,54-2,22)	1,85 (1,42-2,39)	1,93 (1,45-2,85)	1,61 (1,27-1,97)	$\chi^2=30,192$ $p=0,000$ $p_{15}=0,002$ $p_{25}=0,000$ $p_{35}=0,000$ $p_{45}=0,019$
НОМА _г	0,69 (0,16-1,12)	7,14 (2,39-11,17)	6,07 (0,23-10,67)	3,99 (2,34-8,8)	6,83 (0,92-11,57)	$\chi^2=10,23$ $p=0,037$ $p_{15}=0,038$ $p_{25}=0,042$ $p_{35}=0,017$
Саго	0,8 (0,59-6,47)	0,22 (0,07-1,31)	0,18 (0,09-2,06)	0,23 (0,12-1,18)	0,14(0,13-1,82)	$\chi^2=9,349$ $p=0,053$
Quicki	0,84 (0,71-1,77)	0,47 (0,42-0,72)	0,47 (0,42-1,39)	0,51 (0,44-0,64)	0,46 (0,41-0,76)	$\chi^2=10,23$ $p=0,037$ $p_{15}=0,038$ $p_{25}=0,042$ $p_{35}=0,017$
Гликемия, ммоль/л	4,84 (3,7-5,5)	4,67 (4,27-5,14)	5,03 (4,6-5,35)	4,84 (4,36-5,65)	5,48 (4,6-6,14)	$\chi^2=4,051$ $p=0,399$
ИРИ, 0 мин	6,55 (2,6-33,0)	55,7 (16,36-66,3)	32,7 (12,44-50,41)	49,0 (33,3-65,0)	18,38 (3,2-47,2)	$\chi^2=11,166$ $p=0,025$ $p_{15}=0,027$ $p_{25}=0,048$ $p_{35}=0,007$

18 лет уже имеются патофизиологические сдвиги (сочетание инсулинорезистентности и снижения эндогенной секреции инсулина), характерные для развития СД 2.

По результатам ПГТТ, у 7 (11%) подростков с ожирением диагностировано НГН, у 4 (7%) пациентов – НТГ. Согласно данным ВГТТ, выделяют пациентов с умеренными нарушениями углеводного обмена и выраженными нарушениями углеводного обмена (по выраженности коэффициентов k и H) [14]. В ходе теста исследовался уровень инсулина на 0, 3 и 5-й мин (табл. 2).

В проведенном нами исследовании, по результатам ВГТТ, у 10 (19%) человек выявлены умеренные нарушения углеводного обмена, подростков с выраженными нарушениями углеводного обмена выявлено не было (рис. 2).

Интерес представляет сопоставимость результатов ВГТТ и ПГТТ. У пациентов с умеренными нарушениями углеводного обмена, по данным ВГТТ, согласно результатам ПГТТ, регистрировались: у 3 (30%) – НГН, у 2 (20%) – сочетание НТГ+НТГ, у 5 (50%) пациентов нарушений по

ПГТТ выявлено не было. У 5 человек, имеющих НТГ и НГН и их сочетание, по данным ПГТТ и ВГТТ, нарушений выявлено не было.

Препаратом первого выбора в лечении нарушений углеводного обмена у подростков является метформин. Метформин снижает инсулинорезистентность, замедляет постпрандиальную абсорбцию глюкозы и увеличивает секрецию инсулина на фоне нарастающего его дефицита, снижает уровень HbA1c без риска гипогликемий, снижается или стабилизируется масса тела, нормализуется липидный обмен (снижение ЛПНП и ТГЦ). Из всех сахароснижающих препаратов для лечения СД 2 у детей и подростков в настоящее время одобрены только метформин и инсулин [18].

Анализ изучаемых показателей после проведенного курса терапии метформином показал, что имеет место тенденция к увеличению инсулинемии во всех контрольных точках теста, и вследствие этого увеличение значений индексов инсулинорезистентности (табл. 3).

Данные изменения могут говорить о восстановлении

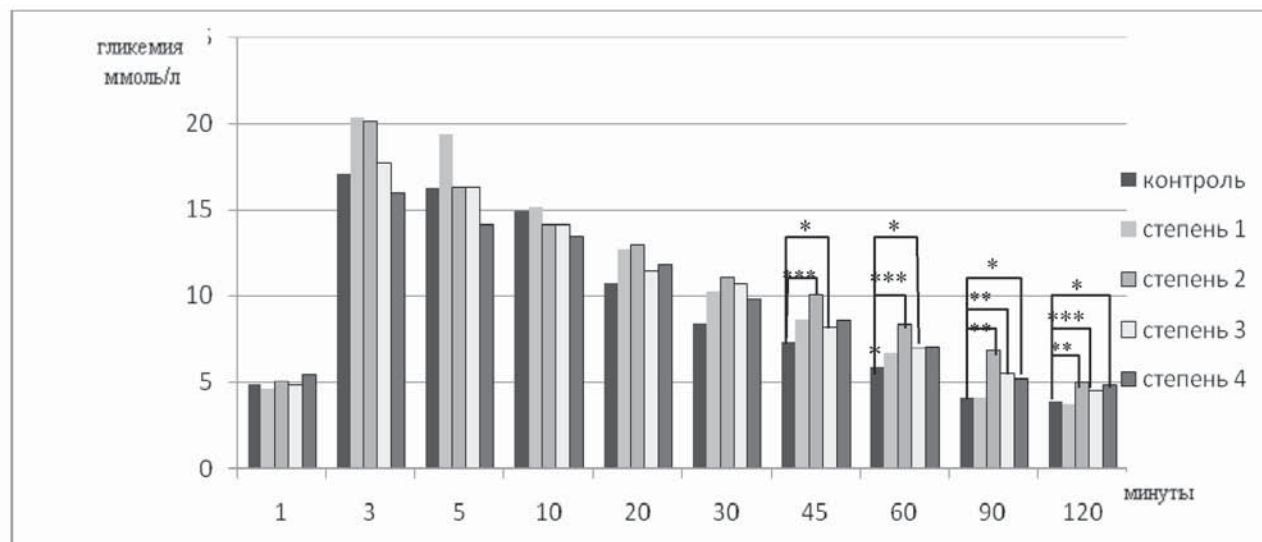


Рис. 2. Кинетика гликемии в ходе ВГТТ у подростков с различной степенью ожирения и в контрольной группе (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

Таблица 2

Концентрация инсулина сыворотки крови на 0, 3 и 5-й мин внутривенного глюкозотолерантного теста у подростков с различной степенью ожирения

Показатели	Контроль	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень	p
ИРИ, 0 мин	6,55 (2,6–33,0)	55,7 (16,36–66,3)	32,7 (12,44–50,41)	49,0 (33,3–65,0)	18,38 (3,2–47,2)	$\chi^2=11,166$ $p=0,025$ $p_{15}=0,027$ $p_{25}=0,048$ $p_{35}=0,007$
ИРИ, 3 мин	57,48 (39,3–109,9)	95,56 (93,2–105,3)	63,6 (60,97–66,93)	69,24 (46,5–79,2)	49,9 (35,0–103,0)	$\chi^2=5,27$ $p=0,261$
ИРИ, 5 мин	50,7 (31,13–88,94)	99,35 (90,87–102,5)	72,3 (40,32–86,85)	51,2 (42,7–66,7)	85,55 (74,5–126,6)	$\chi^2=10,797$ $p=0,029$ $p_{15}=0,003$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами (1–4), * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

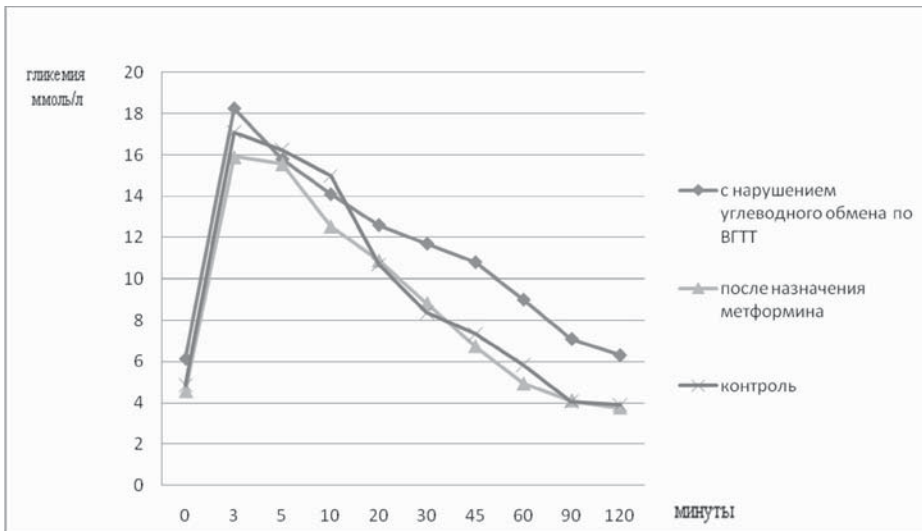


Рис. 3. Динамика параметров ВГТТ у подростков с ожирением на фоне проводимой терапии метформином в течение 6 мес.

Таблица 3

Динамика клинико-гормональных показателей у подростков основной группы на фоне проводимой терапии метформином (Ме(Q1-Q3))

Показатели	До назначения метформина	После назначения	p
Вес (кг)	103,75 (100,0–111,0)	110,0 (101,6–120,0)	W=-29, p=0,08
Рост (см)	175,5 (170–177)	177 (170–180)	W=-15, p=0,03
ИМТ (кг/м ²)	35,7 (30,9–39,8)	36,25 (32,0–40,0)	W=-13, p=0,44
SDS ИМТ	3,03 (2,55–3,72)	3,07 (2,52–3,81)	W=-13, p=0,44
ОТ (см)	108 (100–117)	108,5 (105–118)	W=-9, p=0,44
ОБ (см)	119,5 (115–122,5)	119 (112–126)	W=-1, p=0,95
ИРИ, 0 мин	58,15 (37,29–74,8)	56,95 (26,55–66)	W=-5, p=0,6
ИРИ, 3 мин	72,13 (50,23–124,85)	142,5 (103,85–170,9)	W=-6, p=0,10
ИРИ, 5 мин	87,99 (63,9–98,09)	101,05 (94,14–112,85)	W=-9, p=0,273
НОМА _г	4,2 (0,95–6,67)	9,85 (1,04–14,72)	W=-9, p=0,345
Са _{го}	0,2 (0,16–2,09)	0,09 (0,07–1,19)	W=-9, p=0,249
Quicki	0,5 (0,5–0,8)	0,43 (0,4–0,7)	W=-9, p=0,249
Индекс Н	4,3 (3,4–4,8)	3,5 (1,9–3,9)	W=14, p=0,237
Индекс к	2,7 (2,0–3,9)	2,6 (2,4–3,2)	W=-6, p=0,674
PN	-0,008 (-0,014–0,005)	-0,007 (-0,014–0,007)	W=8, p=0,499

секреторной функции β-клетки на фоне терапии метформином у подростков с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе (рис. 3).

При анализе данных ВГТТ у пациентов после назначения метформина выявлена тенденция к снижению значения индекса Н (продукция глюкозы печенью, p=0,2), что, возможно, связано с недостаточной дозой метформина для подавления глюконеогенеза у подростков с выраженным ожирением. Однако индекс к (скорость утилизации глюкозы из крови) не изменился (p=0,6). На фоне проводимой терапии у подростков основной группы произошла значимая прибавка в росте (p=0,03) и статистически незначимая – в массе тела (p=0,09), ИМТ (p=0,4), ОТ (p=0,44). В группе с выявленными наруше-

ниями углеводного обмена до назначения метформина SDS ИМТ составлял 3,03 (2,55–3,72), после проведенного лечения SDS ИМТ составил 3,07 (2,52–3,81; p=0,44), то есть практически не изменился. Возможно, что отсутствие выраженной динамики показателя индекса Н (подавление глюконеогенеза) на фоне терапии метформином связано с усилением физиологической пубертатной инсулинорезистентности у подростков основной группы и недостаточной дозой метформина.

Выводы

Сопоставление результатов ВГТТ до и после лечения позволяет сделать следующие выводы:

1. Ранними маркерами нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением, по данным проведенного ВГТТ, являются: высокий уровень гликемии на 3-й мин теста, уменьшение скорости снижения глюкозы и высокий постпрандиальный уровень гликемии.
2. Данные ВГТТ в сравнении с ПГТТ позволяют дифференцировать нарушения углеводного обмена на ранних стадиях и выделять ведущий механизм (снижение секреции инсулина или нарушение темпов периферической утилизации глюкозы), а также стратифицировать подростков с ожирением в группы высокого риска развития СД 2.
3. Благоприятные эффекты терапии метформином у подростков с ожирением и нарушениями углеводного обмена проявились в отсутствии нарастания абдоминального ожирения, нормализации показателей ВГТТ, увеличении уровня инсулинемии на 3 и 5-й мин ВГТТ, что характеризует улучшение показателей секреторной функции β-клетки.
4. Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы для выделения ведущих механизмов нарушений углеводного обмена и определения показаний и режима применения метформина у подростков с ожирением и НТГ.

Литература

1. Витебская А.В., Васюкова О.В. Диагностика инсулинорезистентности у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. – 2006. – № 52 (6). – С. 39–41.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом – М., 2013. – 120 с.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Результаты реализации подпрограммы “Сахарный диабет” федеральной целевой программы “Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы”. – М., 2012.
4. Дианов О.А., Гнусаев С.Ф., Иванов Д.А. и др. Нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы и метаболизма у детей с ожирением // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 3. – С. 32–34.
5. Куряева Т.Л. Терапия сахарного диабета 2 типа у детей и подростков: метформин как первый препарат выбора // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 162–166.
6. Миняйлова Н.Н., Сундукова Е.Л., Ровда Ю.И. Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 6. – С. 6–13.
7. Рахимова Г.Н., Азимова Ш.Ш. Оценка частоты метаболического синдрома среди детей и подростков с ожирением согласно новым критериям международной диабетической ассоциации // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 6. – С. 14–17.
8. Сорвачева Т.Н., Петеркова В.А., Титова Л.Н. и др. Ожирение у подростков // Лечащий врач. – 2006. – № 4. – С. 50–54.
9. American Association of Clinical Endocrinologists. 2002. Finding and recommendations from the AACE conference on insulin resistance syndrome [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.aace.cjm/pub/> (дата обращения 23 декабря 2014 г.).
10. Atabek M.E., Pirgon O.B.H. Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 21(4). – P. 339–348.
11. Bergman R.N., Finegood D.T., Kahn S.E. The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes // Eur. J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 32 (Suppl. 3). – P. 35–45.
12. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M. et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey // BMJ. – 2000. – Vol. 320. – P. 1–6.
13. Drake A.J., Smith A., Betts P.R. Type II diabetes in obese white children // Arch. Dis. Child. – 2002. – Vol. 86. – P. 207–208.
14. Dreval A.V. European Congress of Endocrinology, ECE 2005 : Abstract Book, 3–7 September 2005, Goteborg, Sweden. – Goteborg, 2005. – P. 74.
15. Garcia Cuartero B., Garcia Lacalle C., Jimenez Lobo C. et al. The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children // An. Pediatr. (Barc). – 2007. – Vol. 66(5). – P. 481–490.
16. Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46. – P. 3–19.
17. Mehmet Keskin et al. 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. – April, 2005. – Vol. 115. – P. 500–503.
18. Pinhas-Hamiel O., Zeitler P. Clinical Presentation and treatment of type 2 diabetes in children // Pediatric Diabetes. – 2007. – Vol. 8 (Suppl. 9). – P. 16–27.
19. Sinaiko A.R., Steinberger J., Moran A. et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors and oxidative stress during adolescence // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1985–1991.

Поступила 25.12.2014

Сведения об авторах

Матюшева Наталья Борисовна, аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: natashamnb@mail.ru.

Саприна Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: vsaprina@sibmail.com.

Ворожцова Ирина Николаевна, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: abv1953@mail.ru.

Горбатенко Елена Викентьевна, канд. мед. наук, заведующая эндокринологическим отделением ОГАУЗ ДБ № 1.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 4.

Сивкова Оксана Сергеевна, врач детский эндокринолог, диабетолог эндокринологического отделения ОГАУЗ ДБ №1

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 4.

E-mail: ksushka0412@mail.ru.