

Метаболический синдром как педиатрическая проблема

И.В. Леонтьева

Metabolic syndrome as a pediatric problem

I.V. Leontyeva

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Обсуждаются этиология, патогенез, эпидемиология метаболического синдрома в детском и подростковом возрасте. Предложены критерии диагностики основных компонентов метаболического синдрома: ожирения, артериальной гипертензии, гипергликемии, гипертриглицеридемии, гипоальфахолестеринемии. Проблема метаболического синдрома рассматривается с позиций сосудистого риска, обсуждаются вопросы диагностики поражения сердечно-сосудистой системы и развития эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии, дислипотеинемии. Изложены подходы к профилактике и лечению.

Ключевые слова: дети и подростки, метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия.

The author discusses the etiology, pathogenesis, and epidemiology of the metabolic syndrome in childhood and adolescence. She proposes criteria for diagnosing the major components of the metabolic syndrome: obesity, arterial hypertension, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, hypoalphacholesterolemia. The problem of the metabolic syndrome is considered in the context of a vascular risk, and the diagnosis of cardiovascular lesion and the development of endothelial dysfunction, arterial hypertension, and dyslipoproteinemia are discussed. Approaches to its prevention and treatment are outlined.

Key words: children and adolescents, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, arterial hypertension.

Согласно современным представлениям, под термином «метаболический синдром» понимают симптомокомплекс, характеризующийся увеличением массы тела, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Эти нарушения ведут к расстройству углеводного, липидного, пуринового обмена, артериальной гипертензии и сопровождаются изменениями системы гемостаза, возникновением хронического субклинического воспаления [1, 2]. Сдвиги гормонально-метаболического статуса при метаболическом синдроме вызывают раннее развитие атеросклеротических изменений сосудов, что создает предпосылки для возникновения и быстрого прогрессирования таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти [3–6].

В последнее время метаболический синдром рассматривается как мультидисциплинарная проблема и является предметом пристального изучения эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. Учитывая, что становление сердечно-сосудистых заболеваний имеет место уже в детском возрасте, метаболический синдром начинает

признаваться как важная педиатрическая проблема. Раннее выявление этого состояния, устранение неблагоприятных клинических и метаболических отклонений может способствовать более успешной профилактике сердечно-сосудистой патологии начиная именно с детского возраста.

Эпидемиология метаболического синдрома

Частота метаболического синдрома среди взрослой популяции велика — около 25%. Еще выше распространенность этого состояния среди взрослых, страдающих ожирением, сахарным диабетом II типа, артериальной гипертензией. Точные данные о распространенности метаболического синдрома в детской популяции неизвестны, что связано с отсутствием унифицированных критериев его выявления у детей. Вместе с тем, по данным эпидемиологических исследований, частота метаболического синдрома среди подростков в американской популяции колеблется от 4 до 7,6%. Представленность метаболического синдрома резко возрастает среди детей и подростков с ожирением, достигая 30–50% [7–9].

Патогенез метаболического синдрома

Пусковым патофизиологическим механизмом инсулинорезистентного синдрома является снижение реакции инсулиночувствительных тканей на экзогенный или эндогенный инсулин, что приводит к

© И.В. Леонтьева, 2008

Ros Vestn Perinatol Pediat 2008; 3:4–16

Адрес для корреспонденции: 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

уменьшению поступления глюкозы в ткани [5, 10]. Компенсаторно увеличивается синтез и секреция инсулина клетками поджелудочной железы. Возникает гиперинсулинемия, являющаяся ключевым звеном в развитии метаболического синдрома, вызывая каскад неблагоприятных метаболических и гемодинамических нарушений. Гиперинсулинемия сначала снижает чувствительность, а затем блокирует инсулиновые рецепторы, вследствие чего поступающая с пищей глюкоза и жиры депонируются жировой тканью. Кроме того, гиперинсулинемия подавляет распад жиров, способствуя прогрессированию абдоминального ожирения.

Основным гемодинамическим последствием гиперинсулинемии является артериальная гипертензия. Патогенез ее развития сложен, многогранен и связан с повышением активности симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, возникновением вазоконстрикции, увеличением объема циркулирующей крови, развитием эндотелиальной дисфункции. Стабилизация артериальной гипертензии в свою очередь усиливает гиперинсулинемию, замыкая, таким образом, порочный круг.

Продолжаются дискуссии по вопросу о приоритете инсулинорезистентности, гиперинсулинемии или ожирения в возникновении метаболического синдрома [5, 10]. Имеются данные о специфике функционирования жировой ткани, локализованной абдоминально. Жировая ткань в висцеральной области имеет наибольшую плотность рецепторов глюкокортикоидов, андрогенов, β -адренорецепторов в сочетании с меньшей плотностью инсулиновых рецепторов. Для липоцитов висцеральной жировой ткани характерны высокая липолитическая активность и меньшая эффективность антилиполитического действия инсулина. Это приводит к усилению утилизации глюкозы, активизации липолиза и липогенеза, что способствует нарастанию уровня свободных жирных кислот в 20—30 раз по сравнению с нормой. Под воздействием высокой концентрации свободных жирных кислот, поступающих в печень, возникают гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, приводящие к увеличению образования триглицеридов и снижению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности.

Помимо свободных жирных кислот адипоциты жировой ткани продуцируют ряд гормонально-активных веществ: лептин, фактор некроза опухоли- α , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена, ангиотензиноген, ангиотензин II, интерлейкины, простагландины, эстрогены. В настоящее время выдвинута гипотеза, что важную роль в развитии метаболического синдрома играет лептин. Это вещество является

гормоном, продуцируемым только адипоцитами висцеральной жировой ткани. В норме лептин регулирует чувство насыщения на уровне дугообразного ядра гипоталамуса. При метаболическом синдроме, несмотря на повышенное содержание лептина в крови, утрачивается чувствительность гипоталамических центров к нему и развивается относительная инсулинорезистентность. Лептин аналогично инсулину влияет на симпатическую нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, способствуя развитию артериальной гипертензии [11].

Компоненты и критерии диагностики метаболического синдрома

Принимая во внимание, что метаболический синдром представлен комплексом биохимических и клинических характеристик, принято выделять отдельные компоненты этого состояния. В связи с различными целевыми приоритетами кардиологов или эндокринологов, базирующимися на концептуальных представлениях о патогенезе и прогнозе метаболического синдрома, определение и критерии диагностики основных компонентов метаболического синдрома имеют некоторые отличия.

Акцент в рекомендациях по диагностике метаболического синдрома Американской ассоциации кардиологов 2001 г. (образовательная программа Национального комитета США по холестерину NCEP-ATPIII, Adult Treatment Panel III) сделан на выявлении основных факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно данным рекомендациям, выделяют пять основных компонентов метаболического синдрома:

- избыточная масса тела/или ожирение (окружность талии >102 см для мужчин, >88 см для женщин);
- гипоальфахолестеринемия (снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности $\leq 1,0$ ммоль/л для мужчин и $\leq 1,3$ ммоль/л для женщин);
- гипертриглицеридемия (повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л);
- нарушение глюкозотолерантности (повышение содержания глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л);
- артериальная гипертензия (систолическое или диастолическое артериальное давление $\geq 130/85$) [3].

При наличии трех из пяти компонентов делается заключение о наличии метаболического синдрома. Следует подчеркнуть, что все компоненты, по данным эпидемиологических исследований, являются предикторами развития ишемической болезни сердца.

Принципиальным отличием рекомендаций по диагностике метаболического синдрома, предложенных Международной федерацией диабета (IDF) в 2005 г., является положение об обязательном наличии абдоминального ожирения (с более низкими границами — окружность талии >94 см для мужчин, >80 см для женщин) и еще двух из четырех оставшихся компонентов [2]. Следует подчеркнуть, что, по данным крупных популяционных исследований взрослых [12], представленность ишемической болезни сердца достоверно выше при использовании критериев Американской ассоциации кардиологов по сравнению с критериями Международной федерации диабета.

В 2007 г. Всероссийское научное общество кардиологов предложило свой вариант критериев диагностики метаболического синдрома [1]. Его отличием является то, что абдоминальное (центральное) ожирение выделяется в качестве основного компонента метаболического синдрома, а артериальная гипертензия, повышение уровня триглицеридов, гипергликемия натощак, гипоальфахолестеринемия рассматриваются как дополнительные критерии. Помимо вышеперечисленных критериев также предлагается учитывать повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, нарушение толерантности к глюкозе. Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностики метаболического синдрома.

В настоящее время установлено, что основные компоненты метаболического синдрома встречаются и в детском возрасте. Крайне важный вопрос — определение и стандартизация диагностических критериев для выявления отдельных компонентов метаболического синдрома у детей и подростков, когда величина этих показателей зависит от возраста, пола, стадии полового и физического развития. В литературе используются различные критерии для выделения отдельных компонентов метаболического синдрома у детей [13]. Американские исследователи предлагают в качестве критериев диагностики метаболического синдрома у детей использовать рекомендации NCEP-АТРИИ, но в модификации для детского возраста. Согласно этим рекомендациям, учитываются следующие критерии: 1) ожирение (индекс массы тела более 85-го перцентиля для возраста); 2) артериальная гипертензия (диастолическое или систолическое артериальное давление более 95-го перцентиля); 3) гипергликемия (уровень глюкозы натощак более 110 мг/дл, или 6,1 ммоль/л, постпрандиальный уровень более 140 мг/дл, или 7,8 ммоль/л); 4) гипертриглицеридемия (содержание триглицеридов в крови более 95-го перцентиля), 5) гипоальфахолестеринемия (уровень холестерина

липопротеинов высокой плотности менее 5-го перцентиля). Метаболический синдром диагностируется при наличии трех из пяти компонентов [14].

Важным вопросом, требующим обсуждения и консенсуса, является следующий: какой уровень перцентильного распределения того или иного показателя принимать за повышенное значение; например, 85, 90 или 95-й перцентиль распределения индекса массы тела, окружности талии или артериального давления. В этом аспекте более привлекательны унифицированные критерии для диагностики метаболического синдрома у детей, создание и опробование которых крайне важны.

Принимая во внимание, что для диагностики метаболического синдрома у взрослых используются критерии, которые определяются развитием сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, возникла неотложная необходимость создания аналогичных критериев для детей с учетом возраста и пола. Эту сложную задачу решили канадские исследователи, которые провели крупное популяционное исследование основных компонентов метаболического синдрома (окружность талии, систолическое и диастолическое давление, уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов и глюкозы) у 2906 мальчиков и 3116 девочек в возрасте 12—19 лет. Полученные значения показателей были адаптированы к критериям диагностики согласно NCEP-АТРИИ и IDF, используемым у взрослых. В ходе исследования были предложены единые критерии для диагностики основных компонентов метаболического синдрома у мальчиков и девочек подросткового возраста (от 12 до 20 лет) [15]. Эти значения представлены в табл. 1—3.

Следует подчеркнуть, что предложенные в данном исследовании унифицированные критерии диагностики отдельных компонентов метаболического синдрома соответствуют различным перцентильным значениям показателей. Эти результаты позволяют предположить, что более оправдано использовать единые унифицированные, а не перцентильные критерии для диагностики отдельных компонентов метаболического синдрома.

Ряд авторов считают, что диагностические критерии метаболического синдрома в детском возрасте помимо основных пяти компонентов (индекс массы тела более 97-го перцентиля, артериальное давление более 95-го перцентиля, гипертриглицеридемия, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, гипергликемия) следует включать акантоз (acanthosis nigricans) как независимый маркер инсулинорезистентности и диабет II типа. Инсулинорезистентный синдром диагностируется при наличии по крайней мере трех из семи критериев [16].

Таблица 1. Отрезные точки (cut off) для диагностики метаболического синдрома у юношей, адаптированные критериям, предложенным для взрослых Adult Treatment Panel III (АТРИИ) и IDF [15]

Показатель	Юноши								
Возраст, годы	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Окружность талии, см:									
АТРИИ	94,2	96,2	98	99,5	100,6	101,4	101,8	102,0	102,0
IDF	85,1	87,0	88,9	90,5	91,8	92,7	93,4	93,8	94,0
ХС ЛПВП, моль/л	1,13	1,10	1,07	1,04	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03
Систолическое АД	121	123	125	126	128	128	129	130	130
Диастолическое АД	76	78	79	81	82	83	84	85	85
Триглицериды, моль/л	1,44	1,48	1,52	1,56	1,59	1,62	1,65	1,68	1,70
Глюкоза в крови, ммоль/л	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6

Примечание. Здесь и в табл. 2: критерии компонентов метаболического синдрома у обследованных в возрасте 20 лет соответствуют единым критериям, предложенным для взрослых. ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; АД — артериальное давление.

Таблица 2. Отрезные точки (cut off) для диагностики метаболического синдрома у девушек, адаптированные критериям, предложенным для взрослых Adult Treatment Panel III (АТРИИ) и IDF [15].

Показатель	Девушки								
Возраст, годы	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Окружность талии, см:									
АТРИИ	79,5	81,3	82,9	84,2	85,2	86,2	87,0	87,7	88,0
IDF	72,5	74,2	75,7	76,8	77,7	78,5	79,2	79,8	80,0
ХС ЛПВП, моль/л	1,25	1,25	1,26	1,26	1,27	1,27	1,28	1,29	1,30
Систолическое АД	121	123	125	126	128	128	129	130	130
Диастолическое АД	80	82	83	84	84	85	85	85	85
Триглицериды, моль/л	1,60	1,53	1,46	1,44	1,46	1,53	1,61	1,68	1,70
Глюкоза в крови, ммоль/л	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6

Таблица 3. Единые критерии (отрезные точки, cut off) для диагностики ожирения у детей на основании индекса массы тела (в кг/м²), соответствующие единому критерию индекса 30 кг/м² у взрослых

Возраст	Юноши	Девушки
12 лет	26,62	26,28
13 лет	27,42	26,96
14 лет	28,15	27,54
15 лет	28,77	28,05
16 лет	29,27	28,54
17 лет	29,63	29,02
18 лет	29,86	29,48
19 лет	29,97	29,83
20 лет	30	30

Существует и альтернативная точка зрения на компоненты метаболического синдрома. Так, T. Decsi и D. Molnar считают его основными компонентами у детей инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, дислипотеинемиию и артериальную гипертензию [17]. Вместе с тем ожирение рассматривается лишь как дополнительный критерий. К сопутствующим компонентам, по мнению авторов, отнесены гиперурикемия, гипергомоцистинемиия, микроальбуминемия, повышение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа, гиперфибриногенемия, увеличение содержания С-реактивного протеина, фактора некроза опухоли- α , нарушение оксидативных процессов и метаболизма свободных жирных кислот.

Следует заметить, что диагностика метаболического синдрома с учетом выявления трех из пяти основных компонентов (ожирения, артериальной гипертензии, гипергликемии, гипертриглицеридемии, снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности) вызывает ряд дискуссионных вопросов. Учитывая, что в указанный перечень не включено понятие инсулинорезистентности, служащее основным патогенетическим механизмом данного синдрома, возникает вопрос о правомочности такого выявления метаболического синдрома.

В ряде руководств по диагностике метаболического синдрома у взрослых предлагается выделить ожирение в качестве основного обязательного признака. Следует считать такой подход недостаточно обоснованным в педиатрической практике, принимая во внимание, что накопление висцерального жира — длительный процесс, который может еще не завершиться в детском и подростковом возрасте. Кроме того, с нашей точки зрения, нецелесообразно ограничивать проблему метаболического синдрома только наличием ожирения у детей. Следует учитывать возможность развития разных клинкопатогенетических вариантов метаболического синдрома, не включающих ожирение, среди которых особое внимание следует уделять артериальной гипертензии в сочетании с атерогенными изменениями в спектре липопротеинов и инсулинорезистентностью, что обуславливает большой риск развития сердечно-сосудистой патологии. Вероятно, эти варианты будут иметь различный риск по дальнейшей трансформации процесса в атеросклероз и сахарный диабет и возникновению сердечно-сосудистых осложнений. Ответ на этот вопрос может быть получен в ходе наблюдений проспективного характера за подростками, имеющими основные компоненты метаболического синдрома. В связи с чем при диагностике метаболического синдрома у детей прогностическую ценность всех пяти основных его компонентов следует считать равной.

Для подросткового возраста характерна относительная нестабильность клинических проявлений метаболического синдрома [18]. Устойчивость основных его компонентов у подростков различна: наивысший коэффициент устойчивости получен для индекса массы тела (0,85), наименьшая устойчивость — для значений инсулина, определенного натощак (0,18) [19]. Устойчивость показателя инсулинорезистентности (на основании клэмб-теста) также относительно высока (0,42).

Ожирение

Крайне важной проблемой педиатрии является резкий рост частоты ожирения, основного клинического компонента метаболического синдрома [7—9, 20, 21]. Частота ожирения увеличивается как в развитых, так и в развивающихся странах. По данным последних популяционных исследований, частота избыточной массы тела в США среди детей в возрасте от 2 до 5 лет составляет 22,6%, среди детей и подростков в возрасте от 6 до 19 лет возрастает до 31% [21]. Следует подчеркнуть, что степень устойчивости значений массы тела с детского до подросткового возраста возрастает в 4 раза [22].

Существует несколько методов диагностики ожирения. Наиболее часто с этой целью используется индекс массы тела, представляющий отношение массы тела в килограммах к значению роста в метрах, возведенному в квадрат. Во взрослой популяции используют единые критерии для выделения лиц с избыточной массой тела и ожирением на основании значений индекса массы тела. Так, избыточная масса тела считается при индексе массы тела 25—29,9 кг/м², ожирение при индексе массы тела более 30 кг/м². Учитывая, что антропометрические параметры у детей и подростков зависят от возраста и пола, для диагностики избыточной массы тела используются перцентильные таблицы распределения этих показателей в популяции с учетом этих параметров.

В группу риска по развитию избыточной массы тела относят детей и подростков в тех случаях, когда индекс массы тела находится между 85-м и 90-м перцентилем. Имеются разногласия по вопросу, какой же индекс массы тела относить к ожирению. Ряд авторов предлагают считать за избыточную массу тела/ожирение индекс массы тела, соответствующий 90-му перцентилю, другие авторы — 95-му перцентилю. Несомненно более целесообразно для определения избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков использовать унифицированные критерии индекса массы тела скорректированные на возраст и пол и соответствующие критериям у взрослых, так как именно эти значения определяют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [23].

Вместе с тем индекс массы тела не дает полного представления о распределении жировой ткани в организме. Выделяют два основных типа распределения жировой ткани при ожирении: гиноидный и андроидный. Гиноидный тип характеризуется преимущественным накоплением жировой ткани на бедрах, в то время как андроидный тип — накоплением жировой ткани в области живота, при этом жировая ткань максимально располагается висцерально. Такой тип ожирения классифицируется как абдоминальное ожирение и является основной клинической составляющей метаболического синдрома и развития сопутствующих метаболических и гемодинамических изменений.

В связи с этим в последние годы для выявления абдоминального ожирения предлагается использовать значение окружности талии как одного из наиболее точных и простых в определении критериев диагностики абдоминального ожирения. Следует учитывать, что окружность талии является крайне устойчивым показателем, коэффициент устойчивости составляет 0,92—0,98. По данным популяционных исследований высокое значение окружности талии (более 80 см для женщин и 100 см для мужчин) является фактором риска для развития ишемической болезни сердца [24].

Достижением последнего времени можно признать разработку референтных значений перцентильного распределения величины окружности талии у детей с учетом возраста и пола в различных странах [24, 25]. Важно подчеркнуть, что у детей значения окружности талии более 95-го перцентиля коррелируют с другими компонентами метаболического синдрома, а именно с гипертриглицеридемией, гиперинсулинемией, артериальной гипертензией [26].

В последние годы все большее внимание уделяется исследованию основных составляющих метаболического синдрома у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением. Выявлен различный спектр характеристик гомеостаза, определяющий наличие метаболического синдрома в группах с ожирением и нормальной массой тела. Следует учитывать, что избыточная масса тела, обнаруженная в подростковом возрасте, больше повышает вероятность возникновения метаболического синдрома, чем избыточная масса тела в детском возрасте [27].

Существует тесная взаимосвязь ожирения и инсулинорезистентности, хотя в течение длительного времени дискутируется вопрос, что первично: инсулинорезистентность или ожирение. Результаты длительного проспективного популяционного Богалусского исследования продемонстрировали, что ожирение в детском возрасте является предвестником инсулинорезистентности в молодости

[28]. У 58% детей с ожирением выявлена инсулинорезистентность. Необходимо подчеркнуть, что частота инсулинорезистентности увеличивается к пубертатному возрасту [29].

Высокая степень корреляции ожирения и дислипотеинемии у детей еще раз демонстрирует повышенный риск развития сердечно-сосудистой патологии в этой группе. Ожирение сопровождается атерогенными изменениями в спектре липидов крови: повышение уровня триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, снижение уровня липопротеинов высокой плотности. У таких детей значительно выше частота гиперхолестеринемии (54%), гипертриглицеридемии (28%), гипоальфахолестеринемии (5%). К гиперхолестеринемии относят уровень холестерина более 5,2 ммоль/л, к гипертриглицеридемии — уровень триглицеридов более 1,1 ммоль/л у детей в возрасте до 10 лет и более 1,5 ммоль/л у детей старше 10 лет, к гипоальфахолестеринемии — уровень холестерина липопротеинов высокой плотности менее 0,9 ммоль/л [8, 30]. Ожирение в сочетании с инсулинорезистентностью сопровождается максимальными атерогенными сдвигами в спектре липопротеинов.

У детей с ожирением содержание лептина в крови достоверно более высокое по сравнению с детьми с нормальной массой тела. Важно отметить, что уровень лептина коррелирует с уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов — биохимическими маркерами раннего развития атеросклероза [31].

Значимость ожирения как предиктора сердечно-сосудистой патологии резко возрастает, учитывая его роль в формировании артериальной гипертензии. Среди детей с ожирением частота артериальной гипертензии значительно выше, чем среди детей с нормальной массой тела [20, 30].

Инсулинорезистентность

Избыточная масса тела и ожирение относятся к наиболее важным факторам риска возникновения сахарного диабета II типа. Следует подчеркнуть, что с ростом частоты ожирения в 10 раз возросла представленность сахарного диабета II типа в детской и подростковой популяциях. Причем по данным T. Nannon и соавт., все новые случаи сахарного диабета были обнаружены у детей с индексом массы тела более 37,7 кг/м² [32].

Инсулинорезистентность в настоящее время расценивается как основной патогенетический механизм метаболического синдрома. Инсулинорезистентность — распространенное состояние во взрослой популяции. Так, по данным Американской ассоциации клинических эндокринологов, от 70 до 80 млн американцев страдают инсулинорезистентностью [33]. Более 50% лиц с артериальной

гипертензией имеют инсулинорезистентность, еще чаще (до 80%) она встречается у больных сахарным диабетом II типа. Гораздо меньше известно о распространенности инсулинорезистентности в детской популяции. Как правило, исследования проводились в группах высокого риска и, в первую очередь, среди детей с избыточной массой тела или ожирением.

Причины инсулинорезистентности разнообразны. Они могут быть связаны с генетическими и средовыми факторами [13, 17, 34]. Оценка наследственной предрасположенности важна, так как позволит более четко формировать группы повышенного риска по развитию метаболического синдрома для своевременного проведения профилактических мероприятий. Аномалии молекулы инсулина достаточно редки. Как правило, причиной инсулинорезистентности является уменьшение количества рецепторов или дефекты пострецепторной передачи информации [10, 34].

В последние годы активно ведется поиск генов кандидатов, мутации которых могут приводить к возникновению инсулинорезистентности. К таким генам относят ген инсулинового рецептора, гены белков семейства ИРС (инсулинорецепторный субстрат, субстрат инсулинового рецептора, insulin receptor substrate, IRS), ген PI-3 киназы, ген фактора некроза опухолей- α , ген PRAF- γ , ген ангиотензинпревращающего фермента. Мутации в гене инсулинового рецептора могут снижать скорость синтеза рецепторной молекулы, повреждать рецептор на уровне посттрансляционной модификации, негативно влиять на клеточную мембрану, нарушать связь инсулина с рецептором. Мутации генов семейства ИРС снижают скорость секреции инсулина, вместе с тем данные мутации обнаруживаются и у здоровых людей без инсулинорезистентности.

Более четкие ассоциации с вероятностью развития сахарного диабета и ишемической болезни сердца получены при исследовании полиморфизма гена фактора некроза опухолей- α . Отмечена связь GA фенотипа указанного гена с развитием инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушениями липидного обмена. Этот же фенотип является четким предиктором коронарного риска и развития сахарного диабета II типа. Важным следует считать дальнейшее изучение полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента. Именно DD фенотип этого гена ассоциируется не только с более тяжелым течением артериальной гипертензии, но и развитием метаболического синдрома у пациентов, считающих себя здоровыми [10]. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования генетических аспектов инсулинорезистентности как основного патогенетического механизма метаболического синдрома.

Экзогенные факторы, в первую очередь малоподвижный образ жизни и гиперкалорийная диета, вызывают развитие инсулинорезистентности за счет нарушения пострецепторных механизмов действия инсулина. Данный механизм является наиболее частой причиной формирования инсулинорезистентности у детей в возрасте 6—10 лет [17].

В настоящее время не существует единого общепринятого теста для выявления инсулинорезистентности. Диагностика базируется как на клинических признаках, так и на результатах лабораторных тестов. Эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, основанный на скорости утилизации внутривенно вводимой глюкозы после струйной инфузии инсулина, и по сей день остается «золотым стандартом» выявления инсулинорезистентности, однако является дорогостоящим, трудоемким и доступен только специализированным центрам [1, 13].

Эксперты рабочей группы по изучению инсулинорезистентности предлагают для диагностики нарушенной чувствительности к инсулину определять уровень инсулина плазмы натощак. Этот показатель тесно коррелирует с результатами клэмп-теста и является более доступным методом для выявления инсулинорезистентности в практической медицине [2]. В то же время Американская ассоциация клинической эндокринологии [33] обращает внимание, что отсутствие жесткой стандартизации методов определения уровня инсулина создает определенные трудности для интерпретации результатов. При оценке инсулинорезистентности следует учитывать не только уровень инсулина, но и сопоставлять его с уровнем глюкозы, что важно для выявления нарушений толерантности к глюкозе и сахарного диабета II типа.

Измерение концентрации инсулина в плазме натощак считается наиболее простым способом оценки инсулинорезистентности. Гиперинсулинемия на фоне нормогликемии, как правило, свидетельствует о наличии инсулинорезистентности. Недостатком этого метода является высокая вариабельность значений инсулина, особенно в подростковом возрасте. Пороговый уровень инсулина крови колеблется от 11 до 20 мкМЕ/мл.

Согласно современным представлениям, пероральный глюкозотолерантный тест является наилучшим методом для диагностики чувствительности к инсулину и инсулинорезистентности у детей. Соотношения инсулина и глюкозы плазмы в исходном и через 2 ч на фоне проведения перорального глюкозотолерантного теста следует считать наиболее информативными для диагностики инсулинорезистентности [35].

Более простыми, но менее точными методами определения инсулинорезистентности являются

расчетные индексы, отражающие концентрацию глюкозы и инсулина натощак. Это соотношение учитывается в модели гомеостаза глюкозы (Homeostatic model Assessment) и выражается различными индексами. Наиболее часто используется индекс инсулинорезистентности ($HOMA_R$), который рассчитывается по формуле: $G_o \cdot INS_o / 22,5$, где — G_o — концентрация глюкозы в плазме натощак (в моль/л), INS_o — концентрация инсулина в сыворотке натощак (в мкЕД/мл). Об инсулинорезистентности свидетельствуют значения этого индекса более 3,4. Важную диагностическую ценность для выявления инсулинорезистентности представляет индекс чувствительности к инсулину (QUICKI — QUantitative Insulin sensitivity ChecK Index) [35, 36]. Существенным ограничением использования указанных индексов является отсутствие референтных значений с учетом возраста и пола.

Единые критерии оценки инсулинорезистентности, особенно у детей и подростков отсутствуют. В этой связи интерес представляют средние значения уровня в крови глюкозы (натощак) $87 \pm 7,75$ мг/дл, инсулина $7,74 \pm 5,35$ мкЕД/мл, С-пептида $1,76 \pm 0,79$ нг/мл, индекса $HOMA_R$ $1,72 \pm 1,27$, полученные на основании обследования 372 детей разного возраста и стадии полового созревания. Величины этих показателей прогрессивно нарастают в пубертатном периоде. Предложенные отрезные точки (cut-off), соответствующие 90-му перцентилю, составляют: инсулин — 15,05 мкЕД/мл, С-пептид — 2,85 нг/мл, индекс $HOMA_R$ — 3,43, индекс QUICKI — более 1,10. Представленные показатели могут быть полезными для идентификации отдельных компонентов метаболического синдрома [36]. Назрела острая необходимость стандартизации этих исследований и использования единых критериев оценки инсулинорезистентности.

В настоящее время установлено, что инсулинорезистентность является независимым фактором риска развития атеросклероза. Повышение уровня инсулина сопровождается атеросклеротическими изменениями в артериях. Инсулинорезистентность играет важную роль в возникновении дислипидемии уже в детском возрасте. Так, в ходе Богалусского исследования показано, что инсулинорезистентность ассоциируется с повышением чувствительности рецепторов липопротеинов низкой плотности к холестерину [37]. Степень инсулинорезистентности прямо пропорциональна уровню триглицеридов [8].

На фоне инсулинорезистентности ткани теряют способность адекватно отвечать на воздействие инсулина, происходит пониженное потребление глюкозы инсулинозависимыми тканями. Компенсаторной реакцией со стороны поджелудочной железы является гиперинсулинемия, которая может

поддерживать нормальный уровень глюкозы в течение длительного времени. Однако затем происходит декомпенсация функции β -клеток поджелудочной железы, повышается уровень глюкозы и развивается сахарный диабет II типа. В настоящее время резко возросла частота сахарного диабета II типа в детской популяции. На его долю приходится до 45% новых случаев сахарного диабета у детей [33].

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия вызывают ряд неблагоприятных гемодинамических изменений, способствующих повышению уровня артериального давления и развитию артериальной гипертензии не только у взрослых, но у детей [8, 37]. В ходе проспективного популяционного Богалусского исследования выявлена ассоциация между уровнем инсулина натощак и дальнейшим повышением артериального давления [38]. Важно отметить, что выявление инсулинорезистентности в возрасте 13 лет является предиктором артериальной гипертензии и гипертриглицеридемии в возрасте 19 лет [19].

Гиперинсулинемия оказывает рестимулирующее действие на симпатическую нервную систему, повышая содержание катехоламинов в крови. Происходит возбуждение центральных отделов симпатико-адреналовой системы, что приводит к периферической гиперсимпатикотонии. Следует подчеркнуть, что в ряде случаев артериальная гипертензия на фоне метаболического синдрома сочетается не только с повышением активности симпатико-адреналовой системы, но и со снижением тонуса парасимпатической нервной системы, о чем свидетельствует нарушение циркадного ритма артериального давления по данным суточного мониторингирования по типу «non-dipper». В настоящее время высказывается предположение, что возникновению гиперсимпатикотонии способствует повышение уровня лептина.

Гиперсимпатикотония приводит к активации β -рецепторов юктагломерулярного аппарата, что сопровождается выработкой ренина, при этом усиливается задержка натрия и воды. Гиперсимпатикотония также способствует нарушениям в микроциркуляторном русле, приводя к уменьшению количества функционирующих капилляров. При этом нарушается кровоснабжение миоцитов, кардиомиоцитов, что ведет к нарастанию периферической инсулинорезистентности. Гиперинсулинемия, воздействуя на гипоталамические ядра, вызывает нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и повышенную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Кроме того, инсулин через митогенактивированную протеинкиназу стимулирует факторы роста, которые обуславливают пролиферацию и

миграцию гладкомышечных клеток, пролиферацию фибробластов сосудистой стенки, накопление внеклеточного матрикса. Эти процессы вызывают ремоделирование сердечно-сосудистой системы, приводя к потере эластичности стенок сосудов, нарушению микроциркуляции и повышению сосудистого сопротивления. При артериальной гипертензии, ассоциированной с инсулинорезистентностью наблюдается изменение геометрии сердца (ремоделирование), увеличение массы миокарда левого желудочка и нарушение процессов реполяризации, повышенная дисперсия интервала Q—T.

Эти данные подтверждены результатами Богалусского исследования, в ходе которого было показано, что повышение уровня инсулина натощак ассоциируется с увеличением массы миокарда [39]. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с гиперинсулинемией и ожирением выражаются и в снижении толерантности к физической нагрузке на фоне стресс-теста (тредмил) [40].

Рутинным методом выявления нарушения глюкозотолерантности служит исследование содержания глюкозы в крови на фоне стандартного глюкозотолерантного теста (табл. 4). Согласно данным Американской диабетической ассоциации, уровень глюкозы натощак от 6,1 до 7,0 ммоль/л (110—126 мг%) расценивается как нарушение толерантности к глюкозе. Среди детей с ожирением нарушение толерантности к глюкозе наблюдается в 28% случаев.

Эндотелиальная дисфункция как маркер сосудистого риска

В последние годы большое внимание уделяется значению эндотелиальной дисфункции в прогрессировании артериальной гипертензии. Инсулинорезистентность и сопутствующая гиперинсулинемия приводят к эндотелиальной дисфункции, способствуют пролиферации гладкомышечных клеток, увеличивают чувствительность эндотелия к пресорным агентам, сужая просвет сосудов, что повышает общее периферическое сосудистое сопротивление. Нарушение функции эндотелия может рассматриваться в качестве маркера ранних атеросклеротических изменений в сосудистой стенке.

До настоящего времени дискутируется вопрос о причинно-следственных взаимосвязях синдрома инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции. Ряд авторов утверждают, что эндотелиальная дисфункция развивается вторично по отношению к уже имеющейся инсулинорезистентности. Приверженцы другой гипотезы считают, что эндотелиальная дисфункция является не следствием, а причиной формирования инсулинорезистентности.

У взрослых лиц с инсулинорезистентностью наблюдается снижение реакции на вазодилатационное и усиление ответа на вазоконстрикторное воздействие, что обусловлено снижением активности оксида азота, уменьшением образования простациклина и увеличением продукции вазоконстрикторных субстанций (эндотелиина-1, тромбоксана A₂, простагландина F₂). Особую актуальность приобретает выявление эндотелиальной дисфункции на ранних этапах становления метаболического синдрома в детском возрасте. Допплерографическое измерение реакции плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии является наиболее простым, но в то же время достоверным неинвазивным способом обнаружения эндотелиальной дисфункции. В связи с этим необходимо более широкое внедрение данного метода в практику детской кардиологии. Нормальной реакцией принято считать дилатацию плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра.

Эндотелиальная дисфункция в сочетании с атерогенными сдвигами в липидном спектре может сопровождаться нарушениями в системах гемостаза. Это создает предрасположенность к тромбозам, способствует ремоделированию сосудов и образованию атеросклеротических бляшек. В этой связи особую важность приобретают данные Фрамингемского исследования о том, что инсулинорезистентность сопровождается снижением активности фибринолитической системы за счет повышенного содержания в крови ингибитора активатора плазминогена [41].

В настоящее время установлено, что инсулинорезистентность ассоциируется с повышенным уровнем гомоцистеина в крови. Гипергомоцистеинемия, рассматриваемая по данным популяционных исследований последних лет как независимый фактор риска атеросклероза, способствует раннему поражению сосудистой стенки. Вероятность развития атеросклероза увеличивается постепенно, начиная со значений гомоцистеина, превышающих 11 мкмоль/л. Механизм неблагоприятного воздействия гомоцистеина на сосудистое русло недостаточно ясен. Высказывается предположение, что это вещество вызывает состояние оксидативного стресса, приводящее к повреждению клеток эндотелия, развитию эндотелиальной дисфункции на фоне подавления оксида азота. Эндотелиальная дисфункция сопровождается активацией тромбоцитов и тенденцией к тромбогенезу. Гипергомоцистеинемия сопровождается липидными нарушениями, включающими увеличение содержания триглицеридов, повышенную чувствительность к перекисному окислению липидов. При этом происходит окисление липопротеинов низкой плот-

ности, активация коагуляционного каскада. Также продемонстрирована способность гомоцистеина стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток [42].

Еще одним механизмом, приводящим к эндотелиальной дисфункции на фоне инсулинорезистентности, является усиление оксидативного стресса [43]. Для детей с инсулинорезистентностью и ожирением характерен сниженный антиоксидантный статус, нарушение метаболизма полиненасыщенных жирных кислот. Усиление процессов перекисного окисления приводит к изменению уровня простациклина и оксида азота, нарушению соотношения простациклина и тромбксана [44].

В настоящее время все больше сторонников приобретает гипотеза взаимосвязи метаболического синдрома и хронического субклинического воспаления. Асептическое вялотекущее воспаление приводит к сосудистым поражениям и ускоряет развитие атеросклероза. Маркером воспалительного процесса служит концентрация С-реактивного белка, главным индукторов которого является интерлейкин-6 и другие провоспалительные цитокины, в первую очередь интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α . С этих позиций интерес представляют данные о тесной ассоциации повышения фактора некроза опухоли- α с инсулинорезистентностью [45].

Группы риска по развитию метаболического синдрома

Актуальной проблемой следует считать выделение групп риска по развитию метаболического синдрома. Именно педиатры традиционно обращают пристальное внимание на значение анамнестических данных для выделения групп риска по формированию хронической патологии. В группы риска по развитию метаболического синдрома должны быть отнесены дети с избыточной или низкой массой тела при рождении, имеющие отягощенную наследственность по сахарному диабету II типа или ожирению со стороны матери.

Избыточная масса при рождении влияет на возникновение основных компонентов метаболического синдрома только в сочетании с наличием сахарного диабета у матери. Среди этих детей частота выявления по крайней мере двух компонентов метаболического синдрома составляет 50% [14].

Более неблагоприятное значение в плане формирования метаболического синдрома имеет низкая масса тела при рождении. Эта закономерность объясняется на основании гипотезы генетической детерминированности, предрасполагающей к низкому уровню физической нагрузки и избыточному питанию во взрослой жизни. Также выдвинуто предположение, что одни и те же генетические факторы влияют как на низкую массу тела при рождении, так и на возникновение избыточной массы тела и инсулинорезистентности. В настоящее время установлено, что у детей, родившихся с низкой массой тела, часто впоследствии развиваются сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия, ожирение, гипертриглицеридемия и инсулинорезистентность [46].

Влияние отягощенной наследственности по сахарному диабету II типа на возникновение основных компонентов метаболического синдрома подтверждено в ходе крупномасштабного длительного проспективного Богалусского исследования. Установлено, что отягощенная наследственность по сахарному диабету II типа является независимым предиктором возникновения ожирения, артериальной гипертензии, атерогенных сдвигов в спектре липопротеинов [28].

Избыточное гиперкалорийное питание служит основным экзогенным фактором возникновения сахарного диабета II типа и ожирения. Причиной подобных изменений могут быть отклонения в липидном обмене на фоне повышенной калорийности пищи, что в свою очередь приводит к разнообразным сосудистым нарушениям.

Относительно новым фактором риска развития метаболического синдрома и артериальной гипертензии является нарушение дыхания во время ночного сна, которое часто возникает у детей и

Таблица 4. Диагностика нарушений толерантности к глюкозе на основании стандартного глюкозотолерантного теста

Уровень глюкозы, ммоль/л		Оценка
натощак	через 2 ч	
3,3—5,5	$\leq 6,7$	Норма
5,6—6,1	$\leq 6,7$	Гипергликемия натощак
6,1	$> 6,7 > 10$	Нарушение толерантности к глюкозе
7,0	> 10	Сахарный диабет II типа

подростков с избыточной массой тела. В ряде исследований предпринималась попытка ответить на вопрос: являются ли расстройства дыхания независимым фактором для возникновения таких компонентов метаболического синдрома, как нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, дислипидемия. Выявлена тесная корреляция между минимальными величинами сатурации кислорода крови и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. Показано, что средние значения сатурации кислорода коррелируют с показателями глюкозотолерантности и уровнем триглицеридов [47].

В настоящее время повышение уровня мочевой кислоты в крови рассматривается как предиктор развития метаболического синдрома. Среди американской популяции детей и подростков выявлена устойчивая ассоциация между содержанием мочевой кислоты в крови и распространенностью метаболического синдрома. Уровень базального инсулина тесно коррелирует со значениями мочевой кислоты [48].

Профилактика и лечение метаболического синдрома

В основе профилактики и лечения метаболического синдрома у детей лежит оптимизация образа жизни (увеличение уровня физической активности) и диеты. Следует подчеркнуть, что только нормализация физической активности и рациона питания способствуют нивелированию основных компонентов метаболического синдрома [49].

До настоящего времени отсутствуют единые общепринятые подходы к медикаментозной терапии метаболического синдрома у детей. Безопасность и эффективность такой терапии не были доказаны. Метформин (представитель группы бигуанидов) наиболее часто используется как препарат первой линии для лечения сахарного диабета II типа у взрослых. Основными фармакологическими эффектами метформина являются повышение чувствительности тканей к инсулину, подавление печеночной продукции глюкозы, снижение компенсаторной гиперинсулинемии, нормализация липидного профиля. Метформин активирует пострецепторные механизмы действия инсулина, активность транспортеров глюкозы, позитивно воздействуя на углеводный обмен. Препарат нормализует гликемию натощак, контролирует постпрандиальную гликемию, способствует снижению системной гиперинсулинемии, что предотвращает развитие сахарного диабета II типа. Он оказывает нормализующее действие на показатели липидного обмена и нивелирует гиперлипидемию.

Показана эффективность применения метформина для лечения сахарного диабета II типа у детей,

но в то же время были отмечены многочисленные побочные эффекты, такие как тошнота, диарея, боли в животе, возникновение лактат-ацидоза [50]. Безопасность этого препарата у детей без сахарного диабета II типа не доказана [13]. Требуют уточнения следующие вопросы: нужно ли корректировать инсулинорезистентность с целью первичной профилактики сахарного диабета, насколько применение метформина показано для коррекции инсулинорезистентности при отсутствии нарушений углеводного обмена. Особую важность эти вопросы имеют для педиатрии. Вместе с тем накоплен опыт успешного применения метформина для лечения подростков с гиперинсулинемией, ожирением и отягощенной наследственностью по сахарному диабету. На фоне лечения препаратом в дозе 1000 мг в течение 6 мес отмечено снижение массы тела, лептинемии, базального уровня инсулина [50, 51].

Отдельную проблему представляет медикаментозная коррекция дислипидотеинемии. Следует подчеркнуть, что согласно рекомендациям АНА (Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee), терапия статинами может использоваться лишь в случаях выраженной гиперхолестеринемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболический синдром, являющийся причиной развития основных сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) и сахарного диабета II типа, манифестирует начиная с детского возраста. При этом значимость метаболических нарушений в качестве факторов риска атеро-, тромбо- и диабетогенных осложнений увеличивается с детского до подросткового возраста, что позволяет рассматривать данное состояние как важную педиатрическую проблему.

Большим достижением последнего времени следует считать разработку унифицированных критериев диагностики метаболического синдрома у детей и подростков, адаптированных к критериям, используемым у взрослых. Значимость этих критериев в качестве факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии доказана в ходе проспективных эпидемиологических исследований. Патогенетической основой метаболического синдрома является инсулинорезистентность, приводящая к развитию атерогенных сдвигов в липидном обмене, возникновению гипергликемии, риску тромбогенных изменений. В связи с чем крайне важна разработка строго стандартизированных методов определения инсулинорезистентности, доступных не только для специализированных центров, но и для практического здравоохранения.

В настоящее время назрела необходимость проведения крупномасштабных национальных эпидемиологических исследований (по единому протоколу) основных компонентов метаболического синдрома с целью разработки унифицированных критериев диагностики избыточной массы тела, гипертриглицеридемии, гипоальфахолестеринемии, нарушений глюкозотолерантности. Эпидемиологические исследования должны носить не только одномоментный, но и проспективный характер для уточнения прогностической значимости в плане развития сердечно-сосудистой и эндокринной патологии.

Основным органом «мишенью» при развитии метаболического синдрома является сосудистое русло. В связи с этим следует рассматривать проблему метаболического синдрома у детей и подростков с позиции риска сосудистых нарушений. Улучшение ранней диагностики поражения сосудов и риска развития его осложнений (ускоренного атеросклеротического процесса, риска тромбообразования) должно происходить с двух взаимно дополняющих позиций совершенствования методов доклинической диагностики высокого атерогенного, тромбогенного риска и эндотелиальной дисфункции. Это требует использования биохимических маркеров и широкого внедрения функциональных неинвазивных методов диагностики эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сердца.

Важным следует считать дальнейшее изучение патогенетических аспектов возникновения метаболического синдрома, особенно в детском и подростковом возрасте, когда этот процесс находится в начальной стадии развития. Следует исследовать роль субклинического воспаления, оксидативного стресса, нейрогуморального дисбаланса со сторо-

ны симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем в генезе метаболического синдрома. Перспективным следует считать исследование генетических аспектов патологии с целью выделения четких маркеров генетического риска.

Учитывая резкий рост распространенности среди детей и подростков артериальной гипертензии и ожирения, являющихся основными клиническими симптомами метаболического синдрома, особую важность приобретает обнаружение сопутствующих нарушений в углеводном обмене (гипергликемия, инсулинорезистентность), атерогенных изменений в спектре липопротеинов, тромбогенных нарушений у этого контингента детей для своевременной целенаправленной профилактики сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета II типа. Следует совершенствовать систему профилактики метаболического синдрома как в общей популяции, так и в группах повышенного риска. Общая популяционная стратегия должна заключаться в рациональных диетологических рекомендациях и нормализации уровня физической активности. Наибольшее внимание в плане профилактики следует уделить группам повышенного риска — детям с ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе, с отягощенной наследственностью по сахарному диабету II типа, детям, родившимся с низкой массой тела.

Необходима дальнейшая разработка подходов к медикаментозной терапии, определение четких показаний к назначению бигуанидов, гипотензивных и гиполипидемических препаратов. Для этого целесообразно проведение клинических многоцентровых дозозависимых исследований, позволяющих оценить эффективность и безопасность данного вида лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации ВНОК Диагностика метаболического синдрома 2007; 32.
2. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059—1062.
3. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. Banting lecture 1988. *Diabetes* 1988; 37: 1595—1607.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 486—497.
5. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Профилактика, диагностика и лечение метаболического синдрома. М., 2005; 48.
6. Мамедов М.М. Метаболический синдром: от разногласий к компромиссу. *Консилиум медикум* 2006; 4: 32—36.
7. Singh G.K. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006; 5: 403—413.
8. Steinberger J., Daniels S. Obesity, insulin resistance and cardiovascular risk in children *Circulation* 2003; 107: 1448—1453.
9. Weiss R., Dziura J., Burgert T.S. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 23: 2362—2374.
10. Поимберг Г.Е. Метаболический синдром. М: Мед-пресс-информ 2007; 223.
11. Moreno L.A., Pineda I., Rodríguez G., Fleta J. Leptin and metabolic syndrome in obese and non-obese children. *Horm Metab Res* 2002; 34: 7: 394—399.
12. Saely C.H., Koch L., Schmid F. Adult Treatment Panel III 2001 but not international Diabetes Federation 2005 criteria of metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. *Diabetes Care* 2006; 29: 4: 901—907.
13. Scott L.K. Insulin resistant syndrome in children. *Pediatr Nursing* 2006; 32: 119—125.
14. Boney C.M., Verma A., Tucker R., Vohr B.R. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus *Pediatrics* 2005; 116: 2: 519—520.

15. Jolliffe C.J., Janssen I. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to adult treatment panel III and international diabetes federation criteria. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 8: 891—898.
16. Invitti C., Maffei C., Gilardini L. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in obese children: An analysis using children-specific criteria (Youth obesity & type 2 diabetes). *Diabetes* 2003; 52: 6: 70.
17. Decsi T., Molnar D. Insulin resistance syndrome in children. *Pediatr Drug* 2003; 5: 5: 291—299.
18. Goodman E., Daniels S.R., Meigs J.B., Dolan L.M. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* 2007; 115: 17: 2316—2322.
19. Sinaiko A.R., Steinberger J., Moran A. *et al.* Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J Hypertension* 2002; 20: 3: 509—517.
20. Jolliffe C.J., Janssen I. Vascular risks and management of obesity in children and adolescents. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 2: 171—187.
21. Kiess W., Reich A., Muller G. *et al.* Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence—diagnosis, treatment, and prevention. *Intern J of Obesity* 2001; 25: Suppl 1: S75—S79.
22. Guo S., Wu W. *et al.* Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood adolescence. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 653—658.
23. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1—6.
24. Savva S., Tornaritis M., Savva M.E. Waist circumference and waist to height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metabol Disord* 2000; 24: 1453—1458.
25. Katzmarzyk P.T. Waist circumference percentiles for Canadian youth 11—18y of age. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 7: 1011—1015.
26. Janssen I., Katzmarzyk P., Srinivasan S. Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors among children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 6: 1623—1630.
27. Kim K.R., Kim M.K., Shin Y.J., Choi B.Y. Relationship between the change in overweight status from childhood to adolescence and metabolic syndrome phenotypes: a 9-year retrospective study. *Eur J Clin Nutr* 2007; Epub ahead of print.
28. Srinivasan S.R., Myers L., Berenson G.S. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: The Bogalusa heart study. *Diabetes* 2002; 51: 1: 204—209.
29. Burrows R., Burguño M., Leiva L., Ceballos X. Cardiovascular risk and metabolic profile in obese children and adolescents with low insulin sensitivity. *Rev Med Chil* 2005; 133: 7: 795—804.
30. Csabi G., Torok K., Jeges S. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 91—94.
31. Dubey S., Kabra M., Bajpai A. *et al.* Serum leptin levels in obese Indian children relation to clinical and biochemical parameters. *Indian Pediatr* 2007; 44: 4: 257—262.
32. Hannon T., Rao G., Arslanian S. Childhood obesity Type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 116: 2: 473—479.
33. American Association of Clinical Endocrinologists 2002 Finding and recommendations from the AACE conference on insulin resistance syndrome. [http:// www.aace.cjm/pub/](http://www.aace.cjm/pub/)
34. Малявская С.И., Дворяшина М.В., Терновская В.А. Метаболический инсулинорезистентный синдром: диагностика клиническое значение, педиатрические аспекты. Архангельск: Северный государственный медицинский университет 2004; 222.
35. Yeckel C., Weiss R. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocr Metabolism* 2004; 89: 3: 1096—1101.
36. García C.B., García L.C., Jiménez L.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* 2007; 66: 5: 481—490.
37. Cruz M., Huang T., Johnson M. Insulin sensitivity and blood pressure in black and white children. *Hypertension* 2002; 40: 18—22.
38. Jiang X., Srinivasan S., Bao W., Berenson G. Association of fasting insulin with longitudinal changes in blood pressure in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1993; 6: 564—569.
39. Urbina E.M., Gidding B., Bao W. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: the Bogalusa heart study. *Am Heart J* 1999; 138: 122—127.
40. Molnar D., Porszasz J. The effect of fasting hyperinsulinemia on physical fitness in obese children. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 570—573.
41. Meigs J., D'Agostino A. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham offspring study. *Diabetes* 1997; 46: 1594—1600.
42. Nygard O., Vollset S., Refsum H. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Inter Med* 1999; 246: 425—454.
43. Gopaul N., Manrai M., Hebe A. Oxidative stress could pressed endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia* 2001; 44: 706—712.
44. Decsi T., Molnar D. Long-chain polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of obese children. *Lipids* 1996; 31: 305—311.
45. Hotamisligil G., Spiegelman B. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity — diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271—1278.
46. Chaoyang L., Johnson M., Goran M. Effect of low birth weight on insulin resistance syndrome in Caucasian and African-American children. *Diabetes Care* 2001; 24: 12: 2035—2042.
47. Verhulst S.L., Schrauwen N., Haentjens D. *et al.* Sleep-disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr* 2007; 150: 6: 608—612.
48. Ford E.S., Li C., Cook S., Choi H.K. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115: 19: 2526—2532.
49. Huang T.T., Ball G.D., Franks P.W. Metabolic syndrome in youth: current issues and challenges. *Hypertension* 2006; 48: 4: 730—736.
50. Freemark M., Bursey K. The effects of Metformin on BMI and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperglycemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107: 55.

Поступила 11.02.08