

Обзор литературы

О.В. Васюкова, В.А. Петеркова

Эндокринологический научный центр, Москва

Сахарный диабет 2-го типа у детей и подростков: международные рекомендации

Контактная информация:

Васюкова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института детской эндокринологии Эндокринологического научного центра

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: (499) 124-02-66

Статья поступила: 03.03.2009 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

В настоящее время во всем мире отмечается стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа среди детей и подростков. К особенностям сахарного диабета 2-го типа в данной возрастной группе относятся отсутствие четких критериев диагноза, сложность дифференциальной диагностики с сахарным диабетом 1-го типа, раннее развитие осложнений. Международным обществом по диабету у детей и подростков предложено Руководство по сахарному диабету 2-го типа, в котором рассмотрены основные вопросы диагностики, терапии и профилактики этого заболевания. Препаратом выбора для лечения сахарного диабета 2-го типа у детей в возрасте старше 10 лет является метформин.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет 2-го типа, диагностика, лечение.

49

До недавнего времени большинство случаев сахарного диабета (СД) у детей и подростков приходилось на долю диабета 1-го типа. Ожирение привело к драматическому увеличению частоты встречаемости СД 2-го типа среди детей и подростков в течение последних 20 лет [1–7]. Ожирение тесно ассоциировано с инсулинорезистентностью, которая в сочетании с имеющимся относительным дефицитом инсулина и приводит к развитию СД 2-го типа. К сожалению, СД 2-го типа у детей и подростков характеризуется более ранним, в отличие от взрослых, присоединением макро- и микрососудистых осложнений, включая атеросклероз и ишемическую болезнь сердца, инсульт, инфаркт миокарда и внезапную смерть, почечную недостаточность, нейропатию с риском ампутации конечностей и ретинопатию, приводящую к слепоте [8, 9]. В связи с этим для педиатров, эндокринологов и терапевтов актуален вопрос о необходимости раннего скрининга детей из группы риска по СД 2-го типа, установление диагноза и назначение адекватной терапии, что требует

разработки соответствующих рекомендаций и алгоритмов наблюдения.

В 2008 г. Международное общество по диабету у детей и подростков (ISPAD) опубликовало Руководство по СД 2-го типа у детей и подростков, в котором рассмотрены основные вопросы диагностики, терапии и профилактики этого заболевания [10].

Особенности СД 2-го типа у детей и подростков

Сложностью диагностики СД 2-го типа в данной возрастной группе является то, что он может быть ошибочно расценен как СД 1-го типа. И наоборот, поскольку ожирение становится неотъемлемым спутником современного общества, часть детей и подростков с классическим аутоиммунным СД 1-го типа и избыточной массой тела могут быть ошибочно расценены как пациенты с СД 2-го типа. У детей дебют СД 2-го типа чаще приходится на вторую декаду жизни, средний возраст постановки диагноза — 13,5 лет. Это соответствует пику так называемой физио-

O.V. Vasyukova, V.A. Peterkova

Scientific Center of Endocrinology, Moscow

Pancreatic diabetes type 2 in children and adolescents: international recommendations

Violent growth of type 2 diabetes mellitus (DM) morbidity in children and adolescents is spread all around the world. Peculiarities of DM type 2 in this age group are: absence of determined diagnostic criteria, difficulty of differential diagnosis with DM type 1, early development of complications. International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes propose Guideline of DM type 2 management, which consider main questions of diagnostics, treatment and prophylaxis of this disease. The agent of choice for treatment of DM type 2 in children upwards 10 years is metformin.

Key words: children, diabetes mellitus type 2, diagnostics, treatment.

логической пубертатной инсулинорезистентности, которая может способствовать манифестации заболевания, особенно у подростка с ожирением.

СД 2-го типа встречается у детей и подростков всех национальностей и этнических групп, но с наибольшей частотой — среди афроамериканцев, испанцев (особенно — мексиканцев), латиноамериканцев, жителей Южной Азии и аборигенов океанических островов [11]. В Гонконге на долю СД 2-го типа среди всех случаев подросткового диабета приходится 90% случаев [12], в Тайвани — 50% [13].

В 75% случаев в США развитие СД 2-го типа у подростка связано с наличием этого заболевания у родственников первой или второй степени родства. Вместе с тем, распространенность СД 2-го типа в мире в целом возрастает, что уменьшает значимость семейного анамнеза при проведении дифференциального диагноза. Кроме того, доля положительного семейного анамнеза по СД 2-го типа увеличивается и среди пациентов с СД 1-го типа как минимум в три раза в отличие от недиабетической популяции, и, согласно некоторым исследованиям, СД 1-го типа чаще встречается в семьях больных диабетом 2-го типа [14, 15]. В большинстве случаев развитие СД 2-го типа у детей в США и Европе связано с наличием избыточной массы тела и ожирения. Однако в Японии, например, 30% больных детей имеют нормальную массу тела [16]; а в Индии и Тайване их число достигает 50% [13]. Сложность дифференциального диагноза между 1 и 2 типами диабета у детей в современном мире связана еще и с тем, что в условиях глобализации избыточной массы тела и ожирения среди детского населения от 15 до 25% детей с выявленным СД 1-го типа (или диабетом типа MODY) имеют ожирение.

Несмотря на относительную бессимптомность заболевания, около 30% всех впервые выявленных случаев СД 2-го типа в мире манифестируют с кетоза/кетацидоза, что может приводить к ошибочному установлению диагноза СД 1-го типа [1, 9, 10]. Кроме того, длительное время считалось, что для СД 2-го типа не характерно наличие антител к β -клеткам поджелудочной железы, глютаматдекарбоксилазе и др. По данным исследований, проведенных в США и Европе, у 15–40% подростков и взрослых с диагнозом СД 2-го типа выявляются антитела, характерные для СД 1-го типа, включая пациентов, не получавших инсулинотерапию в течение 1 года после установления диагноза [17–19].

Патогенез СД 2-го типа непосредственно связан с развитием инсулинорезистентности и связанной с ней неадекватной секрецией инсулина [20]. Секреция инсулина зависит от стадии и продолжительности заболевания и может варьировать от гиперсекреции в ответ на изменение уровня гликемии до полного дефицита инсулина [20]. Взрослые на момент манифестации заболевания, как правило, имеют 50% снижение секреции инсулина, в связи с чем потребность в заместительной инсулинотерапии может возникнуть в течение нескольких лет [21]. Патфизиологическая основа так называемого аутоиммунного СД 2-го типа (т.е. СД 2-го типа с положительным титром антител) остается неясной. Клинически — это аутоиммунный СД 1-го типа у детей с избыточной массой тела или ожирением и пограничной инсулинорезистентностью. Известно, что ожирение и инсулинорезистентность могут провоцировать воспалительный ответ на презентацию антигенов, обуславливая апоптоз β -клетки и образование антител к ее структурам [22].

Взрослых с положительным титром антител и фенотипом СД 2-го типа характеризует более молодой возраст, меньшая частота больных с избыточным весом и более высокий уровень гликированного гемоглобина, чем у больных, не имеющих таких антител [17, 21]. Кроме того, у молодых людей (возраст 25–34 лет) с положительным титром антител чаще и раньше (в среднем через 3 года от начала клиничес-

кой манифестации заболевания) возникает потребность в инсулинотерапии [17, 23]. Наличие антител к β -клеткам и глютаматдекарбоксилазе у взрослых с типичными проявлениями СД 2-го типа расценивается как латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA-диабет) [17, 24].

Для моногенного диабета типа MODY характерен выраженный семейный анамнез и не характерно наличие ожирения. Таким образом, установление СД 2-го типа у детей требует проведения сложной дифференциальной диагностики, главным образом, с диабетом 1-го типа, а также моногенными формами заболевания.

Диагностические критерии СД 2-го типа у детей и подростков

Сахарный диабет у детей, включая СД 2-го типа, характеризуется симптомами полиурии, полидипсии, нарушения зрения, снижением массы тела в сочетании с глюкозурией и в ряде случаев — кетонурией. Выраженная декомпенсация углеводного обмена может сопровождаться развитием кетоацидотических состояний или гипергликемической гиперосмолярной комы и, при отсутствии адекватной и своевременной терапии, приводить к смерти пациента. Диагноз подтверждается измерением уровня глюкозы в крови. При наличии гипергликемии, кетонурии или кетонемии терапия должна быть неотложной [25].

При отсутствии выраженных симптомов диабета выявление гипергликемии может быть случайным при присоединении инфекции, травме или другой стрессовой ситуации, может носить транзиторный характер и само по себе не должно быть расценено как диабет. Диагноз СД 2-го типа при отсутствии клинических симптомов не может быть установлен только по результатам однократного измерения уровня глюкозы. Диагноз должен быть подтвержден повторным выявлением повышенного уровня глюкозы натощак, через 2 ч после еды или проведением стандартного перорального глюкозотолерантного теста. В свою очередь, если диагноз СД 2-го типа не вызывает сомнения и подтверждается гипергликемией натощак и/или постпрандиальным уровнем гликемии, проведение перорального глюкозотолерантного теста не требуется.

Диагноз СД 2-го типа у детей устанавливается если:

- уровень глюкозы утром натощак $\geq 7,0$ ммоль/л;
- уровень гликемии через 2 ч стандартного перорального глюкозотолерантного теста $\geq 11,1$ ммоль/л; условия проведения теста: утром натощак, через 12–14 ч после последнего приема пищи, пациент выпивает глюкозу из расчета 1,75 г сухого вещества на 1 кг веса, но не более 75 г, разведенную в 250 мл воды [26];
- имеются классические симптомы СД (полиурия, полидипсия, необъяснимое снижение веса) в сочетании со случайным определением гликемии крови $\geq 11,1$ ммоль/л. «Случайным» считается измерение уровня глюкозы в любое время дня без учета времени приема пищи.

Другие нарушения углеводного обмена:

- нарушение гликемии натощак: уровень глюкозы натощак составляет 5,6–6,9 ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе: уровень глюкозы через 2 ч перорального глюкозотолерантного теста составляет 7,8–11,1 ммоль/л [10].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, лица с нарушением гликемии натощак и нарушением толерантности к глюкозе составляют группу риска по развитию СД, а данные нарушения углеводного обмена расцениваются как «пре-диабет» [27].

Таким образом, **нормогликемия** — это уровень глюкозы натощак $< 5,6$ ммоль/л и уровень глюкозы через 2 ч стандартного перорального глюкозотолерантного теста $< 7,8$ ммоль/л.

Нужно ли оценивать уровень антител у детей и подростков с СД 2-го типа?

Согласно рекомендациям консенсуса, определение антител к β -клеткам поджелудочной железы, глутаматдекарбоксилазе и др., характерных для СД 1-го типа, показано детям и подросткам с СД 2-го типа, а также с избыточной массой тела и ожирением, в возрасте старше 13 лет, имеющим клинические симптомы сахарного диабета 1-го типа (снижение веса, наличие кетонемии или кетонурии), часть из которых могут иметь СД 2-го типа. Это определение имеет практическую значимость, поскольку:

- наличие антител может свидетельствовать о ранней потребности в инсулинотерапии;
- антитела являются маркером аутоиммунного поражения, в которое могут вовлекаться и другие органы и системы — например, щитовидная железа, что требует динамической оценки ее функции.

Сахарный диабет 2-го типа и инсулинорезистентность

В основе развития СД 2-го типа лежит инсулинорезистентность — это нарушение реакции инсулинчувствительных органов и тканей (печень, мышечная и жировая ткани, сосудистый эндотелий и т.д.) на физиологическое действие инсулина. СД 2-го типа является одним из проявлений синдрома инсулинорезистентности [28–30].

Инсулинорезистентность может встречаться и при других состояниях, ассоциированных с СД 2-го типа. Наиболее часто встречаются:

- ожирение — независимый от наличия инсулинорезистентности и СД 2-го типа фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [31];

- нефропатия, проявляющаяся альбуминурией (как микро-, так и макроальбуминурия), которая регистрируется у большого числа детей и подростков уже в момент постановки диагноза СД 2-го типа и прогрессирует на протяжении всей жизни больного [9];
- артериальная гипертензия (АГ) — повышение систолического и/или диастолического артериального давления выше 95 перцентиля для данного возраста, пола и роста ребенка. С АГ связано развитие до 35–75% осложнений диабета — как микро-, так и макрососудистых [32]. Наличие диабета или нарушенной толерантности к глюкозе удваивают риск развития АГ [33]. Развитие АГ при СД 2-го типа обусловлено гиперволемией, повышением сосудистого сопротивления при одновременном снижении опосредованной оксидом азота вазодилатации и повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [32, 33];
- дислипидемия — для СД 2-го типа характерно наличие дислипидемии, связанной с повышением уровня триглицеридов и снижением уровня липопротеинов высокой плотности. Кроме этого, возможно избыточное образование мелких атерогенных фракций липидов — липопротеинов низкой и очень низкой плотности [35, 36];
- яичниковая гиперандрогения и преждевременное адренархе [37];
- неалкогольная жировая болезнь печени — жировой гепатоз имеют 25–45% подростков с СД 2-го типа. По мере развития диабета прогрессируют и такие патологические состояния печени как стеатогепатит, фиброз, цирроз [38]. Так, в США неалкогольная жировая болезнь печени является наиболее частой причиной раз-

ГЛЮКОФАЖ®

метформин



Новое
показание

Теперь и в детской практике

Глюкофаж® – эффективное и безопасное лечение сахарного диабета 2-го типа у детей

- Единственный таблетированный сахароснижающий препарат, разрешенный к применению у детей и подростков начиная с 10 лет
- Только Глюкофаж® разрешен к применению у детей в Европе и США, с сентября 2008 года – в России
- Эффективно улучшает гликемический контроль у детей с сахарным диабетом 2-го типа
- Хорошо переносится детьми
- Максимальная суточная доза – 2000 мг



Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Рег. уд. П N 014600/01 от 13.08.08. ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2 Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.nycomed.ru.



вития цирроза у подростков и самой частой причиной трансплантации печени у взрослых;

- системное воспаление — для подростков с ожирением характерно повышение уровня С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов, что ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [34].

Сочетание любого из вышеперечисленных факторов с СД 2-го типа повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых. Соответственно, при установлении подростку диагноза СД 2-го типа, скрининг на наличие данных осложнений должен проводиться ежегодно. Наряду с нормализацией уровня гликемии необходима своевременная коррекция АГ и дислипидемии.

В случае выявления АГ или альбуминурии рекомендована терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, а при их непереносимости — блокаторами ангиотензинового рецептора [32].

При наличии дислипидемии (целевой уровень липопротеинов низкой плотности < 2,6 ммоль/л) рекомендуется гиполлипидемическая диета с повторной оценкой показателей через 6 мес [10, 32]. Если на фоне диеты и нормогликемии выявленные нарушения сохраняются, может быть рекомендована фармакологическая терапия, и, в первую очередь, это лечение статинами. Статины продемонстрировали эффективность и безопасность в лечении липидных нарушений у детей, так же как и у взрослых, однако следует помнить, что отдаленные результаты применения данной группы препаратов в педиатрической практике в настоящее время отсутствуют [32].

Лечение сахарного диабета 2-го типа у детей и подростков

Общие направления терапии включают:

- снижение избыточной массы тела;
- расширение физической активности;
- нормализацию уровня гликемии;
- лечение сопутствующих состояний: дислипидемии, АГ, нефропатии, жирового гепатоза и др.

Для достижения наилучшего результата необходимо проводить обучение пациента и его родителей с обязательным участием в занятиях не только педиатра-эндокринолога, но также диетолога, психолога, врача ЛФК.

Вместе с тем, все мероприятия, направленные на изменение образа жизни, должны рассматриваться как дополнение к фармакологической терапии, которая может быть направлена на снижение инсулинорезистентности, повышение секреции инсулина или уменьшение постпрандиальной абсорбции глюкозы в кишечнике.

Препарат выбора для лечения СД 2-го типа у детей и подростков — метформин. Это лекарственное средство из группы бигуанидов, воздействующее через инсулиновые рецепторы на чувствительность периферических тканей к инсулину и тем самым снижающее уровень циркулирующего инсулина. Известно, что метформин стимулирует АМФ-киназу печени, снижает глюконеогенез и гликогенолиз [39], улучшает утилизацию глюкозы в мышцах, печени, жировой ткани, тормозит всасывание глюкозы в кишечнике. Экспериментальные и клинические исследования показали, что метформин оказывает благоприятное влияние на показатели липидного спектра крови, а также обладает слабым анорексигенным эффектом, что связывают с повышением уровня глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) [40].

Единственный препарат метформина, зарегистрированный в Российской Федерации для лечения СД 2-го типа у детей старше 10 лет — это Глюкофаж.

Эффективность и безопасность применения метформина в лечении инсулинорезистентности у детей и подростков ($n = 82$) с СД 2-го типа впервые была доказана в многоцентровом международном плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в 1998–1999 гг. [41]. В группе детей, принимавших метформин, было выявлено клинически и статистически значимое улучшение углеводного обмена: снижение сывороточного уровня тощаковой гликемии составило $-2,4$ ммоль/л (в группе плацебо $+1,2$ ммоль/л), гликированного гемоглобина крови до $7,5\%$ (в группе плацебо — $8,6\%$, $p < 0,001$). Кроме этого, наблюдалось снижение сывороточного уровня триглицеридов и холестерина, отмечена хорошая переносимость препарата [41].

Метформин может применяться у больных СД 2-го типа как монотерапия, а также в комбинации с инсулином (согласно инструкции по применению препарата в Европе) или с препаратами сульфонилмочевины у больных в возрасте старше 17 лет (согласно инструкции по метформину в США). Максимальная суточная доза, разрешенная для применения у детей с СД 2-го типа, составляет 2000 мг.

Преимущество метформина перед производными сульфонилмочевины — отсутствие риска развития гипогликемических состояний при равном эффективном снижении уровня гликированного гемоглобина. Кроме этого, метформин — единственный из противодиабетических препаратов, влияющий не только на уровень гликемии, но и способствующий снижению массы тела, сывороточного уровня липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, нормализации функции яичников. Побочные эффекты редки, они проявляются чаще всего кишечной диспепсией и нивелируются в течение 3–4 нед на фоне титрации дозы препарата. На сегодняшний день в мире у детей не зарегистрировано ни одного случая развития лактацидоза на фоне применения метформина. Противопоказаниями для использования препарата являются тяжелые соматические заболевания с развитием почечной, печеночной, сердечной или дыхательной недостаточности. Метформин временно отменяется при проведении рентгеноконтрастных исследований, при появлении желудочно-кишечной диспепсии.

Если на фоне монотерапии метформином в течение 3-х мес не удастся достичь нормогликемии, необходимо проведение комбинированного лечения. При этом следует отметить, что только метформин и инсулин одобрены и разрешены для лечения диабета у детей в большинстве стран мира. Производные сульфонилмочевины для лечения СД 2-го типа у подростков официально разрешены лишь в некоторых странах. Применение других известных сахароснижающих препаратов — тиазолидиндионов, амилаина, ингибиторов глюкозидазы, агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторов дипептидил пептидазы 4 типа — ограничено клиническими и научными исследованиями в силу отсутствия одобрения к применению у лиц в возрасте младше 18-ти лет.

Таким образом, группу риска по развитию СД 2-го типа составляют дети и подростки с избыточной массой тела и ожирением, имеющие положительный семейный анамнез этого заболевания, а также ранних сердечно-сосудистых заболеваний, или имеющие клинические маркеры инсулинорезистентности (черный акантоз, дислипидемия, артериальная гипертензия, яичниковая гиперандрогения). Профилактика СД 2-го типа у детей и подростков включает в первую очередь мероприятия, связанные с лечением ожирения и избыточной массы тела в данной возрастной группе. Препаратом выбора при лечении СД 2-го типа у детей и подростков является Глюкофаж (метформин), рекомендованный как для монотерапии, так и в составе комбинированной терапии заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents // *Diabetes Care*. — 2000. — V. 23, № 3. — P. 381–389.
2. Rosenbloom A.L., Joe J.R., Young R.S. et al. The emerging epidemic of type 2 diabetes mellitus in youth // *Diabetes Care*. — 1999. — V. 22. — P. 345–354.
3. Duncan G.E. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002 // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2006. — V. 160. — P. 523–528.
4. Pinhas-Hamiel O., Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents // *J. Pediatr.* — 2005. — V. 146. — P. 693–700.
5. Drake A.J., Smith A., Betts P.R. et al. Type 2 diabetes in obese white children // *Arch. Dis. Child.* — 2002. — V. 86. — P. 207–208.
6. Kitagawa T., Owada M., Urakami T. et al. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat // *Clin. Pediatr.* — 1998. — V. 37. — P. 111–115.
7. Ehtisham S., Hattersley A.T., Dunger D.B. et al. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY // *Arch. Dis. Child.* — 2004. — V. 89. — P. 526–529.
8. Hannon T.S., Rao G., Arslanian S.A. Childhood Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus // *Pediatrics*. — 2005. — V. 116. — P. 473–480.
9. Pinhas-Hamiel O., Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents // *Lancet*. — 2007. — V. 369. — P. 1823–1831.
10. Rosenbloom A.L., Silverstein J.H., Amemiya S. et al. Type 2 diabetes in the child and adolescent // *Pediatric Diabetes*. — 2008. — V. 9. — P. 512–526.
11. The writing group for the search for diabetes in youth study group. Incidence of diabetes in youth in the United States // *JAMA*. — 2007. — V. 297. — P. 2716–2724.
12. Chan J.C., Cheung C.K., Swaminathan R. et al. Obesity, albuminuria and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) // *Postgrad Med. J.* — 1993. — V. 69. — P. 204–210.
13. Wei J.N., Sung F.C., Li C.Y. et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan // *Diabetes Care*. — 2003. — V. 26. — P. 343–348.
14. Gottlieb M.S. Diabetes in offspring and siblings of juvenile- and maturity-onset-type diabetics // *J. Chronic Dis.* — 1980. — V. 33. — P. 331–339.
15. Dahlquist G., Blom L., Tuvemo T. et al. The Swedish childhood diabetes study — results from a nine year case register and a one year case-referent study indicating that type 1 (insulindependent) diabetes mellitus is associated with both type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders // *Diabetologia*. — 1989. — V. 32. — P. 2–6.
16. Sugihara S., Sasaki N., Kohno H. et al. Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan // *Clin. Pediatr. Endocrinol.* — 2005. — V. 14. — P. 65–75.
17. Turner R., Stratton I., Horton V. et al. For the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 25: autoantibodies to islet cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes // *Lancet*. — 1997. — V. 350. — P. 1288–1293.
18. Hathout E.H., Thomas W., El-Shahawy et al. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes // *Pediatrics*. — 2001. — P. 102–107.
19. Umapachitra V., Banerji M.A., Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2002. — V. 15. — P. 525–530.
20. Druet C., Tubiana-Rufi N., Chevenne D. et al. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — V. 91. — P. 401–404.
21. UKPDS GROUP. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. — 1998. — V. 352. — P. 837–853.
22. Rosenbloom A.L. Obesity, insulin resistance, beta cell autoimmunity, and the changing clinical epidemiology of childhood diabetes // *Diabetes Care*. — 2003. — V. 26. — P. 2954–2956.
23. Reinhard T., Schober E., Wiegand S. et al. On behalf of the DPV-Weiss Study Group. b-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? // *Arch. Dis. Child.* — 2006. — V. 91. — P. 473–477.
24. Landin-Olsson M. Latent autoimmune diabetes in adults // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — V. 958. — P. 112–116.
25. Craig M., Hattersley A., Donaghue K. Definition, epidemiology, diagnosis and classification. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007 // *Pediatr. Diabetes*. 2006. — V. 7. — P. 343–351.
26. World Health Organisation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO/NCD/NCS/99.2 1999.
27. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. — 2008. — V. 31. — P. 55–60.
28. Miller J., Silvestein J.H., Rosenbloom A.L. Type 2 diabetes in the child and adolescent // *Pediatric Endocrinology*. — 2007. — V. 1. — P. 169–188.
29. Wiegand S., Maikowski U., Blankenstein O. et al. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity — a problem that is no longer restricted to minority groups // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — V. 151. — P. 199–206.
30. Goran M.I., Bergman R.N., Avila Q. et al. Impaired glucose tolerance and reduced b-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — V. 89. — P. 207–212.
31. Freedman D.S., Khan L.K., Dietz W.H. et al. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study // *Pediatrics*. — 2001. — V. 108. — P. 712–718.
32. Donaghue K.C., Chiarelli F., Trotta D. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Microvascular and macrovascular complications // *Pediatr. Diabetes*. — 2007. — V. 8. — P. 163–170.
33. Salomaa V.V., Stranderberg T.E., Vanhanen H. et al. Glucose tolerance and blood pressure: long-term follow-up in middle-age men // *BMJ*. — 1991. — V. 302. — P. 493–496.
34. Visser M., Bouter L.M., Mcquillan G.M. et al. Low-grade systemic inflammation in overweight children // *Pediatrics*. — 2001. — V. 107. — P. 13–18.
35. Laakso M. Lipids in type 2 diabetes // *Semin. Vasc. Med.* — 2002. — V. 2. — P. 59–66.
36. Goldberg I.J. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — V. 86. — P. 965–971.
37. Lewy V.D., Danadian K., Witchel S.F. et al. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome // *J. Pediatr.* — 2001. — V. 138. — P. 38–44.
38. Strauss R.S., Barlow S.E., Dietz W.H. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents // *J. Pediatr.* — 2000. — V. 136. — P. 727–733.
39. Shaw R.J., Lamia K.A., Vasquez D. et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin // *Science*. — 2005. — V. 9, № 310 (5754). — P. 1642–1646.
40. Mannucci E., Ognibene A., Cremasco F. et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects // *Diabetes Care*. — 2001. — V. 24, № 3. — P. 489–494.
41. Jones K.L., Arslanian S., Peterkova V.A. et al. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Care*. — 2002. — V. 25. — P. 89–94.