

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 2-го типа у детей и подростков

К.м.н. Л.И. ЗИЛЬБЕРМАН, д.м.н. Т.Л. КУРАЕВА, член-корр. РАН, проф. В.А. ПЕТЕРКОВА, экспертный совет Российской ассоциации эндокринологов

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Частота сахарного диабета 2-го типа (СД2), в том числе и у лиц молодого возраста, резко возросла, и СД2 стал регистрироваться у подростков и даже детей допубертатного возраста. Заболевание развивается на фоне ожирения и метаболического синдрома, однако длительно протекает бессимптомно, поэтому выявление требует активного диагностического поиска. Данные клинические рекомендации разработаны в ИАЭ ФГБУ ЭНЦ и освещают вопросы диагностики, лечения и тактики ведения пациентов с СД2.

Ключевые слова: СД2, дети и подростки, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, бигуаниды

Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of type 2 diabetes mellitus in the children and adolescents

L.I. ZIL'BERMAN, T.L. KURAEVA, V.A. PETERKOVA, the expert board of the Russian Association of Endocrinologists

Federal state budgetary institution "Endocrinological Research Centre", Russian Ministry of Health, Moscow

Type 2 diabetes mellitus (DM2) morbidity has increased over the past years. Its rapid growth affects young subjects among those of other age groups including adolescents and pre-pubertal children. The disease develops in the association with obesity and metabolic syndrome but remains asymptomatic during a long period. Therefore, its detection requires an active diagnostic search. The present clinical recommendations highlight the major problems pertaining to the diagnostic and treatment strategies for the management of the patients presenting with type 2 diabetes mellitus.

Key words: type 2 diabetes mellitus, children and adolescents, hyperinsulinemia, insulin resistance, biguanides.

Список сокращений

АД	— артериальное давление
АлАТ	— аланинаминотрансфераза
АсАТ	— аспаратаминотрансфераза
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
ГПН	— уровень глюкозы в плазме натощак
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИРИ	— индекс инсулинорезистентности
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НАЖДП	— неалкогольная жировая дистрофия печени
НГН	— нарушенная гликемия натощак
НТГ	— нарушение толерантности к глюкозе

ОГТТ	— оральный тест на толерантность к глюкозе
РКИ	— рандомизированные клинические исследования
СД	— сахарный диабет
СД1	— сахарный диабет 1-го типа
СД2	— сахарный диабет 2-го типа
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЭКГ	— электрокардиография
HLA	— антигены главного комплекса гистосовместимости человека (human leukocyte antigens)
MODY	— юношеский диабет взрослого типа (Maturity-Onset Diabetes of the Young)

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

— поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции и анализа доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библио-

теку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

— консенсус экспертов;

— оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1, 2).

Методы, использованные для анализа доказательств:

— обзоры публикуемых метаанализов;

— систематические обзоры с таблицами доказательств.

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровень доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай—контроль или когортных исследований Высококачественные обзоры исследований случай—контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай—контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2–	Исследования случай—контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описание случаев, серии случаев)
4	Мнение экспертов

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки качества рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, либо группа доказательств, включающих результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, либо доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, либо доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4, либо доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2+

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

— консенсус экспертов.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

— консенсус экспертов.

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащей практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

— внешняя экспертная оценка;

— внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспер-

тами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференциях детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск) и 5—6 сентября 2013 г. (Сочи). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций будет рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили

прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы, с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (A—D) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение, диагностические критерии и классификация сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) — этиологически неоднородная группа метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции или действия инсулина либо сочетанием этих нарушений. При СД отмечаются нарушения углеводного, жирового и белкового обмена, которые обусловлены нарушением действия инсулина на ткани-мишени.

Подавляющее большинство (90%) всех случаев СД в детском и подростковом возрасте приходится на сахарный диабет 1-го типа (СД1), который характеризуется абсолютной недостаточностью инсулина, вызванной разрушением β -клеток поджелудочной железы.

СД не 1-го типа — это нарушение углеводного обмена, развившееся вследствие не соответствующей потребностям организма секреции инсулина. Это может быть связано с инсулинорезистентностью, недостаточным уровнем секреции инсулина, нарушением процесса его секреции, врожденной несостоятельностью β -клеток.

Диагностические критерии

Диагностические критерии СД основываются на изменении уровня глюкозы плазмы и на наличии либо отсутствии характерных симптомов (D).

Существуют 3 способа лабораторной диагностики СД (табл. 3).

При СД не 1-го типа у детей в 30% случаев отмечаются характерные симптомы: полиурия, полидипсия, нарушения зрения, снижение массы тела в сочетании с глюкозурией и кетонурией (С).

Диагноз обычно быстро подтверждается при выявлении значимого повышения уровня глюкозы в плазме. Если при этом в крови и моче присутствуют кетоновые тела, показана срочная терапия. Ждать до следующего дня для подтверждения гипергликемии может быть опасно, поскольку возможно быстрое развитие кетоацидоза.

Если случайное определение уровня глюкозы в плазме в течение дня или после еды подтверждает диагноз СД, ОГТТ не проводится (D). В сомнительных случаях ведется длительное наблюдение с периодическим повторным тестированием.

При отсутствии симптомов СД диагноз ставится только на основании дважды достоверно установленной гипергликемии.

Диагностические критерии при исследовании уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН):

- ГПН $<5,6$ ммоль/л — нормальный уровень;
- ГПН $5,6$ — $6,9$ ммоль/л — нарушенная гликемия натощак (НГН);
- ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л — предполагаемый диагноз СД, который должен быть подтвержден в соответствии с описанными выше критериями.

Диагностические критерии результатов ОГТТ (уровень глюкозы в плазме через 2 ч после нагрузки глюкозой — ГП2):

- ГП2 $<7,8$ ммоль/л — нормальная толерантность к глюкозе;
- ГП2 $7,8$ — $11,0$ ммоль/л — нарушение толерантности к глюкозе (НТГ);
- ГП2 $\geq 11,1$ ммоль/л — предполагаемый диагноз СД, который должен быть подтвержден в соответствии с описанными выше критериями.

НТГ и НГН рассматривают как промежуточные стадии между нормальным углеводным обменом и СД (D).

Классификация сахарного диабета

Классификация СД приведена в табл. 4.

Таблица 3. Критерии диагностики СД (ISPAD, 2009)

Характерные симптомы в сочетании со случайным выявлением уровня глюкозы в плазме $\geq 11,1$ ммоль/л*. Случайным считается выявление в любое время дня без учета времени, прошедшего после последнего приема пищи

или

Уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л**. Состояние натощак определяется как прием пищи 8 ч назад и более

или

Уровень глюкозы в плазме через 2 ч после нагрузки при проведении орального теста на толерантность к глюкозе (ОГТТ) $\geq 11,1$ ммоль/л. Для нагрузки используется эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде (или 1,75 г/кг до максимальной дозы 75 г)

Примечание. * — для капиллярной цельной крови $\geq 11,1$ ммоль/л, для венозной цельной крови $\geq 10,0$ ммоль/л; ** — $\geq 6,3$ как для венозной, так и для капиллярной цельной крови.

Таблица 4. Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009)

- I. СД1** может манифестировать в любом возрасте, но наиболее часто — в детском и юношеском
- A. Аутоиммунный СД** характеризуется гибелью β -клеток, наличием аутоантител к β -клеткам, абсолютной инсулиновой недостаточностью, полной инсулинозависимостью, тяжелым течением с тенденцией к кетоацидозу, ассоциацией с генами главного комплекса гистосовместимости (HLA)
- B. Идиопатический СД** также протекает с гибелью β -клеток и склонностью к кетоацидозу, но без признаков аутоиммунного процесса (специфических аутоантител и ассоциации с HLA-системой). Эта форма заболевания характерна для пациентов африканского и азиатского происхождения
- II. СД2** — наиболее распространенный среди взрослых тип СД, характеризуется относительной инсулиновой недостаточностью с нарушениями как секреции, так и действия инсулина: от преобладающей инсулинорезистентности с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественно секреторного дефекта в сочетании или без сочетания с инсулинорезистентностью
- III. Другие специфические типы СД.** В этот раздел включают ряд нозологически самостоятельных форм СД (в основном это наследственные синдромы с моногенным типом наследования), объединенных в отдельные подтипы
- A. Генетические дефекты функции β -клеток:**
1. Хромосома 12, *HNF-1 α* (MODY3)
 2. Хромосома 7, *GCK* (MODY2)
 3. Хромосома 20, *HNF-4 α* (MODY1)
 4. Хромосома 13, *IPF-1* (MODY4)
 5. Хромосома 17, *HNF-1 β* (MODY5)
 6. Хромосома 2, *NeuroD1* (MODY6)
 7. Мутация митохондриальной ДНК
 8. Хромосома 6, *KCNJ11* (Kir6.2), *ABCC8* (Sur 1)
 9. Некоторые другие, причина которых — моногенные дефекты синтеза инсулина
- B. Генетические дефекты действия инсулина:**
1. Резистентность к инсулину типа A
 2. Лепречаунизм (синдром Донохью)
 3. Синдром Рабсона—Менделхолла
 4. Липоатрофический СД
 5. Некоторые другие формы СД, развивающиеся вследствие мутации гена рецептора инсулина. Клинически проявляются нарушениями углеводного обмена от умеренной гипергликемии и гиперинсулинемии до явного СД. Синдром Донохью и синдром Рабсона—Менделхолла манифестируют в детском возрасте и проявляются резко выраженной резистентностью к инсулину
- C. Заболевания экзокринной части поджелудочной железы**
1. Панкреатит
 2. Травма, панкреатэктомия
 3. Новообразования поджелудочной железы
 4. Кистозный фиброз (муковисцидоз)
 5. Гемохроматоз
 6. Фибро-калькулезная панкреатопатия
 7. Некоторые другие нозологически различные заболевания, при которых наряду со значительными нарушениями экзокринной функции поджелудочной железы наблюдается и недостаточность секреторной функции островковых клеток
- D. Эндокринопатии**
1. Акромегалия
 2. Синдром Кушинга
 3. Глюкагонома
 4. Феохромоцитома
 5. Гипертиреоз
 6. Соматостатинома
 7. Альдостерома
 8. Некоторые другие эндокринопатии вследствие контринсулярного действия выделяемых в избыточном количестве гормонов могут приводить к истощению функциональных компенсаторных резервов β -клеток поджелудочной железы
- E. СД, индуцированный некоторыми лекарственными препаратами или другими химическими веществами**
1. Вакор
 2. Пентамидин
 3. Никотиновая кислота
 4. Глюкокортикоиды
 5. Тиреоидные гормоны
 6. Диазоксид
 7. Агонисты β -адренорецепторов
 8. Тиазиды
 9. Фенитоин
 10. α -Интерферон
 11. Другие препараты. Механизмы их действия различны: ухудшение периферического действия инсулина, усиление имеющейся инсулинорезистентности. В детском возрасте наибольшее значение имеет применение α -интерферона, под влиянием которого может развиваться аутоиммунный СД с выраженной абсолютной недостаточностью инсулина
- F. Инфекции**
1. Врожденная краснуха
 2. Цитомегаловирус
 3. Другие. Некоторые вирусные инфекции приводят к гибели β -клеток с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. Непосредственное поражение вирусом островкового аппарата встречается редко

Таблица 4. Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009) (продолжение)

G. Редкие формы СД
1. Синдром ригидного человека (синдром мышечной скованности, stiff-man syndrome) — аутоиммунное поражение ЦНС, характеризующееся ригидностью аксиальных мышц с болезненным их спазмом; выявляются антитела к глутаматдекарбок-силазе, и почти в 50% случаев развивается СД
2. Аутоиммунный полигландулярный синдром I и II типов
3. Другие заболевания, протекающие с образованием аутоантител к рецепторам инсулина — системная красная волчанка, пигментно-сосочковая дистрофия кожи (acanthosis nigricans). При этом может наблюдаться выраженная резистентность к инсулину
Н. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
СД может быть компонентом многих генетических синдромов, в том числе:
1. Синдром Вольфрама
2. Синдром Дауна
3. Синдром Шерешевского—Тернера
4. Синдром Клайнфельтера
5. Синдром Лоуренса—Муна—Бидля
6. Синдром Прадера—Вилли
7. Атаксия Фридрейха
8. Хорея Хантингтона
9. Порфирия
10. Миотоническая дистрофия
В детском возрасте наиболее часто встречается синдром Вольфрама (DIDMOAD)
IV. Гестационный СД (СД беременных) — любые состояния с нарушением углеводного обмена (в том числе нарушенная толерантность к глюкозе), диагностированные при беременности. Выделение гестационного СД в отдельный тип обусловлено повышенным риском перинатальной смертности и врожденных уродств при нарушениях углеводного обмена у беременных

Классификация СД не 1-го типа по Международной классификация болезней (МКБ-10)

В международной классификации болезней (МКБ-10) неинсулинзависимый СД представлен в рубриках E11-E14.

E11. Инсулиннезависимый СД
E11.0 Инсулиннезависимый СД с комой
E11.1 Инсулиннезависимый СД с кетоацидозом
E11.2 Инсулиннезависимый СД с поражением почек
E11.3 Инсулиннезависимый СД с поражением глаз
E11.4 Инсулиннезависимый СД с неврологическими осложнениями
E11.5 Инсулиннезависимый СД с нарушениями периферического кровообращения
E11.6 Инсулиннезависимый СД с другими уточненными осложнениями
E11.7 Инсулиннезависимый СД с множественными осложнениями
E11.8 Инсулиннезависимый СД с неуточненными осложнениями
E11.9 Инсулиннезависимый СД без осложнений
E12 СД, связанный с недостаточностью питания.
E12.0 СД, связанный с недостаточностью питания, с комой
E12.1 СД, связанный с недостаточностью питания, с кетоацидозом
E12.2 СД, связанный с недостаточностью питания, с поражением почек
E12.3 СД, связанный с недостаточностью питания, с поражением глаз
E12.4 СД, связанный с недостаточностью питания, с неврологическими осложнениями
E12.5 СД, связанный с недостаточностью питания, с нарушениями периферического кровообращения
E12.6 СД, связанный с недостаточностью питания, с другими уточненными осложнениями
E12.7 СД, связанный с недостаточностью питания, с множественными осложнениями
E12.8 СД, связанный с недостаточностью питания, с неуточненными осложнениями
E12.9 СД, связанный с недостаточностью питания, без осложнений
E13 Другие уточненные формы СД
E13.0 Другие уточненные формы СД с комой
E13.1 Другие уточненные формы СД с кетоацидозом
E13.2 Другие уточненные формы СД с поражением почек
E13.3 Другие уточненные формы СД с поражением глаз
E13.4 Другие уточненные формы СД с неврологическими нарушениями
E13.5 Другие уточненные формы СД с нарушениями периферического кровообращения
E13.6 Другие уточненные формы СД с другими уточненными осложнениями
E13.7 Другие уточненные формы СД с множественными осложнениями
E13.8 Другие уточненные формы СД с неуточненными осложнениями
E13.9 Другие уточненные формы СД без осложнений
E14 СД неуточненный
E14.0 СД неуточненный с комой
E14.1 СД неуточненный с кетоацидозом

- E14.2 СД неуточненный с поражением почек
- E14.3 СД неуточненный с поражением глаз
- E14.4 СД неуточненный с неврологическими осложнениями
- E14.5 СД неуточненный с нарушениями периферического кровообращения
- E14.6 СД неуточненный с другими уточненными осложнениями
- E14.7 СД неуточненный с множественными осложнениями
- E14.8 СД неуточненный с неуточненными осложнениями
- E14.9 СД неуточненный без осложнений

СД2 — определение, клиническая картина и диагностика

СД2 характеризуется гипергликемией на фоне инсулинорезистентности разной степени выраженности. Как правило, развитие СД2 ассоциировано с так называемым метаболическим синдромом. Согласно определению ВОЗ, больной СД2 (либо человек с диагностированным нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью) имеет метаболический синдром при наличии двух из следующих признаков: абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, повышения уровней триглицеридов и/или снижения уровней ЛПВП в плазме, микроальбуминурии.

Клиническая картина

Клиническая картина СД2 у детей и подростков характеризуется следующими особенностями (рис. 1):

- заболевание имеет асимптоматическое, постепенное начало;
- диагностируется в возрасте старше 10 лет (средний возраст диагностики 13,5 года) (D);
- характерны избыточная масса тела или ожирение (в 85%) (C);
- отсутствует ассоциация с предрасполагающими к развитию СД1 HLA-гаплотипами;
- иммунологические маркеры (аутоантитела ICA, GADa, IA2) не определяются, либо определяются только один вид, причем их титр невысок;
- в 30% случаев острая манифестация с кетозом (D);
- сохранная секреция инсулина с гиперинсулинизмом и инсулинорезистентностью;
- частая ассоциация с составляющими метаболического синдрома: нефропатией (микро- или макроальбуминурией) — ко времени установления диагноза может присутствовать в 32% случаев (C); артериальной гипертензией — до 35% (D); дислипид-

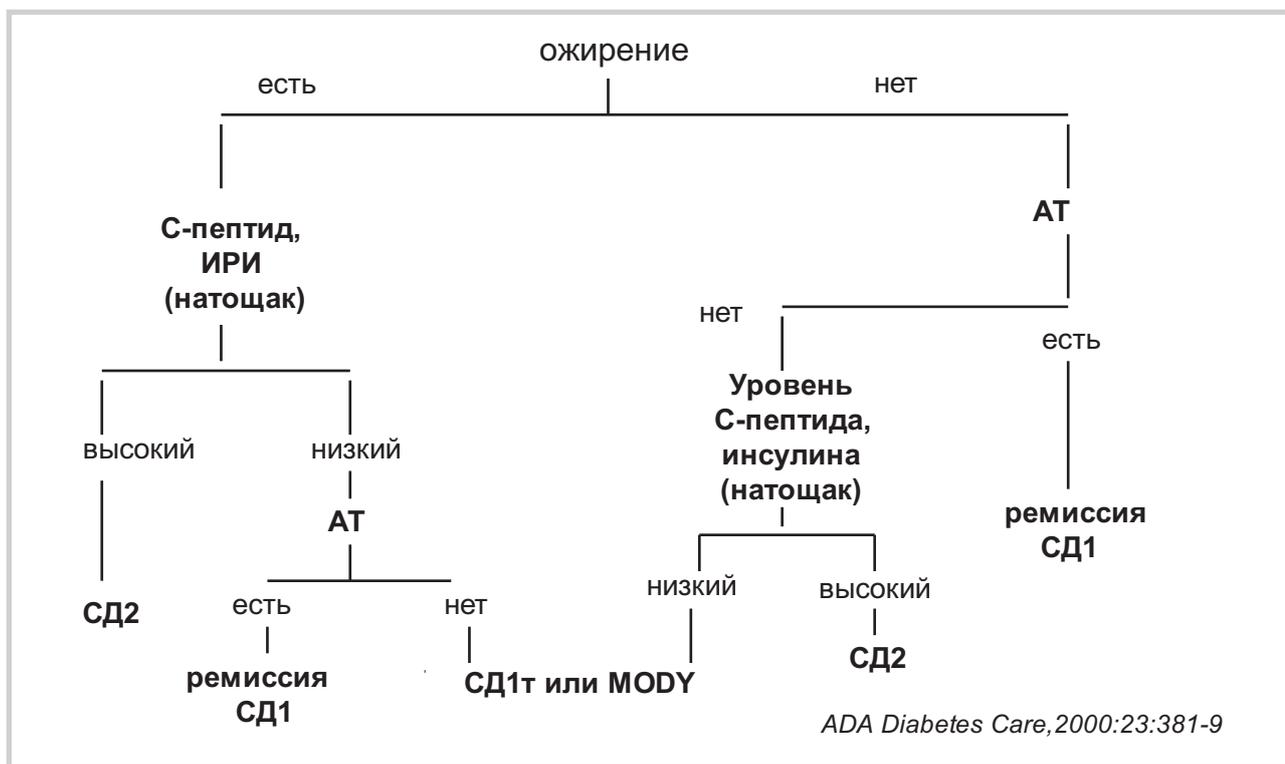


Рис. 1. Алгоритм дифференциальной диагностики СД у подростков.

Таблица 5. Индексы инсулинорезистентности

Индекс	Расчет индекса	Норма
НОМА-IR (Homeostasis model assessment)	$(ИРИ \times Г) / 22,5$	<3,2
Саго	$Г \times ИРИ$	>0,3
Matsuda (при проведении ОГТТ)	$\frac{10\,000}{\sqrt{(ИРИ \times Г \times ИРИ_{ср} \times Г_{ср})}}$	>2,5

Примечание. Г — уровень глюкозы крови натощак; Г_{ср} — средний уровень глюкозы при проведении ОГТТ; ИРИ — уровень иммунореактивного инсулина натощак; ИРИ_{ср} — средний уровень инсулина при проведении ОГТТ; ОГТТ — оральная тест на толерантность к глюкозе.

демией — до 72% (D); неалкогольной жировой дистрофией печени (НАЖДП) — стеатогепатит может наблюдаться в 30% случаев; диабетической ретинопатией (до 9—12%) (D); системным воспалением — повышенным уровнем С-реактивного белка, цитокинов воспаления и лейкоцитов (D).

Инсулинорезистентность — это нарушение биологического действия инсулина и реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин на пре- и пострецепторном уровнях, приводящее к хроническим метаболическим изменениям и сопровождающееся на первых этапах компенсаторной гиперинсулинемией.

Инсулинорезистентность диагностируется при отклонении от нормы хотя бы одного индекса (табл. 5).

Диагностика

План обследования пациента с подозрением на СД2:

1. Установление диагноза СД в соответствии с критериями диагностики (см. табл. 3).
2. Определение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак и/или на фоне нагрузки глюкозой (при необходимости).
3. Вычисление индексов инсулинорезистентности — НОМА, Саго и Matsuda.
4. Определение уровня гликированного гемоглобина.
5. Биохимический анализ крови (активность АлАТ и АсАТ, уровни ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, общего холестерина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка).
6. Определение специфических аутоантител (ICA, GADa, к тирозинфосфатазе).

По результатам обследования диагноз СД2 у детей и подростков устанавливается на основании следующих критериев:

1. Дебют заболевания в возрасте старше 10 лет.
2. Повышение уровня глюкозы в крови натощак до более чем 7,0 ммоль/л и/или при проведении ОГТТ до более чем 11,1 ммоль/л через 2 ч (см. табл. 3).
3. Показатель гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$ (D).
4. Уровень инсулина в пределах нормы или превышает референсные значения, наличие инсулино-

резистентности (D), при длительности заболевания более 2—3 лет (D).

5. Наличие родственников первой и/или второй степени родства с нарушением углеводного обмена (СД, НТГ, НГН) (D).

6. Наличие избыточной массы тела или ожирения (имеется в 85% случаев) (С).

Если пациент получает инсулинотерапию, то остаточную секрецию инсулина можно оценивать по уровню С-пептида — сохранная секреция С-пептида более чем через 3 года после манифестации заболевания не характерна для пациентов с СД1 (D).

Дополнительные методы обследования при подтвержденном диагнозе СД2:

1. ЭКГ.
2. УЗИ органов брюшной полости.
3. УЗИ органов малого таза (при нарушениях становления пубертата или менструального цикла у девочек).
4. Холтеровское мониторирование АД (при повышении АД более 90%).
5. Консультации специалистов: окулиста, невролога, кардиолога, гинеколога (по показаниям), генетика (по показаниям).

Тактика ведения пациентов с подтвержденным диагнозом СД2

Ведение пациента в амбулаторно-поликлинических условиях

1. Осмотр эндокринологом — 1 раз в 3 мес.
2. Определение уровня гликированного гемоглобина — 1 раз в 3 мес.
3. Мониторинг уровня глюкозы крови — регулярное определение уровней глюкозы натощак и постпрандиально (D). При острых заболеваниях или при симптомах гипер- и гипогликемии показано более частое определение (D). Пациентам на инсулинотерапии или на терапии препаратами сульфаниламочевинной группы необходим мониторинг по поводу асимптоматической гипогликемии (D).
4. Общий анализ крови — 1 раз в 6 мес.
5. Общий анализ мочи — 1 раз в 6 мес.
6. Биохимический анализ крови — 1 раз в год (активность АлАТ и АсАТ, уровень общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, С-реактивного белка, мочевой кислоты).

7. Определение микроальбуминурии в 3 порциях мочи — 1 раз в год.

8. Контроль АД — при каждом визите к врачу.

9. УЗИ брюшной полости — 1 раз в год.

10. Консультация офтальмолога, невролога — 1 раз в год.

11. Госпитализация — 1 раз в год; при нарастании симптомов, характерных для СД (полиурия, полидипсия), и/или повышении уровня гликированного гемоглобина более 7,0% — внеплановая госпитализация.

Ведение пациента в стационаре

В стационаре проводится дополнительное обследование:

1. ЭКГ.

2. УЗИ органов брюшной полости.

3. УЗИ органов малого таза (по показаниям).

4. Холтеровское мониторирование АД (по показаниям).

5. МРТ (по показаниям).

6. Консультации специалистов — окулиста, невролога, гинеколога (по показаниям), генетика (по показаниям).

Терапевтическая тактика ведения пациентов с СД2

Первоначальная терапия определяется клинической симптоматикой, тяжестью гипергликемии и наличием или отсутствием кетоза/кетоацидоза. Как и при СД1, при наличии симптоматики, в частности рвоты, состояние может быстро ухудшаться (D), поэтому первым назначаемым препаратом является инсулин (A). При отсутствии выраженной симптоматики терапией выбора является метформин (D). Первоначальная доза составляет 250 мг/сутки в течение 3 сут, при хорошей переносимости дозу увеличивают до 250 мг 2 раза в сутки, при необходимости проводят титрацию дозы в течение 3—4 сут до достижения максимальной дозы — 1000 мг 2 раза в сутки.

Перевод с инсулина на метформин обычно может быть произведен в течение 7—14 сут, начиная со времени достижения метаболической стабилизации — обычно через 1—2 нед после установления диагноза. При каждом увеличении дозы метформина дозу инсулина постепенно снижают на 10—20% (D).

После прекращения инсулинотерапии частоту определения уровня глюкозы крови можно сократить до 2 раз в сутки — натощак и через 2 ч после последнего приема пищи (D).

Цели длительной терапии:

— снижение массы тела;

— улучшение способности переносить физические нагрузки;

— нормализация уровня глюкозы крови, достижение уровня гликированного гемоглобина менее 7,0%;

— контроль сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипертензию, дислипидемию, нефропатию и гепатоз.

Лечение

Важную роль при терапии СД2 играет обучение пациента и его семьи. Оно должно быть сфокусировано на изменении поведения (диета и физическая активность). Пациент и его семья должны быть обучены постоянному наблюдению за количеством и качеством потребляемой пищи, правильному пищевому поведению и режиму физической активности. Наилучшие результаты достигаются при обучении группой специалистов, включающей диетолога и психолога.

Меры по изменению образа жизни

Необходима диетотерапия: сокращение суточной калорийности рациона на 500 ккал; ограничение потребления жиров, особенно насыщенных, и легкоусваиваемых углеводов (сладкие напитки, фаст-фуд), увеличение количества клетчатки, овощей, фруктов в рационе. Нужно строго соблюдать режим питания.

Физическая активность должна составлять не менее 50—60 мин в день; нужно ограничить просмотр телепрограмм и занятия на компьютере 2 ч в день.

Медикаментозная терапия

Фармакотерапия назначается, если не удалось достичь целевых показателей только с помощью изменения образа жизни (рис. 2).

Бигуаниды. Метформин действует на инсулиновые рецепторы в печени, мышцах и жировой ткани, сильнее всего его эффекты проявляются в печени. Первичный аноректический эффект может стимулировать снижение массы тела. Долговременное применение ассоциируется с 1% снижением уровня гликированного гемоглобина. Метформин может устранить овуляторные аномалии у девочек с СПКЯ и повысить риск наступления беременности (A).

Возможны побочные эффекты со стороны ЖКТ (периодические боли в животе, диарея, тошнота). В большинстве случаев их можно избежать посредством медленного титрования дозы в течение 3—4 нед и соблюдения рекомендаций по приему препаратов во время еды.

Риск развития лактацидоза при терапии метформином чрезвычайно низок. Метформин не должен назначаться пациентам с нарушениями функции почек, заболеваниями печени, при сердечной или легочной недостаточности или одновременно с рентгеноконтрастными препаратами. При желудочно-кишечных заболеваниях прием метформина должен быть временно приостановлен (A).

Инсулин. Если при терапии пероральными сахароснижающими препаратами не удастся достичь адекватного гликемического контроля, назначение аналога инсулина длительного действия без пиковых эффектов может обеспечить удовлетворитель-

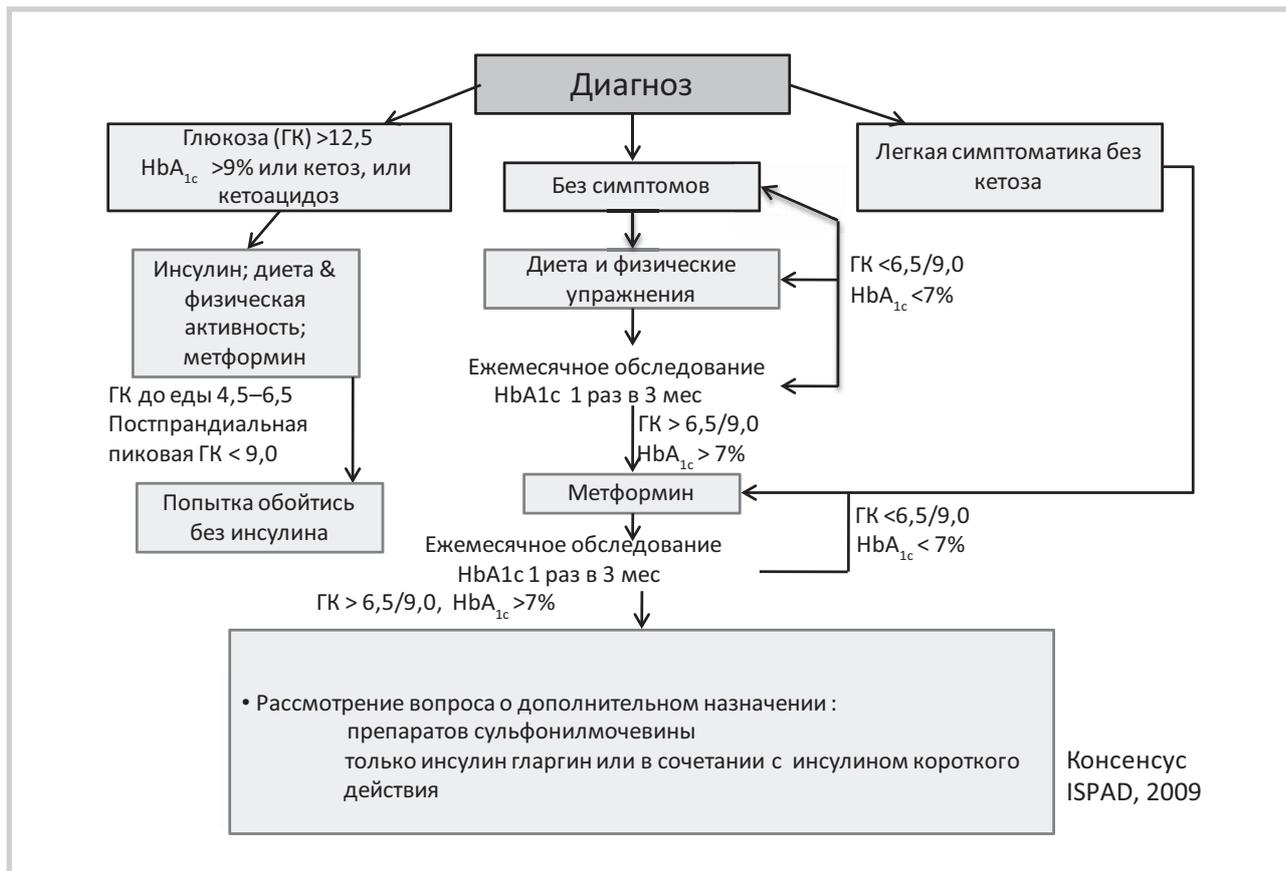


Рис. 2. Алгоритм лечения детей и подростков с СД2.



Рис. 3. Комплексный подход к терапии СД2 у детей.

ный эффект терапии без необходимости назначения инсулина, связанного с приемами пищи (прандиального инсулина). Терапия метформином должна быть продолжена. Если постпрандиальная гипергликемия сохраняется, к схеме терапии можно добавить инсулин короткого действия.

К побочным эффектам инсулина относятся гипогликемия, которая нечасто встречается при СД2 на терапии инсулином, и увеличение массы тела.

Терапия осложнений

Дислипидемия, артериальная гипертензия и альбуминурия при СД2 встречаются чаще, чем при СД1, могут быть выявлены уже при установлении диагноза и должны оцениваться после оптимизации контроля уровня глюкозы в крови (рис. 3).

Артериальная гипертензия и альбуминурия

При подтвержденной артериальной гипертензии (АД >95-го перцентиля) или наличии альбуминурии проводится терапия ингибиторами АПФ или, в случае их непереносимости, блокаторами рецепторов ангиотензина (D).

Если нормализовать АД и/или снизить альбуминурию при терапии с использованием одного пре-

парата не удастся, может потребоваться комбинированная терапия (D).

Побочные эффекты ингибиторов АПФ включают кашель, гиперкалиемию, головную боль и импотенцию.

Дислипидемия

Тест на наличие дислипидемии должен проводиться вскоре после установления диагноза, когда удастся достичь контроля уровня глюкозы в крови, а затем ежегодно (D). Целевые показатели уровня ЛПНП — менее 2,6 ммоль/л.

При пограничном (2,6—3,4 ммоль/л) или повышенном уровне ЛПНП ($\geq 3,4$ ммоль/л) проводят повторное исследование липидного профиля через 6 мес и корректируют диету с целью снижения количества общих и насыщенных жиров.

Если уровень ЛПНП остается повышенным в течение 3—6 мес после попытки оптимизации, возможна медикаментозная терапия. Терапия статинами безопасна и эффективна у детей, хотя до настоящего времени нет данных по безопасности долгосрочной терапии (статины назначают после консультации кардиолога).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. [Dedov II, Kuraeva TL, Peterkova VA. Diabetes mellitus in children and adolescence. Moscow: GEOTAR-Media; 2007.]
2. Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова В.А. Генетическая гетерогенность и клинико-метаболические аспекты сахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием (тип MODY) у детей и подростков. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2000. — Т.79. — №6 — С. 77-83. [Dedov II, Remizov OV, Peterkova VA. Pediatric and adolescent diabetes mellitus with autosomal dominant inheritance (MODY type): genetic heterogeneity, clinical and metabolic aspects. *Pediatrriia*. 2000;79(6):77-83.]
3. Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова В.А. Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков. // Сахарный диабет. — 2001. — №4 — С. 26-32. [Dedov II, Remizov OV, Peterkova VA. Sakharnyy diabet 2 tipa u detey i podrostkov. *Diabetes Mellitus*. 2001;(4):26-32.]
4. Еремина И.А., Зильберман Л.И., Дубинина И.А., и др. Особенности сахарного диабета 2 типа без ожирения у детей и подростков. — Материалы VI всероссийского диабетологического конгресса, 19-22 мая 2013 г. — с. 299. [Eremina IA, Zil'berman LI, Dubinina IA, et al. Osobennosti sakharnogo diabeta 2 tipa bez ozhireniya u detey i podrostkov. *Proceedings of the VI Russian Diabetology Congress*, 2013 May 19-22.]
5. Еремина И.А., Кураева Т.Л. Метформин в лечении сахарного диабета 2-го типа у детей и подростков. // Проблемы эндокринологии. — 2013. — Т. 59. — №1 — С. 8-13. [Eremina IA, Kuraeva TL. The use of metformin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Problemy Endokriologii*. 2013;59(1):8-13.] doi: 10.14341/probl20135918-13
6. Adelman RD, Restaino IG, Alon US, Blowey DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2001;138(4):481-485. doi: 10.1067/mpd.2001.113006
7. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2000;23(3):381-389. doi: 10.2337/diacare.23.3.381
8. Banerjee S, Raghavan S, Wasserman EJ, Linder BL, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Hormonal Findings in African-American and Caribbean Hispanic Girls With Premature Adrenarche: Implications for Polycystic Ovarian Syndrome. *Pediatrics*. 1998;102(3):e36-e36. doi: 10.1542/peds.102.3.e36
9. Banerji MA. Diabetes in African Americans: Unique pathophysiologic features. *Current Diabetes Reports*. 2004;4(3):219-223. doi: 10.1007/s11892-004-0027-3
10. Berenson GS, Srinivasan SR. Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging: The Bogalusa Heart Study. *Neurobiology of Aging*. 2005;26(3):303-307. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.05.009
11. Braun B, Zimmermann MB, Kretschmer N, Spargo RM, Smith RM, Gracey M. Risk Factors for Diabetes and Cardiovascular Disease in Young Australian Aborigines: A 5-year follow-up study. *Diabetes Care*. 1996;19(5):472-479. doi: 10.2337/diacare.19.5.472
12. Chan JC, Cheung CK, Swaminathan R, Nicholls MG, Cockram CS. Obesity, albuminuria and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Postgraduate Medical Journal*. 1993;69(809):204-210. doi: 10.1136/pgmj.69.809.204
13. Dahlquist G, Blom L, Tuvemo T, Nystrom L, Sandstrom A, Wall S. The Swedish childhood diabetes study -- results from a nine year case register and a one year case-referent study indicating that Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with both Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders. *Diabetologia*. 1989;32(1). doi: 10.1007/bf00265396

14. Dietz WH, Gross WL, Kirkpatrick JA. Blount disease (tibia vara): Another skeletal disorder associated with childhood obesity. *The Journal of Pediatrics*. 1982;101(5):735-737. doi: 10.1016/s0022-3476(82)80305-3
15. Drake AJ. Type 2 diabetes in obese white children. *Archives of Disease in Childhood*. 2002;86(3):207-208. doi: 10.1136/adc.86.3.207
16. Druet C, Tubiana-Rufi N, Chevenne D, Rigal O, Polak M, Levy-Marchal C. Characterization of Insulin Secretion and Resistance in Type 2 Diabetes of Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(2):401-404. doi: 10.1210/jc.2005-1672
17. Duncan GE. Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glucose Levels Among US Adolescents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2006;160(5):523. doi: 10.1001/archpedi.160.5.523
18. Ehtisham S. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Archives of Disease in Childhood*. 2004;89(6):526-529. doi: 10.1136/adc.2003.027821
19. Eppens MC, Craig ME, Jones TW, Silink M, Ong S, Ping YJ. Type 2 diabetes in youth from the Western Pacific region: glycaemic control, diabetes care and complications. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(5):1013-1020. doi: 10.1185/030079906x104795
20. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of Childhood Obesity to Coronary Heart Disease Risk Factors in Adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2001;108(3):712-718. doi: 10.1542/peds.108.3.712
21. Goldberg IJ. Diabetic Dyslipidemia: Causes and Consequences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(3):965-971. doi: 10.1210/jcem.86.3.7304
22. Goran MI, Bergman RN, Avila Q, Watkins M, Ball GDC, Shaibi GQ, et al. Impaired Glucose Tolerance and Reduced β -Cell Function in Overweight Latino Children with a Positive Family History for Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(1):207-212. doi: 10.1210/jc.2003-031402
23. Gottlieb MS. Diabetes in offspring and siblings of juvenile- and maturity-onset-type diabetics. *Journal of Chronic Diseases*. 1980;33(6):331-339. doi: 10.1016/0021-9681(80)90042-9
24. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and Antihypertensive Therapy as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(13):905-912. doi: 10.1056/nejm200003303421301
25. Hathout EH, Thomas W, El-Shahawy M, Nahab F, Mace JW. Diabetic Autoimmune Markers in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes. *Pediatrics*. 2001;107(6):e102-e102. doi: 10.1542/peds.107.6.e102
26. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Exaggerated Adrenarche and Hyperinsulinism in Adolescent Girls Born Small for Gestational Age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(12):4739-4741. doi: 10.1210/jcem.84.12.6341
27. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and Concomitants of Glucose Intolerance in European Obese Children and Adolescents. *Diabetes Care*. 2003;26(1):118-124. doi: 10.2337/diacare.26.1.118
28. Juonala M, Järvisalo MJ, Mäki-Torkko N, Kähönen M, Viikari JS, Raitakari OT. Risk Factors Identified in Childhood and Decreased Carotid Artery Elasticity in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2005;112(10):1486-1493. doi: 10.1161/circulationaha.104.502161
29. Kadiki OA, Reddy MRS, Marzouk AA. Incidence of insulin-dependent diabetes (IDDM) and non-insulin-dependent diabetes (NIDDM) (0-34 years at onset) in Benghazi, Libya. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1996;32(3):165-173. doi: 10.1016/0168-8227(96)01262-4
30. Kirpichnikov D, Sowers JR. Diabetes mellitus and diabetes-associated vascular disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2001;12(5):225-230. doi: 10.1016/s1043-2760(01)00391-5
31. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K. Increased Incidence of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus Among Japanese Schoolchildren Correlates with an Increased Intake of Animal Protein and Fat. *Clinical Pediatrics*. 1998;37(2):111-115. doi: 10.1177/000992289803700208
32. Laakso M. Lipids in Type 2 Diabetes. *Seminars in Vascular Medicine*. 2002;2(1):059-066. doi: 10.1055/s-2002-23096
33. Landin-Olsson M. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;958(1):112-116. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02953.x
34. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *The Journal of Pediatrics*. 2006;148(2):188-194. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.001
35. Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 2001;138(1):38-44. doi: 10.1067/mpd.2001.109603
36. Loder RT, Aronson DD, Greenfield ML. The epidemiology of bilateral slipped capital femoral epiphysis. A study of children in Michigan. *Journal of Bone and Joint Surgery (American Volume)*. 1993 Aug;75(8):1141-1147.
37. McGrath NM, Parker GN, Dawson P. Early presentation of type 2 diabetes mellitus in young New Zealand Maori. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1999;43(3):205-209. doi: 10.1016/s0168-8227(99)00003-0
38. Miller J, Silverstein J, Rosenbloom AL. Type 2 diabetes in the child and adolescent. In: *Endocrinology: Fifth edition*. NY: Marcel Dekker; 2007. V. 1, pp. 169-88.
39. Misra A, Vikram NK, Arya S, Pandey RM, Dhingra V, Chatterjee A, et al. High prevalence of insulin resistance in postpubertal Asian Indian children is associated with adverse truncal body fat patterning, abdominal adiposity and excess body fat. *International Journal of Obesity*. 2004;28(10):1217-1226. doi: 10.1038/sj.ijo.0802704
40. Morales AE, Rosenbloom AL. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *The Journal of Pediatrics*. 2004;144(2):270-273. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.10.061
41. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. 2007;370(9588):685-697. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61345-2
42. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2005;146(5):693-700. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.042
43. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *The Lancet*. 2007;369(9575):1823-1831. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60821-6
44. Plourde G. Impact of obesity on glucose and lipid profiles in adolescents at different age groups in relation to adulthood. *BMC Family Practice*. 2002;3:18-18. doi: 10.1186/1471-2296-3-18
45. Poredo, scaron, P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 2002;32(5-6):274-277. doi: 10.1159/000073580
46. Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Type 2 Diabetes in Asian-Indian Urban Children. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1022-1025. doi: 10.2337/diacare.26.4.1022
47. Reinehr T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R. β -cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Archives of Disease in Childhood*. 2006;91(6):473-477. doi: 10.1136/adc.2005.088229
48. Rosenbloom AL. Obesity, Insulin Resistance, Beta-Cell Autoimmunity, and the Changing Clinical Epidemiology of Childhood Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2954-2956. doi: 10.2337/diacare.26.10.2954

49. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999;22(2):345-354. doi: 10.2337/diacare.22.2.345
50. Salomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, Naukkarinen V, Sarna S, Miettinen TA. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men. *BMJ*. 1991;302(6775):493-496. doi: 10.1136/bmj.302.6775.493
51. Sayeed MA, Hussain MZ, Banu A, Rumi MAK, Khan AKA. Prevalence of diabetes in a suburban population of Bangladesh. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1997;34(3):149-155. doi: 10.1016/s0168-8227(96)01337-x
52. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *International Journal of Obesity*. 2005;29(6):571-578. doi: 10.1038/sj.ijo.0802919
53. Smith JC, Field C, Braden DS, Gaymes CH, Kastner J. Coexisting Health Problems in Obese Children and Adolescents that Might Require Special Treatment Considerations. *Clinical Pediatrics*. 1999;38(5):305-307. doi: 10.1177/000992289903800510
54. Baranowski T, Cooper DM, Harrell J, Hirst K, Kaufman FR, Goran M. Presence of Diabetes Risk Factors in a Large U.S. Eighth-Grade Cohort. *Diabetes Care*. 2006;29(2):212-217. doi: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1037
55. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2000;136(6):727-733. doi: 10.1016/s0022-3476(00)24645-3
56. Sugihara S, Sasaki N, Kohno H, Amemiya S, Tanaka T, Matsuura N. Survey of Current Medical Treatments for Childhood-Onset Type 2 Diabetes Mellitus in Japan. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2005;14(2):65-75. doi: 10.1297/cpe.14.65
57. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *The Lancet*. 2001;358(9291):1400-1404. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06525-4
58. Tresaco B, Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2003;59(3):217-223. doi: 10.1007/bf03179918
59. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *The Lancet*. 1997;350(9087):1288-1293. doi: 10.1016/s0140-6736(97)03062-6
60. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-853. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07019-6
61. Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*. 2002;15 Suppl 1:525-530.
62. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-Grade Systemic Inflammation in Overweight Children. *Pediatrics*. 2001;107(1):e13-e13. doi: 10.1542/peds.107.1.e13
63. Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Muche R, Hay B, Mayer H, et al. Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *International Journal of Obesity*. 2004. doi: 10.1038/sj.ijo.0802555
64. Wei JN, Sung FC, Li CY, Chang CH, Lin RS, Lin CC, 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;26(2):343-348. doi: 10.2337/diacare.26.2.343
65. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *The Lancet*. 2003;362(9388):951-957. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14364-4
66. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity -- a problem that is no longer restricted to minority groups. *European Journal of Endocrinology*. 2004;151(2):199-206. doi: 10.1530/eje.0.1510199
67. Wierzbicki AS, Nimmo L, Feher MD, Cox A, Foxton J, Lant AF. Association of angiotensin converting enzyme DD genotype with hypertension in diabetes. *Journal of Human Hypertension*. 1995;9(8):671-673.
68. Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, Clarke DW, Kappy MS, Spillar RP. Maturity-Onset Diabetes of Youth in Black Americans. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(6):285-291. doi: 10.1056/nejm198702053160601
69. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino Jr RB, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2007;297(24):2716-2724. doi: 10.1001/jama.297.24.2716