

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2021.— № 3.— С. 35—56.

Консенсус керівних настанов з клінічної практики ISPAD 2018 р. Розділ 3. Цукровий діабет 2 типу у молодих осіб¹

Th. Danne, M. Phillip, B. A. Buckingham, P. Jarosz-Chobot, B. Saboo, T. Urakami, T. Battelino, R. Hanas, E. Codner

Ключові слова: Настанови ISPAD, цукровий діабет 2 типу у молодих.

Ця стаття є новою главою у Консенсусі керівних настанов з клінічної практики ISPAD 2018 року. Повний перелік настанов англійською, а також у перекладі українською — на веб-сайті www.ispad.org. Система оцінки доказів, яку використовують у настановах ISPAD, така сама, як і в Американській діабетичній асоціації (див. с. 3 у компендіумі Консенсусу керівних настанов з клінічної практики ISPAD 2014; *Pediatric Diabetes* 2014;15(suppl. 20):1–3).

1. ЩО НОВОГО?

Настанови ISPAD 2018 року оновлено на основі опублікованих даних та змін експертної думки за час, що минув з моменту публікації розділу у 2014 р., зокрема щодо цільового терапевтичного рівня (HbA1c — 7,0 %).

2. РЕЗЮМЕ

2.1. Скринінг цукрового діабету 2 типу у молодих осіб з груп ризику

1. Недіагностований цукровий діабет (ЦД) 2 типу нечасто трапляється серед підлітків, навіть серед осіб з високим ризиком (А).

2. Загальний скринінг молодих осіб з ожирінням навряд чи буде економічно ефективним для більшості груп населення (Е):

а) скринінг глюкозурії в японських і тайванських підлітків може бути винятком з доведеною економічною ефективністю (А).

3. Слід розглянути тестування для виявлення клінічних випадків діабету у дітей та підлітків, у яких є чинники ризику розвитку ЦД (ожиріння, затримка внутрішньоутробного розвитку з наступною швидкою прибавкою маси тіла після народження, сімейний анамнез ЦД 2 типу (в осіб першого ступеня спорідненості), материнська історія діабету або гестаційний діабет під час виношування дитини, етнічна приналежність, асоційована з високим ризиком, синдром полікістозних яєчників), після початку статевого дозрівання або у віці понад 10 років (залежно від того, що настане раніше) (А).

4. Клінічне тестування на дисглікемію у молодих осіб з ожирінням, які входять до груп ризику, слід проводити за наявності іншої коморбідної патології (неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), дисліпідемія, підвищений артеріальний тиск (АТ), синдром полікістозних яєчників, які більш поширені, ніж дисглікемія) (А).

4. Клінічне тестування на дисглікемію у молодих осіб з ожирінням, які входять до груп ризику, слід проводити за наявності іншої коморбідної патології (неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), дисліпідемія, підвищений артеріальний тиск (АТ), синдром полікістозних яєчників, які більш поширені, ніж дисглікемія) (А).

2.2. Діагностика та визначення типу діабету

1. ЦД 2 типу у молодих осіб слід діагностувати за допомогою критеріїв американської діабетичної асоціації (АДА) (А):

а) діагноз може бути встановлений на підставі рівня глюкози натще, рівня глюкози через 2 год під час перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТТГ) або вмісту глікованого гемоглобіну (HbA1c) (В);

¹ Zeitler P, Arslanian S, Fu J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl. 27): 28–46. <https://doi.org/10.1111/pedi.12719>.

Стаття надійшла до редакції 17 вересня 2021 р.

б) за відсутності симптомів результати тестування слід підтвердити за допомогою повторного тесту в інший день;

в) клініцисти мають знати про недоліки кожного з діагностичних тестів.

2. Тестування на діабетичні автоантитіла слід розглянути в усіх педіатричних хворих з клінічним діагнозом ЦД через високу частоту аутоімунітету до острівцевих клітин у випадках «типового» ЦД 2 типу (В):

а) діти препубертатного віку навряд чи матимуть ЦД 2 типу навіть за наявності ожиріння (А);

б) наявність антитіл вказуватиме на діагноз ЦД 1 типу і більш ранню потребу в інсуліні (А);

в) наявність антитіл вказуватиме на необхідність пошуку інших супутніх аутоімунних розладів (А).

3. Тестування на наявність діабетичних автоантитіл слід розглянути у разі надлишкової маси тіла/ожиріння у дітей пубертатного віку з клінічною картиною ЦД 1 типу (А).

4. Під час встановлення діагнозу пацієнтів слід обстежувати на наявність клінічно значущих супутніх захворювань (А), зокрема артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії, підвищення рівня печінкових ферментів та збільшення коефіцієнта альбуміну/креатиніну в сечі (мікроальбумінурія (МАУ)).

5. Пацієнтів слід обстежувати на наявність обструктивного апное під час сну, тривожно-депресивних розладів, розладів харчової поведінки та когнітивних порушень під час встановлення діагнозу (Е). Слід ураховувати можливість вагітності.

2.3. Початкове лікування

1. Під час діагностики ЦД 2 типу слід рекомендувати зміну способу життя (А).

2. Початкове фармакологічне лікування молодих осіб з ЦД 2 типу має передбачати метформін та інсулін окремо або в комбінації залежно від ступеня гіперглікемії та метаболічних порушень, а також від наявності або відсутності кетозу/кетацидозу:

а) метаболічно стабільним пацієнтам (HbA1c < 8,5 % та без симптомів) терапію слід розпочинати з метформіну (А):

і. Початкова доза 500–1000 мг (або 850 мг, якщо це найнижча доступна доза) щодня протягом 7–15 днів. Титрування 1 раз на тиждень протягом 3–4 тиж залежно від ефекту, максимально – 1000 мг двічі на добу або 850 мг тричі на добу (метформін пролонгованої дії можна використовувати за його наявності);

б) у пацієнтів з кетозом/кетонурією/кетацидозом лікування слід розпочинати підшкірним або внутрішньовенним інсуліном для швидкої корекції метаболічних розладів (А):

і. Інсулін проміжної дії або базальний інсулін (початкова доза – 0,25–0,50 ОД/кг маси тіла)

один раз на добу зазвичай ефективний для досягнення метаболічного контролю;

іі. Метформін можна додавати до інсуліну після зникнення ацидозу (Е);

ііі. Перехід на монотерапію метформіном зазвичай можна безпечно провести впродовж 2–6 тиж (А).

3. Метою лікування має бути вміст HbA1c < 7,0 % (< 47,5 ммоль/моль) (В).

4. Самоконтроль рівня глюкози в крові (Self-monitored blood glucose) слід проводити регулярно. Частота самоконтролю індивідуальна залежно від рівня глікемії та наявних ресурсів (Е).

Переваги постійного моніторингу глюкози не вивчено при ЦД 2 типу з дебютом у молодому віці.

3. ПОДАЛЬШЕ ЛІКУВАННЯ

1. Якщо пацієнту не вдається досягти цільового рівня HbA1c < 7,0 % (< 47,5 ммоль/моль) упродовж 4 міс на тлі монотерапії метформіном, то слід розглянути питання щодо додавання базального інсуліну (або інсуліну проміжної дії, якщо базальний інсулін недоступний) (А).

2. Якщо цільового рівня не досягнуто на комбінованій терапії метформіном і базальним інсуліном (до 1,5 ОД/кг маси тіла), то слід додати прандіальний інсулін і титрувати до досягнення цільового рівня HbA1c < 7,0 % (В).

3. Інші фармакологічні засоби зазвичай не схвалено для використання в цій популяції. Їх роль у лікуванні ЦД 2 типу з початком у молодому віці не визначено (Е):

а) застосування препаратів сульфонілсечовини не рекомендується через підвищений ризик гіпоглікемії та швидшу втрату функції β-клітинами (А).

3.1. Обстеження і лікування супутніх захворювань та ускладнень

1. МАУ в сечі слід визначати під час діагностики та щорічно після цього (А):

а) підвищення МАУ (> 30 мг/г креатиніну (3,39 мг/ммоль)) слід підтвердити двічі з трьох зразків;

б) якщо підтверджено, що МАУ в сечі > 30 мг/г (3,39 мг/ммоль) і АТ підвищений або якщо МАУ в сечі > 300 мг/г незалежно від рівня АТ, то слід призначити інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину (БРА) і титрувати до нормалізації АТ (А);

в) розглянути причини хвороби нирок, які не пов'язані з діабетом, особливо при МАУ > 300 мг/г (33,9 мг/ммоль), і можливість направлення до нефролога.

2. АТ слід контролювати під час кожного візиту відповідно до стандартизованих методик для дітей (А):

а) підвищений АТ має бути підтвердженим двома додатковими вимірюваннями в різні дні:

і. Гіпертензію визначають як середній систолічний або діастолічний АТ > 95-го перцентиля відповідно до віку, статі та зросту, верхня межа норми – від 90-го до 95-го перцентиля;

б) початкове лікування має передбачати зменшення маси тіла, обмеження споживання солі та збільшення фізичної активності (Е);

в) якщо АТ залишається вище 95-го перцентиля впродовж 6 міс, то слід призначити інгібітор АПФ і титрувати, щоб досягти рівня АТ < 90-го перцентиля (А);

г) якщо інгібітор АПФ погано переноситься через несприятливі ефекти, то можна використувати БРА, блокатор кальцієвих каналів або діуретик (Е);

д) якщо АТ не нормалізується за допомогою монотерапії, то можна призначити комбіновану терапію (Е).

3. Тестування на дисліпідемію слід повторити після досягнення глікемічного контролю або через 3 міс від початку терапії, а потім щорічно. Початковий скринінг не потребує зразка крові натще (В):

а) холестерин:

і. Цільові рівні (В):

1. Холестерин ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л);

2. Холестерин ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) > 35 мг/дл (0,91 ммоль/л);

3. Тригліцериди < 150 мг/дл (1,7 ммоль/л);

ii. Якщо рівень ХС ЛПНГ перевищує цільовий, то потрібні оптимізація глікемічного контролю і проведення консультації з питань дієти (з використанням дієти Step 2 Американської кардіологічної асоціації);

iii. Повторне визначення ліпідного профілю натще слід проводити через 6 міс (В);

iv. Якщо повторно визначений рівень ХС ЛПНГ натще > 130 мг/дл (> 3,4 ммоль/л), то слід розпочати прийом препаратів з початковою метою < 130 мг/дл (< 3,4 ммоль/л) та ідеальною метою < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) (В);

v. Доведено, що терапія статинами є безпечною та ефективною у підлітків (А):

Ризики вагітності слід повторно заперечити;

б) тригліцериди.

і. Якщо вміст тригліцеридів натще > 400 мг/дл (> 5,6 ммоль/л) або не натще > 1000 мг/дл (> 11,3 ммоль/л), то слід розпочати прийом препаратів для зменшення рівня тригліцеридів натще до < 400 мг/дл (> 5,6 ммоль/л) (з метою зменшення ризику розвитку панкреатиту) (С);

ii. Фібрати – краща категорія препаратів при гіпертригліцеридемії. Доведено, що вони безпечні та ефективні у підлітків (А).

4. Огляд сітківки слід проводити під час діагностики, а потім щорічно (А).

5. Обстеження на НАЖХП і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) за допомогою вимірювання

аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) слід проводити під час діагностики, а потім щорічно (А):

а) інтерпретація вмісту АЛТ потребує врахування специфічних для статі верхніх нормативів у дітей (22 ОД/л для дівчаток і 26 ОД/л для хлопчиків), а не окремих лабораторних нормативів (А);

б) НАЖХП/НАСГ або інші причини хронічного гепатиту слід розглянути при стійкому (> 3 міс) підвищеному рівні АЛТ (більш ніж утричі щодо верхньої межі норми) (С);

в) пацієнта слід направити до гастроентеролога, якщо вміст ферментів печінки залишається підвищеним більш ніж утричі щодо верхньої межі норми, незважаючи на втрату маси тіла і досягнення контролю глікемії (Е).

6. Під час діагностики і регулярно після цього у пацієнтів слід поцікавитися щодо порушення менструального циклу, симптоми гіперандрогенії, депресії, тривоги, розладів харчування і порушення сну (Е). Пацієнти з порушеннями менструального циклу мають пройти обстеження на наявність гіперандрогенії.

7. Під час діагностики і регулярно після цього у пацієнтів слід поцікавитися щодо тютюнопаління та вживання алкоголю. Слід заохочувати пацієнтів відмовитися від цих звичок (А).

4. ВСТУП

ЦД 2 типу з початком у молодому віці стає дедалі важливою проблемою охорони здоров'я у світі [1–10]. Захворюваність на ЦД 2 типу у підлітків продовжує зростати у багатьох країнах [11]. Також швидко зростає поширеність переддіабету (визначається у дорослих як стан з високим ризиком прогресування діабету), надлишкової маси тіла та ожиріння в деяких країнах, які розвиваються [12]. Через відносно нещодавню появу цієї проблеми у дітей та підлітків даказова база обмежена, що спричиняє суттєві проблеми у діагностиці, лікуванні та спостереженні за такими особами. Ситуація ускладнюється через різницю у характеристиках та уявленні про розлад, а також у підходах до лікування у розвинених країнах і країнах, що розвиваються. У 2014 р. ISPAD розроблено настанови для діагностики та лікування дітей і підлітків з ЦД 2 типу [13]. З моменту публікації останніх рекомендацій проведено дослідження, зокрема спостереження за людьми у багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні TODAY і продовжене популяційне дослідження SEARCH діабету у молодих осіб, які надали додаткову інформацію. У цьому розділі висвітлено діагностику та вияви ЦД 2 типу, класифікацію типів діабету, початкове та подальше лікування, моніторинг, діагностику і лікування супутніх захворювань та ускладнень.

5. ВИЗНАЧЕННЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ І ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦД 2 ТИПУ З ПОЧАТКОМ У МОЛОДОМУ ВІЦІ

ЦД 2 типу виникає, коли секреція інсуліну недостатня для задоволення підвищеної потреби у ньому в умовах інсулінорезистентності, внаслідок цього виникає відносний дефіцит інсуліну [14], що зазвичай пов'язано з іншими метаболічними порушеннями, характерними для інсулінорезистентності (дисліпідемія, гіпертензія, синдром полікістозних яєчників, жирово хвороба печінки). При ЦД 2 типу на відміну від ЦД 1 типу невідомий (невизначений) аутоімунний процес, який призводить до неадекватної секреції інсуліну. Припускають, що він є наслідком генетичних, екологічних та метаболічних причин, які можуть відрізнятися в окремих осіб в популяції. Секреція інсуліну залежить від стану та тривалості захворювання і може корелювати від затриманого, але помітно підвищеного піку у відповідь на глюкозу, спочатку до абсолютно низької секреції з часом [14]. Дорослі із симптомами діабету мають 50 % зниження секреції інсуліну на момент діагнозу і можуть стати інсулінозалежними протягом декількох років [15]. У підлітків на момент діагностики ЦД 2 типу секреція інсуліну щодо їх чутливості до інсуліну погіршується майже на 85 % [16]. Дані дослідження TODAY (Treatment Options for T2DM in Adolescents and Youth, дослідження щодо можливостей лікування ЦД 2 типу у підлітків та молодих осіб) дають підставу припустити, що погіршення секреції інсуліну у підлітків відбувається швидше, ніж у дорослих [2, 17–20]. Крім того, дані досліджень TODAY [21], SEARCH [22], обстеження підлітків корінних народів у Канаді [23] та реєстрів діабету в Австралії [24] вказують на те, що супутні захворювання, пов'язані з діабетом та ожирінням, переважають при діагностиці ЦД 2 типу з початком у молодому віці, швидко прогресують з часом і асоціюються з гіршими показниками захворюваності та смертності порівняно з ЦД 1 типу, діагностованим у цій віковій групі.

Діагностика ЦД 2 типу потребує підтвердження наявності діабету і визначення типу діабету. Критерії та класифікація діабету представлені докладніше в настановах ISPAD «Визначення, епідеміологія, діагностика та класифікація діабету». Діагностичні критерії діабету у молодих осіб ґрунтуються на вимірюванні рівня глікемії та наявності симптомів [25]. Існують чотири прийнятні способи діагностики діабету, кожен з них за відсутності однозначних симптомів гіперглікемії має бути підтверджений наступного дня будь-яким із методів, наведених нижче.

Відповідно до АДА [25] діабет діагностують, коли*:

- рівень глюкози в плазмі натще $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл);
- рівень глюкози в плазмі після 2-годинного ПТТГ $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл);
- 1,75 г/кг (не більше 75 г) безводної глюкози, розчиненої у воді [26];
- симптоми діабету та випадково виявлена концентрація глюкози в плазмі ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л);
- симптомами діабету є поліурія, полідипсія, ніктурія і незрозуміла втрата маси тіла;
- HbA1c $\geq 6,5$ % (48 ммоль/моль);
- Потрібно використовувати лабораторну методику, сумісну з DCCT (Diabetes Control and Complications Trial – дослідження щодо контролю та ускладнень діабету), сертифіковану NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program – національною програмою стандартизації глікогемоглобіну);
- тестування вмісту HbA1c у пунктах надання медичної допомоги є неприйнятним для діагностики.
- За відсутності симптомів, гіперглікемія, виявлена випадково або в умовах гострого фізіологічного стресу, може бути тимчасовою і не має розглядатися як діагностичний критерій діабету.
- ПТТГ має погану відтворюваність у підлітків, рівень відповідності між тестами з інтервалом у декілька тижнів становить < 30 % [27].
- Хоча критерій HbA1c був прийнятий АДА для діагностики діабету у дорослих, він є суперечливим, оскільки ідентифікує популяцію, що не повністю збігається з популяцією, визначеною за критеріями дослідження натще або після провокації глюкозою у дорослих та молодих осіб [28–30]. Однак рівень HbA1c $\geq 6,5$ % (48 ммоль/моль) є предиктором ризику ретинопатії у дорослих [25], як і критерій щодо глюкози.
- Слід бути обережними при інтерпретації вмісту HbA1c, оскільки взаємозв'язок між рівнем HbA1c та середньою концентрацією глюкози може варіювати у різних етнічних/расових груп населення [31], але, можливо, зберігається у однієї і тієї самої особи [32].

Після встановлення діагнозу діабету слід провести тестування на діабетичні аутоантитіла усіх педіатричних пацієнтів з клінічним діагнозом ЦД 2 типу через високу частоту аутоімунітету до острівцевих клітин у пацієнтів з «клінічно» діагностованим ЦД 2 типу. Дослідження показали, що аутоантитіла наявні у 10–20 % пацієнтів, яким клінічно діагностували ЦД 2 типу, залежно від расової та етнічної приналежності [15, 33–37]. Наявність антитіл є предиктором швидкого розвитку потреби в інсуліні [34], а також ризику розвитку інших аутоімунних порушень. Тестування на діабетичні аутоантитіла слід також розглянути

*Жоден із цих критеріїв не був спеціально перевірений у дітей та підлітків, усі вони екстрапольовані із визначень для дорослих.

у дітей із надлишковою масою тіла/ожирінням у пубертатному віці з клінічною картиною ЦД 1 типу (втрата маси тіла, кетоз/кетозацидоз), деякі з них мають ЦД 2 типу і можуть протягом тривалого періоду часу лікуватися без інсуліну [38, 39].

5.1. Характеристика осіб з ЦД 2 типу з початком у молодому віці

- ЦД 2 типу з початком у молодому віці виникає найчастіше впродовж другої декади життя (середній вік установлення діагнозу – 13,5 року). Це збігається з піком фізіологічної пубертатної інсулінорезистентності, відповідно, середній вік початку у хлопчиків на 1 рік пізніше порівняно з дівчатками [26, 40].

- ЦД 2 типу з початком у молодому віці виникає інколи до статевого дозрівання [26, 40].

- Молоді особи з ЦД 2 типу походять із сімей з високим рівнем поширеності ЦД 2 типу у родичів першого та другого ступеня спорідненості [26, 41].

- ЦД 2 типу з початком у молодому віці спостерігається у представників усіх рас, але найбільше він поширений у популяціях із загальним високим ризиком ЦД 2 типу, наприклад, серед американських індіанців, корінних народів Канади, африканців і афроамериканців, латиноамериканців, східних та південних азіатів, корінних австралійців та жителів тихоокеанських островів. Дослідження SEARCH щодо діабету у молодих осіб виявило різницю за часткою осіб віком 10–19 років з ЦД 2 типу залежно від етнічної приналежності в США: 6 % – у неіспаномовних білошкірих, 22 % – у латиноамериканців, 33 % – у афроамериканців, 40 % – у азіатів/мешканців тихоокеанських островів і 76 % – у корінних американців [4, 40]. В Європі спостерігається більша поширеність серед іммігрантів з Азії, Північної Африки та Близького Сходу.

- На ЦД 2 типу припадає 90 % випадків діабету з початком у молодому віці у Гонконгу [42], 66 % – у молодих корінних австралійців [43], 60 % – у Японії, 50 % – на Тайвані [7], але лише 8 % – у Китаї [11].

- У США та Європі майже у всіх молодих осіб з ЦД 2 типу індекс маси тіла (ІМТ) перевищував 85-й перцентиль за віком і статтю [26], із середнім ІМТ > 99-го перцентилля. В Європі майже половина підлітків із ЦД 2 типу страждають не екстремальне ожиріння (ІМТ > 99,5-го перцентилля) [44, 45]. Однак в Японії 15 % дітей з ЦД 2 типу не мають ожиріння [10, 46], половина південноазійських міських дітей з ЦД 2 типу має нормальну масу тіла (< 120 % ідеально для зросту) [8], половина тайванських дітей із ЦД 2 типу не страждають на ожиріння [7].

- При ЦД 2 типу з початком у молодому віці співвідношення статей (чоловіча : жіноча) варіює від 1:4 до 1:6 у корінних північноамериканців до

1:1 в азіатів і арабів Лівії. За даними деяких повідомлень з Китаю, поширеність ЦД 2 типу серед осіб чоловічої статі вища, ніж серед осіб жіночої статі [11].

- У США та Європі ЦД 2 типу з початком у молодому віці переважно трапляється в групах населення з низьким соціально-економічним і освітнім статусом [26], тоді як у країнах, що розвиваються (Китай та Індія) на ЦД 2 типу частіше хворіють діти із заможніших родин [8, 11].

- Вияви ЦД 2 типу з початком у молодому віці можуть бути різними: від безсимптомної гіперглікемії, виявленої під час скринінгу або звичайного обстеження, до кетоацидозу у 25 % пацієнтів [47, 48], або гіперглікемічного гіперосмолярного стану [49]. Два останні вияви можуть спричинити значний ризик захворюваності та смертності, якщо не будуть вчасно розпізнані та належним чином проліковані.

- Діабет з початком у молодому віці, що спостерігався у трьох послідовних поколіннях, який видається помірним, не відповідає на лікування метформіном, є підставою запідозрити наявність моногенного діабету у молодих осіб (MODY).

5.2. Автоімунний «ЦД 2 типу»

Деякі автори повідомляють про феномен автоімунного ЦД 2 типу. Його іноді називають ЦД 1.5, ЦД 3 типу або «подвійний діабет». Однак цих осіб краще розглядати як таких, що мають автоімунний ЦД 1 типу, що виявляється в осіб з надлишковою масою тіла або ожирінням на тлі інсулінорезистентності та асоційованими метаболічними розладами.

- У молодих осіб та дорослих у США та Європі, яким клінічно діагностували ЦД 2 типу, автоантитіла, пов'язані з ЦД 1 типу, виявляють у 15–40 % випадків, зокрема у тих, хто не отримувач інсуліну через 1 рік після встановлення діагнозу [35–37].

- Молоді особи з наявністю автоантитіл та фенотипом ЦД 2 типу значно рідше мають надлишкову масу тіла, мають нижчий АТ, менший вміст тригліцеридів, вищий рівень ХС ЛПВГ, менш ймовірно, що вони будуть жіночої статі, ймовірніше, їх буде не менше, ніж аналогічних пацієнтів з відсутністю антитіл і надлишковою масою тіла [37].

- Функція β-клітин значно нижча у молодих осіб, які мають антитіла та фенотип ЦД 2 типу, що призводить до швидшого розвитку потреби в інсуліні [37, 50, 51].

5.3. Невизначеність класифікації

Клініцист зобов'язаний оцінити докази у конкретному випадку для розмежування ЦД 1 та 2 типу. Причини цього:

- з поширенням ожиріння в дитячому віці близько 30 % пацієнтів з вперше виявленим ЦД 1 типу або MODY можуть мати ожиріння залежно від рівня ожиріння у популяції;
- значна кількість педіатричних пацієнтів з установленним діагнозом ЦД 2 типу мають кетонурию або кетоацидоз на момент діагностики діабету [48, 52];
- загальнопоширеним серед дорослого населення є ЦД 2 типу із сімейним анамнезом діабету у ≥ 15 % осіб у малих популяціях (етнічні меншини), що знижує специфічність спадкового анамнезу;
- вимірювання рівня інсуліну або С-пептиду не рекомендується під час планової оцінки. Існує значне перекриття вимірювань вмісту інсуліну або С-пептиду при ЦД 1 і 2 типу на початку діабету та впродовж першого року [40]. Цей збіг при тестуванні може бути пов'язаний з тим, що суб'єкти перебувають у досимптомній або відновній фазі автоімунно-опосередкованого ЦД 1 типу («медовий місяць»), а також під впливом ефектів підвищеного вмісту глюкози (глюкотоксичності) та вільних жирних кислот (ліпотоксичності), що погіршує секрецію інсуліну у пацієнтів як з ЦД 1 типу, так і з ЦД 2 типу. Крім того, інсулінорезистентність при ожирінні може підвищити залишковий рівень С-пептиду у підлітків з ожирінням та ЦД 1 типу. Отже, ці вимірювання мають обмежену цінність у гострій фазі. Однак стійкий рівень С-пептиду вище за нормальний для віку є незвичним явищем при ЦД 1 типу через 12–14 міс [53];
- інсулінорезистентність наявна як при ЦД 2 типу, так і при ЦД 1 типу, хоча патофізіологія відрізняється, а резистентність при ЦД 2 типу зазвичай тяжча [54, 55];
- вимірювання рівня діабетичних автоантитіл є найважливішим підходом до ідентифікації ЦД 1 типу. Однак воно може бути обмежене відсутністю доступу до стандартизованих аналізів на антитіла, вартістю, участю антитіл, які ще не визначені, та відмінностями за показниками антитіл при ЦД 1 типу між етнічними групами;
- хоча моногенний діабет рідко трапляється серед загальної кількості випадків діабету, що виникає у молодих осіб, дослідження показують, що близько у 5 % осіб у деяких популяціях з діагнозом ЦД 2 типу можуть бути виявлені мутації, пов'язані з моногенним діабетом [56, 57];
- моногенний діабет можна сплутати з ЦД 1 або 2 типу, що потребує високого ступеня підозри та визначення автосомно-домінантної передачі в сім'ї. Ідентифікація моногенного діабету має

важливі клінічні наслідки (50 % імовірність ураження потомства, кращий прогноз, менше обмежень у працевлаштуванні, можливе уникнення потреби в інсуліні), тому генетичне тестування слід розглянути там, де це доцільно та доступно.

5.4. Переддіабет: Діагностичні критерії (порушення толерантності до глюкози та порушення рівня глюкози натще)

Існує категорія осіб, у яких рівень глюкози не відповідає критеріям діабету, але є занадто високим, щоб вважати його нормальним. Порушення толерантності до глюкози (ПТГ) та порушення рівня глюкози натще (ПГН) є проміжними стадіями між нормальним гомеостазом глюкози та діабетом. АДА визначила цей фізіологічний стан як «переддіабет», щоб визнати високий ризик прогресування діабету у дорослих осіб [25].

• Переддіабет діагностують відповідно до визначення АДА:

• ПГН: рівень глюкози в плазмі натще $\geq 5,6$ – $6,9$ ммоль/л (≥ 100 – 125 мг/дл);

• ПТГ: рівень глюкози в плазмі після навантаження становить $7,8$ – $11,1$ ммоль/л (≥ 140 – 199 мг/дл);

• вміст HbA1c – $5,7$ – $6,4$ % (40 – 46 ммоль/моль).

Лабораторна методика, сумісна з DCCT¹, сертифікована NGSP²

ПГН та ПТГ не є взаємозамінними та є різними відхиленнями в регуляції вмісту глюкози [58, 59].

• Особи, які відповідають критеріям ПТГ або ПГН, можуть бути еуглікемічними в повсякденному житті, що демонструє нормальний або майже нормальний рівень HbA1c, а у тих, хто має ПТГ, гіперглікемія може виявлятися лише при ПТГГ. Деякі особи можуть мати підвищений вміст HbA1c, але нормальні результати ПТГГ, що, ймовірно, відображає щоденне споживання вуглеводів, яке перевищує стандартне глюкозне навантаження.

Актуальність концепції та граничні показники для переддіабету щодо визначення стану високого ризику прогресування діабету у дорослих є нез'ясованими у підлітків. Однак дані у молодих осіб демонструють, що функція β -клітин щодо чутливості до інсуліну порушується навіть при рівні, нижчому за загальноприйняті діагностичні нормативи концентрацій глюкози натще і через 2 год для ПГН та ПТГ [60, 61].

• У підлітків з ожирінням переддіабет часто транзиторний, оскільки у 60 % нормальна толерантність до глюкози відновлюється впродовж 2 років, коли пубертатна інсулінорезистентність

¹ Дослідження Diabetes Control and Complications Trial (прим. перекладача).

² National Glycohemoglobin Standardization Program (прим. перекладача).

зменшується [62]. Постійне збільшення маси тіла є передвісником стійкого переддіабету та прогресування до діабету [63]. Менше ніж у 2 % європейських підлітків з ПГН або ПТГ розвивається ЦД 2 типу впродовж наступних 5 років [64, 65], цей показник вищий у молодих латиноамериканців і афроамериканців [66].

- Підлітки, що належать до расово-етнічних меншин США, у яких при лабораторному вимірюванні $HbA1c > 6\%$, мають більш ніж удвічі вищий ризик прогресування діабету, ніж особи з $HbA1c - 5,7-6,0\%$ [66].

- Зміна способу життя, зниження калорійності раціону та збільшення фізичної активності були ефективними для підлітків з переддіабетом [67]. Немає доказової бази використання метформіну для лікування переддіабету у підлітків та зменшення прогресування до діабету в цій популяції. Це свідчить про те, що багато підлітків можуть отримувати зайве лікування.

6. ЛІКУВАННЯ ЦД 2 ТИПУ З ПОЧАТКОМ У МОЛОДОМУ ВІСІ

6.1. Відмінності в лікуванні ЦД 1 типу і ЦД 2 типу

Виникнення ЦД 2 типу у дітей та підлітків потребує, щоб фахівці, знайомі з лікуванням ЦД 1 типу у дітей та підлітків, усвідомлювали суттєві відмінності у проблемах лікування цих двох розладів.

- Відмінності в соціально-економічному статусі: ЦД 1 типу пропорційно поширений серед населення з різним соціально-економічним статусом, тоді як ЦД 2 типу у розвинених країнах має непропорційне поширення серед тих, у кого менше ресурсів, наприклад, нижчий рівень доходів, менш освічені батьки та гірше застраховані [26, 40]. Навпаки, в Азії та інших країнах, що розвиваються, ЦД 2 типу частіше вражає заможних осіб.

- Старший вік: ЦД 1 типу виникає впродовж дитинства, коли переважає вплив батьків, тоді як ЦД 2 типу – зазвичай у підлітковому віці, коли переважає вплив однолітків.

- Сімейний анамнез: лише 5 % сімей, у яких є дитина з ЦД 1 типу, мають сімейний анамнез захворювання, тоді як серед сімей з дітьми з ЦД 2 типу – понад 75 %. Поганий контроль маси тіла та рівня глікемії у цих членів сім'ї є поширеним явищем, спричиняє ускладнення та ризик відчуття фатальності.

- Гестаційні чинники: більше дітей з ЦД 2 типу мали низьку або високу вагу при народженні та зазнали гестаційного діабету порівняно з дітьми з ЦД 1 типу [68, 69].

- Асоційовані захворювання та ускладнення: на відміну від ЦД 1 типу, коли ускладнення пов'язані з діабетом, розвиваються через багато

років, більшість пацієнтів з ЦД 2 типу на момент встановлення діагнозу діабету мають супутні захворювання (жировий гепатоз, апное під час сну, дисліпідемія та гіпертензія) [22, 26, 70], у них швидший темп розвитку мікросудинних і макросудинних ускладнень. Тому на момент встановлення діагнозу рекомендується проводити скринінг цих порушень, оскільки може знадобитися їх лікування під час початку терапії дисглікемії. Зниження рівня ускладнень потребує особливої уваги до контролю глікемії і агресивного лікування супутніх захворювань [15, 18, 24, 71, 72]. Частота ускладнень ЦД 2 типу в європейських підлітків менша, ніж у їхніх однолітків у США та Австралії [45].

- Спосіб життя: хоча навчання з дієти та фізичної активності важливе для всіх молодих осіб з діабетом, потреба в інтенсивному втручанні у спосіб життя є головною особливістю терапії у молоді з ЦД 2 типу [73, 74]. Однак дотримання режиму лікування є серйозним викликом для підлітків з ожирінням при зміні способу життя [74, 75].

- Через менший ризик гіпоглікемії при ЦД 2 типу нижчий цільовий рівень $HbA1c$ є досяжним для більшості підлітків з ЦД 2 типу.

6.2. Цілі при спостереженні

При спостереженні намагаються досягти таких цілей:

- навчити самоконтролю діабету;
- нормалізувати глікемію при мінімізації гіпоглікемії;
- зменшити масу тіла;
- зменшити споживання вуглеводів і калорій;
- підвищити фізичну активність, зокрема робити фізичні вправи;
- контроль супутніх захворювань та ускладнень (гіпертензії, дисліпідемії, нефропатії, розладів сну та стеатозу печінки).

6.3. Навчання діабету

Див. також настанови ISPAD щодо навчання діабету [76]. Початкове та постійне навчання з питань ЦД 2 типу має бути зосереджене на змінах поведінки (дієта і фізична активність), прийомі пероральних гіпоглікемічних засобів та інсуліну за потреби. Освітні матеріали, які використовували щодо діабету під час дослідження TODAY, були спеціально розроблені з урахуванням віку і культурних традицій для англомовних та іспаномовних груп населення Північної Америки і доступні для загального користування англійською та іспанською мовами на веб-сайті TODAY (portal.bsc.gwu.edu/web/today). Вони також були змінені та надані АДА як програма Be Healthy TODAY; Be Healthy for Life (<http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/parents-and-kids/childrenand-type-2/>).

- Навчання мають проводити члени команди, які мають досвід і знання про особливості дієти, фізичних вправ та психологічні потреби молодих осіб з ЦД 2 типу. До складу команди з питань освіти та лікування ЦД 2 типу в ідеалі мають входити дієтолог, психолог та/або соціальний працівник, тренер з фізичних вправ [76].

- При ЦД 2 типу в навчанні більше наголошують на здоровому способі життя, зокрема зміні поведінки, дієти та фізичної активності, ніж при ЦД 1 типу.

- Освіта має враховувати культурні та вікові особливості.

- Оскільки майже всі пацієнти із ЦД 2 типу є підлітками, настанови ISPAD щодо догляду за підлітками придатні для навчання молодих осіб з ЦД 2 типу та їх сімей [77].

- Уся сім'я потребуватиме навчання, щоб розуміти принципи лікування ЦД 2 типу та важливість змін способу життя, необхідних усій родині для успішного спостереження та ведення молодих осіб з ЦД 2 типу.

- Медичні працівники мають визнати, що початкова невизначеність з типом діабету у деяких пацієнтів може спричинити нерозуміння та тривогу у молодих осіб та їх сімей. Тривогу можна мінімізувати, підкресливши важливість нормалізації метаболізму глюкози в крові за допомогою будь-якої терапії, яка відповідатиме метаболічним порушенням конкретного пацієнта незалежно від можливого «типу» діабету.

- Слід проводити консультування щодо контрацепції, а також обговорення типових помилок і важливості послідовного та правильного використання методу контрацепції, щоб уникнути незапланованої вагітності при ЦД.

6.4. Зміна поведінки

Зміна способу життя є наріжним каменем лікування ЦД 2 типу і клініцисти мають ініціювати програму модифікації способу життя, зокрема харчування та фізичної активності, для молодих осіб у разі діагностики ЦД 2 типу [78]. Втручання передбачає пропаганду здорового способу життя шляхом зміни поведінки (харчування, тренування, управління масою тіла та відмова від тютюнопаління).

- Сім'я та дитина мають розуміти медичні наслідки ожиріння та ЦД 2 типу.

- Клініцисти мають розуміти переконання сім'ї/громади щодо здоров'я та поведінки, щоб розробити ефективний план змін (поведінки).

- Зміни слід здійснювати невеликими досяжними кроками з розумінням того, що вони мають бути постійними.

- Пацієнта та його сім'ю слід навчити регулярно контролювати кількість та якість їжі, харчову поведінку і фізичну активність.

- Як і при будь-якій зміні поведінки, для успіху необхідна динамічна та стійка система винагород.

6.5. Дієта

Необхідно залучити нутриціолога/дієтолога зі знаннями та досвідом з питань харчування молодих осіб, які мають діабет, також бажано, щоб він був знайомий з особливостями ЦД 2 типу у таких пацієнтів. Дієтичні рекомендації мають враховувати культурні традиції, ресурси сім'ї та надаватися всім особам, які забезпечують нагляд (членам родини/опікунам). Слід заохочувати сім'ю до змін у харчуванні, що відповідають рекомендаціям щодо здорового харчування, зокрема проводити індивідуальне консультування щодо зменшення маси тіла, споживання вуглеводів, загальних та насичених жирів, збільшення споживання клітковини і фізичної активності. Конкретні дієтичні рекомендації наведені в настановах ISPAD щодо управління дієтою і Американської академії педіатрії [79].

6.5.1. Модифікація дієти

Модифікація дієти має бути зосереджена на:

- Виключенні солодких безалкогольних напоїв та соків і заміна на воду та інші безкалорійні напої може сприяти значній втраті маси тіла. Затверджені FDA непоживні харчові підсолоджувачі (Non-Nutritive Sweetener (NNS)) можуть допомогти пацієнтам обмежити споживання вуглеводів та енергії [80], але бракує доказів того, що непоживні харчові підсолоджувачі можуть забезпечити стійке зниження маси тіла та інсулінорезистентності.

- Збільшенні споживання фруктів та овочів.

- Зменшенні використання оброблених, розфасованих продуктів харчування і напівфабрикатів.

- Зменшенні споживання продуктів, виготовлених з рафінованих простих цукрів і кукурудзяного сиропу з високим вмістом фруктози.

- Контролі порцій їжі.

- Зменшенні вживання їжі поза домом.

- Зміні азійських дієт з переважно високим вмістом вуглеводів, а в деяких регіонах — з високим споживанням білків тваринного походження, яка передбачає збільшення порцій свіжих овочів і зменшення порції локшини, багатой на вуглеводи, білого рису та крохмалю.

- Заміні основних продуктів із збагаченого білого рису та білого борошна на коричневий рис і цільнозернові продукти з нижчим глікемічним індексом, що сприяє поступовому та тривалому засвоєнню їжі.

- Зміні сімейного раціону харчування.

- Обмеження доступності висококалорійної їжі та напоїв, їжі з високим вмістом жиру.

- Навчання сімей розумінню складу продуктів на етикетках.

- Акцент на практиці здорового виховання, пов'язаний з дієтою та фізичною активністю, просування батьківської моделі здорових харчових звичок, але без надмірного обмеження споживання їжі;

- Заохочення позитивного підкріплення всіх досягнутих цілей (наприклад, відсутність прибавки маси тіла або мінімальне зменшення маси тіла, зменшення калорійних напоїв) та уникнення звинувачення у невдачі.

- Пропаганда регулярного прийому їжі за розкладом в одному місці, бажано в колі родини, без супроводу інших видів діяльності (телевізор, комп'ютер, навчання), а також зведення до мінімуму частих перекусів.

- Співпраця із сім'єю з урахуванням культурних уподобань їжі та вживання їжі під час сімейних і культурних заходів.

- Ведення щоденників харчування і активності, корисних для підвищення обізнаності щодо цих питань та для моніторингу змін.

6.6. Фізичні вправи

Фізичні вправи є важливим аспектом лікування діабету. Доведено, що регулярні фізичні вправи поліпшують контроль рівня глюкози в крові, зменшують чинники ризику захворювань серцево-судинної системи, сприяють зменшенню маси тіла та поліпшують самопочуття [81–83]. Молодих осіб з ЦД 2 типу слід заохочувати до помірних або інтенсивних фізичних вправ щодня загальною тривалістю щонайменше 60 хв. Виконання вправ можна розділити на декілька частин. Для кожного пацієнта та його сім'ї слід розробити конкретні, узгоджені та приємні комплекси фізичних вправ, які враховують ресурси сім'ї та інші обставини. Слід знайти члена сім'ї чи друга, який може займатися фізичним навантаженням разом з пацієнтом.

Рекомендації з фізичної активності мають передбачати:

- спільну розробку досяжної щоденної програми фізичних вправ, щоб змінити стійкий малорухливий спосіб життя, що є характерним для молодих осіб з ЦД 2 типу;

- скорочення часу малорухливості, зокрема при перегляді телевізора, роботі за комп'ютером, обмінні текстовими повідомленнями, відеоіграх [84]. Екранний час має становити менше ніж 2 год на день. Використання електронних розважальних і комунікаційних пристроїв, таких як відеоігри, комп'ютери та смартфони, пов'язане із скороченням тривалості сну, надмірною масою тіла, погіршенням якості харчування та зниженням фізичної активності [84–86];

- заохочення до набуття постійних побутових звичок. Особливу увагу приділяють збільшенню тривалості сну та скороченню перегляду телевізора [86, 87];

- вирішення проблеми малорухливості під час шкільного навчання, пошук шляхів задіяння фізичної активності під час перерв;

- пропаганда фізичної активності в сім'ї, зокрема щоденне збільшення фізичної активності, наприклад, використання сходів замість ліфта, ходьба або їзда на велосипеді до школи та магазину, а також праця вдома та на подвір'ї;

- позитивне підкріплення всіх досягнень та уникнення негативної критики.

6.7. Тютюнопаління і алкоголь

Хоча паління сигарет шкідливе для всіх молодих осіб, ті з них, хто має особливі медичні потреби, є вразливішими до негативних наслідків тютюну внаслідок погіршеного стану здоров'я на тлі хвороби, а також ускладнень, пов'язаних з лікуванням [88]. Необхідні додаткові дослідження для розробки та вивчення ефективності втручань, спеціально спрямованих щодо вживання тютюну серед молоді з ЦД 2 типу в межах налаштувань медичної допомоги. Під час кожного візиту пацієнтів слід запитувати, чи палять вони, і рекомендувати не починати палити. Молоді особи, які палять, мають бути проконсультовані щодо важливості відмови від тютюнопаління, а також забезпечені ресурсами для підтримки. Подібним чином під час кожного візиту слід обговорювати згубні наслідки вживання алкоголем при діабеті та ризик розвитку жирової хвороби печінки, а також гіпоглікемії.

6.8. Моніторинг глікемії

Моніторинг глікемії передбачає:

- самоконтроль рівня глюкози в крові (SMBG):

- самоконтроль вмісту глюкози в крові слід проводити регулярно. Частота самоконтролю має бути індивідуалізованою. Самоконтроль передбачає застосування комбінації вимірювань рівня глюкози натще та після їди з частотою, яка враховує медикаментозне лікування, ступінь контролю глікемії та наявні ресурси. На відміну від ЦД 1 типу докази того, що самоконтроль вмісту глюкози в крові впливає на глікемічний контроль в осіб з ЦД 2 типу обмежені;

- після досягнення глікемічних цілей домашнє тестування обмежується декількома визначеннями натще та після їди на тиждень. Якщо показники постійно виходять за межі цільового діапазону, то слід рекомендувати частіше визначення для виявлення необхідності зміни терапії;

- під час гострої хвороби або при появі симптомів гіперглікемії або гіпоглікемії пацієнтам слід проводити частіше тестування та звернутися за порадою до (лікуючого лікаря) своєї команди з лікування діабету.

- Пацієнтам на інсуліні або препаратах сульфонілсечовини потрібно частіше проводити само-

контроль рівня глюкози в крові для виявлення безсимптомної гіпоглікемії, особливо вночі.

- Концентрацію HbA1c слід визначати принаймні двічі на рік, за можливості — щоквартально.
- Потенційну перевагу постійного моніторингу глюкози досліджують у цій популяції.

6.9. Фармакологічна терапія

Мета терапії при ЦД 2 типу з початком у молодому віці — поліпшення глікемії, запобігання гострим і хронічним ускладненням, метаболічній декомпенсації, поліпшення чутливості до інсуліну, за можливості, поліпшення ендогенної секреції інсуліну, відновлення фізіологічної секреції глюкагону та інкретину, забезпечення екзогенного введення інсуліну за потреби. Крім того, при виборі терапевтичного підходу слід враховувати вплив на супутні захворювання та серцево-судинний ризик. Хоч багато пероральних гіпоглікемічних препаратів дозволені для застосування у дорослих, лише метформін у більшості країн дозволений для використання у молодих. Сульфонілсечовина дозволена для застосування у підлітків в деяких країнах; інші пероральні засоби будуть описані нижче для інформації, враховуючи, що деякі підлітки можуть отримати користь від їх вживання. Однак новітні засоби зазвичай дорожчі, ніж основні методи терапії, і докази їх ефективності та безпечності у молодих осіб є обмеженими або відсутні. Багато клінічних випробувань антигіперглікемічних препаратів проводять при ЦД 2 типу з початком у молодому віці, але набір пацієнтів відбувається повільно, а результати не очікуються ще впродовж декількох років.

6.9.1. Початкове лікування

Початкове лікування молодих осіб з ЦД 2 типу має включати метформін та/або інсулін окремо або в комбінації. Специфіка початку лікування визначається симптомами, виразністю гіперглікемії та наявністю або відсутністю кетозу/кетозацیدозу. Як і при ЦД 1 типу, симптоми, особливо блювота, можуть швидко прогресувати і потребувати термінового обстеження та лікування.

1. Якщо пацієнт метаболічно стабільний (HbA1c < 8,5 % (69,4 ммоль/моль)) і відсутні симптоми, то метформін є препаратом вибору разом зі змінами способу життя. Початкова доза — 500–1000 мг щодня протягом 7–14 днів. Титрують по 500–1000 мг кожні 1–2 тиж залежно від переносності впродовж 3–4 тиж до досягнення максимальної дози 1000 мг двічі на добу, 850 мг тричі на добу (або 2000 мг один раз на добу (метформін пролонгованої дії, у разі його доступності)).

2. Пацієнти з кетозом/кетонурією/кетозацідозом або HbA1c > 8,5 % (69,4 ммоль/моль) спочатку потребуватимуть введення інсуліну. Різні схеми

інсуліну є ефективними, але інсулін середньої тривалості дії або базальний інсулін один раз на добу (0,25–0,5 ОД/кг маси тіла у початковій дозі) часто є ефективним для досягнення метаболічного контролю та добре переноситься пацієнтами. Основний несприятливий ефект інсуліну — збільшення маси тіла. Слід також враховувати ризик виникнення гіпоглікемії, але це рідкість у підлітків із ЦД 2 типу через їх інсулінорезистентність. Метформін зазвичай можна починати приймати одночасно з інсуліном, якщо немає ацидозу.

3. Переходу на метформін зазвичай досягають упродовж 2–6 тиж, зменшуючи дозу інсуліну на 30–50 % щоразу при збільшенні дози метформіну. Дані дослідження TODAY свідчать, що у 90 % молодих осіб з ЦД 2 типу можна успішно відмінити інсулін та лікувати лише метформіном [38, 39].

6.9.2. Подальша терапія

Метою початкового лікування є досягнення вмісту HbA1c < 7,0 % (53 ммоль/моль) [89], у деяких ситуаціях — < 6,5 % (47,5 ммоль/моль) [90]. Цього майже завжди можна досягти при застосуванні метформіну та базального інсуліну окремо або в комбінації. Тривалий глікемічний контроль є ймовірнішим при інтенсифікації терапії для підтримки цільового рівня HbA1c (treat-to-target (лікування до цілі)), а не очікування збільшення вмісту HbA1c до інтенсифікації терапії (treat-to-failure (лікування до невдачі)) [91].

- Якщо пацієнт не зможе досягти цільового рівня HbA1c < 7,0 % (53 ммоль/моль) або < 6,5 % (47,5 ммоль/моль) упродовж 4 міс при монотерапії метформіном, то слід розглянути можливість додавання базального інсуліну.

- Якщо мета не досягається на тлі комбінованого лікування метформіном і базальним інсуліном (до 1,5 ОД/кг маси тіла на добу), то слід розглянути можливість використання прандіального інсуліну з титруванням для досягнення цільового рівня HbA1c < 7,0 % (53 ммоль/моль) або < 6,5 % (47,5 ммоль/моль).

- Використання інших пероральних або ін'єкційних засобів, які, як відомо, ефективні у дорослих з ЦД 2 типу, у молодих осіб з ЦД 2 типу може бути корисним додатково або замість метформіну та інсуліну, але дослідження щодо застосування цих засобів є обмеженими і зазвичай вони дозволені лише пацієнтам старше 18 років. Ці засоби не були спеціально досліджені в осіб віком від 18 до 25 років, але вважають, що їх безпечність та ефективність порівнянні з такими у літніх дорослих.

6.10. Метформін

Метформін діє через АМФ-кіназу в печінці, м'язовій і жировій тканині та поліпшує глікемію

за рахунок зменшення вироблення глюкози в печінці внаслідок зниження глікогеногенезу та стимулювання периферичного поглинання глюкози, що встановлено в деяких, але не в усіх, дослідженнях. Крім того, початковий анорексигенний ефект може сприяти обмеженому і, ймовірно, нестійкому зменшенню маси тіла.

- Монотерапія супроводжується низьким ризиком появи гіпоглікемій.

- Можуть виникати кишкові побічні ефекти (минуші болі в животі, діарея, нудота), але їх можна мінімізувати у більшості пацієнтів повільним титруванням дози впродовж 3–4 тиж та дотриманням рекомендації завжди приймати препарати разом з їжею. Побічні ефекти також можна зменшити застосуванням препаратів з повільним вивільненням.

- Ризик виникнення лактоацидозу дуже низький. Метформін не слід призначати пацієнтам з кетоацидозом, порушенням функції нирок, серцевою чи дихальною недостатністю або тим, хто отримує рентгенконтрастні препарати. Метформін слід тимчасово відмінити під час шлунково-кишкового захворювання [89].

- Метформін може нормалізувати овуляторні порушення у дівчат із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) (оваріальною гіперандрогенією) та підвищити ймовірність вагітності [92].

- Метформін дозволений до застосування під час вагітності.

- Останні дослідження у дорослих свідчать про збільшення поширеності дефіциту вітаміну В12 у дорослих, які приймають метформін, але наслідки для підлітків є неясними. Жодного випадку дефіциту вітаміну В12 не зафіксовано у дослідженні TODAY [93]. Однак слід урахувати необхідність періодичного визначення рівня вітаміну В12.

6.11. Інші доступні агенти

6.11.1. Сульфонілсечовина та меглітиніди (не схвалені для використання у віці < 18 років у всіх країнах)

Ці препарати зв'язуються з рецепторами комплексу K^+ /АТФ-каналів, спричиняючи закриття K^+ -каналів, унаслідок чого секретується інсулін. Меглітиніди зв'язуються з окремою ділянкою комплексу K^+ /АТФ-каналів. Ділянки зв'язування препаратів сульфонілсечовини врівноважуються повільно, зв'язування зберігається тривалий період, що зумовлює пролонгований ефект традиційних препаратів сульфонілсечовини. Меглітиніди мають середню тривалість врівноваження і зв'язування, тому призначаються для швидкого посилення секреції інсуліну перед їжею [94]. У цілому використання сульфонілсечовини у

дорослих асоціюється зі зниженням рівня НbA1c на 1,5–2,0 %.

- Основними побічними явищами препаратів сульфонілсечовини є:

- гіпоглікемія: може бути вираженою і тривалою залежно від засобу, який використовують;

- збільшення маси тіла.

- Проведене єдине педіатричне клінічне дослідження сульфонілсечовини (глімепірид) не показало кращої ефективності порівняно з метформіном та виявило більший ступінь збільшення маси тіла та гіпоглікемії [95].

- Сульфонілсечовина може прискорити втрату функції β -клітин з можливою втратою контролю при використанні лише пероральної терапії [96].

6.11.2. Тіазолідиндіони (не схвалені для використання у віці до 18 років)

Тіазолідиндіони (ТЗД) зв'язуються з ядерними рецепторами, які активуються пероксисомними проліфераторами (PPAR γ), що є поширеними рецепторами орфанних стероїдів, на які особливо багаті адипоцити. ТЗД підвищують чутливість до інсуліну у м'язовій, жировій та печінковій тканині, маючи вираженішу дію на засвоєння глюкози м'язами, ніж бігуаніди. Тривале лікування у дорослих асоціюється зі зниженням рівня НbA1c на 0,5–1,3 %. До побічних ефектів ТЗД належать збільшення маси тіла, анемія, затримка рідини (зокрема застійна серцева недостатність) [94, 97], можлива асоціація з раком сечового міхура [9]. Гепатотоксичність, характерна для ранніх представників цієї групи, не виявлена у нових ТЗД. У США та Європі розиглітазон мав значні маркетингові обмеження через побоювання щодо підвищеного ризику застійної серцевої недостатності та інфаркту міокарда. Незважаючи на те, що ці обмеження знято, майбутнє ТЗД у терапії ЦД 2 типу у дорослих або молодих осіб залишається незрозумілим.

У дослідженні TODAY показники неефективності терапії були найнижчими в групі, яка отримувала метформін і розиглітазон (38,6 %), порівняно з монотерапією метформіном (51,7 %) та метформіном у поєднанні з модифікацією способу життя (46,6 %) [17]. Таким чином, додавання розиглітазону до метформіну знижувало ризик потреби в інсуліні на 23 %.

6.11.3. Інгібітори α -глюкозидази (не схвалені для використання у віці до 18 років)

Інгібітори α -глюкозидази (акарбоза, міглітол) зменшують всмоктування вуглеводів у верхній частині тонкої кишки, пригнічуючи розщеплення олігосахаридів, що призводить до затримки всмоктування в нижній частині тонкої кишки. Це зменшує постпрандіальне підвищення вмісту глюкози в плазмі. Тривала терапія пов'язана зі зниженням рівня НbA1c до 0,5–1,0 % (5,5–10,9

ммоль/моль). Через механізм дії ці препарати особливо широко та успішно використовували в країнах, де вуглеводи становлять значну частину раціону [99]. Не проведено жодних досліджень інгібіторів α -глюкозидази у молодих осіб, але частий побічний ефект у вигляді метеоризму робить ці засоби непривабливими для більшості підлітків.

6.11.4. Інкретиноміметики (агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (не схвалено для використання у віці < 18 років))³

Глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1, GLP-1) секретується L-клітинами тонкої кишки у відповідь на їжу, збільшуючи секрецію інсуліну пропорційно до концентрації глюкози в крові, пригнічуючи викид глюкагону, подовжуючи спорожнення шлунка та сприяючи відчуттю насиченості. Він швидко руйнується дипептидилпептидазою-IV (ДПП-IV, DPP-IV). Як нативний ГПП-1 міметик, так і ін'єкційний мають період напіввиведення в сироватці 2 хв. Фармацевтичні модифікації агоністів ГПП-1 сприяли появі ін'єкційних форм тривалішої дії для введення підшкірно двічі на добу, один раз на добу або один раз на тиждень. Клінічні випробування на дорослих показали зменшення глікемії натще та постпрандіального рівня глікемії, зниження маси тіла та рівня HbA1c (на 0,5–0,8 %), а також зменшення частоти серцево-судинних та ниркових подій у пацієнтів з високим ризиком [100, 101]. До побічних ефектів належать нудота, блювота, діарея, рідкісні запаморочення, головний біль, диспепсія. Побічні ефекти зазвичай зменшуються з часом. Окрім єдиної публікації щодо фармакодинаміки та фармакокінетики ліраглутиду у підлітків із ЦД 2 типу [102], не опубліковано досліджень ефективності та безпечності застосування інкретинових міметиків у молодих осіб з ЦД 2 типу. Нині тривають декілька досліджень.

6.11.5. Інгібітори дипептидилпептидази-IV (не схвалені для використання у віці до 18 років)

Інгібітори ДПП-IV пригнічують фермент, який розщеплює ГПП-1, що призводить до підвищення концентрації ГПП-1 та ефектів, подібних таким міметиків ГПП-1, хоча на відміну від міметиків ГПП-1 вони не впливають на спорожнення шлунка, насичення або зменшення маси тіла. Інгібітори ДПП-IV вводять перорально один або два рази на добу. Тривала терапія у дорослих асоціюється зі зменшенням рівня HbA1c на 0,5 % (5,5 ммоль/моль). Не опубліковано дослідження використання інгібіторів ДПП-IV у молодих осіб. Нині тривають декілька досліджень.

6.11.6. Інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози-2 (не схвалені для використання у віці до 18 років)

Інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози-2 (НЗКТГ-2, SGLT-2) інгібують каналцеву реабсорбцію глюкози, що призводить до збільшення втрат глюкози з сечею, зниження рівня глюкози в сироватці крові та зменшення маси тіла. Застосування інгібіторів НЗКТГ-2 у дорослих асоціюється зі зниженням рівня HbA1c, що наближається до вмісту при застосуванні метформіну [91]. Крім того, показано, що інгібітори НЗКТГ-2 мають сприятливий вплив на зниження маси тіла, АТ, ниркову функцію та серцево-судинні наслідки у дорослих [103–106]. До побічних ефектів належать незначне збільшення інфекцій сечостатевої системи, особливо у жінок та необрізаних чоловіків [107]. Канагліфлозин асоціюється зі збільшенням частоти ампутацій нижніх кінцівок у дорослих, яким загрожує ураження судин [108]. Є повідомлення про еуглікемічний діабетичний кетоацидоз у пацієнтів, які отримують інгібітори НЗКТГ-2 [109].

Досліджень інгібіторів НЗКТГ-2 у молодих осіб не проведено. Нині тривають декілька досліджень.

6.12. Баріатрична хірургія

Баріатрична хірургія може бути розглянута для підлітків з ожирінням, які мають супутні ожирінню захворювання, зокрема ЦД 2 типу, особливо у разі неефективності медикаментозної терапії.

Недавні результати великого американського консорціуму центрів дитячої баріатричної хірургії продемонстрували ремісію ЦД 2 типу та інших супутніх захворювань майже в усіх молодих осіб з досягненням кращих показників HbA1c, ніж при медикаментозній терапії [110, 111]. Нині метаболічну хірургію розглядають для підлітків із ЦД 2 типу та ІМТ > 35 кг/м², які мають неконтрольовану глікемію та/або супутні захворювання, незважаючи на спосіб життя і фармакологічне лікування. Хоча рівень захворюваності та смертності серед дорослих за останні 5 років знизився, це лікування слід проводити лише в провідних центрах, що мають відпрацьовану хірургічну, дієтичну, поведінкову та медичну підтримку, а також програму збору отриманих даних.

7. ЦД 2 ТИПУ ТА ІНСУЛНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ: СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА УСКЛАДНЕННЯ

Резистентність до інсуліну — фізіологічна аномалія, що визначається як порушення реакції на фізіологічні ефекти інсуліну, зокрема

³ Відповідно до оновленої інструкції щодо застосування ліраглутиду (а саме препарату Віктоза®) його використання дозволено для лікування дітей з ЦД2 типу віком понад 10 років (інформація з офіційного сайту Державного експертного центру МОЗ України: <http://driz.com.ua/ibp/ddsites/all/shlz1?opendocument&stype=2C7FFD677B4FC7CDC22586F10025E31C>) (прим. перекладача).

вплив на обмін глюкози, ліпідів і білків, а також на функції ендотелію судин. Резистентність до інсуліну підвищується в період статевого дозрівання, вагітності, старіння, у лютеїнову фазу менструального циклу, в осіб деяких етнічних груп, а також осіб із надлишком загального та вісцерального жиру, тих, хто дотримується дієти з високим вмістом жиру, та у разі сидячого способу життя.

До станів, які пов'язані з підвищеним ризиком виникнення синдрому інсулінорезистентності, належать передчасне адренархе [112], народження малими для гестаційного віку (SGA) або вагітність, ускладнена ожирінням у матері [113]. Розвиток ожиріння та малорухомий спосіб життя у дитинстві також збільшують імовірність інсулінорезистентності.

Синдром інсулінорезистентності — це сукупність відхилень, що збільшуються за поширеністю в осіб, стійких до інсуліну. До таких відхилень належать:

- дисглікемія (ПГН, ПТГ, ЦД 2 типу);
- порушення обміну ліпідів (збільшення вмісту тригліцеридів, зниження рівня ХС ЛПВГ і дрібних щільних частинок ХС ЛПНГ);
- ендотеліальна дисфункція (підвищена адгезія мононуклеарних клітин, молекул клітинної адгезії плазми, зниження ендотеліально-залежної вазодилатації);
- підвищення факторів прокоагулянта (інгібітора активатора плазміногену-1 та фібриногену);
- гемодинамічні зміни (підвищена активність симпатичної нервової системи, посилення ниркової затримки натрію);
- запалення (підвищення вмісту С-реактивного білка, цитокінів);
- збільшення вмісту сечової кислоти у плазмі крові;
- збільшення печінкового та інтраміоцелюлярного відкладення ліпідів;
- мітохондріальна дисфункція;
- оваріальна гіперандрогенія;
- апное під час сну.

Через ці порушення, пов'язані з інсулінорезистентністю, підвищується ризик розвитку явного ЦД 2 типу, серцево-судинних захворювань, гіпертензії, СПКЯ, НАЖХП, нефропатії, обструктивного апное під час сну та деяких видів раку. На відміну від визначення метаболічного синдрому (МС) у дорослих стандартного визначення МС для педіатричної популяції не існує. Використовують понад 46 визначень МС у дітей [115, 116]. Концепцію визначення МС у дитячому віці критикували через відсутність епідеміологічних даних, пов'язаних з будь-яким визначенням серцево-судинного ризику [117]. У 2007 р. Міжнародна діабетична федерація (IDF) опублікувала своє визначення МС у дітей та підлітків на підставі екстраполяції даних у дорослих [118]. Рекомендувалися такі критерії:

1. Для дітей віком від 6 до 10 років — ожиріння (обвід талії ≥ 90 -го перцентиля) з подальшим проведнням вимірювань відповідно до сімейного анамнезу.

2. Для дітей віком від 10 до 16 років — ожиріння (обвід талії ≥ 90 -го перцентиля) з подальшим використанням «дорослих» критеріїв (вміст тригліцеридів, ХС ЛПВГ та глюкози, АТ). Для молодих осіб віком ≥ 16 років рекомендоване використання критеріїв IDF для дорослих.

При використанні цього визначення встановлено зростання поширення у світі МС, дитячого ожиріння та малорухомого способу життя. У західних країнах частота дитячого ожиріння більш ніж подвоїлася у минулому поколінні. Дослідження показують, що поширеність МС серед молодих осіб з ожирінням становить від 19 до 35 % порівняно з < 2 % у групах із нормальною масою тіла. Ймовірність розвитку МС у хлопчиків і дівчаток з ожирінням була відповідно в 46–67 і 19–22 рази більше, ніж у молодих осіб з нормальною масою тіла [118]. Нещодавно проведене дослідження у Китаї показало, що поширеність МС становила 27,6 % у дітей з ожирінням порівняно з 0,2 % у дітей із нормальною масою тіла [120]. Схожі результати отримано в Індії [121].

Супутні захворювання, характерні для інсулінорезистентності, зазвичай наявні на момент установлення діагнозу або з'являються на початку ЦД 2 типу і мають бути виявлені раніше, ніж при ЦД 1 типу, при якому їх зазвичай вважають ускладненням діабету, а не супутніми захворюваннями [122]. Більше скринінг ускладнень/супутніх захворювань висвітлено в настановах ISPAD щодо мікросудинних, макросудинних та інших ускладнень [123, 124].

7.1. Ожиріння

Ожиріння має несприятливі асоціації із захворюваністю незалежно від інсулінорезистентності та діабету [125–127]. Крім того, зниження маси тіла та фізичні вправи поліпшують чутливість до інсуліну і глікемію. Коливання ІМТ упродовж дитинства пов'язані зі збільшенням або зменшенням маркерів серцево-судинного ризику [128], тому оцінку ІМТ і характеру збільшення маси тіла слід вважати рутинною частиною моніторингу у молодих осіб з ЦД 2 типу [129].

7.2. Гіпертензія

Гіпертензія пов'язана з дисфункцією ендотелію, ригідністю артерій та підвищеним ризиком серцево-судинних і ниркових захворювань [130]. Крім того, жорсткий контроль АТ у дорослих з ЦД 2 типу у проспективному дослідженні діабету, проведеному у Великій Британії (UKPDS), поліпшував мікросудинні та макросудинні захворювання, як і контроль глікемії [131]. У дослідженні TODAY гіпертензія мала місце у 13,6 % і з 699 молодих осіб

із середньою тривалістю діабету 7 міс [26], з прогресуванням до 33,8 % під час спостереження впродовж у середньому 3,9 року [18]. Чоловіча стать і вищий ІМТ значно збільшували ризик гіпертензії в когорті TODAY. М. С. Errens та співавт. [132] повідомили про ще вищі показники в Австралії: 36 % молодих осіб з ЦД 2 типу мали гіпертензію впродовж 1,3 року після діагностування ЦД 2 типу. У дослідженні SEARCH за участю молодих американців з більшою тривалістю діабету гіпертензію виявили у 65 % молодих осіб з ЦД 2 типу [133]. Гіпертензія при ЦД 2 типу пов'язана із нирковою затримкою натрію, як наслідок, збільшенням об'єму рідини, збільшенням судинного опору, зумовленим зменшенням вазодилатації оксидом азоту та посиленням симпатичної стимуляції гіперінсулінемією. Крім того, можлива генетична схильність до гіпертензії при ЦД 2 типу, пов'язана з підвищеною активністю ренін-ангіотензинової системи.

- АТ слід вимірювати за допомогою манжети відповідного розміру під час кожного відвідування клініки, а показники порівнювати з нормальним діапазоном відповідно до статі, зросту та віку⁴.

- Початкове лікування при АТ на рівні 95-го перцентиля або вище за результатами трьох послідовних вимірювань має бути спрямоване на зниження маси тіла, обмеження вживання солі та збільшення фізичної активності.

- Якщо через 6 міс АТ все ще перевищує 95-й перцентиль, то слід розглянути питання про введення інгібітора АПФ або БРА, щоб досягти значень АТ, менших за 90-й перцентиль [78, 130, 134, 135]. Якщо інгібітор АПФ не переноситься через несприятливі ефекти (переважно кашель), то альтернативні варіанти — БРА, блокатор кальцієвих каналів або діуретик.

- Комбінована терапія може знадобитися, якщо гіпертензія не нормалізується при монотерапії. Однак комбінація інгібітора АПФ та БРА не рекомендується через надлишок побічних явищ і відсутність додаткових клінічних переваг [136]. Діагностика артеріальної гіпертензії, яка не реагує на початкову медикаментозну терапію, має передбачати проведення ультразвукового дослідження нирок та ехокардіографії [130].

7.3. Нефропатія

Альбумінурія (як мікроальбумінурія, так і макроальбумінурія) наявна на момент встановлення діагнозу у значній кількості підлітків з ЦД 2 типу. Її поширеність зростає зі збільшенням тривалості діабету. У дослідженні TODAY мікроальбумінурію виявили у 6,3 % із 699 молодих осіб з ЦД 2 типу на початковому рівні при середній тривалості

захворювання 7 міс, за 36 міс її частота зросла до 16,6 % [18, 26]. Вищі рівні НbA1c були пов'язані з ризиком розвитку мікроальбумінурії. Схожих висновків дійшли в менших дослідженнях молодих осіб з американських меншин та індіанців, корінних народів Канади і маорі [70, 137, 138], серед яких макроальбумінурію зареєстрували у 16 % осіб з відносно короткою тривалістю захворювання [139].

У дослідженні, проведеному у провінції Манітоба (Канада), молоді особи з мікроальбумінурією мали в дев'ять разів більшу ймовірність розвитку ниркової недостатності, ніж за відсутності мікроальбумінурії [140]. Таким чином, наявність альбумінурії у молодих осіб була важливим предиктором розвитку ниркової недостатності у майбутньому. Поширеність мікроальбумінурії та макроальбумінурії більша і прогресування нефропатії настає швидше при ЦД 2 типу з початком у молодому віці порівняно з ЦД 1 типу в усіх обстежених популяціях. В японській когорті з 1065 пацієнтів, яким діагностовано ЦД 2 типу до 30 років, у 31 (3 %) розвинулась ниркова недостатність, що потребувала проведення діалізу в середньому віці 35 років. Чинниками, які впливають на прогресування нефропатії, були тривалість діабету, рівень НbA1c та діастолічний АТ. Частота нефропатії серед тих, кому встановили діагноз ЦД у віці 10–19 років, була вдвічі більшою, ніж серед осіб тієї самої популяції з ЦД 1 типу, навіть з урахуванням тривалості захворювання [141].

- Альбумінурію слід виявляти при встановленні діагнозу, а потім щорічно.

- Визначення мікроальбумінурії АДА:

- співвідношення альбуміну до креатиніну — від 30 до 299 мг/г (3,39–33,79 мг/ммоль) у зразку сечової плями (бажано);

- екскреція альбуміну — від 20 до 199 мкг/хв у нічних або 24-годинних порціях сечі.

- Підвищення може бути вторинним після фізичних вправ, тютюнопаління, менструації та ортостазу. Тому діагностика стійкої аномальної екскреції мікроальбуміну потребує документального підтвердження двох із трьох послідовних аномальних значень, отриманих у різні дні.

- Повторне тестування слід проводити вранці відразу після підйому, оскільки ортостатична протеїнурія поширена у підлітків і вважається доброякісною.

- Слід урахувати причини захворювання нирок, не пов'язані з діабетом, і провести консультацію нефролога, якщо є макроальбумінурія (співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі > 300 мг/г).

⁴ Для діагностики гіпертензії слід використовувати нормативи АТ у дітей відповідно до Клінічних практичних настанов Американської академії педіатрії щодо скринінгу та управління підвищеним артеріальним тиском у дітей та підлітків (Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al; Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2017; 140(3):e20171904. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904>) (прим. перекладача).

- Якщо підтверджено, що величина співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі > 30 мг/г (3,39 мг/ммоль) та має місце підвищення АТ або якщо величина співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі > 300 мг/г (33,9 мг/ммоль) незалежно від АТ, то слід розпочати застосовувати інгібітор АПФ або БРА та нормалізувати АТ (А).

7.4. Дисліпідемія

Гіпертригліцеридемія і зниження рівня ХС ЛПВГ є ознаками дисліпідемії, характерної для ожиріння, інсулінорезистентності та ЦД 2 типу. У дослідженні TODAY 79,8 % молодих осіб з ЦД 2 типу мали низький вміст ХС ЛПВГ, 10,2 % – високий рівень тригліцеридів упродовж декількох місяців після встановлення діагнозу [26]. Дослідження SEARCH виявило, що 73 % із 2096 молодих американців з більшою тривалістю ЦД 2 типу мали низький рівень ХС ЛПВГ, а 60–65 % – гіпертригліцеридемію [142]. У популяції канадських корінних народів у 99 молодих осіб з ЦД 2 типу рівень загального холестерину, ХС ЛПНГ, тригліцеридів та аполіпопротеїну В перевищував 75-й перцентиль (у 60, 41, 43 та 43 % відповідно), а низький вміст ХС ЛПВГ зареєстровано у 35 %. Ці показники були вище, ніж у національному дослідженні охорони здоров'я та харчування (National Health And Nutritional Evaluation Study (NHANES)) [139]. У 68 молодих австралійців з тривалістю ЦД 2 типу менше 3 років виявлено підвищення вмісту загального холестерину (у 32 %) і гіпертригліцеридемію (у 53 %) [132]. На Тайвані гіперхолестеринемію зареєстровано у 27 % молодих осіб з ЦД 2 типу [7]. Додатково виявлено підвищення рівня ХС ЛПНГ, ліпопротеїну α та збільшення вмісту маленьких щільних частинок ХС ЛПНГ. Зниження активності ліпопротеїнової ліпази, збільшення накопичення та посилене окиснення ліпопротеїнів призводить до того, що вони стають атерогеннішими.

- У молодих осіб з ЦД 2 типу тестування на дисліпідемію слід проводити після досягнення глікемічного контролю або через 3 міс від початку прийому препаратів, а також щорічно після цього [78, 130]. Перший скринінг не потребує проведення натще.

- Цільові рівні:

- ХС ЛПНГ < 100 мг/дл ($< 2,6$ ммоль/л);

- ХС ЛПВГ > 35 мг/дл (0,91 ммоль/л);

- тригліцериди < 150 мг/дл (1,7 ммоль/л).

- Якщо рівень ХС ЛПНГ перевищує цільовий, то:

- слід максимально оптимізувати контроль рівня глюкози в крові, провести консультацію щодо дієти (7 % насичених жирів, < 200 мг холестерину) та спонукати пацієнта до виконання фізичних вправ [130];

- повторний ліпідний профіль слід виконати через 6 міс;

- якщо повторний рівень ХС ЛПНГ > 130 мг/дл ($> 3,4$ ммоль/л), то розпочати прийом препаратів для досягнення < 130 мг/дл ($< 3,4$ ммоль/л) та ідеальної мети < 100 мг/дл ($< 2,6$ ммоль/л).

- Доведено, що терапія статинами є безпечною та ефективною як для дітей, так і для дорослих, і має бути першим фармакологічним втручанням [123], хоча довгострокові дані щодо їх безпеки відсутні.

- Лікування статинами слід розпочинати з найнижчої доступної дози, а збільшення дози має ґрунтуватися на моніторингу рівня ХС ЛПНГ і побічних ефектів.

- Застосування статинів у сексуально активних дівчат-підлітків має бути ретельно продумане та чітко обговорені ризики, оскільки ці препарати є потенційно тератогенними і не схвалені під час вагітності.

- Постійний моніторинг ферментів печінки при терапії статинами не потрібний.

- Підвищений рівень тригліцеридів може збільшити ризик розвитку панкреатиту.

- Якщо вміст тригліцеридів становить > 150 мг/дл ($> 1,7$ ммоль/л), то слід забезпечити максимальний контроль рівня глюкози в крові, обмежити споживання жиру та простих цукрів і досягти бажаної маси тіла.

- Якщо рівень тригліцеридів натще > 400 мг/дл (5,6 ммоль/л) або після їди > 1000 мг/дл (11,3 ммоль/л), то слід розглянути лікування фіброєвою кислотою через суттєво підвищений ризик розвитку панкреатиту з метою досягнення рівня < 150 мг/дл ($< 1,7$ ммоль/л).

- Низький рівень ХС ЛПВГ у молодих осіб не контролюється безпосередньо за допомогою препаратів, але пацієнтів слід заохочувати до фізичної активності та здорового харчування.

7.5. Атеросклероз і судинна дисфункція

Гіперглікемія, дисліпідемія та гіпертензія прискорюють розвиток атеросклерозу при ЦД 2 типу, поряд з окисним стресом, глікуванням судинних білків, порушенням функції тромбоцитів та коагуляції. Порушення ендотелій-залежної вазодилатації є додатковим чинником, що прискорює атеросклероз при ЦД 2 типу. Ендотеліальна дисфункція є ранньою ознакою підвищеного ризику розвитку серцево-судинних захворювань, предиктором серцево-судинних подій і виникає у дітей з ожирінням залежно від ступеня ожиріння та інсулінорезистентності [143, 144]. Крім того, молоді особи з ЦД 2 типу мають потовщену інтиму, збільшені сироваткові маркери пошкодження ендотелію, гіпертрофію лівого шлуночка [145, 146], серцеву дисфункцію, знижений рівень максимальних фізичних резервів [55] та підвищену жорсткість стінки артерій [147], що спричиняє ранню серцево-судинну захворюваність і смертність.

7.6 Синдром полікістозних яєчників

Синдром полікістозних яєчників дедалі частіше виявляють у дівчаток-підлітків з ожирінням. У них на 40 % знижена утилізація глюкози, стимульованої інсуліном, порівняно з особами без гіперандрогенії [148]. Дані щодо поширеності СПКЯ серед молодих осіб з ЦД 2 типу обмежені, але дослідження виявило високу поширеність СПКЯ серед 157 дорослих жінок репродуктивного віку з ЦД 2 типу – 8,3 % [149]. Відсутність менструації може збільшити довгостроковий ризик раку ендометрію, а наявність СПКЯ – ризик серцево-судинних захворювань протягом усього життя [150].

У кожної дівчини з ЦД 2 типу при діагностиці та під час кожного візиту слід уточнювати менструальну функцію.

Слід розглянути можливість діагностики СПКЯ, якщо є первинна або вторинна аменорея, гірсутизм та/або виражене акне.

Синдром полікістозних яєчників діагностують на підставі наявності олігореї або аменореї з біохімічними або клінічними ознаками гіперандрогенії, з/без ознак полікістозу яєчників [92].

Зниження резистентності до інсуліну за рахунок схуднення, фізичних вправ та метформіну поліпшує роботу яєчників та підвищує фертильність.

Дівчатам, які отримують лікування з приводу діабету, слід також порадити, що в результаті лікування може поліпшитися фертильність, і за потреби застосовувати відповідні засоби контролю народжуваності для запобігання вагітності.

7.7. Неалкогольна жирова хвороба печінки

Стеатоз печінки наявний у 25–50 % підлітків із ЦД 2 типу, а частота запущених форм НАЖХП (НАСГ) дедалі збільшується і асоційована з прогресуванням до цирозу, портальної гіпертензії та печінкової недостатності [151, 152]. НАЖХП є найчастішою причиною хронічних розладів печінки серед молодих осіб з ожирінням [153] і найпоширенішою причиною трансплантації печінки у дорослих у США. В Сполучених Штатах серед латиноамериканців найбільша поширеність НАЖХП, менше – серед неіспаномовних білошкірих, тоді як серед афроамериканців цей показник набагато менший [154]. Однак, оскільки показники поширеності ґрунтуються на підвищенні рівня ферментів печінки, вони, ймовірно, не повністю відображають поширеність печінкового стеатозу серед молодих осіб з ЦД 2 типу, в яких стеатоз трапляється частіше, ніж збільшення вмісту ферментів печінки, і рівень ферментів печінки може бути нормальним, незважаючи на наявність стеатозу [155]. З'являються нові методи візуалізації для визначення печінкового жиру та запалення. Через декілька років вони можуть стати стандартними [156]. Наявність метаболічного синдрому у підлітків із ожирінням є предиктором ПТГ і

НАЖХП [55], а наявність ЦД 2 типу – незалежним предиктором прогресування до фіброзу [157].

Втрата маси тіла поліпшує перебіг НАЖХП. Показано, що метформін поліпшує рівень печінкових ферментів та виразність стеатозу печінки у підлітків з інсулінорезистентністю [55, 158]. У дослідженні TODAY постійне зменшення/припинення прийому препаратів через підвищення рівня печінкових ферментів було найнижчим у групі метформіну та розиглітазону [93]. Таким чином, терапія ЦД 2 типу, що поліпшує резистентність до інсуліну, позитивно впливає на перебіг НАЖХП, а отже, є стандартним підходом до лікування молодих осіб, які одночасно мають НАЖХП і ЦД 2 типу. Однак через можливість прогресування до НАСГ, фіброзу та цирозу рекомендується постійний моніторинг вмісту печінкових ферментів у молодих осіб з ЦД 2 типу із направленням на візуалізацію та/або біопсію, якщо їх вміст залишається більш ніж утричі вищим за верхню межу норми, незважаючи на зменшення маси тіла та/або лікування діабету.

7.8. Обструктивне апное під час сну

Обструктивне апное під час сну є поширеним явищем серед молодих осіб з ожирінням, але його частота при ЦД 2 типу у дітей недостатньо добре задокументована. Вона, ймовірно, висока, оскільки поширеність обструктивного апное під час сну у дорослих з ЦД 2 типу становить від 70 до 90 % [159, 160]. Обструктивне апное під час сну не лише спричиняє погану якість сну та денну сонливість, а й у дорослих має клінічні наслідки (гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, підвищений ризик захворювань нирок та серцево-судинної системи).

- Робоча група IDF з епідеміології та профілактики наполегливо рекомендує медичним працівникам, які працюють з дорослими з ЦД 2 типу, врахувати наявність обструктивного апное під час сну [161].

- Скринінг на обструктивне апное під час сну у молодих осіб з ЦД 2 типу можна провести шляхом опитування про якість сну, наявність хрипіння і апное, ранкових головних болей, денної сонливості, ніктурії та енурезу.

- Якщо симптоми є підозрілими, то діагноз обструктивного апное під час сну встановлюють шляхом дослідження сну та звернення до спеціаліста зі сну (сомнолога).

7.9. Депресія, тривожність, розлади харчової поведінки, пізнання (когнітивні розлади)

Молоді особи з ЦД 2 типу мають підвищений ризик низки основних проблем психічного здоров'я, зокрема великої клінічної депресії [162–165], що пов'язано з недостатнім дотриманням рекомендацій щодо лікування діабету [162, 164, 166]. Дані свідчать про ранню наявність

депресивної симптоматики, вищі показники дистресу і тривожності, які порівнянні або перевищують відповідні показники при ЦД 1 або 2 типу в осіб старшого віку [167]. Ознаками є пригнічений настрій, помітно знижений рівень цікавості або задоволення, підвищений або знижений апетит, безсоння або гіперсомнія, психомоторне збудження або пригнічення, втома або втрата енергії, почуття нікчемності та повторювані думки про смерть.

• Молодих осіб з ЦД 2 типу слід обстежувати на наявність депресії під час діагностики та періодично після цього, особливо тих, хто часто перебуває у відділеннях невідкладної допомоги або має поганий глікемічний контроль.

• Пацієнтів з виявленими порушеннями слід направляти до відповідних медичних служб, які мають досвід боротьби з депресією у молодих осіб [162].

Також накопичується дедалі більше доказів великого поширення тривожних розладів, розладів харчування [168, 169], соціальної ізоляції та порушень когнітивних функцій у молодих осіб з ЦД 2 типу та їх опікунів [170]. Виявлення і лікування цих розладів слід вважати частиною всебічної допомоги молодим особам з ЦД 2 типу.

7.10. Серцево-судинний ризик при ЦД 2 типу з початком у молодому віці

У 40-річних осіб з початком ЦД 2 типу в дитячому та підлітковому віці спостерігається помітне збільшення кількості макросудинних захворювань з високою поширеністю ішемічної хвороби серця (12,6%), інсульту (4,3%), складеної кінцевої точки (composite endpoint) будь-якого макросудинного захворювання (14,4%) та смертності (11%) [24]. Крім того, ці кінцеві точки були помітно вищими, ніж у групі осіб аналогічного віку з ЦД 1 типу, незважаючи на подібний глікемічний контроль та більшу тривалість діабету в групі з ЦД 1 типу. Підраховано, що молоді особи з ЦД 2 типу втрачають близько 15 років із середньої тривалості життя і можуть мати тяжкі хронічні ускладнення до 40 років [171]. Крім того, нові дані свідчать, що ранній початок ЦД 2 типу може бути пов'язаний з більш агресивним розвитком мікросудинних та макросудинних ускладнень, ніж ЦД 2 типу, що з'являються у більш пізньому віці [21, 172–174]. Отже, необхідний комплексний план лікування, який передбачає ранній і агресивний контроль ускладнень діабету і серцево-судинних чинників, щоб зменшити ризик захворюваності та ранньої смерті впродовж життя. Цей ризик прискорення серцево-судинних захворювань у молодих дорослих є аргументом для переведення таких пацієнтів до мультидисциплінарних медичних служб для дорослих, які мають досвід у наданні комплексного моніторингу та лікуванні діабету, а також пов'язаних з ним ускладнень.

8. ПОПУЛЯЦІЙНИЙ СКРИНІНГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У МОЛОДИХ ОСІБ З ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ

На відміну від ідентифікації діабету у конкретної молодої особи із помірним або високим рівнем клінічної підозри на ЦД, скринінг стосується широкого тестування популяції або тестування осіб, які відповідають певним загальним критеріям. Хоча перше необхідне для оцінки стану окремих пацієнтів, останнє виправдано лише за певних обставин [175]. Загальні рекомендації для обґрунтування проведення скринінгового тесту щодо ЦД 2 типу у молодих осіб:

- Стан, що досліджується, є достатньо поширеним, щоб виправдати витрати на обстеження.
 - Незрозуміло, чи це стосується більшості населення. У США у підлітків, які належать до меншин з високим ризиком ЦД 2 типу у піковому віці, скринінг, що ґрунтується на визначенні рівня глюкози натще і після навантаження, виявив ЦД 2 типу менш ніж у 1% [176]. Не з'ясовано, чи поширений недіагностований ЦД 2 типу у конкретних популяціях підлітків, щоб виправдати тестування.
 - Якщо розлад має низьку поширеність, то більшість аномальних тестів будуть хибно позитивними і потребуватимуть додаткового тестування, яке має бути враховане при визначенні вартості.
- Стан, що підлягає перевірці, є серйозним щодо захворюваності та смертності.
 - Безперечно, ЦД 2 типу у підлітків асоційований із підвищеними чинниками серцево-судинного ризику та порушенням функції нирок.
- Стан, що перевіряється, має тривалий латентний період без симптомів. Своєчасні діагностика та лікування можуть запобігти смертності.
 - Раннє виявлення ЦД 2 типу, ймовірно, пов'язане з кращими результатами, хоча немає опублікованих даних щодо цього припущення для молодих осіб.
 - Переддіабет виявлено у молодих осіб з груп ризику, але не існує обґрунтованих доказів втручання, окрім тих, які у будь-якому випадку могли бути надані молодим особам з груп ризику (втрата маси тіла, фізичні вправи, зміна дієти).
 - Гіпертензію, дисліпідемію та мікроальбумінурію виявлено у молодих осіб з переддіабетом, а також у молодих осіб з ожирінням без діабету. Отже, існує аргумент для проведення моніторингу та відповідного лікування гіпертензії, дисліпідемії та мікроальбумінурії у молодих груп ризику, а не зосередження уваги на виявленні дисглікемії.
- Доступний тест, який є чутливим (мало хибно негативних результатів) і точним з прийнятною специфічністю (мінімум хибно позитивних помилок).

- Жоден з доступних тестів (глюкоза натще, випадкова глюкоза, глюкоза після 2-годинного навантаження глюкозою, HbA1c) не є настільки чутливим і специфічним, щоб бути прийнятними, з огляду на низьку поширеність ЦД 2 типу, навіть у популяціях з високим ризиком.
- Не визначено діапазону норми зазначених показників глікемії у молодих осіб.

Настанови видані АДА у 2000 р. [177], Американською академією педіатрії у 2013 р. [78] та Ендокринним товариством у 2017 р. [129], рекомендують проводити скринінг на ЦД у клінічних умовах у молодих осіб з ожирінням з груп ризику після досягнення віку 10 років. Однак накопичені дані свідчать, що скринінг діабету у безсимптомних молодих осіб є малоефективним. Необхідно провести дослідження для визначення оптимальної стратегії тестування, зокрема частоти тестування. Найкращі докази свідчать, що скринінг популяції на ЦД 2 типу поза межами досліджень економічно не обґрунтований для більшості груп населення. Доведеним винятком може бути скринінг вмісту глюкози в сечі у молодих осіб в Японії та на Тайвані [178, 179].

9. РЕЗЮМЕ І ВИСНОВКИ

Важливою проблемою охорони здоров'я молоді є ЦД 2 типу з початком у молодому віці, що непропорційно вражає соціально-економічні меншини в Північній Америці та Європі та дедалі більше поширюється в країнах, що розвиваються, таких як Індія, Китай, Малайзія, а також у регіонах Південної

Америци. Після видання керівних принципів ISPAD у 2014 р. досягнуто значного прогресу в розумінні цього розладу та визнанні того, що ЦД 2 типу з початком у молодому віці, хоч і має схожі патофізіологічні аспекти з ЦД 2 типу у дорослих, але відрізняється швидким початком і прогресуванням, широкою поширеністю та прогресуванням супутніх захворювань, соціально-економічними особливостями у більшості країн, тісним взаємозв'язком зі статевим дозріванням, коли лікування хронічних захворювань є особливо складним. Крім того, при ЦД 2 типу з початком у молодому віці більш швидкий розвиток ускладнень та серцево-судинного ризику, ніж при ЦД 1 типу або ЦД 2 типу у дорослих, що призводить до вищих показників захворюваності та смертності. Нажаль, цей підвищений ризик несприятливих наслідків не завжди оцінюється сім'ями, працівниками первинної медичної допомоги або спеціалістами з діабету, в яких обізнаність про ЦД 2 типу з початком у дорослому віці та відсутність інсулінової залежності можуть породжувати помилкове самозаспокоєння. Поєднання цих характеристик робить ЦД 2 типу з початком у молодому віці особливо складним розладом. З огляду на комплексні потреби молодих осіб з ЦД 2 типу, лікування таких пацієнтів мають здійснювати фахівці з діабету, які мають досвід щодо цього розладу і пов'язаних з ним супутніх захворювань, а також, за можливості, у спеціалізованих багатопрофільних центрах. Перехід на допомогу для дорослих є періодом, пов'язаним з високим ризиком погіршення контролю, прихильності до лікування та втрати подальшого спостереження, тому він потребує особливої уваги.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mayer-Davis E. J., Lawrence J. M., Dabelea D. et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths. — 2002–2012 // *N. Engl. J. Med.* — 2017. — Vol. 376 (15). — P. 1419–1429.
2. Nadeau K. J., Anderson B. J., Berg E. G. et al. Youth-onset type 2 diabetes consensus report: current status, challenges, and priorities // *Diabetes Care.* — 2016. — Vol. 39 (9). — P. 1635–1642.
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. — Vol. 160 (5). — P. 523–528.
4. Pinhas-Hamiel O., Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents // *J. Pediatr.* — 2005. — Vol. 146 (5). — P. 693–700.
5. 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 // *Clin. Pediatr. (Phila.)*. — 1998. — Vol. 37 (2). — P. 111–115.
6. Ehtisham S., Hattersley A. T., Dunger D. B., Barrett T. G., British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes Clinical Trials Group. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY // *Arch. Dis. Child.* — 2004. — Vol. 89 (6). — P. 526–529.
7. 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. — Vol. 26 (2). — P. 343–348.
8. Ramachandran A., Snehalatha C., Satyavani K., Sivasankari S., Vijay V. Type 2 diabetes in Asian-Indian urban children // *Diabetes. Care.* — 2003. — Vol. 26 (4). — P. 1022–1025.
9. Eppens M. C., Craig M. E., Jones T. W. et al. Type 2 diabetes in youth from the Western Pacific region: glycaemic control, diabetes care and complications // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2006. — Vol. 22 (5). — P. 1013–1020.
10. 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. — Vol. 14 (2). — P. 65–75.
11. Fu J. F., Liang L., Gong C. X. et al. Status and trends of diabetes in Chinese children: analysis of data from 14 medical centers // *World. J. Pediatr.* — 2013. — Vol. 9 (2). — P. 127–134.
12. Ye Q., Fu J. F. Paediatric type 2 diabetes in China—Pandemic, progression, and potential solutions // *Pediatr. Diabetes.* — 2018. — Vol. 19 (1). — P. 27–35.
13. Zeitler P., Fu J., Tandon N. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Type 2 diabetes in the child and adolescent // *Pediatr. Diabetes.* — 2014. — Vol. 15 (suppl 20). — P. 26–46.
14. 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 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91 (2). — P. 401–404.
15. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352 (9131). — P. 837–853.
16. Gungor N., Bacha F., Saad R., Janosky J., Arslanian S. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28 (3). — P. 638–644.

17. TODAY Study Group, Zeitler P., Hirst K. et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366 (24). — P. 2247–2256.
18. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36 (6). — P. 1735–1741.
19. TODAY Study Group. Effects of metformin, metformin plus rosiglitazone, and metformin plus lifestyle on insulin sensitivity and beta-cell function in TODAY // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36 (6). — P. 1749–1757.
20. Bacha F., Gungor N., Lee S., Arslanian S. A. Progressive deterioration of beta-cell function in obese youth with type 2 diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2013. — Vol. 14 (2). — P. 106–111.
21. Gandica R., Zeitler P. Update on youth-onset type 2 diabetes: lessons learned from the treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth clinical trial // *Adv. Pediatr.* — 2016. — Vol. 63 (1). — P. 195–209.
22. Dabelea D., Stafford J. M., Mayer-Davis E. J. et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood // *JAMA.* — 2017. — Vol. 317 (8). — P. 825–835.
23. Dyck R. F., Jiang Y., Osgood N. D. The long-term risks of end stage renal disease and mortality among first nations and non-first nations people with youth-onset diabetes // *Can. J. Diabetes.* — 2014. — Vol. 38 (4). — P. 237–243.
24. Constantino M. I., Molyneux L., Limacher-Gisler F. et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36 (12). — P. 3863–3869.
25. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018 // *Diabetes Care.* — 2018. — Vol. 41 (suppl 1). — P. S13–S27.
26. Copeland K. C., Zeitler P., Geffner M. et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96 (1). — P. 159–167.
27. Libman I. M., Barinas-Mitchell E., Bartucci A., Robertson R., Arslanian S. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93 (11). — P. 4231–4237.
28. Kapadia C., Zeitler P., Drugs and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Hemoglobin A1c measurement for the diagnosis of type 2 diabetes in children // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 2012 (1). — P. 31.
29. Chan C. L., Pyle L., Newnes L., Nadeau K. J., Zeitler P. S., Kelsey M. M. Continuous glucose monitoring and its relationship to hemoglobin A1c and oral glucose tolerance testing in obese and prediabetic youth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — Vol. 100 (3). — P. 902–910.
30. Love-Osborne K. A., Sheeder J., Svircev A., Chan C., Zeitler P., Nadeau K. J. Use of glycosylated hemoglobin increases diabetes screening for at-risk adolescents in primary care settings // *Pediatr. Diabetes.* — 2013. — Vol. 14 (7). — P. 512–518.
31. Bergenstal R. M., Gal R. L., Connor C. G. et al. Racial differences in the relationship of glucose concentrations and hemoglobin A1c levels // *Ann. Intern. Med. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. — Vol. 167 (2). — P. 95–102.
32. Diabetes Research in Children Network Study Group, Wilson DM, Kollman. Relationship of A1C to glucose concentrations in children with type 1 diabetes: assessments by high-frequency glucose determinations by sensors // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31 (3). — P. 381–385.
33. Bottazzo G. F., Bosi E., Cull C. A. et al. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71) // *Diabetologia. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. — Vol. 48 (4). — P. 703–708.
34. Turner R., Stratton I., Horton V. et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group // *Lancet.* — 1997. — Vol. 350 (9087). — P. 1288–1293.
35. Umpaichitra V., Banerji M. A., Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. — Vol. 15 (suppl 1). — P. 525–530.
36. Reinehr T., Schober E., Wiegand S., Thon A., Holl R., DP-WISS Study Group. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch. Dis. Child.* — 2006. — Vol. 91 (6). — P. 473–477.
37. Klingensmith G. J., Pyle L., Arslanian S. et al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33 (9). — P. 1970–1975.
38. Laffel L., Chang N., Grey M. et al. Metformin monotherapy in youth with recent onset type 2 diabetes: experience from the prerandomization run-in phase of the TODAY study // *Pediatr. Diabetes.* — 2012. — Vol. 13 (5). — P. 369–375.
39. Kelsey M. M., Geffner M. E., Guandalini C. et al. Presentation and effectiveness of early treatment of type 2 diabetes in youth: lessons from the TODAY study // *Pediatr. Diabetes.* — 2016. — Vol. 17 (3). — P. 212–221.
40. Writing Group for the SfdiYSG, Dabelea D., Bell RA, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States // *JAMA.* — 2007. — Vol. 297 (24). — P. 2716–2724.
41. Pinhas-Hamiel O., Standiford D., Hamiel D., Dolan L. M., Cohen R., Zeitler P. S. The type 2 family: a setting for development and treatment of adolescent type 2 diabetes mellitus // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med. J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 153 (10). — P. 1063–1067.
42. Chan J. C., Cheung C. K., Swaminathan R., Nicholls M. G., Cockram C. S. Obesity, albuminuria and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) // *Postgrad Med J.* — 1993. — Vol. 69 (809). — P. 204–210.
43. Haynes A., Kalic R., Cooper M., Hewitt J. K., Davis E. A. Increasing incidence of type 2 diabetes in Indigenous and non-Indigenous children in Western Australia, 1990–2012 // *Med. J. Aust.* — 2016. — Vol. 204 (8). — P. 303.
44. Schober E., Holl R. W., Grabert M. et al. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria // *Eur. J. Pediatr.* — 2005. — Vol. 164 (11). — P. 705–707.
45. Schober E., Rami B., Grabert M. et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database // *Diabet. Med.* — 2009. — Vol. 26 (5). — P. 466–473.
46. Urakami T., Kuwabara R., Habu M. et al. Clinical characteristics of non-obese children with type 2 diabetes mellitus without involvement of beta-cell autoimmunity // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* — 2013. — Vol. 99 (2). — P. 105–111.
47. Rosenbloom A. L. Obesity, insulin resistance, beta-cell autoimmunity, and the changing clinical epidemiology of childhood diabetes // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26 (10). — P. 2954–2956.
48. Dabelea D., Rewers A., Stafford J. M. et al. Trends in the prevalence of ketoadicidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study // *Pediatrics.* — 2014. — Vol. 133 (4). — P. e938–e945.
49. Zeitler P., Haqq A., Rosenbloom A., Glaser N., Drugs and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment // *J. Pediatr.* — 2011. — Vol. 158 (1). — P. 9–14.e2.
50. Tfayli H., Bacha F., Gungor N., Arslanian S. Phenotypic type 2 diabetes in obese youth: insulin sensitivity and secretion in islet cell antibody-negative versus -positive patients // *Diabetes.* 2009. — Vol. 58 (3). — P. 738–744.
51. Tfayli H., Bacha F., Gungor N., Arslanian S. Islet cell antibody-positive versus -negative phenotypic type 2 diabetes in youth: does the oral glucose tolerance test distinguish between the two? *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33 (3). — P. 632–638.
52. Rivera-Vega M. Y., Flint A., Winger D. G., Libman I., Arslanian S. Obesity and youth diabetes: distinguishing characteristics between islet cell antibody positive vs. negative patients over time // *Pediatr. Diabetes.* — 2015. — Vol. 16 (5). — P. 375–381.
53. Writing Team for the Diabetes C. Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC) study // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290 (16). — P. 2159–2167.
54. Nadeau K. J., Regensteiner J. G., Bauer T. A. et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95 (2). — P. 513–521.
55. Nadeau K. J., Zeitler P. S., Bauer T. A. et al. Insulin resistance in adolescents with type 2 diabetes is associated with impaired exercise capacity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94 (10). — P. 3687–3695.
56. Rubio-Cabezas O., Hattersley A. T., Njolstad P. R. et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents // *Pediatr. Diabetes.* — 2014. — Vol. 15 (suppl 20). — P. 47–64.
57. Dabelea D., Pihoker C., Talton J. W. et al. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study // *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34 (7). — P. 1628–1633.
58. Cali' AMG, Bonadonna R. C., Trombetta M., Weiss R., Caprio S. Metabolic abnormalities underlying the different prediabetic phenotypes in obese adolescents // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93 (5). — P. 1767–1773.
59. Bacha F., Lee S., Gungor N., Arslanian S. A. From pre-diabetes to type 2 diabetes in obese youth. — P. pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33 (10). — P. 2225–2231.
60. Burns S. F., Bacha F., Lee S. J., Tfayli H., Gungor N., Arslanian S. A.

- Declining beta-cell function relative to insulin sensitivity with escalating OGTT 2-h glucose concentrations in the nondiabetic through the diabetic range in overweight youth // *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34 (9). — P. 2033–2040.
61. Tfayli H., Lee S., Arslanian S. Declining beta-cell function relative to insulin sensitivity with increasing fasting glucose levels in the nondiabetic range in children // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33 (9). — P. 2024–2030.
 62. Reinehr T., Wolters B., Knop C., Lass N., Holl R. W. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: a longitudinal study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — Vol. 100(1). — P. 301–308.
 63. Weiss R., Taksali S. E., Tamborlane W. V., Burgert T. S., Savoye M., Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28 (4). — P. 902–909.
 64. Kleber M., deSousa G., Papcke S., Wabitsch M., Reinehr T. Impaired glucose tolerance in obese white children and adolescents: three to five year follow-up in untreated patients // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011. — Vol. 119 (3). — P. 172–176.
 65. Kleber M., Lass N., Papcke S., Wabitsch M., Reinehr T. et al. One-year follow-up of untreated obese white children and adolescents with impaired glucose tolerance: high conversion rate to normal glucose tolerance // *Diabet. Med.* — 2010. — Vol. 27 (5). — P. 516–521.
 66. Love-Osborne K. A., Sheeder J. L., Nadeau K. J., Zeitler P. Longitudinal follow up of dysglycemia in overweight and obese pediatric patients // *Pediatr. Diabetes.* — 2018. — Vol. 19 (2). — P. 199–204.
 67. Khokhar A., Umpaichitra V., Chin V. L., Perez-Colon S. Metformin use in children and adolescents with prediabetes // *Pediatr. Clin. North. Am.* — 2017. — Vol. 64 (6). — P. 1341–1353.
 68. Lindsay R. S., Hanson R. L., Bennett P. H., Knowler W. C. Secular trends in birth weight, BMI, and diabetes in the offspring of diabetic mothers // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23 (9). — P. 1249–1254.
 69. Dabelea D., Mayer-Davis E. J., Lamichhane A. P. et al. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31 (7). — P. 1422–1426.
 70. Dart A. B., Martens P. J., Rigatto C., Brownell M. D., Dean H. J., Sellers E. A. Earlier onset of complications in youth with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2014. — Vol. 37 (2). — P. 436–443.
 71. TODAY Study Group. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36 (6). — P. 1772–1774.
 72. TODAY Study Group. Lipid and inflammatory cardiovascular risk worsens over 3 years in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36 (6). — P. 1758–1764.
 73. Marcus M. D., Wilfley D. E., El Ghormli L. et al. Weight change in the management of youth-onset type 2 diabetes: the TODAY clinical trial experience // *Pediatr. Diabetes.* — 2017. — Vol. 18 (4). — P. 337–345.
 74. Berkowitz R. I., Marcus M. D., Anderson B. J. et al. Adherence to a lifestyle program for youth with type 2 diabetes and its association with treatment outcome in the TODAY clinical trial // *Pediatr. Diabetes.* 2018. — Vol. 19 (2). — P. 191–198.
 75. Reinehr T., Schober E., Roth C. L., Wiegand S., Holl R. Type 2 diabetes in children and adolescents in a 2-year follow-up: insufficient adherence to diabetes centers // *Horm. Res.* — 2008. — Vol. 69 (2). — P. 107–113.
 76. Smart C. E., Annan F., Bruno L. P. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Nutritional management in children and adolescents with diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2014. — Vol. 15 (suppl 20). — P. 135–153.
 77. Cameron F. J., Amin R., de Beaufort C. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetes in adolescence // *Pediatr. Diabetes.* — 2014. — Vol. 15 (suppl 20). — P. 245–256.
 78. Copeland K. C., Silverstein J., Moore K. R. et al. Management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents // *Pediatrics.* — 2013. — Vol. 131 (2). — P. 364–382.
 79. Barlow S. E., Expert C. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* — 2007. — Vol. 120 (suppl 4). — P. S164–S192.
 80. Fitch C., Keim K. S., Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners // *J. Acad. Nutr. Diet.* — 2012. — Vol. 112 (5). — P. 739–758.
 81. American Diabetes Association. 4. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes-2018 // *Diabetes Care.* — 2018. — Vol. 41 (suppl 1). — P. S38–S50.
 82. Dhuper S., Buddha S., Patel S. Managing cardiovascular risk in overweight children and adolescents // *Paediatr. Drugs.* — 2013. — Vol. 15 (3). — P. 181–190.
 83. Jensen M. D., Ryan D. H., Apovian C. M. et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society // *Circulation.* — 2014. — Vol. 129 (25 suppl 2). — P. S102–S138.
 84. Chahal H., Fung C., Kuhle S., Veugelers P. J. Availability and night-time use of electronic entertainment and communication devices are associated with short sleep duration and obesity among Canadian children // *Pediatr. Diabetes.* — 2013. — Vol. 14 (1). — P. 42–51.
 85. Lane A., Harrison M., Murphy N. Screen time increases risk of overweight and obesity in active and inactive 9-year-old Irish children: a cross sectional analysis // *J. Phys. Act. Health.* — 2014. — Vol. 11 (5). — P. 985–991.
 86. Ash T., Taveras E. M. Associations of short sleep duration with childhood obesity and weight gain: summary of a presentation to the National Academy of Science's Roundtable on Obesity Solutions // *Sleep Health.* — 2017. — Vol. 3 (5). — P. 389–392.
 87. Robinson T. N. Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 1999. — Vol. 282 (16). — P. 1561–1567.
 88. Mays D., Streisand R., Walker L. R., Prokhorov A. V., Tercyak K. P. Cigarette smoking among adolescents with type 1 diabetes: strategies for behavioral prevention and intervention // *J. Diabetes. Complications.* — 2012. — Vol. 26 (2). — P. 148–153.
 89. American Diabetes Association. 12. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes-2018 // *Diabetes Care.* — 2018. — Vol. 41 (suppl 1). — P. S126–S136.
 90. Zeitler P., Hirst K., Copeland K. C. et al. HbA1c after a short period of monotherapy with metformin identifies durable glycemic control among adolescents with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2015. — Vol. 38 (12). — P. 2285–2292.
 91. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018 // *Diabetes Care.* — 2018. — Vol. 41 (suppl 1). — P. S73–S85.
 92. Legro R. S., Arslanian S. A., Ehrmann D. A. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98 (12). — P. 4565–4592.
 93. TODAY Study Group. Safety and tolerability of the treatment of youth-onset type 2 diabetes: the TODAY experience // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36 (6). — P. 1765–1771.
 94. Lincoff A. M., Wolski K., Nicholls S. J., Nissen S. E. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials // *JAMA.* — 2007. — Vol. 298(10). — P. 1180–1188.
 95. Gottschalk M., Danne T., Vlainic A., Cara J. F. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30(4). — P. 790–794.
 96. Kahn S. E., Haffner S. M., Heise M. A. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355 (23). — P. 2427–2443.
 97. Singh S., Loke Y. K., Furberg C. D. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis // *JAMA.* — 2007. — Vol. 298(10). — P. 1189–1195.
 98. Tuccori M., Filion K. B., Yin H., Yu O. H., Platt R. W., Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study // *BMJ.* — 2016. — Vol. 352. — P. i1541.
 99. Yang W., Liu J., Shan Z. et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2014. — Vol. 2 (1). — P. 46–55.
 100. Mann J. F. E., Orsted D. D., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2017. — Vol. 377 (9). — P. 839–848.
 101. Marso S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — Vol. 375 (4). — P. 311–322.
 102. Klein D. J., Battelino T., Chatterjee D. J. et al. Liraglutide's safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetes Technol Ther.* — 2014. — Vol. 16 (10). — P. 679–687.
 103. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 373 (22). — P. 2117–2128.
 104. Cherney D. Z. I., Zinman B., Inzucchi S. E. et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2017. — Vol. 5 (8). — P. 610–621.
 105. Mahaffey K. W., Neal B., Perkovic V. et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation.* — 2018. — Vol. 137 (4). — P. 323–334.
 106. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K. W. et al. Canagliflozin and

- cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2017. — Vol. 377 (7). — P. 644–657.
107. Nicolle L. E., Capuano G., Fung A., Usiskin K. Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor // *Postgrad. Med.* 2014. — Vol. 126 (1). — P. 7–17.
108. Tanaka A., Node K. Increased amputation risk with canagliflozin treatment: behind the large cardiovascular benefit? *Cardiovasc Diabetol.* — 2017. — Vol. 16 (1). — P. 129.
109. Shoukat S., Usmani N. A., Soetan O., Qureshi F. Euglycemic diabeticketoacidosis accompanied by severe hypophosphatemia during recovery in a patient with type 2 diabetes being treated with Canagliflozin/metformin combination therapy // *Clin. Diabetes.* — 2017. — Vol. 35 (4). — P. 249–251.
110. Inge T. H., Jenkins T. M., Xanthakos S. A. et al. Long-term outcomes of bariatric surgery in adolescents with severe obesity (FABS-5+): a prospective follow-up analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2017. — Vol. 5 (3). — P. 165–173.
111. Stefater M. A., Inge T. H. Bariatric surgery for adolescents with type 2 diabetes: an emerging therapeutic strategy // *Curr. Diab. Rep.* — 2017. — Vol. 17 (8). — P. 62.
112. Ibanez L., Potau N., Marcos M. V., de Zegher F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. — Vol. 84 (12). — P. 4739–4741.
113. Dabelea D., Crume T. Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes // *Diabetes.* — 2011. — Vol. 60 (7). — P. 1849–1855.
114. 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. — Vol. 285 (19). — P. 2486–2497.
115. Ford E. S., Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J. Pediatr.* — 2008. — Vol. 152 (2). — P. 160–4.e13.
116. Reinehr T. Metabolic syndrome in children and adolescents: a critical approach considering the interaction between pubertal stage and insulin resistance // *Curr. Diab. Rep.* — 2016. — Vol. 16 (1). — P. 8.
117. Reinehr T., Wünsch R., Putter C., Scherag A. Relationship between carotid intima-media thickness and metabolic syndrome in adolescents // *J. Pediatr.* — 2013. — Vol. 163 (2). — P. 327–32.e4.
118. Zimmet P., Alberti K. G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report // *Pediatr. Diabetes.* — 2007. — Vol. 8 (5). — P. 299–306.
119. Laurson K. R., Welk G. J., Eisenmann J. C. Diagnostic performance of BMI percentiles to identify adolescents with metabolic syndrome // *Pediatrics.* — 2014. — Vol. 133 (2). — P. e330–e338.
120. Chinese Work Group of Pediatric Metabolic Syndrome. Prevalence of metabolic syndrome of children and adolescent students in Chinese six cities. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* — 2013. — Vol. 51 (6). — P. 409–413.
121. Tandon N., Garg M. K., Singh Y., Marwaha R. K. Prevalence of metabolic syndrome among urban Indian adolescents and its relation with insulin resistance (HOMA-IR) // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 26 (11–12). — P. 1123–1130.
122. Amutha A., Anjana R. M., Venkatesan U. et al. Incidence of complications in young-onset diabetes: comparing type 2 with type 1 (the young diab study) // *Diabetes Res Clin Pract.* 2017. — Vol. 123. — P. 1–8.
123. Donaghue K. C., Wadwa R. P., Dimeglio L. A. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents // *Pediatr. Diabetes.* — 2014. — Vol. 15 (suppl 20). — P. 257–269.
124. Kordonouri O., Klingensmith G., Knip M. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents // *Pediatr. Diabetes.* — 2014. — Vol. 15 (suppl 20). — P. 270–278.
125. Freedman D. S., Khan L. K., Dietz W. H., Srinivasan S. R., Berenson G. S. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study // *Pediatrics.* — 2001. — Vol. 108 (3). — P. 712–718.
126. Berenson G. S., Srinivasan S. R., Bogalusa Heart Study Group. Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging: the Bogalusa Heart Study // *Neurobiol. Aging.* — 2005. — Vol. 26 (3). — P. 303–307.
127. Juonala M., Jarvisalo M. J., Maki-Torkko N., Kahonen M., Viikari J. S., Raitakari O. T. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study // *Circulation.* 2005. — Vol. 112 (10). — P. 1486–1493.
128. Marcus M. D., Foster G. D., El Ghormli L. et al. Shifts in BMI category and associated cardiometabolic risk: prospective results from HEALTHY study // *Pediatrics.* — 2012. — Vol. 129 (4). — P. e983–e991.
129. Styne D. M., Arslanian S. A., Connor E. L. et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention. — P. an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2017. — Vol. 102 (3). — P. 709–757.
130. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lungs, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report // *Pediatrics.* — 2011. — Vol. 128 (suppl 5). — P. S213–S256.
131. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *BMJ.* — 1998. — Vol. 317 (7160). — P. 703–713.
132. Eppens M. C., Craig M. E., Cusumano J. et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29 (6). — P. 1300–1306.
133. West N. A., Hamman R. F., Mayer-Davis E. J. et al. Cardiovascular risk factors among youth with and without type 2 diabetes: differences and possible mechanisms // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32 (1). — P. 175–180.
134. Batiscky DL. What is the optimal first-line agent in children requiring antihypertensive medication? *Curr. Hypertens Rep.* — 2012. — Vol. 14 (6). — P. 603–607.
135. Blowey D. L. Update on the pharmacologic treatment of hypertension in pediatrics // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* — 2012. — Vol. 14 (6). — P. 383–387.
136. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018 // *Diabetes Care.* — 2018. — Vol. 41 (suppl 1). — P. S86–S104.
137. Ettinger L. M., Freeman K., DiMartino-Nardi J. R., Flynn J. T. Microalbuminuria and abnormal ambulatory blood pressure in adolescents with type 2 diabetes mellitus // *J. Pediatr.* — 2005. — Vol. 147 (1). — P. 67–73.
138. McGrath N. M., Parker G. N., Dawson P. Early presentation of type 2 diabetes mellitus in young New Zealand Maori // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* — 1999. — Vol. 43 (3). — P. 205–209.
139. Sellers E. A. C., Yung G., Dean H. J. Dyslipidemia and other cardiovascular risk factors in a Canadian First Nation pediatric population with type 2 diabetes mellitus // *Pediatr. Diabetes.* — 2007. — Vol. 8 (6). — P. 384–390.
140. Dart A. B., Sellers E. A., Martens P. J., Rigatto C., Brownell M. D., Dean H. J. High burden of kidney disease in youth-onset type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2012. — Vol. 35 (6). — P. 1265–1271.
141. Yokoyama H., Okudaira M., Otani T. et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 58 (1). — P. 302–311.
142. Rodriguez B. L., Fujimoto W. Y., Mayer-Davis E. J. et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29 (8). — P. 1891–1896.
143. Huang K., Zou C. C., Yang X. Z., Chen X. Q., Liang L. Carotid intima-media thickness and serum endothelial marker levels in obese children with metabolic syndrome // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2010. — Vol. 164 (9). — P. 846–851.
144. Nadeau K. J., Maahs D. M., Daniels S. R., Eckel R. H. Childhood obesity and cardiovascular disease: links and prevention strategies // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2011. — Vol. 8 (9). — P. 513–525.
145. Levitt Katz L., Gidding S. S., Bacha F. et al. Alterations in left ventricular, left atrial, and right ventricular structure and function to cardiovascular risk factors in adolescents with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial // *Pediatr. Diabetes.* — 2015. — Vol. 16 (1). — P. 39–47.
146. Flint A., Arslanian S. Treatment of type 2 diabetes in youth // *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34 (suppl 2). — P. S177–S183.
147. Wadwa R. P., Urbina E. M., Anderson A. M. et al. Measures of arterial stiffness in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33 (4). — P. 881–886.
148. Lewy V. D., Danadian K., Witchel S. F., Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome // *J. Pediatr.* 2001. — Vol. 138 (1). — P. 38–44.
149. Amini M., Horri N., Farmani M. et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women with type 2 diabetes // *Gynecol. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 24 (8). — P. 423–427.
150. Shafiee M. N., Khan G., Ariffin R. et al. Preventing endometrial cancer risk in polycystic ovarian syndrome (PCOS) women: could metformin help? *Gynecol. Oncol.* — 2014. — Vol. 132 (1). — P. 248–253.
151. Nadeau K. J., Klingensmith G., Zeitler P. Type 2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — Vol. 41 (1). — P. 94–98.
152. Newton K. P., Hou J., Crimmins N. A. et al. Prevalence of

- prediabetes and type 2 diabetes in children with nonalcoholic fatty liver disease // *JAMA Pediatr.* — 2016. — Vol. 170 (10). — P. e161971.
153. Roberts E. A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children // *Front Biosci.* — 2005. — Vol. 10. — P. 2306–2318.
154. Hudson O. D., Nunez M., Shaibi G. Q. Ethnicity and elevated liver transaminases among newly diagnosed children with type 2 diabetes // *BMC Pediatr.* — 2012. — Vol. 12. — P. 174.
155. Sundaram S. S., Zeitler P., Nadeau K. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2009. — Vol. 21 (4). — P. 529–535.
156. Zhang H. X., Fu J. F., Huang K., Lai C., Liang L., Jiang K. W. Quantitative assessment of intrahepatic fat content in children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* — 2012. — Vol. 14 (8). — P. 598–603.
157. Angulo P., Keach J. C., Batts K. P., Lindor K. D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* — 1999. — Vol. 30 (6). — P. 1356–1362.
158. Reinehr T., Schmidt C., Toschke A. M., Andler W. Lifestyle intervention in obese children with non-alcoholic fatty liver disease: 2-year follow-up study // *Arch. Dis. Child.* — 2009. — Vol. 94 (6). — P. 437–442.
159. Rice T. B., Foster G. D., Sanders M. H. et al. The relationship between obstructive sleep apnea and self-reported stroke or coronary heart disease in overweight and obese adults with type 2 diabetes mellitus. *Sleep.* — 2012. — Vol. 35 (9). — P. 1293–1298.
160. Foster G. D., Sanders M. H., Millman R. et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32 (6). — P. 1017–1019.
161. Shaw J. E., Punjabi N. M., Wilding J. P., Alberti K. G., Zimmet P. Z., International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Sleep—disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention // *Diabetes Res Clin Pract.* — 2008. — Vol. 81 (1). — P. 2–12.
162. Walders-Abramson N. Depression and quality of life in youth-onset type 2 diabetes mellitus // *Curr Diab Rep.* — 2014. — Vol. 14 (1). — P. 449.
163. Pervanidou P., Chrousos G. P. Metabolic consequences of stress during childhood and adolescence // *Metabolism.* — 2012. — Vol. 61 (5). — P. 611–619.
164. Anderson B. J., Edelstein S., Abramson N. W. et al. Depressive symptoms and quality of life in adolescents with type 2 diabetes: baseline data from the TODAY study // *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34 (10). — P. 2205–2207.
165. Lawrence J. M., Standiford D. A., Loots B. et al. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 117 (4). — P. 1348–1358.
166. Walders-Abramson N., Venditti E. M., Levers-Landis C. E. et al. Relationships among stressful life events and physiological markers, treatment adherence, and psychosocial functioning among youth with type 2 diabetes // *J. Pediatr.* — 2014. — Vol. 165 (3). — P. 504–8 e1.
167. Browne J. L., Nefs G., Pouwer F., Speight J. Depression, anxiety and self-care behaviours of young adults with type 2 diabetes: results from the International Diabetes Management and Impact for Long-term Empowerment and Success (MILES) Study // *Diabet Med.* — 2015. — Vol. 32 (1). — P. 133–140.
168. Pinhas-Hamiel O., Levy-Shraga Y. Eating disorders in adolescents with type 2 and type 1 diabetes // *Curr. Diab. Rep.* — 2013. — Vol. 13(2). — P. 289–297.
169. TODAY Study Group, Wilfley D., Berkowitz R. et al. Binge eating, mood, and quality of life in youth with type 2 diabetes: baseline data from the today study // *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34 (4). — P. 858–860.
170. Weinstock R. S., Trief P. M., El Ghormli L. et al. Parental characteristics associated with outcomes in youth with type 2 diabetes—results from the TODAY clinical trial // *Diabetes Care.* — 2015. — Vol. 38 (5). — P. 784–792.
171. Rhodes E. T., Prosser L. A., Hoerger T. J., Lieu T., Ludwig D. S., Laffel L. M. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with type 2 diabetes mellitus // *Diabet Med.* — 2012. — Vol. 29 (4). — P. 453–463.
172. Hillier T. A., Pedula K. L. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26 (11). — P. 2999–3005.
173. Wong J., Molyneaux L., Constantino M., Twigg S. M., Yue D. K. Timing is everything: age of onset influences long-term retinopathy risk in type 2 diabetes, independent of traditional risk factors // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31 (10). — P. 1985–1990.
174. Al-Saeed A. H., Constantino M. I., Molyneaux L. et al. An inverse relationship between age of type 2 diabetes onset and complication risk and mortality: the impact of youth-onset type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2016. — Vol. 39 (5). — P. 823–829.
175. Sackett D. L., Holland W. W. Controversy in the detection of disease // *Lancet.* — 1975. — Vol. 2 (7930). — P. 357–359.
176. Baranowski T., Cooper D. M., Harrell J. et al. Presence of diabetes risk factors in a large U.S. eighth-grade cohort // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29 (2). — P. 212–217.
177. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23 (3). — P. 381–389.
178. Urakami T., Kubota S., Nitadori Y., Harada K., Owada M., Kitagawa T. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28 (8). — P. 1876–1881.
179. Wei J. N., Chuang L. M., Lin C. C., Chiang C. C., Lin R. S., Sung F. C. Childhood diabetes identified in mass urine screening program in Taiwan, 1993–1999 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2003. — Vol. 59 (3). — P. 201–206.