

## ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Отто Н.Ю., Сосиновская Е.В., Филипчук А.В.

*Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астрахань, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru*

Показатели исследования углеводного обмена (содержание глюкозы в цельной капиллярной крови, нарушение гликемии натощак, плоская сахарная кривая) у детей с конституционально-экзогенным ожирением отличаются от таковых у детей с нормальной массой тела и свидетельствуют о риске развития сахарного диабета у детей с ожирением. В группе детей с конституционально-экзогенным ожирением шансы развития углеводных нарушений по типу плоская сахарная кривая и нарушение толерантности к глюкозе, соответственно, в 3,69 и 6,91 раза выше, чем в контрольной группе. Плоская сахарная кривая (14,0%) и нарушение гликемии натощак (7,0%) достоверно чаще регистрировались в основной группе ( $p=0.0012$ ;  $p=0.0037$ ). Эти изменения могут быть как компонентом метаболического синдрома, так и повышать популяционный риск возникновения аутоиммунного сахарного диабета 1-го типа. Количество метаболических знаков у обследуемых детей прогрессивно увеличивалось по мере нарастания степени ожирения. Ретроспективное наблюдение за обследуемыми детьми составило в динамике не менее 10 лет. Ни у одного ребенка в течение 10 лет катамнестического наблюдения не развился сахарный диабет. Необходимы дальнейшие исследования с целью детализации факторов риска развития сахарного диабета у детей с построением актуальной прогностической модели заболевания.

Ключевые слова: дети, ожирение, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, плоская сахарная кривая, метаболический синдром, нарушение гликемии натощак.

## FEATURES OF CARBOHYDRATE STATUS IN CHILDREN WITH OBESITY

Bezrukova D.A., Dzhumagaziev A.A., Otto N.Yu., Sosinovskaya E.V., Filipchuk A.V.

*Astrakhan State Medical University of Public Health Ministry of the Russian Federation, Department of propedeutics of childhood diseases, polyclinic and emergency pediatrics, Astrakhan, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru*

The study of carbohydrate metabolism (glucose content in capillary blood, impaired fasting glycemia, flat sugar curve) in children with constitutional exogenous obesity differs from those in children with normal body weight and indicates the risk of developing diabetes mellitus in children with obesity. In the group of children with constitutional exogenous obesity, the chances of developing carbohydrate disorders of the flat sugar curve type and impaired glucose tolerance are, respectively, 3.69 and 6.91 times higher than in the control group. A flat sugar curve (14.0%) and impaired fasting glucose (7.0%) were significantly more often recorded in the main group ( $p=0.0012$ ;  $p=0.0037$ ). These changes can be both a component of the metabolic syndrome and increase the population risk of autoimmune type 1 diabetes mellitus. The number of metabolic signs in the examined children increased progressively as the degree of obesity increased. The retrospective observation of the children under study lasted for at least 10 years. Not a single child developed diabetes mellitus during 10 years of follow-up. To detail the risk factors of diabetes mellitus in children for the development with the construction of an up-to-date prognostic model of the disease the further researches needed.

Keywords: children, obesity, diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, curve during an oral glucose, metabolic syndrome, impaired fasting glucose.

Ожирение на сегодняшний день является важнейшей проблемой современной педиатрии [1], а также известным фактором риска сахарного диабета. Распространенность ожирения и сахарного диабета в популяции неуклонно растет [2]. Наиболее распространенным является конституционально-экзогенное ожирение (КЭО). Нарушение углеводного обмена у детей с КЭО напрямую связано с избыточным углеводистым питанием данной категории пациентов. Проведенные исследования [3] указывают на преобладание легкоусвояемых

углеводов: частые (до 3-4 раз в день) перекусы с включением бутербродов, пирожков, булочек, хот-догов, гамбургеров, картофеля-фри, хлопьев, статистически достоверно более частое употребление в пищу по сравнению с детьми без ожирения высококалорийных продуктов из картофеля, мучных изделий, сладких кондитерских блюд. Как пример следует отметить, что дети с ожирением в 26,1% предпочитают употребление чая с добавлением на 1 чашку 3-4 чайных ложек сахара. В этой связи особый интерес вызывает изучение ожирения внутри семьи, влияние материнского ожирения в диаде «мать - дитя» [4]. Выявлено, что к 2-3 годам жизни дети, рожденные от матерей с ожирением, статистически значимо имеют повышенную массу тела в сравнении с контролем [5].

История развития и прогрессирования ожирения у подростков может проходить по двум основным патогенетическим вариантам: развитие гипертонической болезни или нарастание метаболических нарушений с формированием сахарного диабета 2-го типа (СД2) [6]. Нарушение углеводного обмена при метаболическом синдроме характеризуется гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, нарушенной толерантностью к углеводам, а также СД2 [7; 8].

Эпидемиологический анализ последних лет показывает, что ожирение увеличивает общий риск развития не только СД2, но и сахарного диабета первого типа (СД1), в основе которого лежит абсолютный дефицит инсулина на фоне аутоиммунного инсулита. Ю.Г. Самойлова и соавт. [9] при изучении распространенности аутоантител у детей и подростков с ожирением, как предиктора нарушений углеводного обмена, выявили маркеры аутоиммунного поражения: ZnT8A (антитела к транспортеру цинка-8), IA2 (антитела к тирозинфосфатазе), IAA (антитела к инсулину), GADA (антитела к глутаматдекарбоксилазе) и ICA (антитела к островковым клеткам поджелудочной железы) у 46,6-55% детей с ожирением (при первом и повторном иммунологическом обследовании). Наиболее часто (у 13,2-10,5% детей с ожирением) встречалась комбинация ZnT8A+IA2A. В Дании также обнаружили зависимость повышения индекса массы тела (ИМТ) у детей в возрасте 7-13 лет с риском развития СД1 [10]. Чрезмерно высокий ИМТ у здоровых в остальном подростков израильской когорты связан с повышенным риском развития сахарного диабета 1-го типа в раннем взрослом возрасте [11].

Исследование TrialNet (международная сеть ведущих академических институтов и медицинских коллективов, занимающаяся профилактикой СД1) выявило ассоциацию ожирения у подростков в возрасте от 13 до 20 лет с повышенным риском развития СД1 [12]. Другое исследование TrialNet группы детей до 12 лет установило связь ожирения и избыточной массы тела с более частым выявлением множественных положительных аутоантител, которые характерны для СД1 [13]. Отмечено, что имеются определенные

гендерные особенности при возникновении коморбидной патологии у детей с КЭО: более частое возникновение артериальной гипертензии, повреждение печени у лиц мужского пола [14].

Таким образом, ожирение может быть одним из факторов, способствующих увеличению распространенности не только СД2, но и СД1, поэтому представляется интересным исследование углеводного обмена в данной группе пациентов.

Цель исследования: сравнить уровень глюкозы натощак, выявляемость нарушения гликемии натощак и характер сахарной кривой при нагрузочном тесте у детей с конституционально-экзогенным ожирением и с нормальной массой тела.

**Материал и методы исследования.** Методом «копия - пара» проведен ретроспективный анализ уровня глюкозы в капиллярной крови глюкозооксидазным методом у 186 пациентов с избыточной массой тела (ИМТ) и конституционально-экзогенным ожирением (96 девочек и 90 мальчиков), а также 186 детей группы контроля (дети без ожирения, у которых исключена эндокринная патология). Проведен анализ метаболических показателей (общий холестерин и липиды крови, уровень мочевой кислоты в крови и моче, сахарная кривая, микроальбуминурия, мочевой осадок) у детей основной и контрольной групп. Медиана возраста всех детей с избыточной массой тела и конституционально-экзогенным ожирением составила 13 [min 3,9; max 17] лет. Группа с ИМТ составила 37 детей (медиана SDS ИМТ +1,5 [+1,1; +1,9]), с ожирением I степени – 57 (+2,3 [+2,0; +2,5] SDS), II степени – 49 (+2,75 [+2,6; +3,0] SDS), III степени – 31 (+3,4 [+3,1; +3,9] SDS), IV – 12 (+ 4,0 [+4,0; +4,5] SDS). Ни у одного ребенка в обследуемых группах на момент обследования не было сахарного диабета, а также типичных клинических симптомов заболевания. Медиана возраста детей без ожирения составила 14 [1,5; 17] лет.

Медиана ИМТ детей с КЭО равнялась 28,76 [19,63; 49,35] кг/м<sup>2</sup>, группы контроля - 17,8 [5,61; 23,67] кг/м<sup>2</sup>.

Средний показатель ИМТ детей с КЭО – 28,97±4,787 кг/м<sup>2</sup>, контроль – 17,69±3,002 кг/м<sup>2</sup>.

Медиана SDS индекса массы тела (SDS ИМТ) всех детей с КЭО составила +2,6 [min +1,1; max +4] SDS, контроль - -0,5 [min -3,0; max +1,0].

Средний показатель SDS ИМТ детей с КЭО +2,55±0,757, контрольной группы - - 0,69±1,075.

Для определения достоверности различий применялся критерий Стьюдента (t-критерий). Различия считались значимыми при вероятности принятия гипотезы  $p < 0,01$ .

За нормогликемический диапазон были приняты: показатель глюкозы крови натощак 3,3-5,5 ммоль/л; нарушенная гликемия натощак - 5,6<6,3 ммоль/л; нарушение толерантности

к глюкозе – натощак  $<6,3$  и/или через 2 часа после нагрузки глюкозой при проведении стандартного (перорального) глюкозотолерантного теста  $\geq 7,8$  ммоль/л; диагноз сахарный диабет может быть поставлен при повторном значении глюкозы в капиллярной крови натощак  $\geq 6,3$  ммоль/л и/или через 2 часа после нагрузки глюкозой  $\geq 11,1$  ммоль/л, а также при наличии характерных симптомов в сочетании со случайным выявленным уровнем гликемии  $\geq 11,1$  ммоль/л. Нарушение толерантности к глюкозе и нарушенную гликемию натощак рассматривают как промежуточные стадии между нормальным углеводным обменом и сахарным диабетом (ISPAD, 2009; 2018).

Для нагрузки использовался эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде, или в дозе 1,75 г/кг массы тела до максимальной дозы 75 г (ISPAD, 2009).

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов глюкозы крови у детей с ожирением выявил, что из 186 детей плоская сахарная кривая регистрировалась у 26 детей (14,0%), нарушение гликемии натощак у 13 детей (7,0%); у детей без ожирения соответственно - 8 (4,3%) и 2 (1,1%), рис. 1.

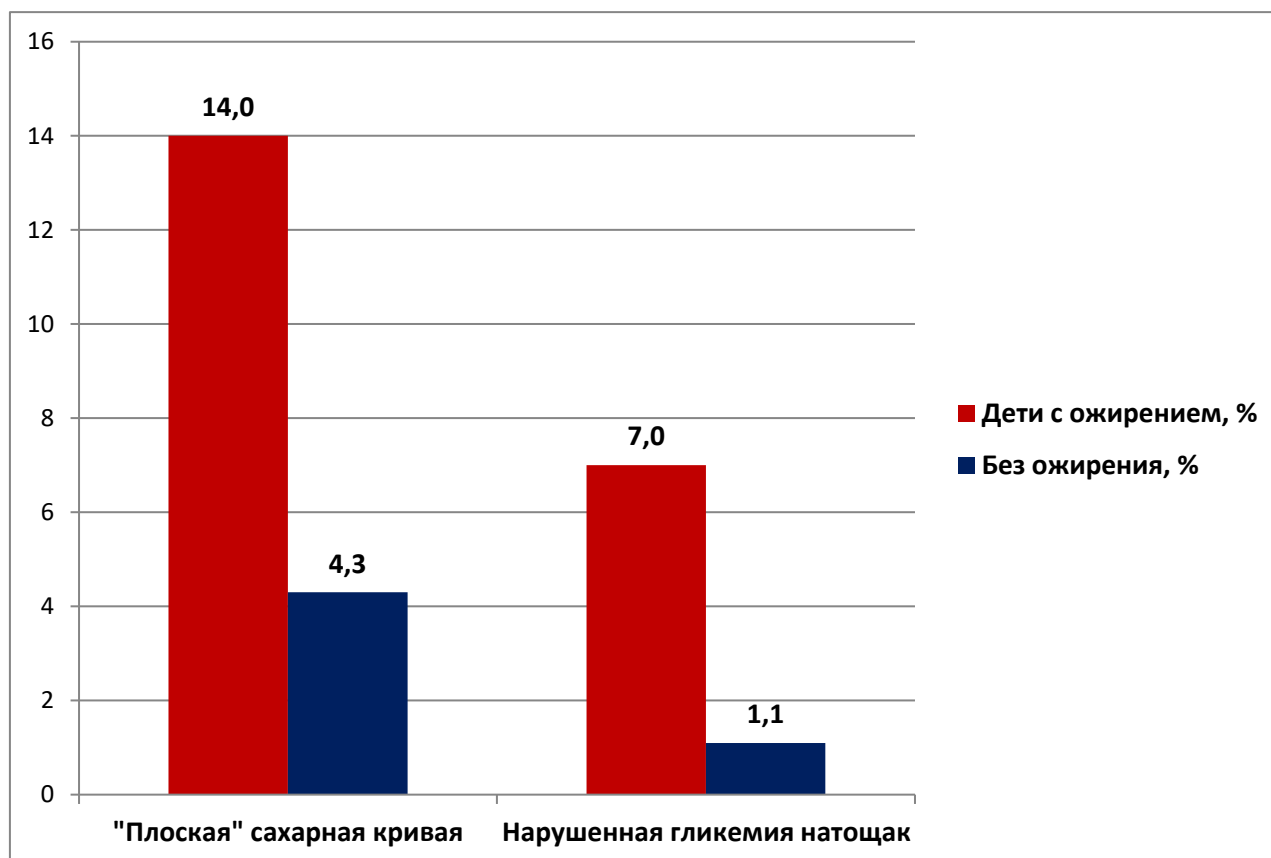


Рис. 1. Частота регистрации «плоской» сахарной кривой и нарушенной гликемии натощак у детей с ожирением и без ожирения

Дети с ожирением достоверно чаще, чем дети без ожирения, имели такие изменения, как плоская сахарная кривая ( $p=0.0012002237$ ), НТГ ( $p=0.0037316266$ ).

Плоская сахарная кривая (ОШ = 3,69 [95% ДИ 1,59-8,22]) и нарушение гликемии натощак (ОШ = 6,91 [95% ДИ 1,54-31,08]) достоверно ассоциируются с ожирением. Шансы развития указанных углеводных нарушений у детей с КЭО в 3,69-6,91 раза (соответственно) выше по сравнению с группой контроля (табл.).

Медиана показателя глюкозы крови натощак в группе детей с КЭО составляла 4,5 [min 2,59; max 6,9] ммоль/л, среднее значение -  $4,5 \pm 1,0014$  ммоль/л.

У детей контрольной группы медиана показателя глюкозы крови натощак - 4,3 [min 3,0; max 5,7], среднее значение -  $4,2 \pm 0,69$  ммоль/л. Глюкоза крови натощак выше в основной группе, но достоверных различий в средних показателях гликемии натощак в двух исследуемых группах не выявлено ( $t=1,97$ ;  $p=0.299033$ ). Медиана показателя глюкозы крови через 2 часа после еды или нагрузки у детей с КЭО равнялась 5,0 [min 3,1; max 6,8] ммоль/л, среднее значение -  $4,7 \pm 0,988$  ммоль/л.

Нарушение углеводного обмена у детей с ожирением в сравнении с условно здоровыми детьми

	Дети с ожирением, n=186	%	Дети без ожирения, n=186	%	F	OR (ДИ)	$\chi^2$	P
«Плоская» сахарная кривая	26	14,0	8	4,3	0.001835	3,62 (1,59-8,22)	10,49	0.0012
Нарушенная гликемия натощак	13	7,0	2	1,1	0.006307	6,91 (1,54-31,08)	8.41	0.0037

У детей контрольной группы медиана показателя глюкозы крови через 2 часа после еды или нагрузки составляла - 4,4 [min 3,3; max 6,5] ммоль/л, среднее значение -  $4,6 \pm 0,857$  ммоль/л. Глюкоза крови через 2 часа после еды или нагрузки выше в группе КЭО (рис. 2), но достоверных различий в средних показателях гликемии в двух исследуемых группах не выявлено ( $t=1,97$ ;  $p=0.298773$ ).

Таким образом, в группе детей с конституционально-экзогенным ожирением шансы развития углеводных нарушений по типу плоская сахарная кривая и нарушение гликемии натощак, соответственно, в 3,69 и 6,91 раза выше, чем в контрольной группе. Плоская сахарная кривая (14,0%) и нарушение гликемии натощак (7,0%) достоверно чаще регистрировались в основной группе ( $p=0.0012$ ;  $p=0.0037$ ). Эти изменения могут быть как

компонентом метаболического синдрома, так и повышать популяционный риск возникновения аутоиммунного сахарного диабета 1-го типа.

В группе детей с избыточной массой тела 24,3% имели изменения отдельных биохимических показателей, которые встречаются при метаболическом синдроме взрослых (общий холестерин и липиды крови, уровень мочевой кислоты в крови и моче, сахарная кривая, микроальбуминурия, мочевой осадок). В группе ожирения I степени такие изменения выявлены у 52,6%, II – 51,0%, III – 41,9%, IV (морбидное ожирение) – 75% детей. Три и более измененных лабораторных показателя имели 5,4% детей из группы ИМТ, 12,3% – из группы ожирения I степени, 2,04% – II, 6,45% – III, 50% – IV.

При сравнении количества детей, имеющих лабораторные метаболические «знаки» из группы ИМТ и группы морбидного ожирения, выявлена достоверная разница: в группе морбидного ожирения достоверно чаще регистрируются лабораторные метаболические изменения ( $F=0.004129$ ;  $\chi^2=10.013$ ;  $p=0.002$ ). Число детей в группе морбидного ожирения, имеющих 3 и более лабораторных изменений у одного ребенка, по сравнению с группой избыточной массы достоверно выше ( $F=0.001430$ ;  $\chi^2=13.970$ ;  $p=0.000186$ ). Более 4 лабораторных изменений у одного ребенка имели только дети из группы морбидного ожирения.

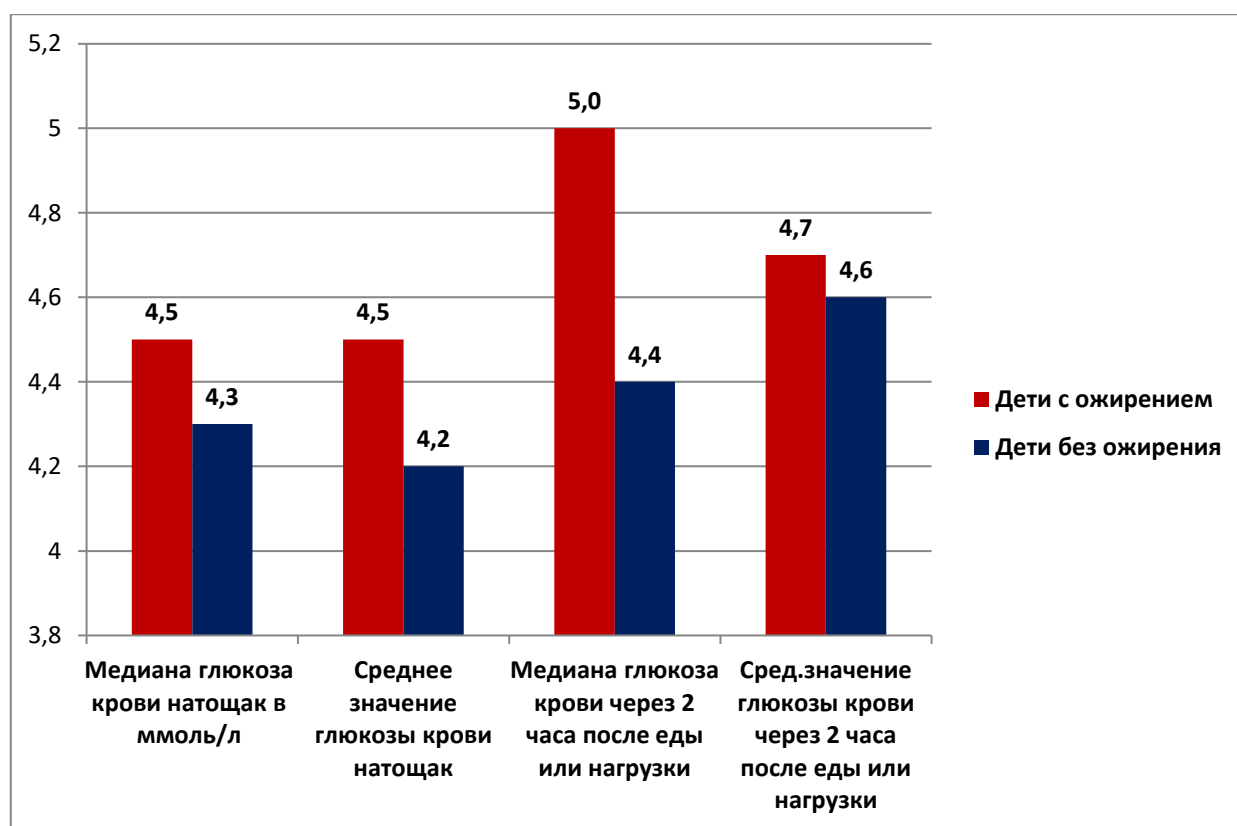
При сравнении группы морбидного ожирения и группы детей с ожирением I степени не выявлено достоверной разницы по частоте регистрации лабораторных метаболических изменений ( $F=0.207344$ ;  $\chi^2=2.018$ ;  $p=0.156$ ). Число детей в группе морбидного ожирения, имеющих 3 и более лабораторных метаболических «знака» у одного ребенка, по сравнению с группой детей с ожирением I степени достоверно выше ( $F=0.007120$ ;  $\chi^2=9.22$ ;  $p=0.003$ ).

При сравнении группы морбидного ожирения с группой детей с ожирением II степени не выявлено достоверной разницы по частоте регистрации лабораторных метаболических «знаков» ( $F=0.122220$ ;  $\chi^2=2.64$ ;  $p=0.1043$ ). Число детей в группе морбидного ожирения, имеющих 3 и более лабораторных метаболических «знака» у одного ребенка, по сравнению с группой детей с ожирением II степени достоверно выше ( $F=0.000013$ ;  $\chi^2=29.92$ ;  $p=0.000000045$ ).

При сравнении группы морбидного ожирения с группой детей с ожирением III степени не выявлено достоверной разницы по частоте регистрации лабораторных метаболических «знаков» ( $F=0.088339$ ;  $\chi^2=3.79$ ;  $p=0.052$ ). Число детей в группе морбидного ожирения, имеющих 3 и более лабораторных метаболических «знака» у одного ребенка, по сравнению с группой детей с ожирением III степени достоверно выше ( $F=0.003135$ ;  $\chi^2=10.83$ ;  $p=0.00099$ ).

Полученные в ходе настоящего исследования данные перекликаются с диссертационным исследованием Матюшевой Н.Б., в котором нарушения углеводного обмена

у подростков с конституционально-экзогенным ожирением регистрируются в 19,0% по данным перорального глюкозотолерантного теста и в 17,2% по данным внутривенного глюкозотолерантного теста с сопоставимой частотой развития при всех степенях ожирения [15]. Автором установлено, что предикторами нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением (по данным внутривенного глюкозотолерантного теста) являются: гликемия натощак  $>5,5$  ммоль/л ( $p<0,033$ ), мочевая кислота ( $p<0,021$ ), липоматоз поджелудочной железы, что позволяет использовать полученный комплекс маркеров с целью своевременной коррекции ранних нарушений углеводного обмена.



*Рис. 2. Показатели уровней глюкозы натощак и через 2 часа после еды или нагрузки глюкозой в капиллярной крови у детей с ожирением и без ожирения*

### **Заключение**

Сахарный диабет относится к мультифакториальным заболеваниям. Одним из факторов риска диабета является конституционально-экзогенное ожирение. Проведенные исследования четко выявляют связь ожирения с нарушением углеводного обмена у детей. Вместе с тем только лишь наличия ожирения недостаточно для развития диабета. Имеют значение генетическая предрасположенность к диабету, стрессовые факторы риска, вредные привычки, неправильное питание и низкая физическая активность. Необходима дальнейшая

детализация факторов риска сахарного диабета для развития прогностической модели развития заболевания у детей.

### Список литературы

1. Джумагазиев А.А., Конь И.Я., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., Акмаева Л.М., Усаева О.В. Ожирение у детей: распространенность, возможные причины и следствия // Вопросы детской диетологии. 2018. Т. 16. № 3. С. 49-56.
2. Витебская А.В., Попович А.В. Нарушения углеводного обмена у детей и подростков с ожирением // Медицинский совет. 2021. № 11. С. 174–182.
3. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., Орлов Ф.В., Акмаева Л.М., Усаева О.В. Пищевые предпочтения у детей с избыточной массой тела и ожирением // Вопросы питания. 2016. Т. 85. № S2. С. 47-48.
4. Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Отто Н.Ю., Шилина Н.М., Дикарева Л.В., Малышева И.П., Безруков Т.Д. Ранние и поздние эффекты материнского ожирения в диаде "мать-дитя" // Вопросы детской диетологии. 2021. Т. 19. № 4. С. 46-55.
5. Джумагазиев А.А., Шилина Н.М., Дадова И.Б., Малышева И.П., Райский Д.В., Никулина Н.Ю., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., Хазова Г.С., Шмелева А.Ю. Физическое развитие детей первых двух лет жизни, родившихся от матерей с избыточной массой тела и ожирением // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т. 14. № 3. С. 121-130.
6. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Шубина Е.В., Александрова С.В. Возрастные особенности первичного ожирения у детей // Практическая медицина. 2014. № 9 (85). С. 126-130.
7. Панасенко Л.М., Нефедова Ж.В., Карцева Т.В., Черепанова М.И. Роль ожирения в развитии метаболического синдрома у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 2. С. 125-132.
8. Comlek F. Metabolic Syndrome in Children // Medical Reports & Case Studies. 2022. Vol. 7. Is. 1. P. 001-002.
9. Самойлова Ю.Г., Филиппова Т.А., Олейник О.А. и др. Особенности нарушений углеводного обмена на фоне ожирения у детей и подростков // Врач. 2020. Т. 31, № 9. С. 78-83.
10. Antvorskov J.C., Aunsholt L., Buschard K., Gamborg M., Kristensen K., Johannesen J., Thorkild I.A., Svensson J. Childhood body mass index in relation to subsequent risk of type 1 diabetes-A Danish cohort study // Pediatric Diabetes. 2018. Vol. 18. Is. 19 (2). P. 265-270. DOI: 10.1111/pedi.12568.



11. Zucker I., Zloof Y., Bardugo A., Tsur A., Lutski M., Cohen Y., Cukierman-Yaffe T., Minsky N., Derazne E., Tzur D., Cohen C., Pinhas-Hamiel O., Chodick G., Raz I., Afek A., Hertzel C., Tirosh A., Twig G. Obesity in late adolescence and incident type 1 diabetes in young adulthood // *Diabetologia*. 2022. Vol. 65. Is. 9. P. 1473-1482. DOI: 10.1007/s00125-022-05722-5.
12. Meah F.A., DiMeglio L.A., Greenbaum C.J. The relationship between BMI and insulin resistance and progression from single to multiple autoantibody positivity and type 1 diabetes among TrialNet Pathway to Prevention participants // *Diabetologia*. 2016. Vol. 59. Is. 6. P. 1186-1195. DOI: 10.1007/s00125-016-3924-5.
13. Tosur M., Geyer S.M., Rodriguez H. et al. Ethnic differences in progression of islet autoimmunity and type 1 diabetes in relatives at risk // *Diabetologia*. 2018. Vol. 61. Is. 9. P. 2043-2053. DOI: 10.1007/s00125-018-4660-9.
14. Чубаров Т.В. Эпидемиология, клинко-метаболические особенности течения и профилактика ожирения у детей Воронежской области: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Воронеж, 2023. 26 с.
15. Матюшева Н.Б. Клинико-метаболические и гормональные особенности формирования нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2016. 23 с.