

- Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines / D. P. Zipes [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 48. № 5. P. 1064–1108.*
10. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure / G. H. Bardy [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. № 3. P. 225–237.
 11. Ganz L. I. VT, VF and SCD: the present and the future / L. I. Ganz, D. M. Traub // *Heart Rhythm.* 2008.
 12. Heart rate recovery after exercise: a study by wavelet analysis / L. R. Davrath [et al.] // *Computers in Cardiology.* 2003. Vol. 30. P. 453–456.
 13. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography / J. Watanabe [et al.] // *Circulation.* 2001. Vol. 104. № 16. P. 1911–1916.
 14. Liberthson R. R. Sudden death from cardiac causes in children and young adults // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. № 16. P. 1039–1044.
 15. Microvolt T wave alternans in human cardiac hypertrophy: electrical instability and abnormal myocardial arrangement / Y. Kon-
No [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001. Vol. 12. № 7. P. 759–763.
 16. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events. A meta-analysis / A. K. Gehi [et al.] // *Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 46. № 1. P. 75–82.
 17. Myerburg R. J. Cardiac arrest and sudden cardiac death // In: *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 7th ed.* Philadelphia: WB Saunders, 2005.
 18. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study / D. V. Exner [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. № 24. P. 2275–2284.
 19. Out-of-hospital cardiac deaths in adolescents and young adults in the United States, 1989 to 1998 / Z. J. Zheng [et al.] // *Am. J. Prev. Med.* 2005. Vol. 29. № 5. Suppl. 1. P. 36–41.
 20. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction / A. J. Moss [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 12. P. 877–883.
 21. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram / T. G. Farrell [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991. Vol. 18. № 3. P. 687–697.
 22. Zipes D. P. Neural modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death / D. P. Zipes, M. Rubart // *Heart Rhythm.* 2006. Vol. 3. № 1. P. 108–113. ■

Диагностика и лечение метаболического синдрома в практике педиатра

Леонтьева И. В.

В статье обсуждаются современные представления об этиологии и патогенезе метаболического синдрома (МС). Подробно изложены основные компоненты МС в детском и подростковом возрасте, приведены критерии диагностики ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемий. Дана характеристика основных изменений сердечно-сосудистой системы при МС. Представлены группы риска по развитию МС, рассмотрены проблемы его профилактики и лечения.

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

Metabolic Syndrome in Pediatric Practice: Diagnosis and Treatment

I. V. Leontieva

This article describes the current insight into the etiological factors and pathophysiological characteristics of metabolic syndrome (MS). It outlines the main components of MS in children and adolescents and the diagnostic criteria for obesity, insulin resistance, and different types of dyslipoproteinemia. The authors also describe the principal cardiovascular changes in patients with MS, identify risk groups for this condition and discuss the current challenges related to its prevention and treatment.

Keywords: metabolic syndrome (MS), children and adolescents, obesity, insulin resistance, hypertension.

Согласно современным представлениям под термином «метаболический синдром» (МС) понимают комплекс нарушений, характеризующийся увеличением массы тела, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и формирование артериальной гипертензии и сопровождаются изменениями системы гемостаза, возникновением хронического субклинического воспаления [2, 4]. Сдвиги гормонально-метаболического статуса при МС вызывают раннее развитие атеросклеротических изменений сосудов, что создает предпосылки для возникновения и быстрого прогрессирования таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, сахарный диабет (СД), приводящих к ранней инвалидиза-

ции и преждевременной смерти [14]. В последнее время МС рассматривается как мультидисциплинарная проблема и является предметом пристального изучения эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. Учитывая, что становление сердечно-сосудистой патологии начинается уже в детском возрасте, МС начинает рассматриваться как важная педиатрическая проблема [1].

Эпидемиология метаболического синдрома

Частота МС во взрослой популяции велика и составляет 25%. Особенно высокой является распространенность этого состояния среди взрослых, страдающих ожирением (80%), СД II типа (СД2) и артериальной гипертензией (60%) [2, 3]. По данным эпидемиологических исследований, частота МС среди подростков в американской популяции колеблется

от 4 до 7,6% [20, 35]. У детей и подростков с ожирением представленность МС резко возрастает, достигая 30–50% [35, 37].

Патогенез метаболического синдрома

Инсулинорезистентность в настоящее время рассматривается как основной патогенетический механизм МС [3]. Причины инсулинорезистентности разнообразны и включают в себя как генетические, так и средовые факторы. Как правило, эти причины состоят в уменьшении количества рецепторов или дефектах пострецепторной передачи информации [11]. В последние годы активно ведется поиск генов-кандидатов, мутации которых могут приводить к возникновению инсулинорезистентности; к ним относят ген инсулинового рецептора, гены белков семейства ИРС, ген PI3-киназы, ген ФНО- α , ген PRAF- γ , ген АПФ. Мутации в гене инсулинового рецептора могут снижать скорость синтеза рецепторной молекулы, повреждать рецептор на уровне посттрансляционной модификации, негативно влиять на клеточную мембрану, нарушать связь инсулина с рецептором [3]. К экзогенным факторам, вызывающим развитие инсулинорезистентности за счет нарушения пострецепторных механизмов действия инсулина, относят малоподвижный образ жизни и гиперкалорийную диету. Это наиболее частый механизм развития инсулинорезистентности у детей в возрасте 6–10 лет [4].

На фоне инсулинорезистентности ткани теряют способность адекватно отвечать на воздействие инсулина, происходит пониженное потребление глюкозы инсулинозави-

мыми тканями. Компенсаторной реакцией со стороны поджелудочной железы является гиперинсулинемия, которая может поддерживать нормальный уровень глюкозы в течение длительного времени. Гиперинсулинемия сначала снижает чувствительность, а затем блокирует инсулиновые рецепторы, вследствие чего глюкоза и жиры, поступающие с пищей, депонируются жировой тканью. Кроме того, гиперинсулинемия подавляет распад жиров, способствуя прогрессированию абдоминального ожирения. При декомпенсации функции β -клеток поджелудочной железы на фоне гиперинсулинемии повышается уровень глюкозы, возможно развитие СД2 [8].

Продолжаются дискуссии по вопросу о том, что играет приоритетную роль в возникновении МС: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия или ожирение [3]. Имеются данные о специфике функционирования жировой ткани, локализованной абдоминально. Жировая ткань в висцеральной области имеет наибольшую плотность рецепторов глюкокортикоидов, андрогенов, β -адренорецепторов в сочетании с меньшей плотностью инсулиновых рецепторов. Для липоцитов висцеральной жировой ткани характерны высокая липолитическая активность и меньшая эффективность антилиполитического действия инсулина. Это приводит к усилению утилизации глюкозы, активизации липолиза и липогенеза, что способствует нарастанию уровня свободных жирных кислот до значений, в 20–30 раз превышающих норму. Схема патогенеза представлена на рисунке. Под воздействием высокой концентрации свободных жирных

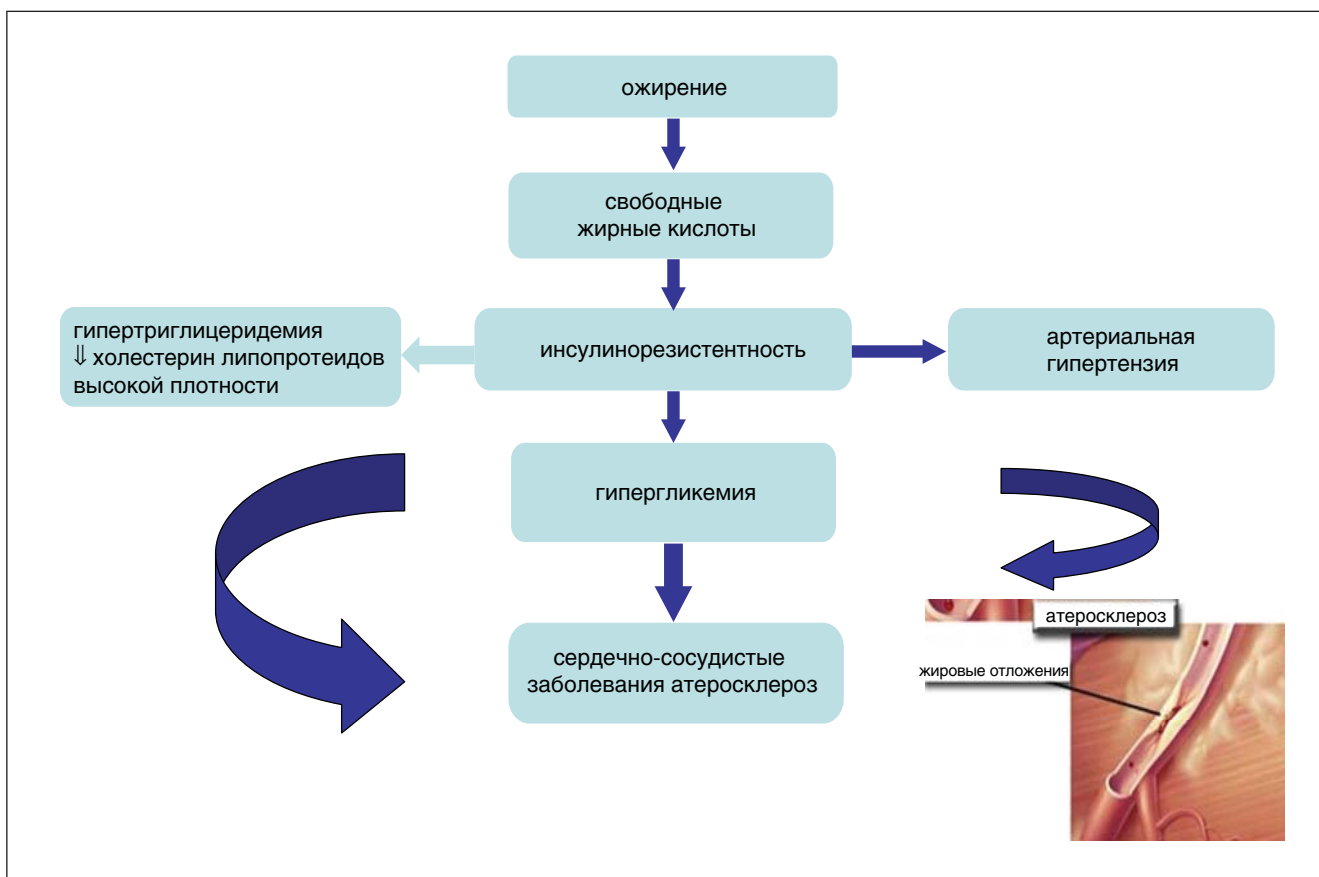


Рис. Схема патогенеза метаболического синдрома

кислот, поступающих в печень, возникают гипергликемия — гиперинсулинемия — инсулинорезистентность, что, в свою очередь, приводит к увеличению образования триглицеридов и снижению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. Адипоциты жировой ткани также продуцируют ряд гормонально активных веществ: лептин, ФНО- α , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена, ангиотензиноген, ангиотензин-II, интерлейкины, простагландины, эстрогены.

Среди них лептин является гормоном, продуцируемым только адипоцитами висцеральной жировой ткани. В норме он регулирует чувство насыщения на уровне дугообразного ядра гипоталамуса. При МС, несмотря на повышенное содержание лептина в крови, чувствительность гипоталамических центров к нему утрачивается и развивается относительная инсулинорезистентность [24].

Компоненты и критерии диагностики метаболического синдрома

Поскольку МС представляет комплекс биохимических и клинических характеристик, принято выделять отдельные компоненты этого состояния. В связи с тем, что кардиологи и эндокринологи, базируясь на концептуальных представлениях о патогенезе и прогнозе МС, имеют разные целевые приоритеты, определение и критерии диагностики основных компонентов МС в кардиологии и эндокринологии имеют некоторые различия.

Согласно рекомендациям, разработанным Американской ассоциацией кардиологов (2001), выделяют пять основных компонентов МС: 1) избыточную массу тела или ожирение (окружность талии > 102 см для мужчин, > 88 см для женщин); 2) гипохолестеринемия (снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности до $\leq 1,0$ ммоль/л для мужчин, $\leq 1,3$ ммоль/л для женщин); 3) гипертриглицеридемию (повышение уровня триглицеридов до $\geq 1,7$ ммоль/л); 4) нарушение глюкозотолерантности (повышение глюкозы плазмы натощак до $\geq 6,1$ ммоль/л); 5) артериальную гипертензию (систолическое или диастолическое артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст.). При наличии у пациента трех из пяти компонентов делается заключение о наличии МС. Следует подчеркнуть, что все компоненты МС являются предикторами развития ИБС [14].

Принципиальным отличием рекомендаций по диагностике МС, предложенных Международной федерацией диабета (International Diabetes Federation, IDF, 2005), является положение об обязательном наличии абдоминального ожирения (с более низкими границами: окружность талии > 94 см для мужчин, > 80 см для женщин) и двух из четырех оставшихся компонентов [4]. В Российских национальных рекомендациях по диагностике МС абдоминальное (центральное) ожирение также выделяется в качестве основного критерия, а артериальная гипертензия, повышение уровня триглицеридов, гипергликемия натощак, гипохолестеринемия рассматриваются как дополнительные критерии. Помимо этого предлагается учитывать повышение холестерина липопротеидов низкой плотности, нарушение толерантности к глюкозе. Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностики МС [2].

В настоящее время установлено, что основные компоненты МС встречаются и в детском возрасте. Крайне важный

вопрос составляют определение и стандартизация диагностических критериев для выявления отдельных компонентов МС в детском и подростковом возрасте, когда величина их показателей зависит от возраста, пола, стадии полового и физического развития. В литературе используются различные критерии диагностики для выделения отдельных компонентов МС у детей [32].

Экспертами IDF рекомендуется диагностировать МС у детей с 10-летнего возраста, оценивая следующие критерии: ожирение, гипертриглицеридемия, гипохолестеринемия, артериальная гипертензия и уровень глюкозы (табл. 1) [40].

Американские исследователи предлагают в качестве критериев диагностики МС у детей использовать рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину у взрослых в третьем пересмотре (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP/ATP III), но в модификации для детского возраста. Согласно этим рекомендациям учитываются следующие критерии МС:

- ожирение: индекс массы тела (ИМТ) > 85-го перцентиля для возраста;
- артериальная гипертензия: диастолическое или систолическое АД > 95-го перцентиля;
- гипергликемия: глюкоза натощак > 110 мг/дл (6,1 ммоль/л), постпрандиальная глюкоза > 140 мг/дл (7,8 ммоль/л);
- гипертриглицеридемия: триглицериды > 95-го перцентиля;
- гипохолестеринемия: холестерин липопротеидов высокой плотности < 5-го перцентиля.

МС диагностируется при наличии трех из пяти компонентов [26].

Обсуждения и консенсуса требует вопрос о том, какой уровень перцентильного распределения того или иного показателя (например, 85, 90 или 95-й перцентиль распределения ИМТ, окружности талии или артериального давления) следует принимать за повышенное значение. В этом аспекте более привлекательны единые унифицированные критерии для диагностики МС у детей.

Сложную и крайне важную задачу создания и апробации таких критериев решили канадские ученые, которые провели крупное популяционное исследование основных компонентов МС (окружность талии, систолическое и диастолическое АД, уровни холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов и глюкозы) среди 2906 юношей и 3116 девушек 12–19 лет. Полученные значения показателей были адаптированы к критериям диагностики МС у взрослых NCEP/ATP III и IDF. В ходе исследования были получены единые критерии для диагностики основных компонентов МС: ожирения, артериальной гипертензии, гипергликемии, повышения уровня триглицеридов, снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности — для юношей и девушек от 12 до 20 лет (табл. 2, 3) [22].

Существуют и альтернативные точки зрения на компоненты МС. Так, T. Decsi и D. Molnar считают, что основными компонентами МС у детей являются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия и артериальная гипертензия [11]. При этом ожирение рассматривается лишь как дополнительный критерий. К сопутствующим компонентам относятся гиперурикемия, гипергомоцистеинемия,

микроальбуминурия, повышение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа, гиперфибриногенемия, увеличение уровней С-реактивного протеина и ФНО- α , нарушение оксидативных процессов и метаболизма свободных жирных кислот.

Ожирение. Крайне важной проблемой в педиатрии является резкий рост частоты ожирения — основного клинического компонента МС [23, 35]. Частота ожирения увеличивается как в развитых, так и в развивающихся странах. По данным исследований, в американской популяции частота избыточной массы тела составляет 22,6% у детей в возрасте от 2 до 5 лет и увеличивается до 31% среди детей и под-

ростков от 6 до 19 лет [9, 30]. Степень устойчивости значений массы тела с детского до подросткового возраста повышается в 4 раза [9].

Существует несколько методов диагностики ожирения. Наиболее часто с этой целью используется ИМТ, представляющий отношение массы тела, измеренной в килограммах, к росту, измеренному в метрах и возведенному в квадрат. Во взрослой популяции используют единые критерии для выделения лиц с избыточной массой тела и ожирением на основании значений ИМТ [2]. При этом избыточную массу тела диагностируют при ИМТ, находящемся в диапазоне от 25 до 29,9 кг/м², ожирение — при ИМТ, превышающем 30 кг/м².

Таблица 1

Критерии метаболического синдрома у детей и подростков [40]

Возрастная группа, годы	Ожирение (окружность талии)	Триглицериды	Холестерин липопротеидов высокой плотности	АД	Глюкоза
6 — менее 10	≥ 90-го перценталя	диагноз МС в данной возрастной группе не устанавливается, но если, помимо абдоминального ожирения, имеется отягощенный семейный анамнез по МС, СД2, сердечно-сосудистым заболеваниям, включая артериальную гипертензию и/или ожирение, то необходимо исследовать и другие показатели			
10 — менее 16	> 90-го перценталя или критерии для взрослых, если ниже	> 1,7 ммоль/л (> 150 мг/дл)	< 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл)	систолическое > 130 мм рт. ст. и/или диастолическое ≥ 85 мм рт. ст.	> 5,6 ммоль/л (100 мг/дл); если ≥ 5,6 ммоль/л (или имеется СД2), провести оральный глюкозотолерантный тест
16 и более	Использовать существующие критерии для взрослых: абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см) плюс любые два из нижеперечисленных: <ul style="list-style-type: none"> • повышенный уровень триглицеридов: ≥ 1,7 ммоль/л (≥ 150 мг/дл); • сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности: у мужчин < 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл), у женщин < 1,29 ммоль/л (< 50 мг/дл), — или проводится специфическое лечение этих липидных нарушений; • повышенное АД: систолическое ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое ≥ 85 мм рт. ст., — или принимаются антигипертензивные препараты; • повышенный уровень глюкозы в крови натощак: ≥ 5,6 ммоль/л (100 мг/дл), — или ранее установлен СД2 				

Таблица 2

Отрезные точки для диагностики метаболического синдрома у юношей, адаптированные к критериям, предложенным для взрослых* [22]

Показатель	Юноши									
	12	13	14	15	16	17	18	19	20**	
Возраст, лет	12	13	14	15	16	17	18	19	20**	
Окружность талии, см (NCEP/АТР III)	94,2	96,2	98,0	99,5	100,6	101,4	101,8	102,0	102,0	
Окружность талии, см (IDF)	85,1	87,0	88,9	90,5	91,8	92,7	93,4	93,8	94,0	
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,13	1,10	1,07	1,04	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	
Систолическое АД, мм рт. ст.	121	123	125	126	128	128	129	130	130	
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76	78	79	81	82	83	84	85	85	
Триглицериды, ммоль/л	1,44	1,48	1,52	1,56	1,59	1,62	1,65	1,68	1,70	
Глюкоза, ммоль/л	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	

* Используются критерии NCEP/АТР III и IDF.

** Критерии компонентов метаболического синдрома у обследованных в 20 лет соответствуют единым критериям, предложенным для взрослых.

Таблица 3

Отрезные точки для диагностики метаболического синдрома у девушек, адаптированные к критериям, предложенным для взрослых* [22]

Показатель	Девушки								
	12	13	14	15	16	17	18	19	20**
Возраст, лет	12	13	14	15	16	17	18	19	20**
Окружность талии, см (NCEP/АТР III)	79,5	81,3	82,9	84,2	85,2	86,2	87,0	87,7	88,0
Окружность талии, см (IDF)	72,5	74,2	75,7	76,8	77,7	78,5	79,2	79,8	80,0
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,25	1,25	1,26	1,26	1,27	1,27	1,28	1,29	1,30
Систолическое АД, мм рт. ст.	121	123	125	126	128	128	129	130	130
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80	82	83	84	84	85	85	85	85
Триглицериды, ммоль/л	1,60	1,53	1,46	1,44	1,46	1,53	1,61	1,68	1,70
Глюкоза, ммоль/л	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6

* Используются критерии NCEP/АТР III и IDF.

** Критерии компонентов метаболического синдрома у обследованных в 20 лет соответствуют единым критериям, предложенным для взрослых.

Ввиду того что антропометрические параметры у детей и подростков зависят от возраста и пола, для диагностики избыточной массы тела используются перцентильные таблицы распределения этих параметров в популяции с учетом возраста и пола. К группе риска по развитию избыточной массы тела относят детей и подростков, ИМТ которых находится в диапазоне между 85 и 90-м перцентилем. Имеются разногласия по вопросу о том, какой ИМТ следует ассоциировать с избыточной массой тела и ожирением. Ряд авторов предлагают диагностировать избыточную массу тела/ожирение при ИМТ, соответствующем 90-му перцентилю, другие авторы — 95-му перцентилю. Несомненно, для диагностики избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков более целесообразно использовать унифицированные критерии ИМТ, скорректированные с учетом возраста и пола и соответствующие критериям избыточной массы тела (25 кг/м^2) и ожирения (30 кг/м^2) у взрослых, так как именно эти значения определяют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Вместе с тем ИМТ не дает полного представления о распределении жировой ткани в организме. Выделяют два основных типа распределения жировой ткани при ожирении: *гиноидный* и *андроидный*. Гиноидный тип характеризуется преимущественным накоплением жировой ткани на бедрах, в то время как андроидный тип — накоплением жировой ткани в области живота, при этом ее наибольшее количество располагается висцерально. Ожирение при таком типе распределения жировой ткани классифицируется как абдоминальное ожирение, оно является основной клинической составляющей МС и причиной развития сопутствующих метаболических и гемодинамических изменений [44].

В последние годы для выявления абдоминального ожирения предлагается использовать значение окружности талии как один из наиболее точных и простых в определении критериев. Следует учитывать, что величина окружности талии является крайне устойчивым показателем: коэффициент устойчивости составляет 0,92–0,98. По данным популяционных исследований, высокие значения окружности талии ($> 100 \text{ см}$ у мужчин и $> 80 \text{ см}$ у женщин) являются фактором риска развития ИБС [2, 44].

Достижением последнего времени можно признать разработку референсных значений перцентильного распределения окружности талии для детей с учетом возраста и пола в различных странах [10, 40, 44]. Перцентильные значения окружности талии в зависимости от возраста и пола представлены в таблицах.

Важно подчеркнуть, что у детей значения окружности талии > 95 -го перцентиля коррелируют с другими компонентами МС, а именно с гипертриглицеридемией, гиперинсулинемией, артериальной гипертензией [20].

Существует тесная взаимосвязь между ожирением и инсулинорезистентностью, при этом в течение длительного времени дискутируется вопрос о том, что первично: инсулинорезистентность или ожирение. Результаты длительного проспективного популяционного Богалузского исследования продемонстрировали, что ожирение в детском возрасте является предвестником инсулинорезистентности в молодости [38]. У 58% детей с ожирением выявлена инсулинорезистентность, при этом ее частота повышается к пубертатному возрасту [7].

В последние годы все большее внимание уделяется исследованию основных составляющих МС у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением. Выявлен различный гомеостатический контроль метаболических характеристик, определяющих МС, в группах с ожирением и нормальной массой тела. Ожирение сопровождается атерогенными изменениями в спектре липидов в виде повышения уровней триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и снижения уровня липопротеидов высокой плотности. У детей с ожирением значительно выше частота встречаемости гиперхолестеринемии (холестерин $> 5,2 \text{ ммоль/л}$) — 54%; гипертриглицеридемии (триглицериды $> 1,1 \text{ ммоль/л}$ в возрасте до 10 лет и $> 1,5 \text{ ммоль/л}$ в возрасте старше 10 лет) — 28%; гипоальфахолестеринемии (холестерин липопротеидов высокой плотности $< 0,9 \text{ ммоль/л}$) — 5%. Ожирение в сочетании с инсулинорезистентностью сопровождается максимальными атерогенными сдвигами в спектре липопротеидов [29].

У детей с ожирением уровень лептина достоверно выше, чем у детей с нормальной массой тела. Надо отметить, что уровень лептина коррелирует с уровнями холестерина

липопротеидов низкой плотности и триглицеридов — биохимическими маркерами раннего развития атеросклероза [34].

Избыточная масса тела и ожирение относятся к наиболее важным факторам риска возникновения СД2. С ростом частоты ожирения возросла и представленность СД2 в детской и подростковой популяциях: с 1982 до 1994 г. она увеличилась в 10 раз. Причем все новые случаи СД были обнаружены у детей с ИМТ, превышающим 37,7 кг/м² [18].

Значимость ожирения как предиктора сердечно-сосудистой патологии резко возрастает, учитывая формирование артериальной гипертензии. У детей с ожирением частота артериальной гипертензии значительно выше, чем в группе детей с нормальной массой тела [23, 29].

Инсулинорезистентность — распространенное состояние во взрослой популяции. Так, по данным Американской ассоциации клинических эндокринологов, от 70 до 80 млн американцев страдают инсулинорезистентностью. Более 50% лиц с артериальной гипертензией имеют инсулинорезистентность, среди больных СД2 ее частота повышается до 80% [8]. Гораздо меньше известно о распространенности инсулинорезистентности в детской популяции. Как правило, исследования, посвященные изучению этого вопроса, проводятся в группах высокого риска, и в первую очередь — среди детей с избыточной массой тела или ожирением.

В настоящее время не существует единого общепринятого теста для выявления инсулинорезистентности. Диагностика базируется как на клинических признаках, так и на результатах лабораторных тестов. Эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, основанный на определении скорости утилизации внутривенно вводимой глюкозы после струйной инфузии инсулина, продолжает оставаться золотым стандартом выявления инсулинорезистентности, однако этот метод является дорогостоящим, трудоемким и доступен только специализированным центрам [2]. Эксперты рабочей группы по диагностике МС (Россия) для выявления инсулинорезистентности в практической медицине предлагают определять уровень инсулина плазмы натощак с учетом того, что этот показатель тесно коррелирует с результатами клэмп-теста и его применение является более доступным методом [4]. В то же время Американская ассоциация клинических эндокринологов обращает внимание, что отсутствие жесткой стандартизации методов, используемых для установления уровня инсулина, создает определенные трудности при интерпретации результатов [8]. Для подростков характерна высокая вариабельность значений инсулина, при этом референсные значения инсулина крови колеблются в пределах от 11,0 до 20,0 мкМЕ/мл [38, 43].

При оценке инсулинорезистентности следует не только учитывать уровень инсулина, но и сопоставлять его с уровнем глюкозы, что важно для выявления нарушений толерантности к глюкозе и СД2. Гиперинсулинемия на фоне нормогликемии, как правило, свидетельствует о наличии инсулинорезистентности. Пероральный глюкозотолерантный тест с расчетом соотношения инсулина и глюкозы плазмы в исходном и через 2 часа является наилучшим методом для диагностики инсулинорезистентности [43].

В целях выявления инсулинорезистентности предложены расчетные индексы: индекс чувствительности к инсулину

QUICKI Index (QUAntitative Insulin sensitivity Check Index) и индекс инсулинорезистентности HOMA_R (HOMeostatic Model Assessment), который рассчитывается по формуле:

$$G_o \times INS_o / 22,5,$$

где G_o — концентрация глюкозы в плазме натощак (ммоль/л), INS_o — концентрация инсулина в сыворотке натощак (мкЕД/мл) [39, 43].

Единые критерии оценки инсулинорезистентности отсутствуют. На основании обследования 372 детей различного возраста, находящихся на разных стадиях полового созревания, у детей и подростков предложены отрезные точки, соответствующие 90-му перцентилю: инсулин — 15,05 мкЕД/мл; С-пептид — 2,85 нг/мл; HOMA_R-индекс — 3,43; QUICKI-индекс > 1,10 [39].

Дислипидемия. Повышение уровня триглицеридов и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности являются основными компонентами МС и определяют сердечно-сосудистый риск для лиц с ожирением или инсулинорезистентностью. Атерогенная направленность этих изменений связана со сниженной способностью холестерина липопротеидов высокой плотности удалять холестерин из атеросклеротических бляшек и с повышенной концентрацией липопротеидов очень низкой плотности [17]. Снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности < 40 мг/дл у мужчин и < 50 мг/дл у женщин является независимым фактором риска развития ИБС. Прогностическое значение повышения уровня триглицеридов при оценке риска развития ИБС не столь велико, однако оно возрастает в комбинации с гиперхолестеринемией или снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. Для детей с избыточной массой тела или ожирением характерен уровень триглицеридов в диапазоне от 100 до 200 мг/дл. Наличие инсулинорезистентности повышает уровень триглицеридов. Оценка липидных показателей у детей и подростков представлена в *таблице 4* [27].

Инсулинорезистентность играет важную роль в возникновении дислипидемии уже в детском возрасте. Так, в ходе проспективного популяционного Богалузского исследования показано, что инсулинорезистентность ассоциируется с повышением чувствительности рецепторов липопротеидов низкой плотности к холестерину [21]. Степень инсулинорезистентности прямо пропорциональна уровню триглицеридов [37]. Выявление данного состояния у подростков 13 лет является предиктором развития гипертриглицеридемии в возрасте 19 лет.

Изменения в сердечно-сосудистой системе при метаболическом синдроме. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия вызывают ряд неблагоприятных гемодинамических изменений, способствующих повышению уровня АД и развитию артериальной гипертензии уже в детском возрасте [21, 37]. В ходе Богалузского исследования выявлена ассоциация между уровнем инсулина натощак и дальнейшим повышением АД [6]. Патогенез развития артериальной гипертензии сложен и многогранен: он связан с повышением активности симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, возникновением вазоконстрикции, увеличением объема циркулирующей крови, развитием эндотелиальной дисфункции на фоне гиперинсулинемии. Возникновению гиперсимпатикотонии и развитию артериальной гипертен-

Таблица 4

Оценка уровней липидов у детей и подростков, мг/дл [27]

Показатели	Норма	Оптимальный уровень	Пограничный уровень	Риск	Генетические нарушения
Холестерин	< 100	< 100	100–200	≥ 200	≥ 500
Холестерин липопротеидов низкой плотности	40–60	< 100	100–129	≥ 130	≥ 160
Триглицериды	150–169	< 150	≥ 170	≥ 170	≥ 200
Холестерин липопротеидов высокой плотности	45–80	≥ 60	40–59	< 40	< 23

зии способствует также повышение уровня лептина, который оказывает активирующее влияние на симпатическую нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, аналогичное действию инсулина.

Гиперсимпатикотония приводит к активации β-рецепторов юкстагломерулярного аппарата, что сопровождается выработкой ренина, при этом усиливается задержка натрия и воды. Кроме того, гиперсимпатикотония способствует нарушениям в микроциркуляторном русле, вследствие чего уменьшается количество функционирующих капилляров, нарушается кровоснабжение миоцитов и, как результат, нарастает периферическая инсулинорезистентность.

Инсулин через митоген-активированную протеинкиназу стимулирует факторы роста, которые вызывают пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, пролиферацию фибробластов сосудистой стенки, накопление внеклеточного матрикса. Эти процессы обуславливают потерю эластичности стенок сосудов, способствуют нарушению микроциркуляции и повышению сосудистого сопротивления. Стабилизация артериальной гипертензии усиливает гиперинсулинемию, замыкая, таким образом, порочный круг.

У подростков с артериальной гипертензией, ассоциированной с инсулинорезистентностью, часто возникает ремоделирование сердечной мышцы в сочетании с гипертрофией миокарда левого желудочка, что сопровождается нарушением процессов реполяризации, повышением дисперсии интервала Q–T [5]. Для детей с гиперинсулинемией и ожирением характерно снижение толерантности к физической нагрузке на фоне стресс-теста (тредмил) [28].

В последние годы все большее внимание уделяется значению эндотелиальной дисфункции в прогрессировании артериальной гипертензии при МС. Инсулинорезистентность и сопутствующая гиперинсулинемия увеличивают чувствительность эндотелия к прессорным агентам, сужая их просвет, что повышает общее периферическое сосудистое сопротивление. Особую актуальность приобретает выявление эндотелиальной дисфункции на ранних этапах становления МС в детском возрасте. Допплерографическое измерение реакции плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии является наиболее простым, но в то же время достоверным неинвазивным методом выявления эндотелиальной дисфункции.

В настоящее время показано, что инсулинорезистентность является независимым фактором риска развития атеросклероза. Повышение уровня инсулина сопровождается атеросклеротическими изменениями в артериях. Нарушение функции эндотелия может рассматриваться в качестве маркера ранних атеросклеротических измене-

ний в сосудистой стенке. Нарушение эндотелиальной функции в сочетании с атерогенными сдвигами в липидном спектре сопровождается нарушениями в системах гемостаза, что создает предрасположенность к тромбозам, способствует ремоделированию сосудов и образованию атеросклеротических бляшек. В связи с этим особую важность приобретают данные Фрамингемского исследования о том, что инсулинорезистентность сопровождается снижением активности фибринолитической системы за счет повышенного содержания в крови ингибитора активатора плазминогена [31].

Установлено, что инсулинорезистентность ассоциируется с гипергомоцистеинемией. Гипергомоцистеинемия способствует раннему формированию поражения сосудистой стенки и рассматривается в настоящее время как независимый фактор риска развития атеросклероза. Вероятность атеросклеротических изменений увеличивается постепенно, начиная со значений гомоцистеина, превышающих 11 мкмоль/л. Высказывается предположение, что гомоцистеин вызывает состояние оксидативного стресса, что влечет за собой повреждение клеток эндотелия, развитие эндотелиальной дисфункции на фоне подавления продукции оксида азота. Эндотелиальная дисфункция дополняется активацией тромбоцитов и тенденцией к тромбозу. Гипергомоцистеинемия сопровождается липидными нарушениями, включающими рост уровня триглицеридов, повышение чувствительности к перекисному окислению липидов. При этом происходят окисление липопротеидов низкой плотности, активация коагуляционного каскада, стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток [42].

Еще одним механизмом, приводящим к эндотелиальной дисфункции на фоне инсулинорезистентности, является усиление оксидативного стресса [24]. Для детей с инсулинорезистентностью и ожирением характерны сниженный антиоксидантный статус, нарушение метаболизма полиненасыщенных жирных кислот. Усиление процессов перекисного окисления приводит к нарушению уровней простаглицина и оксида азота, что влечет за собой нарушение соотношения простаглицина с тромбоксином [19].

Группы риска по развитию метаболического синдрома

Именно педиатры традиционно обращают пристальное внимание на значение анамнестических данных для выделения групп риска по развитию хронической патологии.

Избыточный вес при рождении влияет на возникновение основных компонентов МС только в сочетании с СД у матери. Частота выявления по крайней мере двух компонентов МС среди этих детей составляет 50% [26]. Более неблагоприят-

ное значение в отношении формирования МС имеет низкий вес при рождении. Установлено, что у детей, родившихся с низкой массой тела, выше частота СД2, артериальной гипертензии, ожирения, гипертриглицеридемии, инсулинорезистентности [25].

В ходе Богалузского исследования установлено, что отягощенная наследственность по СД2 является независимым предиктором возникновения ожирения, артериальной гипертензии, атерогенных сдвигов в спектре липопротеидов [38].

Избыточное, гиперкалорийное питание — основной экзогенный фактор возникновения СД2 и ожирения. Причиной изменений в данном случае являются отклонения в липидном обмене на фоне повышенной калорийности пищи, что, в свою очередь, приводит к разнообразным сосудистым нарушениям.

Относительно новым фактором риска развития МС и артериальной гипертензии является нарушение дыхания во время ночного сна, которое часто возникает среди детей и подростков с избыточной массой тела. Выявлена тесная корреляция между минимальными значениями сатурации кислорода и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, средние значения сатурации кислорода коррелируют с показателями глюкозотолерантности и уровнем триглицеридов [36].

Повышение уровня мочевой кислоты рассматривается в настоящее время как предиктор развития МС. Распространенность МС является достоверно более высокой среди подростков с уровнем мочевой кислоты, соответствующим верхнему квинтилю. Установлено, что уровень базального инсулина тесно коррелирует со значениями мочевой кислоты [33].

Профилактика и лечение

В основе профилактики и лечения МС у детей лежит оптимизация образа жизни в виде повышения уровня физической активности и установления диеты [12]. Следует подчеркнуть, что только нормализация уровня физической активности и диета часто способствуют нивелированию основных компонентов МС [20].

До настоящего времени отсутствуют единые общепринятые подходы к медикаментозной терапии МС у детей.

В случае если эффект диеты и оптимизации физической нагрузки недостаточен, для снижения массы тела в течение трех месяцев у детей старше 12-летнего возраста возможно применение орлистата в дозе 120 мг 3 раза в день. Препарат является ингибитором панкреатической и кишечной липазы, способствует снижению массы тела. Важно подчеркнуть, что этот эффект сочетается с улучшением показателей углеводного и липидного обменов [41]. Обязательным условием для назначения препарата является отсутствие гастроинтестинальной патологии [27].

Наибольшие дискуссии вызывают способы коррекции инсулинорезистентности. Метформин (представитель группы бигуанидов) наиболее часто используется как препарат первой линии для терапии СД2 у взрослых. Основные фармакологические эффекты метформина: повышение чувствительности тканей к инсулину, подавление печеночной продукции глюкозы, снижение компенсаторной гиперинсулинемии, нормализация липидного профиля. Показана эффективность применения метформина для терапии СД2

и у детей, в то же время отмечены его побочные эффекты, такие как тошнота, диарея, боли в животе, возникновение лактацидоза. Вместе с тем в настоящее время накоплен опыт успешного применения метформина для лечения подростков с гиперинсулинемией, ожирением и отягощенной наследственностью по СД [16]. Требуют уточнения следующие вопросы: нужно ли корректировать инсулинорезистентность с целью первичной профилактики СД? насколько применение метформина показано для коррекции инсулинорезистентности при отсутствии нарушений углеводного обмена?

Медикаментозное лечение артериальной гипертензии с использованием гипотензивных препаратов необходимо проводить у подростков с артериальной гипертензией II или I степени, но при наличии поражения органов-мишеней (гипертрофии миокарда, микроальбуминемии, ангиопатии сетчатки). Учитывая сопутствующую дислипотедемию и нарушения глюкозотолерантности, особое внимание надо уделять метаболически нейтральным препаратам. В связи с этим предпочтение следует отдавать ингибиторам АПФ или блокаторам ангиотензиновых рецепторов I типа. Трехмесячная терапия артериальной гипертензии I–II степени, сочетающейся с избытком массы тела или ожирением, позволила нормализовать АД у 60% подростков при изолированном использовании лизиноприла и у 50% — при применении валсартана. Побочные эффекты (кашель, повышение уровня креатинина) имели место только у детей, получавших лизиноприл. Использование как валсартана, так и лизиноприла улучшало суточный профиль АД. Применение лизиноприла по сравнению с использованием валсартана позволило более значительно уменьшить гипертрофию левого желудочка (с 45 до 15% и с 38,9 до 22,2% соответственно). Выраженность микроальбуминурии более эффективно уменьшал валсартан по сравнению с лизиноприлом [1].

Развитию артериальной гипертензии у пациентов с МС способствует гиперволемия, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне гиперинсулинемии, что определяет показания к назначению диуретиков. Однако большинство диуретиков нарушают углеводный обмен, а также могут вызывать дислипотедемию, что ограничивает применение препаратов этой группы при лечении больных артериальной гипертензией. Единственным исключением является применение Индапамида ретард. По данным Российской многоцентровой программы МИНОТАВР с участием более 600 пациентов с МС и артериальной гипертензией, Индапамид ретард не только способствует снижению уровня АД, но и позитивно влияет на показатели углеводного, липидного и пуринового обменов [2]. Данные свойства препарата позволяют применять его и в подростковом возрасте для терапии артериальной гипертензии, ассоциированной с МС.

Отдельную проблему представляет медикаментозная коррекция дислипотедемии. С целью коррекции гипертриглицеридемии возможно применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (Омакор®) [2]. Наибольшие трудности представляет коррекция гиперхолестеринемии, учитывая, что, согласно рекомендациям Комитета по изучению проблем атеросклероза, артериальной гипертензии

и ожирения у детей и подростков при Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee), терапия статинами может использоваться лишь в случаях выраженной гиперхолестеринемии [12]. В этой связи перспективным представляется новый подход к коррекции гиперхолестеринемии с применением пищевых волокон, нормализующих функцию ЖКТ. Эффективность применения пищевых волокон при лечении ожирения связана со снижением усвояемости энергии рациона с 94,5 до 92,0%, более быстрым наполнением желудка и поддержанием чувства насыщения, удлинением времени опорожнения желудка, изменением всасывания в кишечнике, улучшением показателей липидно-углеводного обмена. На основе растительных пищевых волокон из оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*), известных также как псиллиум (*psyllium*), создан лекарственный препарат Мукофальк®, отвечающий всем характеристикам пребиотических препаратов. Эффективность гиполипидемического действия оболочки семян *Plantago ovata* была доказана в целом ряде (более 50) рандомизированных клинических исследований. В среднем уровень холестерина снижался на $11,8 \pm 2,5\%$. Соотношение липопротеидов низкой и высокой плотности улучшилось в среднем на 14,8% относительно исходных значений [15]. По нашему опыту, применение препарата Мукофальк® для лечения подростков с МС способствовало снижению массы тела, уменьшению уровня общего холестерина на 10–15%. Препарат назначался по 1 пакету, содержащему 3,35 г псиллиума, 2 раза в день во время еды в течение двух месяцев, побочные эффекты не наблюдались.

Инсулинорезистентность/гиперинсулинемия сопровождается увеличением скорости липолиза в жировой ткани, повышением уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови, способствует снижению скорости β -окисления свободных жирных кислот в печени и возрастанию синтеза липопротеидов очень низкой плотности. Все это приводит к нарушениям процессов клеточной энергетики. В настоящее время коррекции данных нарушений у детей с МС уделяется недостаточное внимание. Вместе с тем это один из важных аспектов патогенеза МС. Учитывая функции L-карнитина (транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, β -окисление жирных кислот и образование АТФ, образование свободного КоА и ацил-карнитина, удаление потенциально токсических метаболитов, образующихся при распаде жиров), можно предполагать возможность его применения в лечении МС. Целесообразно проведение научных исследований по оценке состояния процессов клеточной энергетики при МС и возможности применения L-карнитина (левокарнитина) с целью уменьшения уровня триглицеридов, улучшения оксидации глюкозы и энергетического обмена.

Заключение

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

Основным органом-мишенью при развитии метаболического синдрома является сосудистое русло. В связи с этим следует рассматривать проблему метаболического синдрома у детей и подростков с позиции сосудистого риска, совершенствовать раннюю диагностику сосудистого поражения, высокого атеро-, тромбогенного риска и эндотелиальной дисфункции на основании биохимических маркеров и неинвазивных методов диагностики эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сердца.

Для своевременной целенаправленной профилактики ишемической болезни сердца, инсульта и сахарного диабета II типа у детей и подростков с артериальной гипертензией и ожирением необходимо раннее выявление сопутствующих нарушений в углеводном обмене (гипергликемия, инсулинорезистентность), атерогенных изменений в спектре липопротеидов, тромбогенных нарушений.

Следует совершенствовать систему профилактики метаболического синдрома как в общей популяции, так и в группах повышенного риска. Общая популяционная стратегия должна заключаться в рациональных диетологических рекомендациях и нормализации уровня физической активности. Наибольшее внимание в плане профилактики метаболического синдрома следует уделять группам повышенного риска, к которым относятся дети с ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе, родившиеся с низкой массой тела, с отягощенной наследственностью по сахарному диабету II типа.

Необходимы дальнейшая разработка подходов к медикаментозной терапии, определение четких показаний к назначению бигуанидов, гипотензивных препаратов, гиполипидемических лекарственных средств.

Литература

1. Балыкова Л. А. Эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов ангиотензиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии у подростков с ожирением / Л. А. Балыкова, И. В. Леонтьева, И. А. Маркелова // *Вестн. педиатрии, фармакологии и нутрициологии*. 2008. № 2. С. 33–35.
2. Национальные клинические рекомендации Всероссийского общества кардиологов. Диагностика метаболического синдрома. М., 2008. С. 358–388.
3. Ройтберг Г. Е. *Метаболический синдром*. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 223 с.
4. Alberti K. G. *The metabolic syndrome — a new worldwide definition* / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *Lancet*, 2005. Vol. 366. № 9491. P. 1059–1062.
5. *Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: The Bogalusa Heart Study* / E. M. Urbina [et al.] // *Am. Heart J.* 1999. Vol. 138. № 1. P. 122–127.
6. *Association of fasting insulin with longitudinal changes in blood pressure in children and adolescents. The Bogalusa Heart Study* / X. Jiang [et al.] // *Am. J. Hypertens.* 1993. Vol. 6. № 7. Part 1. P. 564–569.
7. *Cardiovascular risk and metabolic profile in obese children and adolescents with low insulin sensitivity* / R. Burrows [et al.] // *Rev. Med. Chil.* 2005. Vol. 133. № 7. P. 795–804.
8. *Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis*

- sis of 8 controlled trials / V. Anderson [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. № 2. P. 472–479.
9. *Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence — diagnosis, treatment and prevention* / W. Kiess [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001. Vol. 25 (suppl. 1). P. S75–79.
 10. *Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors among children and adolescents* / I. Janssen [et al.] // *Pediatrics.* 2005. Vol. 115. № 6. P. 1623–1630.
 11. *Decsi T. Insulin resistance syndrome in children: pathophysiology and potential management strategies* / T. Decsi, D. Molnar // *Pediatr. Drug.* 2003. Vol. 5. № 5. P. 291–299.
 12. *Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association* / S. S. Gidding [et al.] // *Circulation.* 2005. Vol. 112. № 13. P. 2061–2075.
 13. *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey* / T. J. Cole [et al.] // *BMJ.* 2000. Vol. 320. № 7244. P. 1240–1243.
 14. *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.
 15. *Finding and recommendations from the AACE conference on insulin resistance syndrome. American Association of Clinical Endocrinologists, 2002.* URL: <http://www.aace.cjm/pub>
 16. *Freemark M. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes* / M. Freemark, D. Bursley // *Pediatrics.* 2001. Vol. 107. № 4. P. e55.
 17. *Gidding S. S. Dyslipidemia in the metabolic syndrome in children* // *J. Cardiometab. Syndr.* 2006. Vol. 1. № 4. P. 282–285.
 18. *Hannon T. S. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus* / T. S. Hannon, G. Rao, S. A. Arslanian // *Pediatrics.* 2005. Vol. 116. № 2. P. 473–480.
 19. *Hotamisligil G. S. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link* / G. S. Hotamisligil, B. M. Spiegelman // *Diabetes.* 1994. Vol. 43. № 11. P. 1271–1278.
 20. *Huang T. T. Metabolic syndrome in youth: current issues and challenges* / T. T. Huang, G. D. Ball, P. W. Franks // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007. Vol. 32. № 1. P. 13–22.
 21. *Insulin sensitivity and blood pressure in black and white children* / M. L. Cruz [et al.] // *Hypertension.* 2002. Vol. 40. № 1. P. 18–22.
 22. *Jolliffe C. J. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria* / C. J. Jolliffe, I. Janssen // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49. № 8. P. 891–898.
 23. *Jolliffe C. J. Vascular risks and management of obesity in children and adolescents* / C. J. Jolliffe, I. Janssen // *Vasc. Health Risk Manag.* 2006. Vol. 2. № 2. P. 171–187.
 24. *Leptin and metabolic syndrome in obese and non-obese children* / L. A. Moreno [et al.] // *Horm. Metab. Res.* 2002. Vol. 34. № 7. P. 394–399.
 25. *Li C. Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in caucasian and african-american children* / C. Li, M. S. Johnson, M. I. Goran // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. № 12. P. 2035–2042.
 26. *Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus* / C. M. Boney [et al.] // *Pediatrics.* 2005. Vol. 115. № 3. P. e290–e296.
 27. *Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment* / A. Halpern [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2010. Vol. 2. P. 55–75.
 28. *Molnar D. The effect of fasting hyperinsulinaemia on physical fitness in obese children* / D. Molnar, J. Porszasz // *Eur. J. Pediatr.* 1990. Vol. 149. № 8. P. 570–573.
 29. *Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children* / G. Csabi [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* 2000. Vol. 159. № 1–2. P. 91–94.
 30. *Prevalence of metabolic syndrome in obese children: An analysis using children-specific criteria (Youth obesity, type 2 diabetes)* / C. Invitti [et al.] // *Diabetes.* 2003. Vol. 52. № 6. P. 70–75.
 31. *Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study* / J. B. Meigs [et al.] // *Diabetes.* 1997. Vol. 46. № 10. P. 1594–1600.
 32. *Scott L. K. Insulin resistance syndrome in children* // *Pediatr. Nurs. J.* 2006. Vol. 32. № 2. P. 119–124.
 33. *Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among us children and adolescents* / E. S. Ford [et al.] // *Circulation.* 2007. Vol. 115. № 19. P. 2526–2532.
 34. *Serum leptin levels in obese Indian children relation to clinical and biochemical parameters* / S. Dubey [et al.] // *Indian Pediatr.* 2007. Vol. 44. № 4. P. 257–262.
 35. *Singh G. K. Metabolic syndrome in children and adolescents* // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2006. Vol. 8. № 5. P. 403–413.
 36. *Sleep-disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents* / S. L. Verhulst [et al.] // *J. Pediatr.* 2007. Vol. 150. № 6. P. 608–612.
 37. *Steinberger J. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the atherosclerosis, hypertension, and obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism)* / J. Steinberger, S. R. Daniels // *Circulation.* 2003. Vol. 107. № 10. P. 1448–1453.
 38. *Strinivasan S. R. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome x) in young adulthood. The Bogalusa Heart Study* / S. R. Strinivasan, L. Myers, G. S. Berenson // *Diabetes.* 2002. Vol. 51. № 1. P. 204–209.
 39. *The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children* / B. García Cuartero [et al.] // *An. Pediatr. (Barc.).* 2007. Vol. 66. № 5. P. 481–490.
 40. *The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report* / P. Zimmet [et al.], IDF Consensus Group // *Pediatr. Diabetes.* 2007. Vol. 8. № 5. P. 299–306.
 41. *Three-month tolerability of orlistat in adolescents with obesity-related comorbid conditions* / J. R. McDuffie [et al.] // *Obes. Res.* 2002. Vol. 10. № 7. P. 642–650.
 42. *Total homocysteine and cardiovascular disease* / O. Nygard [et al.] // *J. Intern. Med.* 1999. Vol. 246. № 5. P. 425–454.
 43. *Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents* / C. W. Yeckel [et al.] // *J. Clin. Endocr. Metab.* 2004. Vol. 89. № 3. P. 1096–1101.
 44. *Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index* / S. C. Savva [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord.* 2000. Vol. 24. № 11. P. 1453–1458. ■