

Т.Л. Кураева

Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития, Москва

# Терапия сахарного диабета 2 типа у детей и подростков: метформин как первый препарат выбора

## Контактная информация:

Кураева Тамара Леонидовна, доктор медицинских наук, заведующая детским отделением сахарного диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: (499) 124-02-66, e-mail: [pediatr@endocrincentr.ru](mailto:pediatr@endocrincentr.ru)

Статья поступила: 11.12.2011 г., принята к печати: 25.01.2012 г.

В течение последних лет отмечается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа у лиц молодого возраста. Таким образом, диабет 2 типа перестал быть проблемой исключительно терапевтов-эндокринологов и все больше требует внимания детских эндокринологов и педиатров.

Развившийся в детском возрасте сахарный диабет 2 типа имеет ряд особенностей. При этом не существует алгоритмов лечения данной патологии, разработанных для детей и подростков, в связи с чем детские эндокринологи вынуждены пользоваться алгоритмами, принятыми у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В статье приводятся основные этапы и методы терапии сахарного диабета 2 типа у детей и подростков. в т.ч. обсуждается целесообразность показаний к назначению медикаментозной терапии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, дети, подростки, метформин.

## Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа — болезнь, одним из диагностических критериев которой считался возраст манифестации (диагностики) 35 лет и старше, на протяжении 2–3 последних десятилетий стала все чаще регистрироваться у лиц молодого возраста и даже у подростков. Таким образом, СД 2 типа перестал быть проблемой исключительно терапевтов-эндокринологов и все больше требует внимания детских эндокринологов и педиатров.

О появлении сахарного диабета 2 типа в детском возрасте сообщили во всех странах мира, включая США, Японию, Индию, Австралию и Великобританию, и его появление, как думают, связано с увеличением распространенности ожирения в детском возрасте [1, 2]. Наблюдаются существенные этнические различия в распространенности СД 2 типа с максимальным уровнем как среди взрослого, так и детского населения в популяции племени Пима. Высокий процент распространения

СД 2 типа наблюдается в афроамериканской, азиатской и мексиканской популяциях. В последние годы исследователи все чаще заявляют и о росте заболеваемости сахарным диабетом 2 типа в европейских популяциях, имеющих более низкую распространенность, а также в России [3, 4].

В основе патогенеза сахарного диабета 2 типа лежит инсулинорезистентность и относительное снижение секреции инсулина, которое носит прогрессирующий характер. Предполагается, что у пациентов молодого возраста это прогрессирование происходит с большей скоростью, чем у пожилых больных. Как и у взрослых, инсулинорезистентность у детей формируется постепенно, чаще на фоне имеющегося ожирения, однако, в отличие от взрослых, на нее накладывается физиологическая инсулинорезистентность пубертатного периода, которая усугубляет состояние и является дополнительным фактором риска развития СД 2 типа.

T.L. Kuraeva

Endocrinologic Scientific Centre Ministry of Healthcare and Social Development, Moscow

## Diabetes mellitus type 2 treatment in children and adolescents: metformin as a first agent of choice

In the past two years there has been seen a steady rise in diabetes mellitus type 2 sickness rate among youngsters. Thereby diabetes mellitus type 2 is no longer a problem exclusively of endocrinologists but also of pediatricians and pediatric endocrinologists. Diabetes mellitus type 2 that has several unique features if occurred in childhood. Also there are no therapeutical guidelines for this disease designed for treating children and adolescents, and that is why pediatric endocrinologists have to use guidelines for adult patients with diabetes mellitus type 2. The article contains main stages and therapeutical methods of diabetes mellitus type 2 treatment, as well as reasonability of indications to start medicament treatment.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, children, adolescents, metformin.

Развившийся в детском возрасте сахарный диабет 2 типа имеет ряд особенностей, к которым, в первую очередь, следует отнести наблюдающуюся в ряде случаев острую манифестацию с кетозом и кетоацидозом, что требует проведения дифференциального диагноза с СД 1 типа у пациентов с ожирением. Второй важной особенностью течения сахарного диабета 2 типа является раннее развитие микро- и макрососудистых осложнений, более быстрое, чем при СД 1 типа, а также при СД 2 типа у взрослых пациентов. В ряде работ сообщается о регистрации микрососудистых осложнений уже в момент диагностики сахарного диабета 2 типа. Так, по данным исследований, 36% японских школьников с СД 2 типа имели непролиферативную ретинопатию на момент установления диагноза, частота непролиферативной ретинопатии через 2 года возрасла до 39%. Среди детей индейцев Пима с сахарным диабетом 2 типа 22% имели микроальбуминурию на момент установления диагноза, а к возрасту 20–29 лет частота микроальбуминурии возрасла до 60% [5, 6]. По данным канадских исследователей, из 51 пациента с манифестацией СД 2 типа в детском возрасте к 18–33 годам 9% пациентов погибли, 6% находились на диализе, у 2% произведена ампутация пальцев стопы, у 2% развилась слепота [7]. Смертность при сахарном диабете 2 типа, возникшем до 20 лет, к возрасту 25–55 лет в 2 раза выше, чем при его дебюте после 20 лет, и в 3 раза выше, чем среди не страдающих сахарным диабетом. В 50% случаев причиной смерти являются нефропатия, кардиоваскулярные или инфекционные болезни.

Такое чрезвычайно агрессивное в отношении развития сосудистых осложнений течение СД 2 типа, диагностированного в детском и подростковом возрасте, требует своевременной диагностики, активного выявления и проведения адекватного, патогенетически обоснованного эффективного лечения.

### **Проблемы терапии сахарного диабета 2 типа у детей и подростков**

Начальный подход к терапии сахарного диабета 2 типа должен быть сосредоточен на повышении чувствительности к инсулину, учитывая что в основе развития заболевания лежит инсулинорезистентность с прогрессирующей в течение долгого времени потерей функции  $\beta$  клеток. Снижение инсулинорезистентности может осуществляться либо путем изменения образа жизни, либо посредством фармакологического вмешательства. Однако в то время, как многочисленные сообщения описывают возникающие проблемы при сахарном диабете 2 типа у детей, исследования относительно оптимального подхода к лечению педиатрических пациентов немногочисленны. В настоящее время лечебная работа при СД 2 типа включает мероприятия по снижению массы тела (изменению образа жизни) за счет активного двигательного режима и низкокалорийной диеты, а также медикаментозную терапию.

В литературе отсутствуют данные многолетних многоцентровых исследований по изучению эффективности пероральных сахароснижающих препаратов у детей и подростков. Только метформин прошел рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования у подростков с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа.

В большинстве случаев детские эндокринологи вынуждены пользоваться алгоритмами терапевтической практики, принятыми у взрослых пациентов с СД 2 типа. Хотя патогенные процессы, лежащие в основе сахарного диабета 2 типа у детей, как предполагают, те же самые, что и у взрослых, и поэтому кажется логичным

распространение терапевтических подходов на детский контингент, все же сахарный диабет 2 типа у детей имеет ряд отличий, которые играют важную роль при выборе терапевтической тактики.

Во-первых, у детей с впервые диагностированным СД (который может оказаться диабетом 2 типа) дифференциальный диагноз типа диабета может оказаться сложным и неоднозначным. У 30–45% подростков с сахарным диабетом 2 типа наблюдается острая манифестация с кетоацидозом. С другой стороны, по мере увеличения распространенности ожирения, все больше детей с СД 1 типа в момент манифестации заболевания будут иметь ожирение. Это требует проведения дифференциальной диагностики типа сахарного диабета во всех случаях выявления его у пациентов с ожирением. Исследование секреции инсулина по уровню иммунореактивного инсулина (ИРИ) и/или С-пептида натощак и в условиях нагрузки глюкозой или углеводистым завтраком (в зависимости от степени нарушения углеводного обмена), определение иммунологических маркеров СД 1 типа и эффект от проводимой пероральной терапии позволяет в конечном итоге достаточно успешно проводить дифференциальную диагностику. Принятое решение относительно начальной терапии может меняться по мере поступления новой диагностической информации. Во-вторых, физиологическая инсулинорезистентность пубертатного периода, которая накладывается на патологическую инсулинорезистентность, присущую сахарному диабету 2 типа, снижается при достижении половой зрелости. Это означает, что инсулинорезистентность как цель терапии является переменной величиной у этих пациентов в противоположность взрослым пациентам с их неуклонным прогрессированием нарушений. Наконец, долгосрочные исследования безопасности и эффективности применения пероральных сахароснижающих препаратов у детей (у которых, как ожидается, будет большая продолжительность болезни) не проводились.

### **Изменение образа жизни**

Основываясь на ключевых звеньях патогенеза сахарного диабета 2 типа, логично направлять начальные усилия на устранение основных факторов, способствующих развитию инсулинорезистентности — ожирения, несбалансированного питания и сидячего образа жизни. Однако многочисленные исследования таких мероприятий среди взрослых показали неоднозначные результаты. Комплаентность в отношении изменения образа жизни еще меньше выражена среди подростков. В дополнение к этому, члены семей подростков с СД 2 типа часто сами имеют ожирение, не сдержанны в еде и ведут малоподвижный образ жизни. Поэтому негативная семейная обстановка должна быть принята во внимание при планировании терапевтической тактики у юных пациентов, а все члены семьи должны стать объектом для вмешательства. Кроме того, из-за существенных нарушений в образе жизни у большинства подростков с сахарным диабетом 2 типа требуется интенсивный, мультидисциплинарный подход для того, чтобы добиться необходимого эффекта в терапии.

### **Диета**

Опыт показывает, что диетические мероприятия должны быть направлены на постепенное, длительное снижение веса. Необходимо ставить реалистичные цели, в которые входит постепенное снижение веса, а не нормализация массы тела в качестве конечной цели. Даже небольшая потеря веса может заметно улучшить показатели гликемического контроля и чувствительность к инсулину. Помимо снижения веса, диетические мероприятия должны преследовать следующие цели: достижение опти-

мального контроля уровня глюкозы крови и уменьшение содержания липидов и липопротеинов. Диеты с низким содержанием углеводов или включающие продукты с низким гликемическим индексом, как показывают исследования, приводят к большей потере веса у подростков с ожирением, чем диеты с низким содержанием жиров. Однако эти диеты не были изучены у детей с сахарным диабетом 2 типа.

Рекомендации ISPAD (2009) по диетотерапии включают следующие положения:

- первоначальный акцент у подростков следует делать на исключении сахаросодержащих легких напитков и ограничении большого количества соков;
- использование диетических напитков и искусственных подсластителей может привести к значительному снижению массы тела, и это является одним из наиболее важных изменений в диете/поведении для успешного снижения массы тела;
- необходимо строго контролировать количество порции, для чего следует сервировать пищу на тарелке, а не принимать ее непосредственно из посуды, в которой пища готовится или из упаковки (банки или коробки);
- родителям следует ограничить дома доступность пищи с высоким содержанием жиров и напитков с высоким калоражем, для чего необходимо читать этикетки. Следует также ограничить возможность ребенка самостоятельно покупать продукты питания.

Диетические рекомендации должны быть адаптированы к пищевым традициям, привычкам и материальному уровню семьи.

### Физические нагрузки

Регулярные физические упражнения с постепенным увеличением нагрузки имеют первостепенное значение в управлении СД 2 типа, поскольку даже умеренное их осуществление улучшает гликемический контроль. Физическая активность имеет определяющее значение для разрушения порочного круга «увеличение массы тела — малоподвижный образ жизни — снижение активности — увеличение массы тела». Физическая активность других членов семьи дает больший эффект и помогает всем укрепить здоровье.

### Фармакологические препараты

Без сомнения, все пациенты с острой манифестацией заболевания, в состоянии кетоза и кетоацидоза, нуждаются в незамедлительной инсулинотерапии, независимо от типа диабета. По мере компенсации заболевания пациенты с ожирением и сохраненной или повышенной секрецией инсулина имеют реальную возможность перейти с инсулина на пероральные сахароснижающие препараты.

Среди пациентов с мягкой манифестацией заболевания, не требующей неотложной инсулинотерапии, рекомендации по изменению образа жизни оказываются успешными лишь у небольшого числа пациентов [8]. Поэтому основная масса подростков с сахарным диабетом 2 типа достаточно рано начинает нуждаться в медикаментозной терапии. Целью фармакологической терапии является снижение степени инсулинорезистентности, замедление постпрандиальной абсорбции глюкозы и увеличение секреции инсулина на фоне нарастающего его дефицита. Препаратом первого выбора в этом случае является метформин. Метформин позволяет добиться удовлетворительного снижения уровня HbA1c без риска гипогликемий. Более того, при использовании метформина снижается или не нарастает масса тела, а также

снижаются уровень холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.

В большинстве случаев в подростковом возрасте монотерапия метформином оказывается достаточно эффективной. Из всех сахароснижающих препаратов только метформин и инсулин одобрены для лечения СД 2 типа у детей и подростков в большинстве стран мира, включая Россию [8].

### Метформин в лечении сахарного диабета 2 типа у детей и подростков

Метформин снижает продукцию глюкозы в печени и повышает усвоение глюкозы в мышечной ткани. В отличие от препаратов сульфонилмочевины или инъекции экзогенного инсулина, направленных на восстановление имеющейся недостаточности инсулина, метформин не влияет на секрецию инсулина поджелудочной железой, и основной его эффект состоит в повышении чувствительности тканей к инсулину.

Препараты метформина используются у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа уже на протяжении более 50 лет. Оригинальный препарат метформина Глюкофаж является одним из наиболее известных и изученных лекарственных средств. Его применяли в ключевых исследованиях по СД 2 типа — UKPDS и DPP [9, 10].

В настоящее время доказано, что инсулинорезистентность является достоверным фактором риска болезней сердечнососудистой системы, болезней, сочетание которых с инсулинорезистентностью получило наименование «синдром инсулинорезистентности» или «синдром X». В связи с этим, снижая уровень инсулинорезистентности, метформин снижает параллельно и риск возникновения кардиоваскулярных болезней.

При условии адекватности инсулиновой секреции, что наблюдается у большинства пациентов в дебюте СД 2 типа, метформин может использоваться как единственный препарат для коррекции инсулинорезистентности. Преимущество метформина как начального препарата при лечении сахарного диабета 2 типа включает умеренное снижение веса, уменьшение концентрации инсулина в сыворотке крови и улучшение липидного профиля. Кроме того, метформин в настоящее время — единственный пероральный сахароснижающий препарат, одобренный в России, Европе и США для использования у детей и подростков [8].

В России только Глюкофаж разрешен к применению у детей, начиная с 10-летнего возраста.

В 16-недельном рандомизированном мультицентровом плацебоконтролируемом исследовании, в котором принимали участие и российские специалисты [11], K. L. Jones и соавт. [12] сообщили о безопасности и эффективности применения метформина для лечения СД 2 типа у детей и подростков. В этом исследовании 82 пациентам с СД 2 типа в возрасте 10–16 лет проводили терапию метформином в дозе 1000 мг дважды в день. Применение метформина значительно улучшило уровень глюкозы в плазме натощак и уровень HbA1c (в сравнении с плацебо 7,5 против 8,6%, соответственно). Среднее содержание общего холестерина в сыворотке крови снизилось по сравнению с исходными показателями в группе, получающей метформин, а также по сравнению с небольшим увеличением в группе плацебо. В большей степени средний вес снизился в группе, получавшей метформин (1,5 против 0,9 кг в группе плацебо). Как и у взрослых пациентов, среди наиболее частых побочных эффектов отмечали боли в области желудка (25 против 12% на плацебо), диарею, тошноту/рвоту

(17 против 10% на плацебо) и головную боль. Случаев клинической гипогликемии, лактацидоза или клинически значимых изменений физического состояния не отмечено. Не зафиксировано прекращения приема метформина вследствие нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое 6-месячное исследование метформина в дозе 1000 мг/сут было проведено у 29 подростков в возрасте 12–19 лет с ожирением, но без сахарного диабета, имевших ближайших родственников с СД 2 типа. Лечение метформином существенно снижало уровень инсулина плазмы ( $p < 0,02$ ) и индексы инсулинорезистентности ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходными показателями, тогда как прием плацебо не оказывал значимого влияния на указанные параметры. Более того, индекс массы тела значимо снижался на фоне приема метформина, но не плацебо [13].

В долгосрочном (5-летнем) ретроспективном исследовании 89 подростков афроамериканской и карибско-испанской популяций, страдающих СД 2 типа, 45% поддерживали уровень HbA<sub>1c</sub> ниже 7% путем применения оральных сахароснижающих препаратов (метформин и/или глипизид), 18% потребовался инсулин (0,4 ЕД/кг/день) в дополнение к оральным препаратам, а у 37% не требовалось никакого лечения [14].

#### Противопоказания и побочные эффекты метформина

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как дискомфорт в области живота и диарея (наблюдаются у 50% пациентов), в большинстве случаев являются транзиторными и не требуют отмены препарата. Приблизительно у 10% пациентов возможно развитие дефицита витамина В<sub>12</sub>, который может быть обусловлен уменьшением объема питания. Лактацидоз — потенциально опасное для жизни состояние, которое может быть связано с приемом метформина. Однако метаанализ 40 000 пациентов, получавших метформин, не выявил повышения частоты лактацидоза даже в случаях противопоказаний для его применения [15].

В настоящее время считается, что риск развития лактацидоза при применении метформина является чрез-

вычайно низким. Этот риск может быть в еще большей степени минимизирован отказом от назначения метформина пациентам с болезнями почек, существенным ухудшением функции печени, при чрезмерном употреблении алкоголя и всем пациентам с риском тканевой гиперперфузии и в состоянии гипоксии (астма и тяжелое инфекционное заболевание). Метформин также должен быть отменен перед радиографическими исследованиями, требующими использования рентгеноконтрастных препаратов.

#### Дозировка и режим назначения

Для уменьшения жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, титрация дозы метформина должна проводиться постепенно, начиная с 500 мг ежедневно перед сном. При отсутствии гастроинтестинального дискомфорта в течение 1 нед дозу увеличивают до 500 мг два раза в день во время приема пищи с последующим увеличением дозы на 500 мг/день каждую неделю. Эффективная поддерживающая доза метформина для подростков и взрослых составляет 2000 мг/сут, а максимальная рекомендуемая доза не должна превышать 3000 мг.

Что касается других пероральных сахароснижающих препаратов, в настоящее время пока не получено одобрения для использования их у подростков ни в США, ни в Европе, хотя это одобрение ожидается в будущем.

#### Заключение

Увеличение частоты сахарного диабета 2 типа у детей и подростков ставит новые задачи перед практически всеми врачами — педиатрами и детскими эндокринологами. Основной среди них является активное выявление заболевания, которое может успешно осуществляться при диспансеризации, а также при обследовании детей с повышенным риском развития диабета 2 типа, и в первую очередь, пациентов с ожирением, а также с отягощенной наследственностью. Мультидисциплинарный подход к терапии СД 2 типа педиатром совместно с эндокринологом может дать более ощутимые результаты в выработке здорового образа жизни и достижения компенсации углеводного обмена.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bloomgarden Z.T. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic // *Diabetes Care*. — 2004; 27: 998–1010.
2. Shaw J. Epidemiology of childhood type 2 diabetes and obesity // *Pediatric Diabetes*. — 2007; 8 (Suppl. 9): 7–15.
3. Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова В.А. Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков // *Сахарный диабет*. — 2001; 4: 26–32.
4. Дубинина И.А., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Характеристика детей и подростков с сахарным диабетом, не имеющих потребностей в инсулине / *Материалы Всероссийской конференции «Задачи детской эндокринологии в реализации национального проекта «Здоровье»*. — Уфа, 2008. — С. 34–36.
5. Arslanian S. Type 2 Diabetes in Children: Clinical Aspects and Risk Factors // *Hormone Res*. — 2002; 57 (Suppl. 1): 19–28.
6. 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; 58 (1): 302–311.
7. IDF Consensus workshop. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic // *Diabetes Care*. — 2004; 27 (7).
8. Pinhas-Hamiel O., Zeitler P. Clinical Presentation and treatment of type 2 diabetes in children // *Pediatric Diabetes*. — 2007; 8 (Suppl. 9): 16–27.
9. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. — 1998; 352 (9131): 854–865.
10. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M.; Diabetes Prevention Program Research Group // *N. Engl. J. Med*. — 2002; 346 (6): 393–403.
11. Петеркова В.А. Глюкофаж в лечении сахарного диабета типа 2 у детей и подростков // *Фарматека*. — 2008; 17 (171): 61–63.
12. Jones K.L., Arslanian S., Peterkova V.A. Effect of metformin in paediatric patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial // *Diabetes Care*. — 2002; 25: 89–94.
13. Freemark M., Bursey D. 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 // *Pediatrics*. — 2001; 107 (4): E55.
14. Grinstein G., Muzumdar R., Aponte L. et al. Presentation and 5-year follow-up of type 2 diabetes mellitus in African-American and Caribbean-Hispanic adolescents // *Horm. Res*. — 2003; 60: 121–126.
15. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A. et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus // *Arch. Intern. Med*. — 2003; 163: 2594–2602.