

Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков

И.И. Дедов, О.В. Ремизов, В.А. Петеркова

Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

До недавнего времени практически во всех случаях СД у детей и подростков характеризовался как инсулиндефицитный. Полагали, что на долю других (редких) форм диабета приходится менее 1-2%. В настоящее время сообщается, что у 8-45% больных (в зависимости от популяции) имеют место неаутоиммунные формы СД. Среди неаутоиммунных форм заболевания наиболее часто встречаются СД 2 типа, MODY и атипичный СД молодых (АСД). В развитых странах мира отмечается драматичное нарастание заболеваемости СД 2 типа среди детей и подростков [1].

Эпидемиология СД 2 типа

Рост заболеваемости СД 2 типа среди детей и подростков был впервые отмечен в США в местах компактного проживания американцев испанского происхождения, афроамериканцев. По данным педиатрического центра в Цинциннати, из всех случаев впервые выявленного диабета с 1982 по 1992 г. 8% пациентов имели СД 2 типа. В 1994 г. уже у 16% детей и подростков диагностирован СД 2 типа.

Таким образом, заболеваемость СД 2 типа в возрасте 10-19 лет составила 7,2 на 100 тыс. в год [2]. В детской больнице Фоникса (Канада) СД 2 типа выявлялся менее чем у 8% больных в 1995 г., у 10% - в 1996 г. и у 14% - в 1997 г. [3]. Среди японских школьников заболеваемость СД 2 типа составляла 0,2 на 100 тыс. в 1976 г. и 7,5 на 100 тыс. в 1995 г.

В начальной школе заболеваемость СД 2 типа сопоставима с заболеваемостью СД 1 типа, а среди подростков заболеваемость СД 2 типа в 7 раз выше, чем СД 1 типа [4]. По данным детской клиники ЭНЦ РАМН, в 70-80-х годах крайне редко наблюдались случаи СД 2 типа, а с конца 90-х годов количество пациентов, обратившихся по поводу СД 2 типа, увеличилось. В настоящее время в детской клинике находится под наблюдением более 15 больных. По данным некоторых исследований, у девочек СД 2 типа развивается чаще, чем у мальчиков. Сообщается, что соотношение больных мальчиков к девочкам может достигать 1:4/5 и даже 1:6 (табл.1) [3,5,6].

По нашим данным, влияние пола на развитие СД 2 типа в детском и подростковом возрасте не существенно.

Генетическая предрасположенность, особенности патогенеза СД 2 типа

В патогенезе СД 2 типа установлено, что заболевание имеет генетический и внешнесредовой компонент; сочетание нарушений нескольких генов или их полиморфизм необходимы для развития диабета. Ключевыми компонентами в патогенезе СД 2 типа являются дисфункция β -клеток и снижение чувствительности к инсулину. Немаловажное значение в развитии СД имеют особенности пищевого поведения, находящиеся под генетическим контролем и/или формирующиеся в силу семейных традиций, а также малоподвижный или «корн-ТВ» образ жизни. Психосоциальные стрессы приводят к срыву компенсаторных механизмов и усугубляют течение заболевания.

Таблица 1

Эпидемиология СД 2 типа у детей и подростков

Страна	Этническая группа	Возраст, годы	Заболеваемость	Распространенность	Пол (м:ж)
Аризона, США	Индейцы Пима	15-24	-	9/1000	1:5
Манитоба, Канада	Коренное население	5-14	-	0,8/1000	1:4
Онтарио, Канада	Коренное население	<16	-	2,5/1000	1:6
Цинциннати, США	Афроамериканцы (70%)	10-19	7,2/10 ⁵	-	1:1,75
Вентура, США	Американцы мексиканского происхождения	<17	-	-	1:1,3
Ливия	Арабы	0-34	19,6/10 ⁵ (м.) 35,3/10 ⁵ (ж.)	-	1:1,5
Япония	Японцы	<15	2,0/10 ⁵ (н. школа) 13,9/10 ⁵ (подростки)	-	1:1,2 1:1,2

Констатируя определяющий вклад генов в развитие СД, следует выделять «диабетогенные» гены и неспецифические, или гены-поспособники (гены, регулирующие аппетит, энергозатраты, накопление внутриабдоминального жира и др.), которые могут быть вовлечены в механизмы развития СД 2 типа.

К настоящему времени проведенные генетические исследования выявили несколько локусов, ассоциированных с СД 2 типа (табл. 2). Локус на 2-й хромосоме наиболее тесно связан с СД [7]. Сниженные резервные возможности β -клеток, инсулинорезистентность и активизация генов «накопления» могут быть запрограммированы в период внутриутробного развития. Нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа ассоциированы с внутриутробной гипотрофией [8]. В таких случаях нарушаются закладка и развитие β -клеток, активизируются гены «накопления» — формируется «голодный фенотип». Позже у части таких лиц развивается ожирение и СД 2 типа.

Таблица 2

Локусы, ассоциированные с СД 2 типа

Локус	Расположение
Амилин	12p12.3-p.12.1
Рецептор сульфанилмочевины	11p15.1
Глюкокиназа	7p15-p13
Инсулин	11p15.5
Конвертаза2	20p11.2
Аполипопротеин A1, C3, A4	11q23
Аполипопротеин В	2p24
β_3 -адренергический рецептор	5q32-q34
Рецептор инсулина	19q13.3
СТГ	17q22q24
Субстрат-1 рецептора инсулина	2q36-q37
Синтаза гликогена мышц	20q13.31
Карбоксикиназа фосфоенолпирувата	20q13.31
Ras, ассоциированный с СД	16q
Рецептор В типа холецистокинина	11p15.5-p15.4
Хромосома 1	1.D1S191
Хромосома 2	2.D2S125
Хромосома 11	11D11S935
Хромосома 20	20q.D20S197

Обсуждается значение инсулинорезистентности в патогенезе СД, которая может быть первичной по отношению к дисфункции β -клеток и/или вторичной — вследствие глюкозотоксичности или гиперинсулинемии. Следует принимать во внимание, что в ряде исследований у больных СД 2 типа (как правило, в Северной Европе) снижения чувствительности к инсулину не выявлено [9,10,11]. Результаты таких исследований позволяют рассматривать инсулинорезистентность в качестве важного, но не постоянного компонента в патогенезе СД 2 типа.

Нарушение секреции инсулина всегда играет ключевую роль в патогенезе СД 2 типа; у части

больных вероятно в качестве компенсаторного механизма развивается гиперинсулинемия натощак. Возможные варианты взаимосвязи генетических и внешнесредовых факторов в патогенезе СД 2 типа представлены на рис. 1 [12].

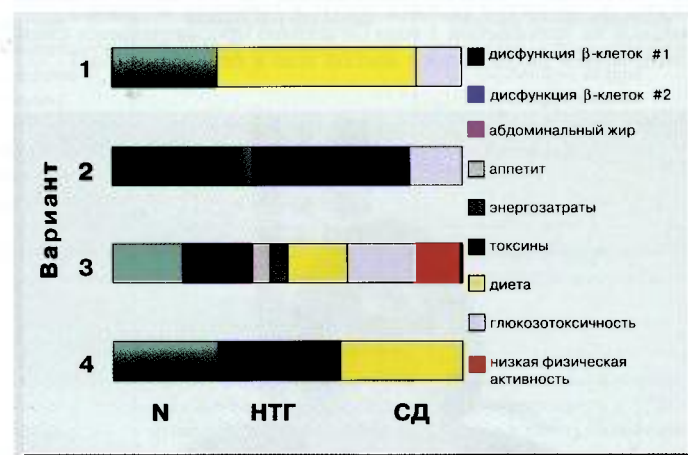


Рис. 1. Взаимосвязь генетических и внешнесредовых факторов в патогенезе СД 2 типа.

Клинические проявления СД 2 типа

Несмотря на то, что абсолютный дефицит инсулина не характерен для больных СД 2 типа, тем не менее, у части пациентов с впервые выявленным диабетом наблюдаются кетоацидоз и феномен тяжелого дефицита инсулина. По нашим наблюдениям, приблизительно у 20% таких больных гипергликемия сопровождается кетоацидозом [13]. Длительная гипергликемия усугубляет нарушения секреции инсулина, ведет к мобилизации жирных кислот из депо. Создается конкурентное «преимущество» жирным кислотам для утилизации их тканями в качестве основного энергетического субстрата и «вытеснение» глюкозы из обменных процессов. Порочный круг замыкается и приводит к выраженному дефициту инсулина. Отмеченные процессы также объясняют факт потери массы тела у части больных с впервые выявленным СД 2 типа. По данным Арканзасской клиники, у 40% больных СД 2 типа отмечается потеря массы тела [14]. Такие симптомы как абдоминальная и головная боль, ноктурия, полиурия, полифагия, полидипсия, диплопия и др. также могут наблюдаться у пациентов с СД 2 типа.

Однако у больных СД 2 типа чаще наблюдается бессимптомная гипергликемия. Приблизительно у 20% больных глюкозурия может на протяжении от 1 года до 3 лет предшествовать гипергликемии натощак и являться единственным маркером развивающегося диабета. У таких пациентов при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста определяется выпадение 1 фазы секреции инсулина.

СД 2 типа у детей и подростков может являться составляющим компонентом метаболического синдрома. По нашим данным, ожирение (ИМТ $\geq 97\%$) среди таких пациентов встречается в 25% случаев, артериальная гипертензия в 10%, гиперхолестеринемия — в 30%, акантоз — в единичных случаях. Поликистоз яичников и гирсутизм выявлены у 20% девочек; внутричерепная гипертензия и энурез — в 48 и 14% соответственно [13].

Со стороны психомоторного развития у больных СД 2 типа может отмечаться снижение интеллекта (12% при СД 2 типа по сравнению с 0% при СД 1 типа, $p=0.03$) [14]. Обычно такие больные характеризуются плохим эффектом лечения.

Течение СД 2 типа у детей волнообразное, периоды ухудшения сменяются периодами стабилизации и улучшения. На течение заболевания оказывают влияние смена сезонов года, психоэмоциональное напряжение, изменение массы тела и др.

На рис. 2 представлена больная СД 2 типа в возрасте 15 лет, находящаяся более 3 лет под наблюдением в ЭНЦ РАМН, на рис. 3 - динамика уровней HbA1c и гликемии натощак у этой больной на протяжении 1 года (отчетливо просматривается связь компенсации заболевания с массой тела и периодами года).



Рис. 2. Больная, 15 лет (СД 2 типа с 12 лет).

Дифференциальная диагностика

Постановка диагноза СД 2 типа у детей и подростков не всегда является простой задачей. В таком «классическом» варианте как медленно прогрессирующая гипергликемия без кетоацидоза на фоне ожирения или избыточной массы тела, наличие в родословной пациента других случаев СД 2 типа (особенно по материнской линии), отсутствие аутоантител, относительно высокий уровень С-пептида и ИРИ натощак и после нагрузки, снижение чувствительности к инсулину легко поставить диагноз. Однако это заболевание может протекать и по другим вариантам. Как уже отмечалось, у части пациентов с СД 2 типа возможна острая манифестация

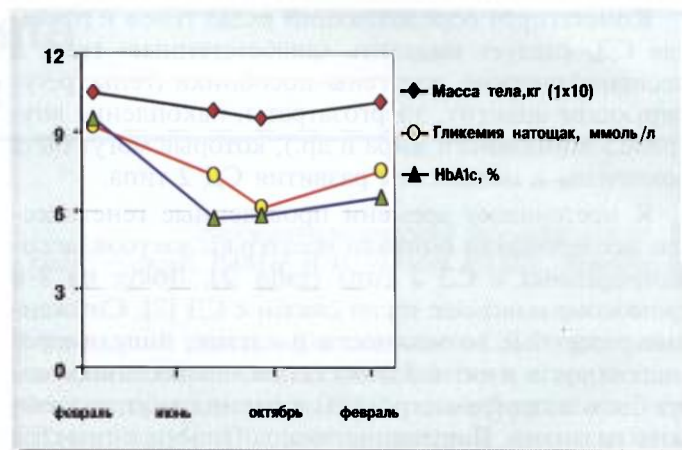


Рис. 3. Динамика массы тела, показателей углеводного обмена больной с СД 2 типа.

диабета с феноменом выраженного дефицита инсулина, а результаты исследований на антитела могут дать ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Алгоритм диагностики СД 2 типа представлен на рис. 4

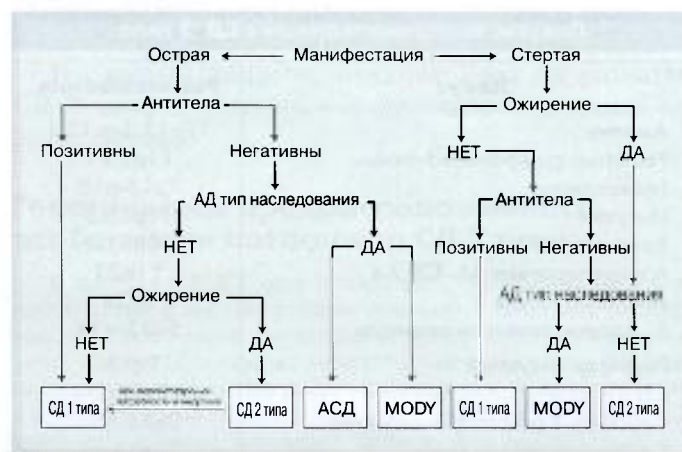


Рис. 4. Алгоритм диагностики типа СД у детей и подростков.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить со следующими формами СД: СД 1 типа и особенно с латентным аутоиммунным СД, «атипичным» СД молодых (АСД), включаемого в идиопатический СД, MODY и моногенными формами, ассоциированными с мутациями митохондриальной ДНК. Сведения об особенностях семейного анамнеза до проведенных молекулярно-генетических исследований не всегда позволяют прояснить ситуацию; решающим является динамичное наблюдение.

В табл. 3 суммированы клинично-метаболические, генетические особенности СД 1 типа, СД 2 типа, АСД и MODY. Более подробные сведения о СД типа MODY изложены в статье И.И. Дедова и соавт. [15].

Определенные трудности могут возникнуть в дифференциальной диагностике СД 2 типа и АСД, который имеет черты СД 1 и 2 типа. К настоящему

Таблица 3

Клинико-метаболические, генетические особенности СД 1 типа, СД 2 типа, АСД и MODY

Характеристика	СД 1 типа	СД 2 типа	АСД	MODY
Возраст постановки диагноза	В любом возрасте	Обычно в период полового созревания	Обычно в период полового созревания	Обычно в период полового созревания
Клиническое течение	Тяжелое с острой манифестацией и кетоацидозом	Волнообразное, нередко малосимптомное (возможна острая манифестация)	Интермиттирующее с острой манифестацией	Обычно волнообразное и нередко малосимптомное (возможна острая манифестация)
Секреция инсулина	Выпадение I фазы секреции инсулина	Часто снижение I фазы секреции инсулина с гиперинсулинемией натощак	Нарушения варьируют	Нарушения варьируют
Чувствительность к инсулину	Обычно нормальная (исключение: «микст» случаи, некоторые физиологические периоды)	У большей части больных снижение чувствительности	У части больных возможно снижение чувствительности	У части больных возможно снижение чувствительности
Потребность в экзогенном инсулине	Постоянная у 100% больных (исключение: период «медового месяца»)	Приблизительно у 20% больных в период манифестации, в периоды стресса	Практически у всех больных в период манифестации и через несколько лет после начала заболевания	У части больных в период манифестации и у 1/3 больных спустя несколько лет от начала заболевания
Этнические особенности	Низкая заболеваемость у монголоидов	Повышенная заболеваемость у монголоидов, афроамериканцев, американцев испанского происхождения	Обычно среди европеоидов, афроамериканцев	Обычно среди европеоидов
Доля среди всех форм СД в европеоидной популяции	До 80-90%	До 5-10%	До 5-10%	2-5%
Ассоциация с				
• Ожирением	Не характерна	У 25-85%	В небольшом % случаев	В небольшом % случаев
• Акантозом и поликистозом яичников	Не характерна	Возможна	Не характерна	Не характерна
• ICA, GAD и другими аутоантителами	Характерна	Не характерна	Не характерна	Не характерна
Наследственность / тип наследования	Приблизительно у 10 % отягощена	Отягощена у 50-75% больных	Вероятно аутосомно-доминантный тип	Аутосомно-доминантный тип

времени патогенез АСД (тип 1,5) плохо изучен. Отсутствие ассоциаций с HLA-системой и аутоантителами исключает роль аутоиммунных процессов. Обычно у больных АСД выявляется выпадение I-й фазы секреции инсулина, снижение коэффициента уровня С-пептид-гликемия. У части больных имеет место инсулинорезистентность. Большинство больных АСД имеет острую манифестацию болезни с потребностью в экзогенном инсулине. При этой форме СД длительность инсулинотерапии составляет 2-7 мес., крайне редко — до 2-4 лет. В последующие 2-8 лет и более пациенты остаются инсулиннезависимыми. Однако со временем из-за прогрессирующего ухудшения показателей углеводного обмена больным АСД приходится снова назначать инсулин [16].

Известно несколько вариантов СД, вызванного мутациями митохондриальной ДНК (табл.4). На долю «митохондриального» диабета, который передается через материнские гаметы или развивается в результате мутации de novo, приходится не более 0,1-2% больных СД. СД может протекать как по инсулиннезависимому варианту, так и с потребностью в экзогенном инсулине. Обычно у больных таким диабетом отмечаются и другие «митохондриальные» нарушения, клинически проявляющиеся нейросенсорным снижением слуха (НСС), гипертрофической кардиомиопатией (ГКМ), миотонической миопатией (ММ). «Митохондриальный» диабет нередко является составляющим синдромов Лебера, MELAS, MERRF.

Таблица 4

Мутации митохондриальной ДНК, ассоциированные с СД

Класс мутации	Генный продукт	Мутации	Дополнительные клинические признаки	Сопровождается A3243G мутацией
tPHK	12SrRNA	C946A A1041G	ГКМ ГКМ	+
	tRNA ^{Leu(UUR)}	A3243G A3252G C3256T A3260G T3271C	MELAS, HCC ММ ММ, с-м Лебера ММ, КМ с-м MELAS	- - - - -
	tRNA ^{Lys}	A8344G	ММ	-
	tRNA ^{Glu}	T14709G	с-м MERRF	-
НАДФ-ДГ	ND1	G3316A T3394C	- ГКМ, с-м Лебера	- +
	ND2	G4491A	ГКМ	+
	ND4	G11963A	ГКМ	+

Лечение и диспансерное наблюдение

При острой манифестации диабета с целью выведения больных из кетоацидотического состояния, ликвидации феномена глюкозотоксичности, а также при неясности диагноза целесообразно назначение инсулина. Длительность применения экзогенного инсулина при СД 2 типа редко превышает 6 мес. У части больных СД 2 типа снижение потребности в инсулине может отмечаться даже в более поздние сроки, чем наступление «медового месяца» у больных СД 1 типа.

После первичной компенсации поддержание оптимального гликемического контроля возможно при соблюдении диеты и при назначении таблетированных сахароснижающих препаратов (СПП). По нашему опыту, метформин высоко эффективен у большей части пациентов с ожирением.

Преимуществами лечения метформином являются: низкий риск гипогликемий, стабилизация или уменьшение массы тела, снижение уровней липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Лечение метформином может нормализовать репродуктивную функцию у девушек с синдромом поликистоза яичников. В острых случаях, протекающих с дегидратацией и гипоксией, лечение метформином временно прекращается. При низкой эффективности метформина (обычно у пациентов с нормальной массой тела) целесообразно добавление производных сульфанилмочевины (ПСМ).

Высокая эффективность ПСМ объясняется тем, что эта группа препаратов способна восстанавливать 1-ю фазу секреции инсулина (табл.5). В лечении СД 2 типа не исключается использование и других сахароснижающих и антигипергликемических средств. Однако тиазолидиндионы, а также ингибиторы глюкозидазы практически не применяются в лечении СД 2 типа у детей и подростков. Пероральные СПП не должны использоваться на протяжении всей беременности. Алгоритм лечения СД 2 типа в детском и подростковом возрасте представлен на рис.5.

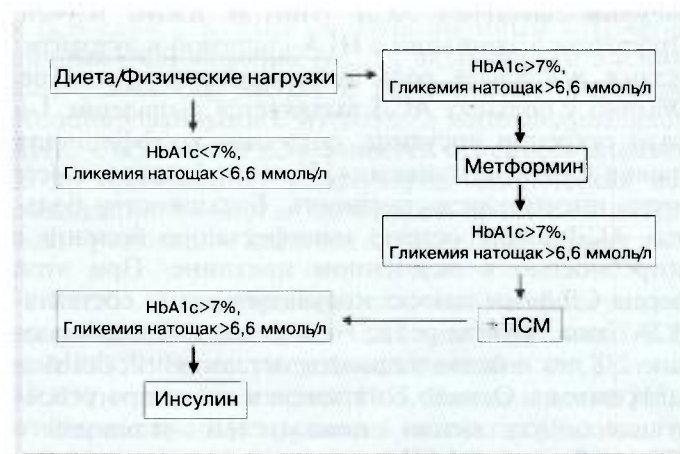


Рис. 5. Алгоритм лечения детей и подростков с СД 2 типа.

Таблица 5

Механизм действия сахароснижающих и антигипергликемических средств при СД 2 типа

Препарат	Механизм действия	Гликемия	Риск гипогликемии	Масса тела	Атерогенные липиды
Бигуаниды	↓ Гликогенолиз ↑ чувствительность печени к инсулину	↓↓	-/+	0/↓	↓
ПСМ	↑ Секреция инсулина и чувствительность к инсулину	↓↓↓	+	↑	0
Меглитинид	Кратковременная ↑ секреция инсулина	↓↓↓	+	↑	0
Ингибиторы глюкозидазы	↓ Гидролиз и абсорбция углеводов	↓	-	0	↓
Тиазолидине дионы	↑ Чувствительность мышц и жировой ткани к инсулину	↓↓	-	↑	↓
Инсулин	↓ Гликогенолиз, преодоление инсулинорезистентности	↓↓↓	+	↑↑	↑

Продолжительность жизни больных СД 2 типа с детства на 16-17 лет меньше средней продолжительности жизни в общей популяции. Учитывая это, педиатры-эндокринологи, врачи МСЭК и призывных комиссий должны ясно осознавать всю тяжесть СД 2 типа у детей и подростков. Все льготы больных СД с детства должны распространяться на этих пациентов. Дети, больные СД 2 типа, должны быть обеспечены средствами само-

контроля. Осуществление задач компенсации заболевания затруднено без гарантированного государством ежемесячного пособия (пенсии). В связи с тем что многие пациенты не в полной мере осознают тяжесть заболевания, во избежание ранней инвалидизации обычно приходится прилагать много усилий, чтобы убедить пациентов и их родителей четко руководствоваться предписанными назначениями.

Литература

1. Pohl J.H., Greer J.A., Hasan K.S. // Endocrine Practice. - 1998. - Vol. 4, № 4. - P.413-416
2. Pinhas-Hamiel O., Dolan L.M., Daniels S.R. et al. // J. Pediatr. - 1996. - Vol. 128, № 5. - P.608-615
3. Dean H. // Clin. Pediatr. - 1998. - Vol. 39, № 1. - P.89-96
4. Kitagawa T., Owada M., Urakami T., Yamauchi K. // Clin. Pediatr. - 1998. - Vol. 37, № 2. - P.111-115
5. Savage P.J., Bennett P.H., Senter R.G., Miller M. // Diabetes. - 1979. - Vol. 28, № 10. - P.937-942
6. Harris S.B., Perkins B.A., Whalen-Brough E. // Can. Fam. Physician. - 1996. - Vol. 42, № 7. - P.869-876
7. Hanis C.L., Boerwinkle E., Chakraborty R. et al. // Nat. Genet. - 1996. - Vol. 13, № 2. - P.161-166
8. Phipps K., Barker D.J.P., Hales C.N. et al. // Diabetologia. - 1993. - Vol. 36, № 9. - P.225-228
9. Arner P., Pollare T., Lithell H. // Diabetologia. - 1991, № 7. - Vol. 34. - P.483-487
10. Taniguchi A., Nakai Y., Dor K. et al. // Metabolism. - 1995. - Vol. 44, № 12. - P.1397-1400
11. O'Rahilly S., Rudenski A., Burnett M., Nugent T., Hosker J., Darling P. // Lancet. - 1986. - Vol. 2, № 8503. - P.360-364
12. Gerich J.E. // Endocrine Reviews. - 1998. - Vol. 19, № 4. - P.491-503
13. Remizov O.V., Scherbacheva L.N., Peterkova V.A. // Diabetologia. - 2000. - Vol. 43 (Suppl. 1). - A218
14. Scott C.R., Smith J.M., Craddock M.M., Pihoker C. // Pediatrics. - 1997. - Vol. 100, 1. - P.84-91
15. Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова В.А. // Клиническая эндокринология. - 1999. - № 11. - С. 1-12
16. Tan K.C.B., Mackay I.R., Zimmet P.Z., Hawkins B.R., Lam K.S.L. // Diabetes Care. - 2000. - Vol. 22, № 12. - P.335-338