

Е.Е. Петрайкина¹, М.Б. Анциферов², О.В. Духарева², А.И. Новицкая², Л.Г. Дорофеева²,
Е.А. Пронина¹, И.Г. Рыбкина¹, Т.Д. Михайлова¹, Э.Т. Манджиева³, И.Г. Гаряева³

¹ Морозовская детская городская клиническая больница Департамента Здравоохранения Москвы

² Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения Москвы

³ Российский государственный медицинский университет

Клиническое значение применения метформина при сахарном диабете и ожирении у детей и подростков

Контактная информация:

Петрайкина Елена Ефимовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндокринологии Морозовской детской городской клинической больницы ДЗ

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1, тел.: 8 (495) 236-05-45, e-mail: lepet_morozko@mail.ru

Статья поступила: 14.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

В настоящее время увеличивается частота встречаемости сахарного диабета как первого, так и второго типа среди детского населения. В данной статье приводятся данные по эпидемиологии болезни, этиологии, факторах риска развития, клиническому течению, осложнениям. Особое внимание отводится ожирению, как состоянию, наиболее часто сопровождающему инсулинорезистентность и формирование сахарного диабета; рассматриваются возможности профилактики. Представлена тактика ведения больных с указанной патологией.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, нарушенная толерантность к глюкозе, ожирение, лечение, дети.

Сахарный диабет у детей — наиболее частое эндокринно-обменное заболевание, влияющее на физическое, психическое и эмоциональное развитие ребенка [1]. По результатам 37 международных исследований (из 27 стран) продемонстрирована тенденция к неуклонному росту заболеваемости и распространенности сахарного диабета во всем мире. В среднем, число детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа (СД1) в популяциях с ранее фиксирующейся низкой заболеваемостью, ежегодно увеличивается на 3% [2]. Особенно

высокое повышение заболеваемости отмечено в возрастной группе детей до 5 лет по сравнению с пациентами от 5 до 15 лет [3–5].

В Москве также зарегистрировано увеличение заболеваемости за последние 20 лет: с 5,2 случаев на 100 000 детского населения в конце 1970-х годов до 9,7 в конце 1980-х и 13,4 — в 2000 г. В отличие от стран с высоким уровнем заболеваемости, где максимальный прирост данного показателя приходится на младший возраст, в московской популяции подобная

Ye.Ye. Petriaykina¹, M.B. Antsiferov², O.V. Dukhareva², A.I. Novitskaya², L.G. Dorofeyeva², Ye.A. Pronina¹,
I.G. Rybkina¹, T.D. Mikhaylova¹, E.T. Mandzhiyeva³, I.G. Gariayeva³

¹ Morozov children's city clinical hospital, Department of Public Healthcare, Moscow

² Endocrinological dispensary, Department of Public Healthcare, Moscow

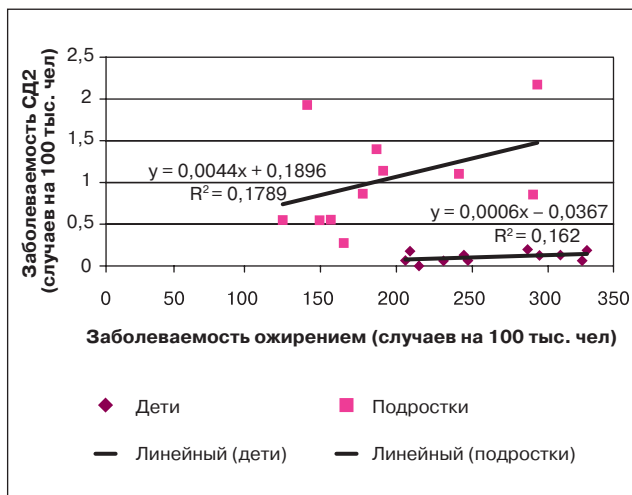
³ Russian State Medical University

Clinical value of metformin in application against diabetes and obesity in children and teenagers

The Type 1 and Type 2 diabetes mellitus spread is growing up among children. This article highlights the data on the disease epidemiology, etiology, risk factors of the progression, clinical run and complications. Special attention is paid to the obesity as a condition, which most often accompanies insulin resistance and diabetes formation; the authors consider also prevention opportunities. The tactics of the management of patient with the said pathology is also highlighted here.

Key words: diabetes, insulin resistance, disturbed tolerance to glucose, obesity, treatment, children.

Рис. 1. Зависимость между заболеваемостью ожирением и СД2 у детей и подростков в Москве за период 1996–2005 гг.



Примечание.

Использованы данные статистического бюро Департамента здравоохранения Москвы и материалы годовых отчетов окружных эндокринологических отделений Москвы.

Рис. 2. Зависимость между заболеваемостью ожирением и СД1 у детей и подростков в Москве за период 1996–2005 гг.

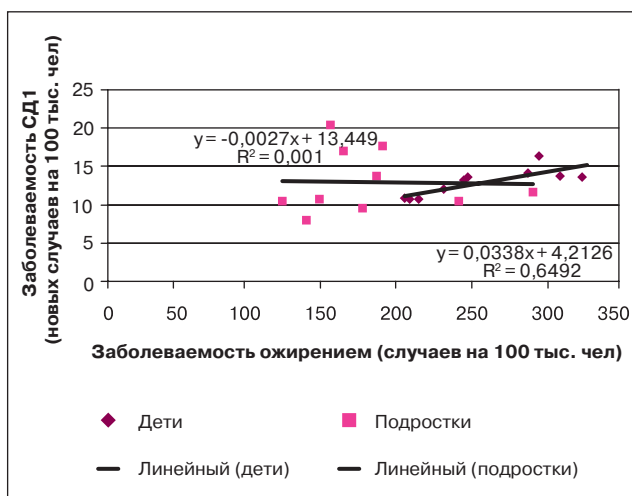
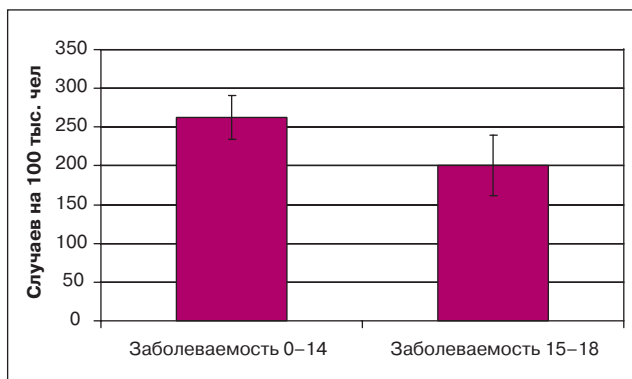


Рис. 3. Средняя заболеваемость ожирением детей и подростков Москвы за 1996–2006 гг.



тенденция наблюдалась за счет подростков. Достоверных половых различий в заболеваемости мальчиков и девочек получено не было. Смертность от сахарного диабета в Москве колебалась от 0,06 до 0,18 и, в среднем, составляла 0,11 на 100 000 детского населения. Причиной смерти в большинстве случаев явились острые осложнения сахарного диабета — гипергликемическая и гипогликемическая кома [6–8]. На 01.01.2008 г. в Москве зарегистрировано 1,8 тысяч детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа [9].

Причиной повышения частоты СД1 за столь короткое время не могут быть генетические факторы. В настоящее время одним из объяснений является теория двойного, или гибридного, диабета, объясняющая увеличение заболеваемости СД1 влиянием факторов внешней среды. По мнению авторов, провоцирующим фактором внешней среды является повышение заболеваемости и распространенности ожирения у детей и подростков с развитием инсулинрезистентности, повышения заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД2). Авторы этой гипотезы предполагают, что при прогрессировании ожирения с формированием инсулинрезистентности также усиливается аутоиммунная реакция против β -клеток, их апоптоз [10–21]. Предложена гипотеза акселератора — увеличение веса является связующим звеном между 1 и 2 типом диабета [19]. Увеличивается число детей и подростков со смешением двух типов СД: наличие ожирения и маркеров инсулинорезистентности, характерных для СД2, а также маркеров аутоиммунной реакции против β -клеток, свойственных СД1. В рамках существующей классификации СД нозологической формы «двойного» (double) диабета нет. Выделение промежуточной формы между 1 и 2 типом СД требует различных популяционных исследований, в том числе эпидемиологических [22].

На рис. 1 представлена зависимость между заболеваемостью ожирением и СД2 у детей и подростков Москвы за период 1996–2005 гг. Отмечается слабая положительная корреляция между заболеваемостью ожирением и СД2: $R^2 = 0,16$ для детей, $R^2 = 0,17$ для подростков. Слабость положительной корреляции трудно объяснить, учитывая многократно доказанную и клинически, и по данным многочисленных научных исследований, связь между инсулинорезистентностью, связанной с ожирением, и развитием СД2. Следует особенно отметить, что среднее квадратичное отклонение (R^2) у детей и подростков практически не отличается. Можно предположить, что продемонстрированная слабая корреляция связана с недостаточной диагностикой СД2 в амбулаторных условиях, учитывая отсутствие ургентности в большинстве случаев при манифестации заболевания. Как видно на рис. 2, большей заболеваемости ожирением соответствует большая заболеваемость СД1 с определенной достоверностью ($R^2 = 0,65$ для детей; $R^2 = 0,001$ для подростков). Эти результаты свидетельствуют о сильной положительной корреляции у детей между ожирением и развитием именно СД1. Совокупность данных о большей средней заболеваемости ожирением детей младшего возраста по сравнению с подростками (рис. 3), увеличении заболеваемости СД1 именно у детей младшего воз-

раста по сравнению с подростками (рис. 4), подтверждает теорию акселератора [19]: чем «сильнее» генетическая предрасположенность к сахарному диабету при увеличении нагрузки на β -клетки поджелудочной железы, связанной с питанием и малоактивным образом жизни, приводящим к развитию ожирения и инсулинорезистентности, тем раньше (в детском возрасте) развивается СД1. Крайне слабая корреляция между заболеваемостью СД1 и ожирением у подростков ($r = 0,001$) не противоречит теории акселератора [19, 24], а доказывает, что из двух акселераторов развития сахарного диабета (генетической предрасположенности и инсулинорезистентности) в детском возрасте решающий вклад вносит именно генетическая предрасположенность на фоне формирования инсулинорезистентности. В то время как у подростков решающим является — инсулинорезистентность. Положительная связь между СД2 и ожирением у подростков ($r = 0,17$) гораздо выше, чем при СД1 ($r = 0,001$). Эти данные объясняют и характер течения болезни, и степень деструкции β -клеток, и выбор методов лечения. Таким образом, по нашим данным и данным литературы [10–24] рост заболеваемости СД1 можно связать с ростом средней массы тела и ростом инсулинорезистентности, с которой масса тела тесно связана. Гипотеза акселератора показывает более глубокую взаимосвязь между аутоиммунитетом и инсулинорезистентностью, чем просто сосуществование. Предполагается, что восстановление чувствительности к инсулину приведет к снижению иммунного воздействия на β -клетки и замедлению развития СД1/СД2. Если верно утверждение о том, что потерей функции β -клеток управляет инсулинорезистентность, то будет проще, эффективнее и дешевле проводить профилактику развития сахарного диабета у людей в группе риска путем изменения образа жизни или препаратами, повышающими чувствительность к инсулину.

Стратегия профилактики ожирения у детей и подростков есть стратегия профилактики не только сахарного диабета 2 типа, но и 1 типа в данных возрастных группах, так как важную роль в развитии этих состояний играет инсулинорезистентность [19, 24–26]. Чувствительность тканей к инсулину снижается более чем на 40% при превышении идеального веса на 35–40% (28). Распространенность инсулинорезистентности, по данным литературы, у детей и подростков с ожирением достигает 30–50% [25–27]. Диета и физические нагрузки не всегда достаточны для эффективной профилактики и лечения ожирения, а фармакотерапия детского ожирения является весьма спорной и малоизученной областью. Согласно теории акселератора, повышение чувствительности к инсулину и снижение гликемии у детей из групп риска по развитию СД (дети с ожирением, нарушением толерантности к глюкозе на фоне ожирения и без него, метаболическим синдромом; дети, имеющие HLA-гаплотипы, родственники больных СД с вышеописанными параметрами и без них) может затормозить или даже предотвратить развитие заболевания. При неэффективности диетотерапии и режима физических нагрузок для этой цели могут применяться соответствующие медикаментозные средства [24, 27–29].

Рис. 4. Динамика заболеваемости СД1 детей и подростков в г. Москве в 1996–2005 годах (на 100 тыс. детского и подросткового населения)

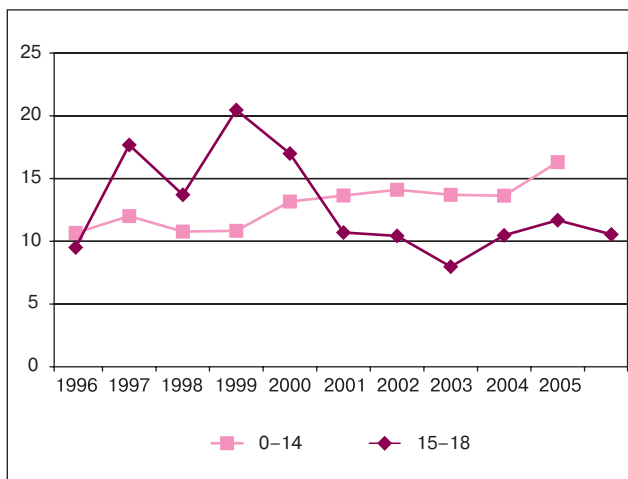


Рис. 5. Факторы риска развития сахарного диабета 2 типа у детей и подростков



На рис. 5 схематически представлены общеизвестные факторы риска развития СД2 у детей и подростков, связанные с развитием инсулинорезистентности. «Золотым стандартом» оценки степени инсулинорезистентности по модели гомеостаза является индекс инсулинорезистентности НОМА, рассчитываемый следующим образом:

НОМА = гликемия натощак (ммоль/л) × уровень инсулина натощак (мМЕ/л) / 22,5.

Если этот индекс равен 1 — инсулинорезистентности нет, но нормы его зависят от возраста и расы. Например, 3 — норма для 50-летних женщин с избыточной массой тела, при СД2 — НОМА более 10.

У взрослых давно и успешно применяется алгоритм диагностики при впервые выявленном сахарном диабете (ВВСД), который, учитывая эпидемиологическую ситуацию, полностью может быть перенесен в практику детского эндокринолога (рис. 6).

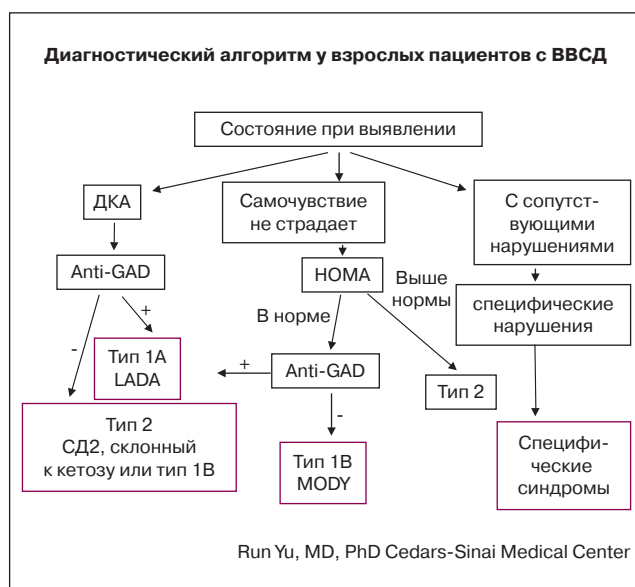
По принятому международному Консенсусу по СД2 у детей и подростков (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007) СД2 развивается тогда, когда неадекватная секреция инсулина наступает на фоне инсулинорезистентности.

Симптомы инсулинорезистентности — это гиперлипидемия, гипертония, черный акантоз, яичниковая гиперандрогения и неалкогольный жировой гепатоз печени. Средний возраст диагностики — 13,5 лет (10–19 лет) — пик физиологической пубертатной инсулинорезистентности.

СД2 встречается во всех расах, но чаще — среди афроамериканцев, индейцев, американцев испанского и, особенно, мексиканского происхождения, жителей Южной Азии и островов Тихого океана. В пользу диагноза СД2 говорит наличие родственников 1 и 2 степени, страдающих СД2, наличие ожирения (в Европе и США более 75% пациентов — выше 85 перцентилей для своего возраста и пола). Чаще всего СД2 выявляется случайно при проведении диспансеризации, но у каждого 3-го пациента болезнь манифестирует с диабетическим кетоацидозом (ДКА). Среди североамериканцев чаще болеют женщины, у азиатов и ливийских арабов различий в заболеваемости СД2 по полу нет.

При СД2 не определяются связи с HLA-гаплотипами и с антителами к островковым клеткам поджелудочной железы, хотя они могут определяться у 15–40% пациентов.

Рис. 6. Диагностический алгоритм при ВВСД



Примечание.

ВВСД — впервые выявленный сахарный диабет;
ДКА — диабетический кетоацидоз; Anti-GAD — антитела к глутаматдекарбоксилазе; HOMA (Homeostasis Model Assessment) — индекс инсулинорезистентности, MODY (maturity onset-diabetes young) — юношеский инсулиннезависимый СД.

Причем, чем меньше возраст, вес и выше гликозилированный гемоглобин (HbA1c) у пациента с СД2, тем более вероятно выявление у него антител, значительно ниже функция β -клеток и быстрое наступление инсулинозависимости (обычно в течение 3 лет). Наличие аутоантител к антигенам бета-клеток и антител к глутаматдекарбоксилазе у взрослых с СД2 определяет диагноз латентного аутоиммунного диабета взрослых.

В настоящее время общеприняты следующие критерии диагностики СД2:

- глюкоза плазмы натощак более 7 ммоль/л;
- стимулированная глюкоза плазмы более 11,1 ммоль/л;
- наличие или отсутствие клинических симптомов СД;
- наличие или отсутствие ожирения.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с повышенной гликемией натощак и метаболическим синдромом.

Осложнения и клинические синдромы, связанные с СД2:

- нефропатия;
- гипертония;
- дислипидемия;
- яичниковая гиперандрогения у женщин;
- жировой гепатоз;
- системные воспаления.

Наличие ожирения обеспечивает повышение кардиоваскулярного риска, который также зависит от степени инсулинорезистентности и формирования СД2. Если специфические осложнения СД1 определяются, как правило, через 3–5 лет после его манифестации, то при выявлении СД2, часто при неустовенных сроках манифестации нарушений углеводного обмена, осложнения выявляются уже при верификации диагноза.

Нефропатия проявляется микро- и макроальбинурией, прогрессирующей с течением заболевания.

В 35–75% случаев у пациентов проявляется гипертония как осложнение СД и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), развивается микро- и макроангиопатия. В формировании этого осложнения играет роль генетическая предрасположенность к СД2 и гипертонии; при СД2 повышается резистентность сосудов за счет снижения NO-связанной вазодилатации и повышения активности ренин-ангиотензиновой системы.

Дислипидемия при СД2, гипертриглицеридемия, обуславливает высокий риск развития атеросклероза.

Яичниковую гиперандрогению (поликистоз яичников или преждевременное пубархе) рассматривают проявлением инсулинорезистентности (ИР).

Жировой гепатоз встречается у 25–45% пациентов с СД2, прогностически неблагоприятен — развивается цирроз. Это самая частая причина цирроза печени у детей и трансплантации печени у взрослых в США.

Системные воспаления при СД2 проявляются повышением С-реактивного белка, уровня цитокинов и лейкоцитов у подростков с СД2. Наличие этих клинко-метаболических нарушений в детском и подростковом возрасте прямо коррелирует с болезнями сердечно-сосудистой системы у взрослых. При выраженном ожирении и СД2 возрастает риск обструктивных апноэ во время сна, связанных с гипертензией в легочной артерии, выражены

ортопедические проблемы, панкреатит, холецистит, иногда диагностируются псевдоопухоли головного мозга. Факторы инсулинорезистентности повышают риск ишемической болезни сердца и увеличения смертности среди молодых взрослых.

В отличие от пациентов с СД1, уже при верификации диагноза СД2 являются обязательными: тест на микроальбуминурию, контроль липидов крови, УЗИ печени и печеночные пробы, оценка пубертата, полового статуса, осмотр глазного дна в момент диагноза и далее 1 раз в 6 мес, постоянный контроль уровня АД.

Клинико-метаболическая компенсация показателей углеводного обмена, как правило, нормализует дислипидемию, гипертонию и альбуминурию. Тем не менее, необходима оценка липидного профиля через 6 мес для решения вопроса необходимости инициации лечения диетой без жиров. Если при улучшении показателей углеводного обмена и при применении обезжиренной диеты ЛПОНП через 6 мес лечения повысились, требуется фармакотерапия статинами, чья безопасность у детей не доказана. Каждый такой клинический случай должен рассматриваться индивидуально.

Учитывая различную этиологию, отличается и тактика ведения пациентов с СД1 и СД2. В формировании и прогнозе СД2 играет огромную роль экономический статус, семейная ситуация, приоритеты лечения, достижения научно-технической революции в быту. При СД2

следует учитывать наличие более ранних и более тяжелых осложнений, часто имеющихся уже при выявлении болезни.

Лечение при СД2 направлено не только на ликвидацию гипергликемии, но и на купирование гипертонии, дислипидемии, нефропатии, жирового гепатоза. Лечение СД2 включает в себя обучение, диетотерапию, повышенную физическую активность, самоконтроль, обязательное подключение членов семьи к лечению ребенка, самоконтроль гликемии. Большое значение имеет фармакотерапия, направленная на снижение инсулинорезистентности, повышения секреции инсулина, замедления постпрандиальной адсорбции глюкозы.

Первый препарат выбора при сахарном диабете 2 типа и доказанной инсулинорезистентности при других нарушениях углеводного обмена (повышенной гликемии натощак, нарушении толерантности к глюкозе), а также ожирении — метформин, препарат из группы бигуанидов, который влияет на инсулиновые рецепторы, повышая их чувствительность в печени (максимум действия), мышцах, жировой ткани.

Метформин («Глюкофаж», Никомед) снижает глюконеогенез, уменьшая продукцию глюкозы печенью, повышает поглощение глюкозы в мышцах и жировой ткани, имеет аноректический эффект, снижает вес (рис. 7). Длительное использование этого препарата уменьшает НвА1с на 1–2%, уменьшает проявления гиперандрогении.

ГЛЮКОФАЖ®

метформин



Новое
показание

Теперь и в детской практике

Глюкофаж® – эффективное и безопасное лечение сахарного диабета 2-го типа у детей

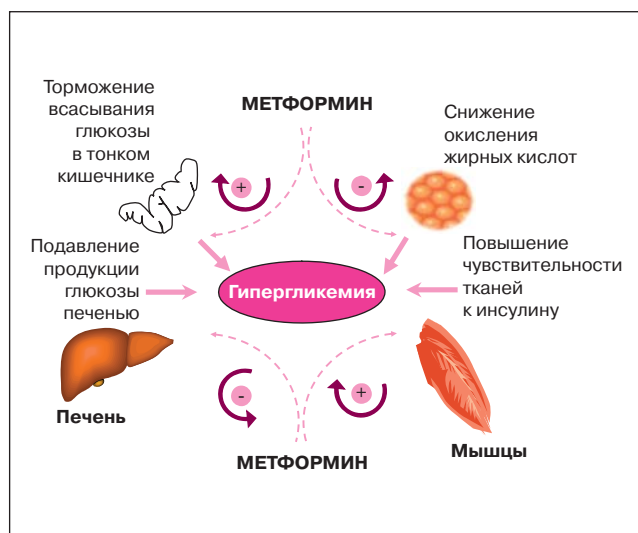
- Единственный таблетированный сахароснижающий препарат, разрешенный к применению у детей и подростков начиная с 10 лет
- Только Глюкофаж® разрешен к применению у детей в Европе и США, с сентября 2008 года – в России
- Эффективно улучшает гликемический контроль у детей с сахарным диабетом 2-го типа
- Хорошо переносится детьми
- Максимальная суточная доза – 2000 мг



Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Рег. уд. П N 014600/01 от 13.08.08. ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2 Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.nycomed.ru.



Рис. 7. Клинические эффекты применения метформина



Препарат обладает анорексигенными свойствами [28, 29]. Этот эффект связан с повышением глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и замедлением его деградации при приеме метформина [31,32]. Применение метформина, в том числе у подростков, сопровождается снижением индекса массы тела (ИМТ), объема талии, количества висцеральной жировой ткани (см²), концентрации инсулина натощак [25–30]. У лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе длительное применение метформина снижает риск развития СД2 на 31% (25). У детей и подростков с ожирением, инсулинорезистентностью, без нарушения толерантности к глюкозе и с отягощенным семейным анамнезом по СД2 наблюдалось достоверное снижение ИМТ, уровня лептина, инсулина, глюкозы, триглицеридов и холестерина. Во всех исследованиях отмечена хорошая переносимость препарата при длительном приеме. Побочные диспептические эффекты, как правило, в течение 3–4 нед проходят с более медленной титрацией дозы. Риск развития лактацидоза при применении метформина крайне низок. Имеются противопоказания: почечная, печеночная недостаточность, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, препарат отменяется при необходимости введения рентгеновского контрастирования и явлениях гастроэнтерита. При СД2 в случае отсутствия компенсации углеводного обмена при применении диетотерапии и метформина, высоко эффективны малые дозы аналогов инсулина длительного действия, возможно, в сочетании с метформином.

На рис. 8 представлена общепринятая схема выбора метода лечения при СД2 у детей и подростков. Демонстрируется однозначный выбор метформина как первого и основного препарата при лечении, эффективность и безопасность которого доказана в детском и подростковом возрасте. Даже при ургентной манифестации болезни и необходимости инсулинотерапии, через некоторое время при компенсации углеводного обмена обязательно должна быть выполнена попытка отмены инсулинотерапии с переводом на диетотерапию, при необходимости — метформин. Его прием (в таблетках по

500 мг) разрешен для назначения в США и Европе детям с 10 лет и старше. Максимальная доза, рекомендованная для применения у детей, составляет 2000 мг/сут. Международный Консенсус по ведению пациентов с СД2 при неэффективности лечения метформином (сохранении постпрандиальной гипергликемии), кроме инсулинотерапии, упоминает возможность перевода пациентов на препараты сульфанилмочевины, глитазоны, блокаторы дипептилпептидазы (ДПП-4), меглитинида/репаглинида, амилина, миметиков глюкагоноподобного пептида (ГПП-1), но авторы отмечают проверенную безопасность этих препаратов только после 18-летнего возраста, невозможность применения тиазолидиндионов (глитазона) вместе с инсулином из-за высокого риска задержки жидкости, хотя глитазоны и повышают чувствительность к инсулину в мышечной, жировой и печеночной тканях с большим эффектом поглощения мышцами глюкозы, чем бигуаниды (метформин), но имеют, в отличие от метформина, выраженные побочные эффекты: опухоли, прибавка в весе, анемия, повышение риска развития ИБС.

Также упоминаются в Консенсусе ингибиторы глюкозидазы — акарбоза, миглитол (показаны после 18 лет), которые снижают адсорбцию углеводов, ингибируют распад олигосахаридов в кишечнике, снижая постпрандиальную гликемию. Но эти препараты имеют выраженный побочный эффект — метеоризм, что делает невозможным их применение у подростков при снижении HbA1c при длительном лечении на 0,5–1%.

Амилин (показан после 18 лет) разрешен только в США у пациентов с СД1 и СД2, получающих инсулин, проводится подкожная инъекция до приема пищи. Это пептид, который секретируется из β -клеток вместе с инсулином при приеме пищи. Снижает гликемию торможением действия глюкагона, торможением перистальтики и всасывания еды в желудке. Побочные эффекты — гипогликемия, тошнота. На 50% снижает дозу инсулина, недостоверно улучшает HbA1c, способствует снижению или стабилизации веса. Идут клинические исследования применения при СД1 у детей.

Миметики инкретина (агонисты ГПП-1-рецептора) — эксенатид — могут быть назначены после 18 лет. Подкожная инъекция проводится дважды в день. Механизм действия — супрессия глюкагона.

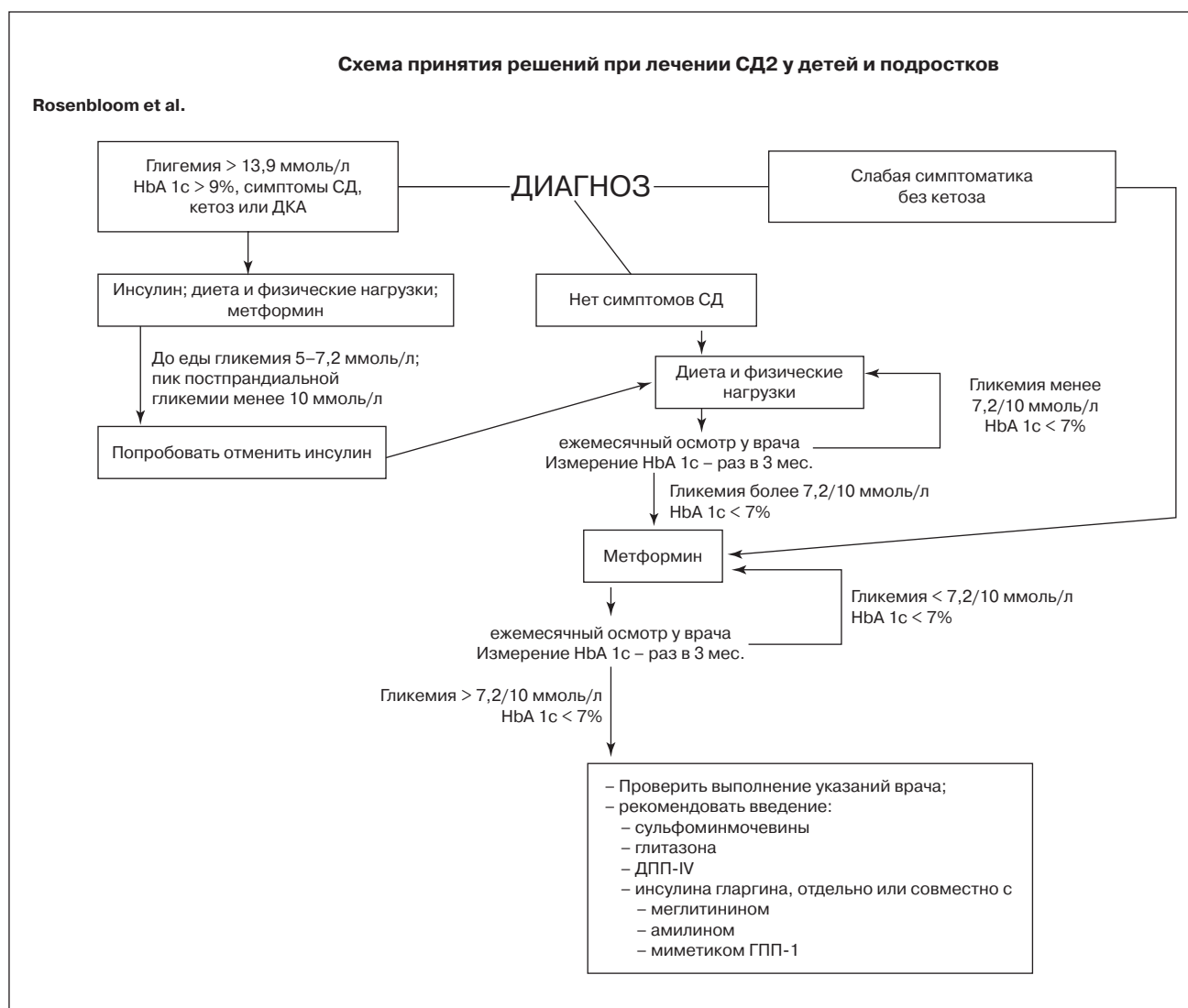
Ингибиторы ДПП-4 внутрь (вилдаглиптин) назначаются после 18 лет перорально. Механизм действия — супрессия глюкагона. Может быть назначен с метформином или глитазоном 1 раз в день.

В некоторых случаях при ожирении проводится хирургическое лечение — липосакция, установка баллона в желудок, стимуляция блуждающего нерва у взрослых пациентов. У детей и подростков возможности хирургической коррекции ожирения находятся в фазе клинических исследований различного уровня.

При диспансеризации детей и подростков с целью выявления СД2 в группах риска, информативнее исследование постпрандиальной гликемии.

Большинство исследований отмечают большую встречаемость метаболического синдрома без нарушенной толерантности к глюкозе у детей с весом более 85 перцентиля при доказанной инсулинорезистентности. Эти

Рис. 8. Тактика выбора лечения при СД2 у детей и подростков



Примечание.

HbA1c — гликозилированный гемоглобин; ДКА — диабетический кетоацидоз; ДПП-IV — блокаторы дипептилпептидазы; ГПП — глюкагонподобный пептид.

результаты требуют продолжения исследований и обсуждения возможности лечения метформином при выраженном ожирении, особенно абдоминальном типе, развитии метаболического синдрома с инсулинорезистентностью без нарушений углеводного обмена у детей и подростков.

Таким образом, можно сделать следующие **выводы**:

1. Клинический диагноз СД2 может быть выставлен как при наличии типичных клинико-метаболических симптомов СД, так и при отсутствии клинических симптомов при выявлении двух анализов гликемии, соответствующих диабетическим параметрам при исследовании в два различных дня.
2. В группе риска по развитию СД2 и метаболического синдрома находятся дети и подростки с:
 - ИМТ, соответствующим 85–95 перцентильям для пола, возраста и роста;
 - близкими родственниками с СД2, ранней ишемической болезнью сердца, инфарктами, инсультами, гипертонической болезнью;
 - и/или признаками инсулинорезистентности — черным акантозом, дислипидемия, гипертония, гиперандрогения яичникового генеза.
3. Этнические азиаты, как имеющие популяционную особенность повышения ИМТ и инсулинорезистентности, включаются в группу риска по СД2 и метаболическому синдрому, если имеют низкий или высокий вес при рождении или прямых родственников с СД2.
4. Вес более 95 перцентилья для пола, возраста и роста является однозначным поводом для включения в

группу риска вне зависимости от других симптомов, семейного анамнеза и расовой принадлежности.

5. Профилактика развития СД2 и метаболического синдрома — это социальная, общественная и личная проблема каждого члена общества в виде организации правильного питания, активных физических нагрузок и здорового образа жизни, начиная с семьи.
6. При лечении СД2 и метаболического синдрома на сегодняшний день в педиатрической практике, кроме изменения образа жизни (диета, физические нагрузки), единственным препаратом, кроме инсулина, разрешен-

ным в детской практике, с доказанной эффективностью и безопасностью является метформин («Глюкофаж»).

7. Учитывая большую распространенность ожирения с формированием метаболического синдрома и ИР у детей и подростков без нарушения углеводного обмена, необходимо продолжить исследования по расширению показаний применения метформина при метаболическом синдроме с доказанной инсулинорезистентностью как препарата, обеспечивающего патогенетическое лечение этого распространенного патологического состояния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берман Р.Е., Воган В.К. Педиатрия. — М., 1994. — С. 280.
2. Onkamo P., Vaananen S., Karvonen M. et al. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of the data in published incidence trends // *Diabetologia*. — 1999. — V. 42, № 1395. — P. 1403.
3. Gardner S.G., Bingley P.J., Sawtell P.A. et al. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged less than 5 years in the Oxford region time trend analysis // *BMJ*. — 1997. — V. 315. — P. 713–717.
4. Karvonen M., Pitkanieni J., Tuomilehto J. The Finnish childhood type 1 diabetes registry group. The onset of type 1 diabetes in Finnish children has become younger // *Diabetes Care*. — 1996. — V. 22. — P. 1066–1070.
5. Schoenle E., Lang-Muritano M., Gschwend S. et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Switzerland: steep rise in incidence in under 5 year old children in the past decade // *Diabetologia*. — 2001. — V. 44. — P. 286–289.
6. Щербачева Л.Н., Сунцов Ю.И., Рыжкова С.Г. и соавт. Мониторинг основных эпидемиологических характеристик сахарного диабета у детей в Москве. — 1999. — С. 13–17.
7. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. и соавт. Сахарный диабет у детей и подростков. — М., 2002. — С. 15–23, 201–222.
8. Трофименко Е.В. Некоторые эпидемиологические и иммунологические показатели инсулинзависимого сахарного диабета у детей города Москвы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
9. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г., Духарева О.В. Организация специализированной помощи больным эндокринными заболеваниями в Москве. Материалы 6 Московского городского съезда эндокринологов. — 2008. — С. 14–17.
10. Donath M.Y., Ehses J.A. Type 1, type 1.5 and type 2 diabetes: NOD the diabetes we thought it was // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2006. — V. 103. — P. 12217–12218.
11. Pozzilli P., Buzzetti R. A new expression of diabetes: double diabetes // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2007. — V. 18. — P. 52–57.
12. Libman I.M., Becker D.J. Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: «double» diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2003. — V. 4. — P. 110–113.
13. The diamond project group: incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999 // *Diabet. Med.* — 2006. — V. 23. — P. 857–866.
14. Hyponen E., Virtanen S.M., Kenward M.G. et al. Childhood diabetes in Finland study group. obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children // *Diabetes Care*. — 2000. — V. 23. — P. 1755–1760.
15. Hermann R., Knip M., Veijola R. et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes — indication of an increased environmental pressure // *Diabetologia*. — 2003. — V. 46. — P. 420–425.
16. Adeghate E., Schattner P., Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2006. — V. 1084, № 1. — P. 29.
17. Rapaport R., Wallach E., Greig F. et al. Diabetes mellitus: type 1 or type 2 // *J. Pediatr.* — 2001. — V. 138. — P. 612.
18. Libman I.M., Pietropaolo M., Arslanian S.A. et al. Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset of insulin-treated diabetes // *Diabetes Care*. — 2003. — V. 26. — P. 2954–2956.
19. Wilkins T.J. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes // *Diabetologia*. — 2001. — V. 44. — P. 914–922.
20. Matarese G., Sanna V., Lechler R.I. et al. Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice // *Diabetes*. — 2002. — V. 51. — P. 1356–1361.
21. Ronaldsson O., Haog E., Hample C. et al. Glutamate decarboxylase (GAD65) and tyrosine phosphates-like protein (IA-2) autoantibodies index in a regional population is related to glucose intolerance and body mass index in a regional population is related to glucose intolerance and body mass index // *Diabetologia*. — 1999. — V. 42. — P. 555–559.
22. Pozzilli P., Guglielmi C., Petraikina E. et al. Double or hybrid diabetes associated with an increase in type 1 and type 2 diabetes in children and youths // *Pediatric Diabetes*. — 2007. — V. 8. — P. 88–93.
23. Приказ № 32 от 19.01.2004 г. «Об оказании медицинской помощи детям-инвалидам и детям с хронической патологией (3 группа здоровья) в возрасте до 18 лет в детских городских поликлиниках». — М., 2004. — С. 32–33.
24. Wilkin T.J. Diabetes: 1 and 2 or one and the same? Progress with the accelerator hypothesis // *Pediatric diabetes*. — 2008. — V. 8. — P. 23–32.
25. Васюкова О.В., Петеркова В.А. Эффективность метформина в коррекции метаболических нарушений при ожирении у детей и подростков. Ожирение и метаболизм. — 2007. — С. 24–28.
26. Jones K.L., Aeslanian S., Peterkova V.A. et al. Effect of Metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Care*. — 2002. — V. 25. — P. 89–94.
27. 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. — V. 107. — P. 55–58.
28. Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Мкртумян А.М. Коррекция метаболических нарушений при висцеральном ожирении метформином // *Эндокринология*. — 2007. — Т. 15, № 6. — С. 1–4.
29. Srinivasan S., Ambler G.R., Baur L.A. et al. Controlled Trial of Metformin for Obesity and Insulin Resistance in Children and Adolescents: Improvement in Body Composition and Fasting Insulin // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2007. — V. 91, № 6. — P. 2074–2080.
30. Manucci E., Ognibene A., Cremasco F. et al. Effect of Metformin on Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) and Leptin Levels in Obese Nondiabetic Subjects // *Diabetes Care*. — 2001. — V. 24, № 3. — P. 489–494.
31. Speiser P.W., Rudolf M.C., Anhalt H. et al. Consensus statement: childhood obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — V. 90, № 3. — P. 1871–1887.
32. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. — М., 2006. — С. 479–587.