Инсулинорезистентность при сахарном диабете типа 1 у подростков: лечение Сиофором® (метформином)

Т.Л. Кураева

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Институт детской эндокринологии (дир. – проф. В.А.Петеркова), Москва

Инсулинорезистентность определяют как состояние резистентности клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина [1], которое у больных сахарным диабетом (СД), получающих инсулин, выражается в высокой потребности в инсулине.

Инсулинорезистентность в мягкой форме часто наблюдается при многих клинических состояниях: изредка – у больных СД типа 1; при СД типа 2 является одним из важнейших патогенетических механизмов его развития; при различных физиологических состояниях (пубертатный период, беременность); при метаболических нарушениях, эндокринопатиях и др.

При СД типа 1 временная инсулинорезистентность может наблюдаться при декомпенсации диабета, кетоацидозе, инфекционных заболеваниях, а также после перенесенной гипогликемии. Достаточно продолжительная (на протяжении нескольких лет) инсулинорезистентность наблюдается в основном у больных пубертатного возраста и выражается в повышении потребности в инсулине более 1 ед/кг массы, достигающей в отдельных случаях 1,5 и даже 2 ед/кг. Одна из основных причин повышения потребности в инсулине при этом – увеличение секреции контринсулярных гормонов в период полового созревания и, в первую очередь, СТГ. Это является отражением физиологической инсулинорезистентности периода полового созревания, выражающейся в повышении уровня ИРИ и С-пептида в крови здоровых подростков.

При СД типа 2 инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия развиваются в результате дефекта в периферическом действии инсулина, снижающего метаболический эффект циркулирующего инсулина, и обычно сочетается с избыточной массой тела. Причины инсулинорезистентности при СД типа 2 гетерогенны. Она может быть следствием мутации гена рецептора к инсулину, мутации гена гексокиназы 2 типа, гена СИР-1 и гена регуляторной субъединицы 1 типа протеинфосфотазы [1].

У лиц пожилого возраста распространенность СД типа 2 достаточно высока, особенно у женщин, и достигает в семьях с отягощенной по СД типа 2 наследственностью 20% и более [3]. Причем гиперинсулинемия может возникать задолго до клинической манифестации СД типа 2. Теоретически у одного больного возможно сочетание двух типов СД, однако у больных СД типа 1 диагноз СД типа 2 никогда не диагностируется в связи с проводимой инсулинотерапией. В то же время периферические нарушения действия инсулина у этих больных могут быть одной из причин инсулинорезистентности.

Данная теоретическая предпосылка явилась основанием для попытки лечения инсулинорезистентности у подростков с СД типа 1 одновременным назначением инсулина и Сиофора® (метформина). Кроме того, более 30 лет назад предпринимались попытки лечения инсулинрезистентности при СД типа1 в детском возрасте с помощью бугуанидов [3].

Попытка назначения Сиофора® (фирма Берлин-Хеми) предпринята у 16 больных СД типа 1 (10 девочек и 6 мальчиков), находившихся на стационарном лечении в детском отделении ЭНЦ РАМН. Основанием для назначения служило наличие потребности в инсулине более 1 ед/кг массы тела и/или избыточной массы тела. Возраст больных составлял от 12 до 17

Таблица 1

Эффективность назначения Сиофора® у подростков с СД типа 1

Пол	Рост, см/ вес, кг	Суточная доза инсулина, ед Исх./ Сиофор®	Средняя суточная гликемия, ммоль/л Исх./ Сиофор®	Эффект лечения
ж	165/65	108/71	14, 3/8,8	+
ж	153/46	85/54	13,9/6,5	+
ж	159/61	73/46	21,5/12,2	+
м	173/55	97/83	10,5/7,0	+
м	161/67	110/80	15,6/7,8	+
м	165/67	100/82	11,3/8,8	+
ж	173/69	81/53	13,3/8,5	+
м	174/74	84/77	15,7/8,7	+
ж	163/54	76/61	15,6/10,8	+
ж	156/68	63/62	9,6/8,9	-
ж	156/46	77/71	13,0/14,5	-
ж	152/59	55/54	15,8/13,2	-
м	161/54	80/83	16,0/13,4	-
ж	159/63	72/*	16,1/1*	-
ж	162/64	57/54	13,4 /13,0	-
м	176/66	68/68	13,0 /13,5	-

* Отмена препарата на 2-е сутки из-за развившегося кетоацидоз



Рис. 1. Динамические изменения среднесуточной гликемии и дозы инсулина у больной О. на фоне приема Сиофора®.

лет, длительность СД – от 1 года до 12 лет. У половины больных была отягощена наследственность по СД типа 2 у родственников II-III степени родства, у 10 больных имелось ожирение у одного из родителей.

Сиофор® назначали в дозе 500 мг 2 раза в сутки (после завтрака и ужина) при сохранении прежней дозы инсулина. Результат считался положительным, если в течение 5-7 дней наблюдалось выраженное снижение гликемии и дозы инсулина (табл. 1). Длительность лечения препаратом составляла от 2-3 нед. до 3 мес. В отдельных случаях курсы лечения повторялись.

Явный положительный результат наблюдался у 9 больных (4 мальчика и 5 девочек). В среднем доза инсулина у них снизилась с 91 до 66 ед, что составило 27,5%, а среднесуточная гликемия – с 14,6 до 8,8 ммоль/л, – 39,8% (рис. 1). Отсутствие эффекта наблюдалось у 6 больных (4 девочки, 2 мальчика), у одной больной препарат отменен в связи с появлением резкоположительной реакции мочи на ацетон. Зависимости эффективности препарата от пола больных, а также отягощенной наследственности СД типа 2 или ожирения не выявлено.

Динамика суточной дозы инсулина и среднесуточной гликемии у одной из больных представлен на рис. 2. Увеличение дозы Сиофора® до 1500 мг/сут не вызывало усиления полученного эффекта.

Зависимость эффективности назначения Сиофора® от дозы инсулина на 1 кг массы тела и индекса массы тела представлена в табл. 2.

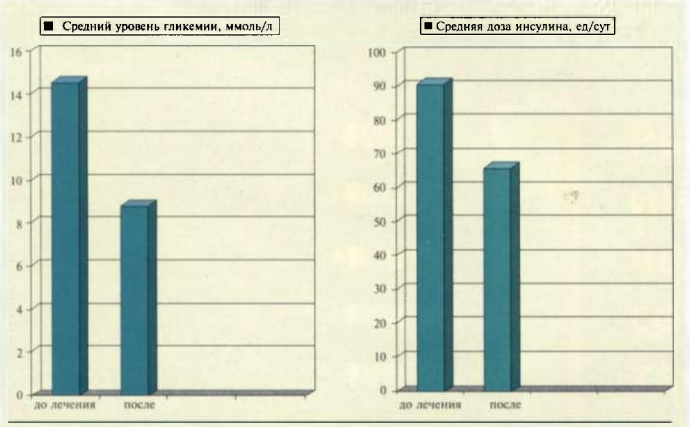


Рис. 2. Средняя доза инсулина и гликемия до и после лечения Сиофором®.

У подростков с ожирением, не имеющих инсулинорезистентности (доза инсулина меньше 1,1 ед/кг массы тела), назначение Сиофора® существенно не влияет на потребность в инсулине и состояние углеводного обмена. В то же время даже при отсутствии ожирения при высокой инсулинорезистентности (1,4-1,8 ед/кг массы) можно ждать эффекта от назначения этого препарата.

Следует отметить, что у подростков с ожирением без инсулинорезистентности и отсутствием явного клинического эффекта назначение Сиофора® вызывало снижение аппетита с постепенным снижением массы тела. При этом необходимое соблюдение субкалорийной диеты давалось значительно легче, так что подростки в течение 1-3 мес продолжали прием препарата до нормализации веса.

Уровень холестерина был повышен у 3 человек, у одного из них был повышен уровень триглицеридов. Все больные имели положительный эффект от назначения Сиофора®, в том числе и улучшение показателей жирового обмена.

Осложнение от назначения препарата в виде тошноты, изжоги, болей в желудке отмечалось у 2 человек. У одного из них эти явления были слабо выраженными и прекратились на 2-3-й день приема, у другого послужили поводом для отмены препарата. У остальных больных каких-либо побочных действий не зарегистрировано. Развитие кетоацидоза у одной больной может быть связано с выраженной декомпенсацией диабета.

Полученные результаты, на наш взгляд, имеют теоретическое и практическое значение.

Как известно, бигуаниды (к которым относится метформин) сами не оказывают сахароснижающего

Таблица 2

Эффективность применения Сиофора® в зависимости от индекса массы тела и дозы инсулина на 1 кг массы тела

Индекс массы тела, кг/м^2	Суточная доза инсулина, ед/кг массы тела	Эффект лечения
24,1	1,7	+
20,0	1,8	+
24,4	1,2	+
18,3	1,7	+
25,8	1,6	+
24,8	1,5	+
23,0	1,2	+
24,7	1,1	+
20,0	1,4	+
27,9	0,9	-
19,2	1,6	-
25,7	0,9	-
20,8	1,5	-
25,2	1,1	-
24,6	0,9	-
21,3	1,1	-

эффекта при отсутствии инсулина [2]. Антигипергликемическое действие метформина обусловлено несколькими механизмами, из которых важнейшими являются: торможение глюконеогенеза в печени путем ингибирования окисления липидов; повышение утилизации глюкозы на периферии через активирование пострецепторных механизмов действия инсулина, в частности, тирозинкиназы и фосфотирозинфосфотазы [4, 5]. Именно этим объясняется снижение инсулинорезистентности под влиянием метформина у больных СД типа 2.

В нашем исследовании при СД типа 1 эффект от назначения метформина получен у больных с дозой инсулина 1,1-1,8 ед/кг массы тела, причем у 5 из 9 человек ассоциированной с ожирением (индекс массы тела от 24,1 до 25,8). Отметим, что истинная потребность в инсулине у них была выше, так как все больные были в декомпенсированном состоянии. Полученный эффект от применения метформина может быть косвенным доказательством участия периферических нарушений чувствительности к инсулину в патогенезе развития инсулинорезистентности при СД типа 1 за счет генетической предрасположенности к развитию СД типа 2. С другой стороны, установлено, что у практически здоровых лиц без ожирения инсулинорезистентность встречается более чем в 25% случаев, причем степень выраженности ее сопоставима с инсулинорезистентностью, наблюдаемой у больных СД типа 2 [6].

Назначение Сиофора® позволяет снижать потребность в инсулине и улучшать компенсацию углеводного обмена у ряда подростков с дозой инсулина, превышающей 1,1 ед/кг массы тела.

Особое значение такая тактика имеет у больных с избыточной массой тела в сочетании с инсулинорезистентностью. В отличие от СД типа 2, для СД типа 1 ожирение не характерно. Однако у ряда больных в период полового созревания появляется избыточная масса тела, как это происходит и у их здоровых сверстников. Как правило, появление ожирения ухудшает компенсацию углеводного обмена, поскольку больные пытаются регулировать вес не снижением калоража питания, а потерей углеводов с мочей. Назначение Сиофора® позволяет достаточно «безболезненно» для пациентов решать одновременно проблему лишнего веса и компенсации диабета.

Следует помнить о возможности развития лактацидоза при применении бигуанидов. Однако по механизму действия метформин имеет преимущества перед другими бигуанидами.

Он накапливается в основном в тонкой кишке и слюнных железах, а не в мышцах, которые являются основным местом образования лактата. Поэтому при применении метформина лактацидоз встречается редко. Чаще всего лактацидоз развивается при несоблюдении противопоказаний к его применению. Для его развития также имеет значение неоправданно малое употребление углеводов. Очевидно, что у больных СД типа 1 при появлении кетоацидоза, присоединении интеркуррентных заболеваний, оперативных вмешательствах, травмах, ожогах метформин должен быть отменен. Без сомнения, его нельзя назначать при употреблении подростком алкоголя.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности курсового назначения Сиофора® (метформина) у подростков с СД типа 1 и высокой потребностью в инсулине, превышающей 1,1 ед/кг массы тела, особенно в сочетании с ожирением. Оценка эффективности назначения препарата проводится на основании изменения потребности в инсулине и показателей углеводного обмена в первые 3-5 дней его применения.

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. //Сахарный диабет.- 2001, 1, 28-36.
2. Балаболкин М.И., Креминская В.М. //Сахарный диабет.- 2001, 1, 41-46.
3. Баранов В.Г., Стройкова А.С. // Сахарный диабет у детей. Л-9 «Медицина», 1980, 158 стр.
4. Сергеев А.С., Королева А.Г., Агеев С.В и др. Методические рекомендации по формированию диспансерных групп риска развития сахарного диабета с учетом семейного анамнеза. М., 1998.
5. Hundal H.S., Ramlal T., Reyes R. Et al. Endocrinology.- 1992, 131, 1165-1173.
6.Kozka I.J., Holman G.D. Diabetes.- 1993, 42, 1159-1165.
7. Reaven G.M. Diabetes.- 1988, 37, 1595-1607.