

# ПРАКТИЧНИЙ ДОКАЗОВИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ В ДІТЕЙ І МОЛОДИХ ОСІБ: БРИТАНСЬКИЙ КОНСЕНСУС

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу в молодих осіб – це агресивна хвороба з високим ризиком ускладнень, яка призводить до підвищеної захворюваності та смертності в найпродуктивніші роки життя. Доказова база щодо цієї вікової групи обмежена, а педіатри переважно мають справу з лікуванням ЦД 1-го типу, що й зумовило створення цих рекомендацій. Ці рекомендації переглянули та схвалили представники Асоціації британських клінічних діабетологів, Асоціації клініцистів, які працюють із дитячим діабетом, і Британського товариства педіатричної ендокринології та ЦД.

## ◎ СКРИНІНГ І ДІАГНОСТИКА ◎

У разі відсутності симптомів ЦД скринінг потрібний за високого індексу маси тіла (ІМТ), тобто >85-го центиля, й однієї чи більше з таких ознак: наявність родича першого або другого ступеня з ЦД 2-го типу, приналежність до раси чи етнічної групи з високим ризиком ЦД, анамнез гестаційного діабету матері або наявність ознак інсулінорезистентності (acanthosis nigricans, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, синдром полікістозних яєчників).

Якщо діагноз ЦД було запідозрено з огляду на клінічні симптоми, потрібно визначити рівень глюкози крові в той самий день і обговорити отриманий результат із фахівцем-діабетологом.

Діагноз можна встановити на підставі вмісту глюкози натще, вмісту глюкози через 2 години після проведення перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) чи визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c).

Критеріями встановлення діагнозу ЦД є:

- HbA1c  $\geq 6,5\%$  (не слід орієнтуватися на вміст HbA1c у пацієнтів із гемоглобінопатіями, впродовж 3 місяців після гемотрансфузії або в разі посиленого розпаду еритроцитів);
- рівень глюкози плазми крові натще  $\geq 7,0$  ммоль/л;
- рівень глюкози плазми крові через 2 години після ПТТГ  $\geq 11,1$  ммоль/л;
- наявність симптомів діабету (поліурії, полідипсії, не пояснюваного схуднення) та рівня глюкози плазми крові (зразок, узятий у будь-який випадковий момент часу)  $> 11,1$  ммоль/л.

За відсутності симптомів гіперглікемія, виявлена випадково або в умовах гострого фізіологічного стресу, може бути минущою та не є критерієм ЦД, тому діагноз слід підтвердити за допомогою повторного обстеження в інший день.

У разі HbA1c  $\geq 6,5$  та  $< 6,0\%$  потреби в проведенні ПТТГ немає. Особи з HbA1c у межах 6-6,5% (предіабет) потребують клінічної оцінки й повторного визначення HbA1c через 3-6 місяців або проведення ПТТГ.

Тип діабету визначається на підставі ознак, симптомів, біохімічних показників, сімейного анамнезу, клінічного перебігу хвороби. Якщо клінічна картина відрізняється від очікуваної для ЦД 1-го та 2-го типів, слід розглянути можливість моногенного діабету. У сумнівних ситуаціях варто надати пацієнту поради щодо способу життя та повторно оцінити його стан через короткий період часу.

У пацієнтів із клінічним діагнозом ЦД 2-го типу слід розглянути визначення автоантитіл (GAD, IA2 та ZnT8). Пацієнти з цими автоантитілами частіше потребують раннього застосування інсуліну.

## ◎ ГЛІКЕМІЧНІ ЦІЛІ ◎

У дітей і підлітків із ЦД 2-го типу слід визначати HbA1c раз на 3 місяці. Цільові показники HbA1c мають бути індивідуалізованими з урахуванням низького ризику гіпоглікемії.

Якщо через 3 місяці після встановлення діагнозу HbA1c становить  $\geq 6,5\%$ , слід інтенсифікувати лікування. Через 3 місяці лікування потрібно також

індивідуалізувати цільові показники HbA1c, намагаючись, однак, підтримувати їх <6,5%.

### ◎ САМОМОНІТОРИНГ ◎

Усіх пацієнтів слід навчити самостійно моніторувати рівень глюкози крові. Частота моніторингу для дітей і підлітків із ЦД 2-го типу, які отримують базальний інсулін, має бути індивідуалізована з урахуванням ризику гіпоглікемії, глікемічних цілей і стадії лікування.

Пацієнтів, які не отримують інсулін, слід заохочувати визначати глікемію, в тому числі натще та постпрандіальну, кілька разів на тиждень. На початку лікування, під час хвороб або на тлі голодування вимірювати глікемію слід частіше, а на тлі стабільних рівнів протягом кількох тижнів – рідше. Пацієнти, які отримують кілька ін'єкцій інсуліну на день, мають проводити самостійний моніторинг глікемії щонайменше 5 разів на добу.

Для моніторингу прогресу лікування треба встановити цілі глікемії натще, пре- та постпрандіальних показників. Глікемія натще та препрандіальна має становити 3-7 ммоль/л (3,9-7 ммоль/л у разі застосування інсуліну), а постпрандіальна – <10 ммоль/л.

Докази на користь рутинного застосування безперервного моніторингу або flash-моніторингу глюкози в дітей і молодих осіб із ЦД 2-го типу відсутні. На прийняття рішення впливають індивідуальні особливості пацієнтів: наприклад, труднощі в навчанні цим технікам або страх уколів. Короткі періоди застосування цих видів моніторингу можуть бути показані під час інтенсифікації лікування або навчання пацієнта.

### ◎ ЗНИЖЕННЯ МАСИ ТІЛА ◎

Зниження маси тіла є важливою частиною стратегії ведення молодих людей із ЦД 2-го типу, оскільки асоціюється з кращими показниками глікемії.

Дітям і молодим людям із ЦД 2-го типу варто пропонувати програми зниження маси тіла для всієї сім'ї, які ґрунтуються на персоналізованих дієтологічних стратегіях, підвищенні фізичної активності та поведінкових утручаннях. Конкретних цілей у зниженні маси тіла для контролю ЦД 2-го типу наразі не встановлено, тому цільові показники мають щонайменше відповідати загальноприйнятим рекомендаціям із лікування ожиріння. Зазвичай у препубертатному та пубертатному періодах цілі передбачають зниження маси тіла на 5% у перші 3 місяці модифікації способу життя, а в постпубертатному – на 5% у перші 3-6 місяців і на 10% протягом першого року. У довгостроковій перспективі дітей і молодих людей потрібно заохочувати знизити

ІМТ <85-го центиля. При оцінюванні ІМТ слід пам'ятати, що збільшення зросту в препубертатному та пубертатному періодах сприяє зменшенню цього показника.

Для створення програми харчування потрібно працювати зі спеціалізованим педіатричним дієтологом і скласти чіткий план із цілями, які відповідають критеріям SMART (конкретні, вимірювані, досяжні, релевантні, з чітким обмеженням у часі). Для моніторингу прогресу та перегляду цілей потрібні регулярні контрольні візити до дієтолога.

Загалом сім'ям осіб із ЦД 2-го типу слід дотримуватися здорового збалансованого харчування, багатого на цільні злаки, овочі, фрукти, низькожирові молочні продукти, горіхи, насіння, та з обмеженням загальної кількості жирів, олій і цукрів. Страви мають включати складні вуглеводи й білки, а також клітковину (овочі), щоби регулювати апетит і покращувати відчуття насичення після прийому їжі. Споживання цукровмісних напоїв потрібно обмежити.

Якщо через 6 місяців після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу на тлі намагань упровадити здорове збалансоване харчування не спостерігається значного зниження маси тіла, слід розглянути альтернативні підходи. У педіатрії докази переваг якогось конкретного дієтологічного втручання відсутні, тому доказову базу переважно екстраполюють із даних щодо дорослих осіб. Для сприяння зниженню маси тіла можна розглянути такі підходи:

- низькожирова дієта (на жири припадає до 30% сумарної калорійності, на вуглеводи – 45-50%, на білки – 20-25%);
- низьковуглеводна дієта (на вуглеводи припадає до 30% сумарної калорійності, на жири – ≈45%, на білки – ≈20%);
- низькокалорійна дієта з підрахунком калорій і споживанням 800 ккал на добу протягом 8-12 тижнів із подальшим переходом на звичайне здорове збалансоване харчування (цей підхід потрібно застосовувати вкрай обережно).

### ◎ ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ ◎

Для дітей і молодих осіб із ЦД 2-го типу рекомендовано такий самий рівень фізичної активності, як і для осіб такого ж віку без ЦД 2-го типу. Загалом для покращення складу тіла та підвищення чутливості до інсуліну рекомендовано мати 60 хвилин помірної/інтенсивної фізичної активності на добу.

Для дітей і молодих осіб із ЦД 2-го типу може бути доцільним розподіл фізичної активності на два та більше епізоди на день або початок із меншої тривалості активності з поступовим її збільшенням.

## ◎ ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я ◎

Діти та молоді особи з ЦД 2-го типу повинні мати постійний доступ до фахівців із психічного здоров'я, котрі співпрацюють із діабетологами. Усім дітям і молодим особам із ЦД 2-го типу треба проводити регулярну скринінгову перевірку психічного здоров'я (щонайменше щорічно, в разі неадекватного контролю діабету – частіше), включаючи скринінг депресії та розладів харчової поведінки.

## ◎ ФАРМАКОТЕРАПІЯ ◎

Монотерапія метформіном дає змогу ефективно досягти метаболічного контролю в молоді з ЦД 2-го типу, як мінімум на перших етапах після встановлення діагнозу. Метаболічно нестабільні діти та молоді особи з ЦД 2-го типу можуть розпочинати лікування з підшкірного або внутрішньовенного введення інсуліну. У цьому випадку застосовується базальний інсулін 1 раз на добу в стартовій дозі 0,25-0,5 Од/кг/добу; максимальна доза становить 1,5 Од/кг. Після періоду стартового лікування можна поступово скасовувати інсулін, а з часом знову його додавати в разі невдачі монотерапії метформіном і значного зниження кількості β-клітин.

Як додатковий засіб може застосовуватися ліраглутид.

## ◎ БАРІАТРИЧНА ХІРУРГІЯ ◎

У підлітків з IMT >35 кг/м<sup>2</sup> баріатрична хірургія демонструє чіткі переваги в досягненні ремісії ЦД 2-го типу. Хірургічні втручання слід розглянути для лікування асоційованого з ожирінням ЦД 2-го типу в дітей і молодих осіб, які через 12-18 місяців лікування недостатньо відповідають на фармакотерапію.

Баріатрична хірургія не лише ефективно індукує ремісію, а й сповільнює прогресування діабетичної нефропатії, зменшує артеріальну гіпертензію, стабілізує перебіг діабетичної ретинопатії. Для уникнення нутриціологічних дефіцитів і забезпечення належного здоров'я кісткової тканини потрібно моніторувати довгострокові ускладнення хірургічних утручань.

Даних на підтримку баріатричної хірургії в дітей препубертатного віку з ЦД 2-го типу, асоційованим з ожирінням, недостатньо.

## ◎ АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ◎

Артеріальний тиск (АТ) слід вимірювати на кожному візиті до лікаря (щонайменше 4 рази на рік) за допомогою манжети належного розміру.

Отриманий результат потрібно інтерпретувати за допомогою педіатричної центильної таблиці АТ.

Артеріальну гіпертензію визначають як рівень систолічного або діастолічного АТ ≥95-го центиля для цього віку та статі, виявлений у трьох окремих випадках. Якщо існують певні передумови минулого або зумовленого стресом підвищення АТ (синдром білого халата), доцільно призначити амбулаторний моніторинг АТ.

Оскільки підвищений IMT є чинником ризику артеріальної гіпертензії, цей показник слід визначати на кожному візиті до лікаря.

Після встановлення діагнозу артеріальної гіпертензії стартове лікування має фокусуватися на зниженні маси тіла, збільшенні фізичних навантажень і зменшенні споживання солі. Якщо через 6 місяців такої модифікації способу життя АТ перевищує 95-й центиль для цього віку, варто розпочати лікування інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ). Із дівчатами-підлітками потрібно обговорити тератогенні ризики застосування ІАПФ.

ІАПФ мають особливі переваги в молодих осіб із ЦД у зв'язку з ренозахисним ефектом. Найпоширеніші побічні ефекти ІАПФ включають зміни рівнів натрію та калію й гіпотензію. Змінам рівнів електролітів можна запобігти за допомогою лабораторного визначення цих показників до початку лікування та через 4-6 тижнів після, а гіпотензії – за допомогою призначення тестової дози препарату з вимірюванням АТ до та після її вживання.

Завданням антигіпертензивного лікування є зниження АТ до менш ніж 90-го центиля для цього віку, зросту та статі. Якщо пацієнт не переносить ІАПФ (переважно у зв'язку з вираженим сухим кашлем), треба призначити блокатор рецепторів до ангіотензину II. Якщо знизити АТ <90-го центиля за допомогою цих препаратів не вдається, потрібно скерувати пацієнта до закладу третинного рівня, що спеціалізується на лікуванні артеріальної гіпертензії.

## ◎ ЛІПІДИ КРОВІ ◎

Рівні ліпідів крові треба визначати при досягненні стартового глікемічного контролю або через 3 місяці після початку лікування, а після того – щорічно. Скринінгове визначення ліпідного профілю не обов'язково має проводитися натще; з цією метою варто застосовувати рівень холестерину неліпопротеїнів високої щільності (ХС не-ЛПВЩ).

Цілями ліпідних показників є холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) <2,6 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) >0,91 ммоль/л, тригліцериди (ТГ) <1,7 ммоль/л, ХС не-ЛПВЩ <3,6 ммоль/л.

У разі виявлення патологічних змін стартове лікування передбачає модифікацію харчування та покращення глікемічного контролю (потрібно обмежити калорії, отримані з жирів, до 25-30% сумарної енергомісткості раціону; обмежити насичені жири до <7%; обмежити ХС до <200 мг на добу; уникати трансжирів). У разі підвищеного ХС ЛПНЩ варто прагнути отримувати 10% калорій із мононенасичених жирів, а при підвищеному рівні ТГ – зменшити споживання простих цукрів і збільшити вміст  $\omega_3$ -жирних кислот (на додачу до перелічених вище модифікацій дієти). Повторно визначити ліпідний профіль (натще) доцільно через 6 місяців дієтологічних змін і контролю ваги.

Якщо при повторному визначенні ХС ЛПНЩ натще перевищує >3,4 ммоль/л, слід розпочати лікування статином. Ідеальним цільовим показником ХС ЛПНЩ є рівень <2,6 ммоль/л. Статини можна застосовувати в дітей із ЦД 2-го типу віком понад 10 років. Для лікування та профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ЦД 2-го типу рекомендовано застосовувати високоінтенсивні статини. Такими є аторвастатин і розувастатин, яким притаманний потужний ліпідознижувальний ефект (зменшення вмісту ХС ЛПНЩ на >40%) у менших дозах, аніж для інших статинів. Статини варто призначати в найменшій наявній на фармацевтичному ринку дозі (аторвастатин 10 мг на добу, розувастатин 5 мг на добу), підвищуючи дозу залежно від відповіді на лікування й побічних ефектів. Якщо щонайменше 3 місяці лікування з високою прихильністю пацієнта не дали змоги досягти цільових показників ХС ЛПНЩ, дозу слід підвищити на 1 умовну одиницю (зазвичай 10 мг). Іще через 3 місяці за відсутності належного ефекту можна підвищити дозу ще на 1 умовну одиницю чи додати другий препарат (секвестрант жовчних кислот або інгібітор абсорбції ХС).

Перед лікуванням слід визначити вміст печінкових ферментів і повторити цей аналіз через 3 та 12 місяців після початку лікування. Статини потрібно застосовувати з обережністю в осіб із підвищеним ризиком розвитку м'язових побічних ефектів (пацієнти з особистим або сімейним анамнезом м'язових патологій або побічних ефектів фармакотерапії з боку м'язів; особи, що вживають великі кількості алкоголю; пацієнти з ураженням нирок або гіпотиреозом). До початку лікування та в разі виникнення неопоясаних м'язових болів слід визначити рівень креатинінкінази в сироватці крові. За наявності гіпотиреозу його потрібно пролікувати до початку статинотерапії.

Статини є тератогенними та протипоказаними для вагітних, тому в дівчат-підлітків слід застосовувати їх з обережністю.

Якщо рівень ТГ натще становить >5,6 ммоль/л або не натще >11,3 ммоль/л, існує ризик розвитку панкреатиту. У разі значної гіпертригліцеридемії в дітей віком понад 10 років можуть застосовуватися фібрати. Надійних рандомізованих клінічних досліджень на підтримку застосування  $\omega_3$ -поліненасичених жирних кислот у дітей і підлітків наразі немає, але дослідження в дорослій популяції свідчать про здатність таких добавок знижувати вміст ТГ.

## ◎ НЕАЛКОГОЛЬНА ◎ ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ (НАЖХП)

Під час установлення діагнозу має проводитися скринінг НАЖХП за допомогою визначення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ); якщо рівень АЛТ нормальний, слід щорічно повторювати цей аналіз.

Якщо в пацієнта спостерігається стійко підвищений рівень АЛТ (більш ніж удвічі порівняно з верхньою межею норми), варто провести обстеження не лише щодо НАЖХП і неалкогольного стеатогепатиту, а й щодо інших печінкових захворювань, оскільки АЛТ не є специфічним маркером НАЖХП.

У разі перевищення рівня АЛТ більш ніж утричі порівняно з верхньою межею норми, незважаючи на модифікацію харчування та покращення глікемічного контролю, розгляньте доцільність скерування до педіатричного гепатологічного або гастроентерологічного закладу/відділення.

Конкретні дієтологічні втручання, здатні сповільнити прогресування НАЖХП, відсутні, тому слід дотримуватися загальних рекомендацій щодо харчування та способу життя, котрі мають на меті зниження маси тіла.

Важливим є усунення позапечінкових коморбідних станів, здатних прискорювати розвиток НАЖХП, а саме інсулінорезистентності та дисліпідемії, а також обструктивного апное сну (ОАС), дефіциту вітаміну D.

На сьогодні конкретні рекомендації щодо фармакотерапії НАЖХП у дітей відсутні.

## ◎ РЕТИНОПАТІЯ ◎

Скринінг щодо діабетичної ретинопатії має розпочинатися з 12 років і проводитися щорічно. Наріжним каменем профілактики цього ускладнення та сповільнення його прогресування є покращення глікемічного контролю. Керівні вказівки щодо лікування дорослих радять за наявності діабетичної ретинопатії звернути увагу на усунення артеріальної гіпертензії та дисліпідемії. Варто зазначити, що раптова інтенсифікація протидіабетичного лікування та різке зниження HbA1c можуть спричинити швидке прогресування ретинопатії.

### ◎ МІКРОАЛЬБУМІНУРІЯ ◎

Моніторинг альбумінурії потрібно розпочати одразу при встановленні діагнозу та проводити щорічно. Із цією метою використовується аналіз ранньої сечі з визначенням відношення альбуміну до креатиніну. Підвищення цього відношення  $>3$  мг/ммоль слід підтвердити, повторивши аналіз іще двічі впродовж 3-6 місяців.

У разі помірно підвищеної альбумінурії (відношення альбуміну до креатиніну в діапазоні 3-30 мг/ммоль) слід застосувати мультидисциплінарний підхід із метою покращення глікемічного контролю й усунення супутніх чинників ризику ураження нирок (куріння, ожиріння й артеріальної гіпертензії).

У невагітних пацієнтів із ЦД 2-го типу та помірно підвищеною (3-30 мг/ммоль) і значно підвищеною ( $>30$  мг/ммоль) альбумінурією слід застосовувати ІАПФ або блокатор рецепторів до ангіотензину II.

Скерування до спеціалізованих нефрологічних закладів/відділень рекомендоване для дітей

і молодих осіб із хронічною хворобою нирок у таких випадках: швидкість клубочкової фільтрації  $<30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та/або постійне виявлення значущої альбумінурії ( $>30$  мг/ммоль) чи швидкість екскреції альбуміну  $>300$  мг на добу; значна гематурія; структурна аномалія нирки, виявлена при ультразвуковому обстеженні.

### ◎ ОБСТРУКТИВНЕ АПНОЕ СНУ ◎

Золотим стандартом діагностики ОАС виступає лабораторна полісомнографія, за допомогою якої можна кількісно визначити епізоди апное та гіпноное на годину сну. Клінічні ознаки й симптоми ОАС не завжди є специфічними, тому доцільно застосовувати спеціалізовані опитувальники.

Якщо симптоми та дані пристроїв для моніторингу сну в домашніх умовах свідчать про ОАС, слід підтвердити цей діагноз за допомогою полісомнографії та скерувати пацієнта до вузького спеціаліста в цій галузі.



### Література

White B., Ng S.M., Agwu J.C., et al. A practical evidence-based approach to management of type 2 diabetes in children and young people (CYP): UK consensus. BMC Med. 2024; 22 (1): 144. doi: 10.1186/s12916-024-03349-4.