

Kronične komplikacije u adolescentice s lošom regulacijom tip 1 šećerne bolesti

Butorac Ahel, Ivona; Severinski, Srećko; Baraba Dekanić, Kristina; Kolić, Ivana

Source / Izvornik: **Paediatrica Croatica, 2019, 63, 55 - 58**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:365628>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported/Imenovanje-Nekomercijalno 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



KRONIČNE KOMPLIKACIJE U ADOLESCENTICE S LOŠOM REGULACIJOM TIP 1 ŠEĆERNE BOLESTI

IVONA BUTORAC AHEL, SREČKO SEVERINSKI, KRISTINA BARABA DEKANIĆ, IVANA KOLIĆ*

Tip 1 šećerna bolest je najčešća endokrinološka bolest dječje dobi, a incidencija bolesti je u porastu. Bolest je praćena akutnim i kroničnim komplikacijama. Dok su akutne komplikacije sastavni dio svakodnevnog života oboljelih, kronične komplikacije dijabetesa su u djece i adolescenata rijetke. Kronične komplikacije tip 1 šećerne bolesti su retinopatija, nefropatija, neuropatija i makrovaskularne komplikacije. Ključnu ulogu u prevenciji i ranom otkrivanju komplikacija imaju dobra metabolička kontrola bolesti, intenzivirana inzulinska terapija i redoviti pregledi. Pregledi očne pozadine, pretrage urina na albuminuriju te neurološki pregledi se u oboljelih od tip 1 šećerne bolesti počinju provoditi jednom godišnje od 11. godine života nadalje ili 2-5 godina nakon početka bolesti. Prikazujemo bolesnicu s dugogodišnjom izrazito lošom regulacijom tip 1 šećerne bolesti koja je do punoljetnosti razvila višestruke kronične komplikacije bolesti - albuminuriju, neuropatiju, gastroparezu i retinopatiju.

Deskriptori: TIP 1 ŠEĆERNA BOLEST, DJECA, KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI

Uvod

Tip 1 šećerna bolest (T1ŠB) je jedna od najčešćih kroničnih metaboličkih bolesti djece i adolescenata. Godišnje oko 80.000 djece mlađe od 15 godina oboli od T1ŠB u cijelom svijetu (1). Epidemiološke studije pokazuju da globalna pojava T1ŠB raste po stopi od oko 3-4% godišnje, osobito među djecom mlađom od 5 godina (2, 3). Prema istraživanju iz 2014. godine incidencija T1ŠB u Hrvatskoj iznosila je 17,23/100.000/godinu uz godišnji porast incidencije bolesti od 5,87% što svrstava Hrvatsku u zemlje visokog rizika oboljenja od T1ŠB (4). Bolest je praćena akutnim i kroničnim komplikacijama. Najčešće komplikacije T1ŠB u djece i adolescenata su hipoglikemija, hiperglikemija, dijabetička ketoacidoza i psihijatrijski poremećaji (5, 6). Kronične komplikacije T1ŠB su u

odrasloj dobi glavni uzrok obolijevanja i smrtnosti, a u djece i adolescenata su rijetke (6). U razvijenim zemljama dijabetes je glavni uzrok zatajenja bubrega, sljepoće i amputacije donjih ekstremiteta te jedan od vodećih uzroka smrtnosti od kardiovaskularnih oboljenja (7). Rezultati EURODIAB studije pokazuju da nakon prosječnog trajanja T1ŠB od 15 godina prevalencija bubrežne bolesti iznosi 30,6%, retinopatije 46%, a autonomne disfunkcije 19% (8). Ključnu ulogu u prevenciji i ranom otkrivanju kroničnih komplikacija imaju dobra metabolička kontrola bolesti, intenzivirana inzulinska terapija i redoviti pregledi (6).

Prikazujemo adolescenticu s dugogodišnjom lošom metaboličkom kontrolom bolesti i višestrukim kroničnim komplikacijama T1ŠB.

Prikaz bolesnice

Našoj je bolesnici u dobi od 5 godina postavljena dijagnoza T1ŠB. Prezentirala se dijabetičkom ketoacidozom uz poliuriju, polidipsiju i gubitak na tjelesnoj masi. Prilikom postavljanja dijagnoze glikolizirani hemoglobin A1c (HbA1c)

je bio 13,6%. Po prijemu je započeta intenzivirana inzulinska terapija te je provedena edukacija roditelja o samozbrinjavanju bolesti. Bolesnica pripada mnogobrojnoj obitelji romskog porijekla, niskog socijalno-ekonomskog statusa, a oba su roditelja nepismena. Na preporučene kontrole je dolazila neredovito, a metabolička kontrola bolesti je bila kontinuirano loša te se zbog toga bolesnica vrlo često hospitalizira s pokušajem reedukacije, u početku roditelja, a kasnije i same bolesnice koja je usvojila teoretsko znanje o samozbrinjavanju bolesti, ali ga nije primjenjivala. Praćena je od strane psihologa, a kasnije i psihijatra. U nekoliko navrata je predloženo da se pokušaju educirati starija braća i sestre, no nitko od njih nije pristao na prijedlog. Od trenutka postavljanja dijagnoze T1ŠB do punoljetnosti bolesnica je bila hospitalizirana u 65 navrata; od toga 27 puta u dijabetičkoj ketoacidozi. Prosječni HbA1c je u prve 4 godine bolesti bio 12%, a nakon toga uvijek iznad 14%. Bolesnica se u dobi od 17,5 godina počela žaliti na bolove u nogama zbog kojih nije spavala noću, na gubitak apetita, ranu sitost tijekom obroka i učestalo povraćanje nakon obroka. Unutar mjesec dana izgu-

*Klinika za pedijatriju
Klinički bolnički centar Rijeka

Adresa za dopisivanje:
MSc Ivona Butorac Ahel
Klinika za pedijatriju
Klinički bolnički centar Rijeka
51000 Rijeka, Istarska 43
E-mail: ivonabuaah@gmail.com

bila je 10 kilograma na tjelesnoj masi. Neurološkim pregledom je utvrđeno da se tetivni refleksi tricepsa sure obostrano ne mogu izazvati dok je parelni refleks bio obostrano uredan. Površni i duboki osjeti su bili uredni i simetrični. Učinjena je elektromiografija koja je ukazivala na senzomotornu neuropatiju gornjih i donjih ekstremiteta te na obostrani sindrom karpalnog kanala. Po preporuci neuropedijatra započeto je liječenje pregabalinom, a doza lijeka se postupno povećavala do maksimalne dnevne doze od 600 mg. S obzirom na dugogodišnju nekontroliranu T1ŠB i probavne simptome koje je imala posumnjalo se na gastroparezu. Učinjena je ezofagoduodenoskopija kojom je isključena opstrukcija probavne cijevi uz tek blaže upalne promjene u smislu gastritisa. Scintigrafskim testom pražnjenja želuca u prvih sat vremena se ispraznilo oko 50% sadržaja, a izračunato poluvrijeme pražnjenja iznosi 60 minuta što potvrđuje gastroparezu. Preporučeni su manji i češći obroci uz prokinetičku terapiju metoklopramidom i eritromicinom uz minimalni klinički odgovor zbog nepridržavanja preporuka.

Višestrukim pretragama urina utvrđena je blaga perzistentna albuminurija uz dijastoličku hipertenziju, a globalna bubrežna funkcija je bila održana, ali uz elemente hiperfiltracije. Započeto je liječenje renoprotektivnom dozom inhibitorom angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEi), no bolesnica je lijek uzimala neredovito. Na oftalmološkom pregledu u dobi od 18 godina utvrđene su brojne mikroaneurizme, točkasta krvarenja te manja mrljasta krvarenja po stražnjem polu bez neovaskularnih grmova. Kada je bolesnica postala punoljetna, nastavljeno od strane adultnog endokrinologa. Metabolička kontrola bolesti je i dalje loša. Prosječni HbA1c u posljednjih godinu i pol dana iznosi 12,5% te niti jednom nije bila hospitalizirana u dijabetičkoj ketoacidozi.

Rasprava

Kronične komplikacije tip T1ŠB rezultat su oštećenja krvnih žila, a mogu biti mikrovaskularne i makrovaskularne. Mikrovaskularne komplikacije T1ŠB uključuju nefropatiju, retinopatiju i neu-

ropatiju. Najčešće postaju manifestne u ranoj odrasloj dobi, a u djece i adolescenata su rijetke iako rane funkcionalne i strukturne promjene mogu biti prisutne već nekoliko godina nakon početka bolesti. Makrovaskularne kronične komplikacije kao što su cerebrovaskularni incident, kardiovaskularna bolest i periferna vaskularna bolest udova, ne nalazimo periodu do kraja adolescentne dobi. Vaskularne komplikacije su ključan čimbenik koji pridonosi povećanoj smrtnosti mladih ljudi koji su od T1ŠB oboljeli u djetinjstvu (9).

Djetinjstvo i adolescencija su period života kada je nastanak i progresiju kroničnih komplikacija moguće spriječiti ili odgoditi intenziviranom inzulinskom terapijom, dobrom kontrolom glikemije, prepoznavanjem rizičnih čimbenika i redovitim pregledima (10). Utvrđeno je da u adolescenata intenzivirana inzulinska terapija u prosječnom trajanju od 7,4 godina u odnosu na konvencionalnu smanjuje rizik pojave i napredovanje dijabetičke retinopatije za 53%, klinički manifestnu neuropatiju za 60%, a albuminuriju za 54% (11). Najvažniji rizični čimbenik za razvoj kroničnih komplikacija je loša metabolička kontrola bolesti. Ostali čimbenici rizika za razvoj komplikacija su dulje trajanje T1ŠB, starija dob i pubertet. Pušenje je rizični čimbenik za razvoj perzistentne proteinurije (6). Istovremena prisutnost T1ŠB i pušenja povećavaju kardiovaskularni pobol i smrtnost (6). Hipertenzija je rizični čimbenik za razvoj nefropatije i retinopatije u mladih osoba oboljelih od T1ŠB (12-14). Celijakija je nezavisni rizični čimbenik za razvoj retinopatije i albuminurije u oboljelih od T1ŠB (6, 10). Patogeneza kroničnih komplikacija T1ŠB nije za sada u potpunosti razjašnjena, no ulogu u nastanku komplikacija imaju glikozilacijski krajnji produkti i sorbitol (15).

Dijabetička retinopatija je jedna od najčešćih mikrovaskularnih komplikacija ŠB i jedan je od vodećih uzroka sljepoće u svijetu. Postoji više stadija dijabetičke retinopatije, a dijabetička makulopatija i proliferativna dijabetička retinopatija su glavni uzroci gubitka vida u ovih bolesnika (16). U odnosu na odrasle koji boluju od T1ŠB, adolescenti imaju veći rizik od progresije do stupnja reti-

ropatije koja ugrožava vid (6). Progresija može biti brza, osobito u onih sa slabom kontrolom glikemije (6). Stoga redoviti oftalmološki pregledi u doba adolescencije imaju važnu ulogu u ranom otkrivanju i pravovremenom liječenju dijabetičke retinopatije s ciljem sprečavanja sljepoće. Dijagnoza se postavlja pregledom očne pozadine direktnom i/ili indirektnom oftalmoskopijom nakon širenja zjenica. Primarni cilj liječenja je spriječiti nastanak i usporiti razvoj dijabetičke retinopatije, a trenutne metode liječenja su laserska fotokoagulacija retine i operativno liječenje pars plana vitrektomija. Sve se više za liječenje proliferativne dijabetičke retinopatije i makulopatije koriste anti-VEGF (anti-vascular endothelial growth factor) lijekovi - čimbenici koji sprečavaju rast vaskularnog endotela (6).

Dijabetička nefropatija je glavni uzrok pobola i smrtnosti u mladih odraslih koji boluju od T1ŠB (6). Postoji pet stadija u razvoju dijabetičke nefropatije. Iako su uznapredovali stadiji nefropatije u djece i adolescenata oboljelih od T1ŠB rijetki, vrlo brzo nakon postavljanja dijagnoze T1ŠB razvijaju se rane strukturne i funkcionalne promjene bubrega koje često progrediraju u pubertetu (6). Najraniji znak dijabetičke nefropatije je albuminurija (ranije nazivana mikroalbuminurija) koja se definira kao koncentracija albumina između 30 i 300 mg/dan (20 do 200 mikrograma/minuti) (10). Najjednostavnije je odrediti koncentraciju albumina u prvom jutarnjem uzorku urina. Albuminurija mora biti prisutna u dva od tri ili sva tri uzorka urina u 3-6 mjesecom periodu. U 40-50% slučajeva albuminurija je prolazna ili intermitentna i ne progredira u napredne stadije nefropatije (6).

Trajna albuminurija dobro predviđa progresiju do terminalnog bubrežnog zatajenja i povećava rizik od makrovaskularnih komplikacija (6, 17). U odraslih se trajna albuminurija liječi primjenom ACEi i antagonista receptora angiotenzina koji smanjuju progresiju albuminurije u proteinuriju i povećavaju pojavu normoalbuminurije (6). Iako je primjena renoprotektivnih lijekova uz trajnu albuminuriju u odraslih nedvojbeno, oko njihove primjene u adolescenata i mladih odraslih postoje nedoumice zbog nuspo-

java (kašalj, hiperkalemija, glavobolja) i potencijalnog rizika od razvoja kongenitalnih malformacija ploda u slučaju trudnoće (6).

Dijabetička neuropatija predstavlja subkliničko ili klinički očito oštećenje somatskog i/ili autonomnog dijela perifernog živčanog sustava uslijed ŠB, bez drugih uzroka periferne neuropatije. Najčešći oblik dijabetičke neuropatije je senzomotorna polineuropatija koja je karakterizirana difuznim oštećenjem motornih, senzornih i autonomnih vlakana. Oštećenja su postepena i progresivna, a karakterizirana su gubitkom najprije senzorne, a potom i motoričke funkcije te distribucije oštećenja po tipu "čarapa i rukavica". Tipični simptomi polineuropatije jesu hladnoća, utruće, žarenje, bockanje, mravinjanje, grčevi, a intenzitet simptoma najveći je u mirovanju, poglavito noću.

Liječenje bolne dijabetičke neuropatije podrazumijeva primjenu antiepileptika (gabapentina ili pregabalina) ili tricikličkih antidepressiva uz regulaciju osnovne bolesti. Autonomna neuropatija može zahvatiti različite organske sustave. Iako su subklinički znakovi autonomne disfunkcije česti i mogu biti prisutni nedugo nakon postavljanja dijagnoze T1ŠB, klinički manifestna autonomna neuropatija nije uobičajena u djece i adolescenata (18). Najčešći simptomi su ortostatska hipotenzija, povraćanje, proljev, neurogeni mjehur, poremećena srčana frekvencija i produljenje QT intervala što povećava rizik od iznenadne srčane smrti. Gastropareza, definirana kao poremećaj rada želuca pri kojem se hrana sporije potiskuje u duodenum, se kao komplikacija ŠB obično javlja u osoba koje dijabetes imaju 10 i više godina. Najčešći simptomi gastropareze su mučnina, povraćanje, rano postizanje sitosti te bolovi u trbuhu što posljedično dovodi do gubitka na tjelesnoj masi.

Dijagnoza dijabetičke gastropareze se postavlja na temelju kliničke prezentacije bolesti, isključivanju opstrukcije probavne cijevi endoskopskim ili ultrazvučnim pregledom te scintigrafskom testu pražnjenja želuca koji je jedina objektivna metoda dokazivanja gastropareze. Liječenje se temelji na promjeni

načina prehrane, te uvođenju prokinetika i antiemetika u kroničnu terapiju. U slučajevima rezistentnim na medikamentozno liječenje indicirana je električna stimulacija želuca (19).

Važnu ulogu u ranom otkrivanju kroničnih komplikacija imaju pregledi očne pozadine, pretrage urina na albuminuriju te neurološki pregledi koji se u oboljelih od T1ŠB počinju provoditi jednom godišnje od 11. godine života nadalje ili 2-5 godina nakon početka bolesti (6).

Prikazom naše bolesnice željeli smo i na praktičnom primjeru pokazati da dugogodišnja izrazito loša metabolička kontrola T1ŠB dovodi do mnogostrukih kroničnih komplikacija koje obično ne susrećemo u adolsecentnoj dobi. Kod već razvijenih kroničnih komplikacija potrebno je provoditi odgovarajuće liječenje i usporiti njihovu daljnju progresiju.

Kratice:

T1ŠB - tip 1 šećerna bolest
HbA1c - glikolizirani hemoglobin A1c
ACEi - inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima
anti-VEGF - anti-vascular endothelial growth factor

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. International Diabetes Federation. 2013 Sixth edition, 2013. Available at: www.idf.org/diabetesatlas. (Accessed on Jan 28, 2019).

2. Patterson CC, Gyurus E, Rosenbauer J et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012; 55: 2142-7. doi: 10.1007/s00125-012-2571-8
3. Bell RA, Mayer-Davis EJ, Beyer JW et al. Diabetes in non-Hispanic white youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009; 32: 102-11. doi: 10.2337/dc09-S202
4. Rojnic Putarek N, Ille J, Spehar Uroic A et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus in 0 to 14 - yr-old children in Croatia - 2004 to 2012 study. *Pediatric Diabetes*. 2014; 16: 448-53. doi:10.1111/pedi.12197
5. Almeida MC, Claudino DA, Grigolon RB, Fleitlich-Bilyk B, Claudino AM. Psychiatric disorders in adolescents with type 1 diabetes: a case-control study. *Braz J Psychiatry*. 2018; 40: 284-89. doi: 10.1590/1516-4446-2017-2259
6. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018; 27: 262-74. doi: 10.1111/pedi.12742
7. Stephenson J, Fuller JH & EUROBIAB IDDM Complications Study Group *Diabetologia*. 1994; 37: 278. doi: 10.1007/BF00398055
8. Marcovecchio ML, Tossavainen PH, Dunger DB. Prevention and treatment of microvascular disease in childhood type 1 diabetes. *Br Med Bull*. 2010; 94: 145-64. doi: 10.1093/bmb/ldp053
9. Sandahl K, Nielsen LB, Svensson J et al. Increased mortality in a Danish cohort of young people with Type 1 diabetes mellitus followed for 24 years. *Diabet Med*. 2017; 34: 380-6. doi:10.1111/dme.13124
10. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr*. 1994; 125: 177-88.
11. White NH, Sun W, Cleary PA et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the Diabetes. 2010; 59: 1244-53. doi: 10.2337/db09-1216
12. Lurbe E, Redon J, Kesani A et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002; 347: 797-805. doi: 10.1056/NEJMoa013410
13. Marcovecchio ML, Dalton RN, Schwarze CP et al. Ambulatory blood pressure measurements are related to albumin excretion and are predictive for risk of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52: 1173-81. doi: 10.1007/s00125-009-1327-6

14. Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2008; 337: 918. doi: 10.1136/bmj.a918
15. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab*. 2016; 20: 546-51. doi: 10.4103/2230-8210.183480
16. Kaštelan S, Tomić M, Rogulja-Pepeonik Ž, Mrazovac V. Dijabetička retinopatija - patogeneza i klinička slika. *Medicina fluminensis*. 2009; 45: 136-41.
17. Cho YH, Craig ME, Hing S et al. Microvascular complications assessment in adolescents with 2- to 5-yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatric Diabetes*. 2011; 12: 682-9. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00762.x
18. Tannus LRM, Drummond KRG, Clemente ELDS, da Matta M de FB, Gomes MB. Brazilian Type 1 Diabetes Study Group (Braz-Diab1SG). Predictors of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. *Frontiers Media SA*. 2014; 5: 191. doi: 10.3389/fendo.2014.00191
19. Klobučar Majanović S, Belančić A, Grotto N, Licul V, Štimac D. Dijabetička gastropareza - od dijagnoze do električne stimulacije želuca. *Medicina fluminensis*. 2017; 53: 50-5. doi: 10.21860/medflum2017_173380

Summary

CHRONIC COMPLICATIONS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN AN ADOLESCENT WITH POOR GLYCEMIC CONTROL - CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Ivona Butorac Ahel, Srećko Severinski, Kristina Baraba Dekanić, Ivana Kolić

Type 1 diabetes mellitus is the most common chronic endocrine disease worldwide in children and adolescents and its incidence has been rising. The disease is associated with acute and chronic complications. While acute complications are part of everyday life, chronic complications are rare in children and adolescents. Chronic complications of type 1 diabetes mellitus include retinopathy, nephropathy, neuropathy and macrovascular disease. Good glycemic control, intensive insulin treatment and screening may prevent or delay onset or progression of complications. Screening should start from age 11 years with 2-5 years diabetes duration. We present a case of a female adolescent with a long-term extremely poor metabolic control of type 1 diabetes mellitus who has developed multiple chronic complications of illness - albuminuria, neuropathy, gastroparesis and retinopathy.

Descriptors: TYPE 1 DIABETES MELLITUS, CHILDREN, DIABETES COMPLICATIONS

Primljeno/Received: 11. 2. 2019.

Prihvaćeno/Accepted: 20. 3. 2019.