

Tip 1 šećerna bolest u dječjoj dobi

Severinski, Srećko; Butorac Ahel, Ivona; Božinović, Ivana

Source / Izvornik: **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2016, 52., 467 - 476**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

https://doi.org/10.21860/medflum2016_4ser

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:337118>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-10**



Repository / Repozitorij:

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



Šećerna bolest tipa 1 u dječjoj dobi

Type 1 diabetes mellitus in children

Srećko Severinski^{1*}, Ivona Butorac Ahel¹, Ivana Božinović²

Sažetak. Šećerna bolest tipa 1 (ŠB) najčešća je endokrinološka bolest dječje dobi. Karakterizirana je deficitom inzulina koji nastaje zbog autoimunog uništenja β stanica gušterače. Javlja se u genetski predisponiranih osoba, a može biti potaknuta provocirajućim čimbenicima iz okoliša. Incidencija ŠB-a tipa 1 u djece je u porastu, u prvom redu u djece mlađe od 5 godina. Znakovi i simptomi bolesti razvijaju se brzo, obično u periodu kroz nekoliko tjedana. Tipični simptomi su poliurija, polidipsija, polifagija i gubitak na tjelesnoj težini. U nekih pacijenata inicijalni simptom početka ŠB-a tipa 1 je dijabetička ketoacidoza, po život opasno metaboličko stanje. Liječenje ŠB-a tipa 1 tijekom djetinjstva i adolescencije je kompleksno je i zahtjevno. Osnova liječenja pacijenata sa ŠB-om tipa 1 je inzulin. Postoji više različitih priprema inzulina i načina aplikacije inzulina. Intenzivirana terapija inzulinom u usporedbi s konvencionalnom terapijom poboljšava kontrolu glikemije i smanjuje dugoročne komplikacije ŠB-a. Važna komponenta u liječenju djece sa ŠB-om tipa 1 je pravilna prehrana. Glavni terapijski cilj je dobra kontrola glikemije (glikolizirani hemoglobin < 7,5 %) kako bi se spriječile kratkoročne i dugoročne komplikacije bolesti. Najčešće komplikacije bolesti u djece su hipoglikemija, hiperglikemija i dijabetička ketoacidoza.

Ključne riječi: djeca; inzulin; liječenje; šećerna bolest tipa 1

Abstract. Type 1 diabetes mellitus is the most common chronic endocrine disease worldwide in children. It is characterised by autoimmune destruction of the β cells leading to insulin deficiency. This process occurs in genetically susceptible persons, and is probably triggered by one or more environmental factors. The incidence of type 1 diabetes mellitus is rising, especially in young children (age < 5 years). The signs and symptoms of disease in children usually develop quickly, over a period of a few weeks. Typical symptoms include polyuria, polydipsia and weight loss. In some patients diabetic ketoacidosis, a life-threatening metabolic state, can be the initial presentation of type 1 diabetes mellitus. Diabetes management is complex and challenging, particularly during childhood and adolescence. Insulin therapy is the mainstay in management of type 1 diabetes mellitus. There are many different insulin preparations and delivery systems available. Intensive insulin therapy compared with conventional therapy improves glycaemic control and decreases long-term complications of diabetes. Another important issue in the management of children with type 1 diabetes mellitus includes nutrition. The main therapeutic goal is good glycaemic control of the disease (glycated haemoglobin <7,5 %) in order to prevent short and long term diabetic complications. The most common complications of type 1 diabetes mellitus in children include hypoglycemia, hyperglycemia and diabetic ketoacidosis.

Key words: children; insulin; therapy; type 1 diabetes mellitus

¹Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Rijeka

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

*Dopisni autor:

Doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.
Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka
Istarska 43a, 51 000 Rijeka
e-mail: sreckoseverinski@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Šećerna bolest (ŠB) je skupina metaboličkih bolesti karakterizirana kroničnom hiperglikemijom koja nastaje zbog poremećaja lučenja inzulina, poremećaja inzulinskog djelovanja ili kombinacijom tih dvaju mehanizama. Poremećaji metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina koji se javljaju u ŠB-u nastaju zbog poremećenog djelovanja inzulina na ciljno tkivo¹. Kriteriji za ŠB temelje se na koncentraciji glukoze u krvi i prisutnosti ili odsutnosti simptoma bolesti (tablica 1). Ranije podjele ŠB-a, temeljene na dobi nastanka bolesti (juvenilni i adultni ŠB) ili prema inzulinskoj terapiji (inzulin ovisni i neovisni ŠB), prema suvremenom shvaćanju patogeneze različitih oblika ŠB-a smatraju se neadekvatnima². Najnovija podjela ŠB-a temeljena je ponajprije na etiologiji, ali uključuje i niz drugih specifičnih tipova i gestacijski ŠB; prikazana je u tablici 2. Dijete, odnosno

adolescent će u pravilu oboljeti od ŠB-a tipa 1 (tip 1 dijabetesa), koja je karakterizirana potpunim deficitom inzulina. Većina slučajeva uzrokovana je autoimunom reakcijom posredovanom T limfocitima, a bolest se očituje tipičnim simptomima kada se uništi oko 90 % β stanica gušterače³. Serološki markeri autoimunog procesa – antitijela na stanice otočica gušterače, antitijela na membranski protein glutamičku kiselu dekarboksilazu (engl. *glutamic acid decarboxylase*; GAD), antitijela na protein tirozin fosfatazu (engl. *islet antigen 2*; IA-2) i inzulinska antitijela, prisutna su u 85 – 90 % oboljelih⁴.

RIZIČNI ČIMBENICI

ŠB tipa 1 poligeniski je uzrokovan; više od 40 različitih genskih lokusa udruženo je s rizikom za razvoj ŠB-a tipa 1⁵. Najveći rizik za razvoj ŠB-a tipa 1 nosi HLA (engl. *human leukocyte antigen*) fenotip DR3-DQ2 i/ili DR4-DQ8. Osobe s tim fenotipom

Tablica 1. Kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti (prilagođeno prema ref. 2)

1.	Simptomi dijabetesa uz koncentraciju glukoze u krvi izmjerenu u bilo koje doba, bez obzira na uzimanje obroka, $\geq 11,1$ mmol/l, ili
2.	Glukoza natašte (bez unosa hrane najmanje 8 sati) ≥ 7 mmol/l, ili
3.	2 sata po testu opterećenja glukozom (OGTT; 1,75 g glukoze/kg tjelesne mase, maksimalno 75 g rastopljene u vodi) glukoza $\geq 11,1$ mmol/l

Tablica 2. Etiološka podjela šećerne bolesti (prilagođeno prema ref. 1)

I. Tip 1	
	Razaranje β stanica gušterače što dovodi do apsolutnog deficita inzulina
	A. Autoimuni
	B. Idiopatski
II. Tip 2	
	Može varirati od inzulinske rezistencije s relativnim inzulinskim deficitom do poremećaja sekrecije s ili bez inzulinske rezistencije
III. Drugi specifični tipovi	
A.	Genetski uzrokovan poremećaj funkcije β stanice: MODY 1-6, mitohondrijska DNA mutacija
B.	Genetski uzrokovan poremećaj djelovanja inzulina: leperhaunizam, Mendenhalov sindrom, lipoatrofija
C.	Bolesti egzokrine gušterače: pankreatitis, trauma, neoplazme, cistična fibroza, hemokromatoza
D.	Endokrinopatije: akromegalija, Cushingov sindrom, feokromocitom, hipertireoza
E.	Uzrokovana lijekovima: glukokortikoidi, diazoksid, tiroidni hormoni, tiazidi, nikotinska kiselina, α interferon, dilantin
F.	Infekcije: kongenitalna rubeola, citomegalovirus
G.	Neuobičajene forme imunološki posredovane šećerne bolesti: zbog protutijela na inzulinski receptor, u okviru poliendokrine autoimune deficijencije
H.	Drugi genetski sindromi ponekad udruženi sa šećernom bolešću: Downov, Klinefelterov, Turnerov, Wolframov, Laurence-Moon-Biedlov, Prader-Willijev sindrom, porfirija
IV. Gestacijski ŠB	

imaju rizik od 5 % za njen razvoj⁶. Oko 95 % djece mlađe od deset godina koja boluju od ŠB-a tipa 1 posjeduje DR3 ili DR4 alele, dok su u općoj populaciji oni prisutni u 50 %⁷. Rizik za pojavu ŠB-a tipa 1 u općoj populaciji iznosi 0,5 %. Rizik se povećava u braće i sestara oboljelih na 4 %, a u jednojajčanih blizanaca na 36 %^{8,9}. Rizik za ŠB tipa 1 u djece oca dijabetičara iznosi 3,6 – 8,5 %, a u djece majke dijabetičarke 1,3 – 3,6 %¹⁰. Najvažniji okolišni čimbenici za koje se smatra da posreduju u autoimunom oštećenju β stanica gušterače su enterovirusi i antigeni kravljeg mlijeka^{11,12}. Kao čimbenici rizika također se spominju manjak vitamina D i cjepiva^{13,14}. Enterovirusi mogu izravno uništiti β stanice gušterače, također mogu inicirati autoimunu reakciju ili lokalnu upalnu citokinsku reakciju s povećanom koncentracijom slobodnih radikala koji uništavaju β stanice¹⁵. Hipoteza molekularne mimikrije govori da postoje okolišni antigeni koji su slični antigenima β stanice gušterače te se u njihovoj prisutnosti javlja reakcija imunog sustava na vlastite antigene, uz određeni HLA tip¹⁵.

EPIDEMIOLOGIJA

Epidemiologija ŠB-a tipa 1 iskazana prevalencijom i incidencijom široko varira među pojedinim državama, unutar država i među različitim etničkim skupinama i do 400 %¹⁶. Incidencija varira od 0,1 (Fiji) do 57,6 (Finska) na 100.000 stanovnika iste dobi. Nakon Finske, najveću incidenciju imaju Sardinija (40/100.000), Kanada (35,1/100.000), Švedska (34/100.000) i Velika Britanija (33/100.000); incidencija dalje opada prema jugu i istoku. Incidencija ŠB-a tipa 1 u Hrvatskoj iznosi 7/100.000¹. Indoevropska rasa, pogotovo stanovnici sjevernih područja imaju najvišu, dok narodi Azije imaju najmanju incidenciju ŠB-a tipa 1 – Kina 0,1/100.000 i Japan 2,4/100.000. Japanci koji žive u Sjedinjenim Američkim Državama i Francuzi koji žive u Kanadi imaju, međutim, dva puta veću incidenciju ŠB-a tipa 1 nego u Japanu i Francuskoj, što govori o utjecaju okolišnih čimbenika rizika za razvoj ŠB-a tipa 1¹⁷. Najveća incidencija događa se u zimskim mjesecima, što se tumači povećanom izloženošću virusima u to doba godine¹⁸. Podjednaki je broj oboljelih od ŠB-a tipa 1 muškog i ženskog spola, obično uz predominaciju muškog spola, ali ne statistički značajno¹⁹. ŠB tipa

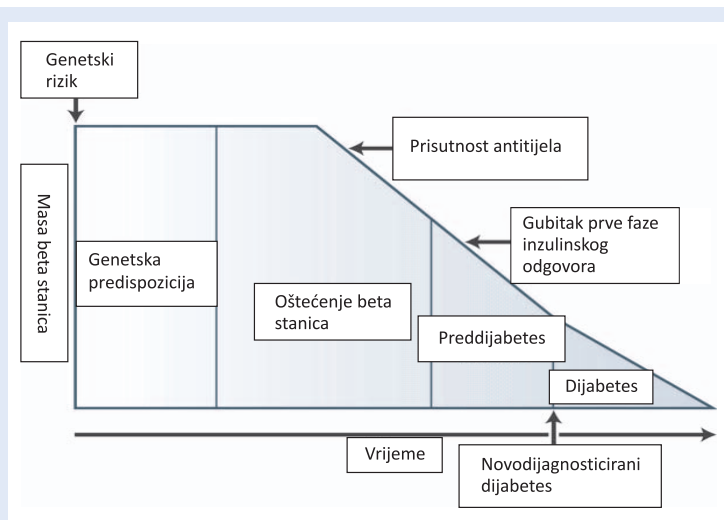
1 može se razviti u bilo kojoj dobi, od novorođenačke do starosti, međutim obično je rijetka u dojenačkoj dobi i poslije četrdesete godine života²⁰. U ovisnosti o dobi, dva su vrška incidencije ŠB-a tipa 1: prvi u dobi od 5 do 7 godina, a drugi u doba puberteta. Prvi vršak javlja se u dobi polaska u školu, što nosi povećanu izloženost djeteta infektivnim čimbenicima. Drugi vršak incidencije (pubertet) javlja se zbog pojačanog lučenja spolnih hormona i hormona rasta (koji su antagonisti inzulina), kao i zbog emocionalnog stresa koji je

Šećerna bolest tipa 1 jedna je od najčešćih kroničnih bolesti dječje dobi. Posljednjih desetak godina incidencija ove bolesti povećava se 2 – 5 % godišnje. Temelj liječenja bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 je primjena inzulina.

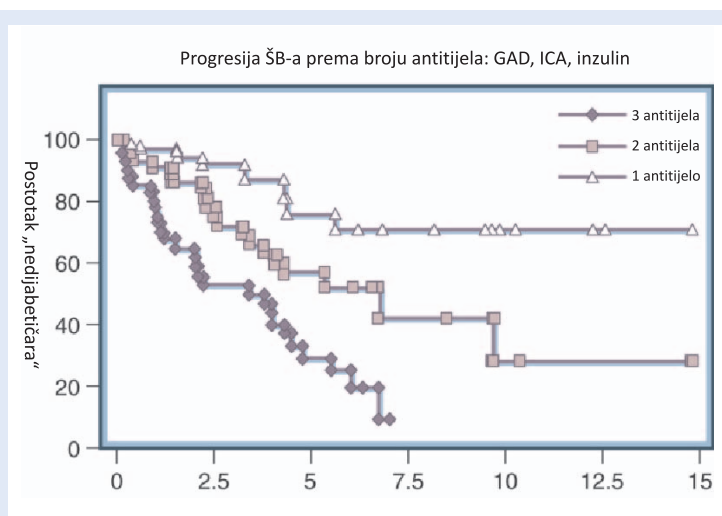
karakterističan za tu dob²¹. Posljednjih desetak godina, incidencija ŠB-a tipa 1 povećava se 2 – 5 % godišnje. Zemlje s manjom incidencijom imaju veće povećanje²². Neki autori ukazuju na porast broja novooboljelih od ŠB-a tipa 1 u dobi ispod 5 godina od 320 % u razdoblju od 1965. do 1996. g., za razliku prema porastu od 50 % u dobi između 10 – 14 godina²³. Porast incidencije takvim trendom ne može biti uzrokovan genetskim promjenama, već govori o čimbenicima okoline kao o mogućem uzroku²². Moguće objašnjenje je „higijenska“ hipoteza koja kaže da neinficiranost virusima u djetinjstvu može dovesti do povećane sklonosti infekciji virusima tijekom trudnoće i posljedično većem riziku za razvoj ŠB-a tipa 1 u potomaka²⁴. „Hipoteza akceleracije“ sugerira da je porast novooboljelih od ŠB-a tipa 1 uzrokovan boljom prehranom koja dovodi do povećanog rasta i razvoja djece. Veća tjelesna masa djece zahtijeva pojačanu metaboličku aktivnost β stanica gušterače, što pojačava njihovu imunogenost i posljedično veći broj oboljelih od ŠB-a tipa 1²⁵.

PATOFIZIOLOGIJA

Inzulin, glavni anabolni hormon, neophodan je za utilizaciju hranjivih sastojaka. Po unosu hrane u organizam, inzulin stimulira skladištenje masti, bjelančevina i glikogena. Bez inzulina glukoza ne može ući u stanice i dolazi do glikogenolize, lipoli-



Slika 1. Hipotetski stupnjevi razvoja šećerne bolesti tipa 1 (prilagođeno prema ref. 27)



Slika 2. Progresija ŠB-a tipa 1 u ovisnosti o prisutnosti antitijela na stanice gušterače, GAD i IA2. (prilagođeno prema ref. 29)

GAD – *glutamic acid decarboxylase* (glutamička kiselina dekarboksilaza); ICA – *islet cell antibodies* (antitijela na citoplazmatski dio stanice Langerhansovih otočića); IA2 – *islet antigen 2* (antitijela na protein tirozin fosfatazu)

ze i proteolize kao i glukoneogeneze u jetri. Hiperglikemija je uzrokovana s nekoliko čimbenika – smanjenim ulaskom glukoze u stanice, glukoneogenezom u jetri i glikogenolizom. Nedostatak inzulina dovodi i do poremećaja ugradnje aminokiselina u tkiva, negativnog proteinskog balansa s gubitkom mišićnih bjelančevina i povećane glukoneogeneze preko alanina. U ranoj fazi razvoja ŠB-a tipa 1 dominira hiperglikemija, a ketonemija, ketonurija i acidoza javljaju se kasnije. Nedostatak inzulina uzrokuje smanjeni ulaz ma-

snih kiselina u masne stanice, a lipoliza dovodi do povećanja koncentracije triglicerida, glicerola i slobodnih masnih kiselina koji se metaboliziraju u ketone. Razvoj dijabetičke ketoacidoze uzrokuje ne samo nedostatak inzulina već i pojačano lučenje kontraregulatornih hormona glukagona, kateholamina, hormona rasta i kortizola.

Hiperglikemija dovodi do lučenja glukoze u mokraći i osmotske diureze koji uzrokuju poliuriju. Također, dolazi do pasivnog gubitka elektrolita. Vremenom dolazi do dehidracije, a lipoliza dovodi do porasta ketona koji uzrokuju metaboličku acidozu¹⁷.

STADIJI BOLESTI I KLINIČKA SLIKA

ŠB tipa 1 karakteriziran je predkliničkim dijabetesom, manifestnim dijabetesom, djelomičnom remisijom i na kraju ponovnom intenzifikacijom bolesti i doživotnom ovisnošću o inzulinu²⁶. Razvoj ŠB-a tipa 1 počinje s genetskom predisponiranosti a završava potpunim uništenjem β stanica gušterače (slika 1).

Predklinički dijabetes razvija se mjesecima ili godinama prije manifestacije bolesti, a antitijela na otočiće gušterače, dekarboksilazu glutaminske kiseline, tirozin fosfatazu i inzulinska antitijela mogu se naći kao biljeg autoimuniteta na beta stanice gušterače³. Osim imunološkog i genetskog biljega, rizik za razvoj ŠB-a tipa 1 može se odrediti mjerenjem inzulinskog odgovora pri intravenskom opterećenju glukozom. Inzulinski odgovor pri intravenskom opterećenju glukozom manji od desete percentile za dob i spol govori za rizik od 60 % za razvoj ŠB-a tipa 1 u sljedećih 5 godina²⁸. Dva i više antitijela na otočiće stanica gušterače daju rizik od 25 – 50 % za razvoj šećerne bolesti tipa 1 u idućih 5 godina i bez oštećenja inzulinskog odgovora pri intravenskom opterećenju glukozom²⁹.

Manifestacija ŠB-a tipa 1 obično je nagla (unutar 2 – 6 tjedana) i dijete ima tipične smetnje – poliuriju, polidipsiju i gubitak tjelesne mase. Rjeđe, neka djeca imaju nagli nastup simptoma i brzo razviju ketoacidozu, ili spori razvoj smetnji kroz nekoliko mjeseci²⁶. Klinička prezentacija dijabetesa koja ne ukazuje na hitno stanje uključuje enurezu, vaginalnu kandidijazu, rijetko povraćanje, kronični gubitak mase, iritabilnost i smanjenu

koncentraciju i infekcije kože. Hitno stanje je kada se ŠB tipa 1 manifestira teškom dehidracijom, učestalim povraćanjem, kontinuiranom poliurijom usprkos dehidraciji, prisutnošću mirisa na aceton, hiperventilacijom (Kussmaulovim disanjem), poremećajem svijesti, šokom (tahikardija, produženo kapilarno punjenje, periferna cijanoza, hipotenzija)³⁰. Prilikom postavljanja dijagnoze ŠB-a diferencijalno dijagnostički treba razmišljati o sljedećim stanjima: hiperventilacija u ketoacidozi može se zamijeniti pneumonijom ili astmom, bolovi u trbuhu mogu se zamijeniti „akutnim abdomenom“, poliurija i enureza mogu sličiti mokraćnoj infekciji, polidipsija se može proglasiti onom psihogenog uzroka, a povraćanje može sličiti gastroenitritisu³¹. U oko 80 % djece i adolescenata s ŠB-om tipa 1, nakon početka liječenja inzulinom, dolazi do djelomične remisije. Pod remisijom se podrazumijeva da je dnevna doza inzulina manja od 0,5 j/kg tjelesne mase i glikolizirani hemoglobin manji od 7 %³². Remisija počinje unutar nekoliko dana ili tjedana nakon početka liječenja inzulinom i može trajati nekoliko mjeseci. U toj fazi, glikemija je stabilna unutar normalnih vrijednosti. U neke djece u toj fazi uopće nije potrebna inzulinska terapija³². Ketoacidoza pri početku bolesti i mlađa dob smanjuju mogućnost remisije³³. Progresija iz remisije u kroničnu fazu ovisnosti o inzulinu obično je postupna, a može biti ubrzana interkurentnom bolešću²⁶.

LIJEČENJE

Osnova liječenja pacijenata s ŠB-om tipa 1 je inzulin. Deficit inzulina je teško liječiti jer se moraju imitirati velike varijacije fiziološke sekrecije inzulina iz minute u minutu. Akutne i kronične komplikacije ŠB-a tipa 1 su posljedica nerazmjera između aktualne koncentracije inzulina date egzogenim putem (potkožno) i aktualne fiziološke potrebe u tom trenutku. Sadašnjim metodama liječenja, uz vrlo rijetke izuzetke, u oboljelih ŠB-a tipa 1 nije moguće postići normoglikemiju i normalne vrijednosti glikoliziranog hemoglobina³⁴. Na tržištu postoji više vrsta inzulina u ovisnosti o podrijetlu, brzini i dužini djelovanja. Prema brzini i dužini djelovanja inzuline dijelimo na kratkodjelujuće inzuline (regularni inzulini) i brzodjelujuće

inzulinske analoge (aspart, lispro, glulizin), inzuline srednjedugog djelovanja (engl. *Neutral Protamine Hagedorn*; NPH) te bazalne dugodjelujuće inzulinske analoge (detemir i glargine)³⁵. Izbor načina davanja inzulina ovisi o dobi, trajanju ŠB-a, životnom stilu, ciljevima metaboličke kontrole te o željama pacijenata, odnosno njegovih roditelja. Tzv. bazal-bolus režim davanja inzulina može najbolje oponašati fiziološko lučenje inzulina i podrazumijeva tzv. intenziviranu inzulinsku terapiju. Bazal-bolus način se može provesti pomoću inzulinske crpke ili na drugi način takvog režima, tj. da se pred obroke daju brzodjelujući inzulinski analozi ili regularni inzulini uz jednokratno ili dvostruko davanje NPH inzulina ili bazalnog dugodjelujućeg analoga³⁵. Takav režim temelji se na bazalnim potrebama za inzulinom da se spriječi lipoliza i glukoneogeneza u jetri, da bi se glukoza natašte zadržala u poželjnim koncentracijama. Bolus doze brzodjelujućeg inzulina daju se neposredno uz obrok da bi pokrile unos ugljikohidrata iz hrane. Ciljne koncentracije glukoze u krvi su blizu glikemija u zdravih ljudi uz izbjegavanje hipoglikemija³⁶. Doziranje inzulina ovisi o dobi i obično su dnevne potrebe za predpubertetsku djecu 0,7 – 1 j/kg, tijekom puberteta 1- 2 j/kg, dok su u remisiji ispod 0,5 j/kg. Potrebe za bazalnim inzulinom su obično 40 – 60 % ukupnih potreba za inzulinom a titriraju se prema vrijednostima jutarnje glikemije koja bi trebala iznositi ispod 7,8 mmol/l³⁵. Inzulinska crpka isporučuje male doze brzodjelujućeg inzulina kroz 24 sata i tako pokriva bazalne potrebe za inzulinom. Bazalne doze mogu se programirati i mijenjati ovisno o pacijentovim potrebama³⁷. Uobičajeno je početi s pet bazalnih ritmova. Prvi počinje od 00 do 3 sata ujutro, zatim drugi od 3 do 7, idući od 7 do 12 sati, pa od 12 do 18 sati i posljednji od 18 do 24 sata. Dnevni ritmovi postavljeni su u tako da počinju iza glavnih obroka, a noćni su razdvojeni na dva dijela jer su obično povećane potrebe za inzulinom u jutarnjim satima radi lučenja hormona rasta i kortizola³⁶. Novi bazalni inzulinski analozi koji pokrivaju bazalne potrebe za inzulinom, apliciraju se pomoću penova, daju se obično u jednoj (glargine) ili dvije doze (detemir). Bolus doza inzulina temelji se na izračunu inzulinsko-ugljikohidratnog odnosa, tj. koliko 1 jedinica brzodjelujućeg inzulina pokriva grama ugljikohidrata. Taj

odnos može jako varirati, no najčešće 1 jedinica brzodjelujućeg inzulina pokriva 10 grama ugljikohidrata³⁵. Regularni inzulini kratkog djelovanja su identični humanom inzulinu te se upotrebljavaju u kombinaciji s NPH inzulinom u tzv. konvencionalnoj inzulinskoj terapiji, što podrazumijeva davanje takve mješavine dva puta dnevno, pred doručak i večeru. Obično je dvije trećine ukupnog inzulina potrebno dati ujutro, a jednu trećinu navečer, s odnosom 2 – 3 : 1 u korist dugodjelujućeg inzulina. Ovakav način davanja inzulina je manje

sićenih, n –3 masnih kiselina 0,15 mg), bjelančevina 15 – 20 %⁴⁰. Ugljikohidrati bi trebali biti iz cjelovitih žitarica, leguminoza, voća i povrća. Poželjne masnoće su iz maslinovog i repičinog ulja i orašastog voća (mononezasićene masnoće) zatim iz kukuruznog, suncokretovog i sojinog ulja, kao i „plave“ ribe (polinezasićene masnoće). Najbolji izvor bjelančevina je iz ribe, „bijelog“ mesa peradi, kunića, zatim leguminoze, nemasnog „crvenog“ mesa, mlijeka i mliječnih proizvoda sa smanjenom masnoćom³⁸.

Deficit inzulina teško je liječiti, jer se moraju imitirati velike varijacije fiziološke sekrecije inzulina iz minute u minutu. Sadašnjim metodama liječenja, uz vrlo rijetke izuzetke, u oboljelih nije moguće postići normoglikemiju i normalne vrijednosti HbA1c. Dobrom kontrolom glikemije (HbA1c < 7,5 %) sprječavaju se kratkoročne i dugoročne komplikacije bolesti.

fleksibilan i pacijent mora u određeno vrijeme pojesti određenu količinu hrane da bi pokrio djelovanje prethodno datog inzulina²¹.

Prehrana je jedan od „stupova“ liječenja ŠB-a. Prehrana za djecu oboljelu od ŠB-a temeljena je na pravilnoj, balansiranoj prehrani koja se preporučuje svim ljudima, stoga i za cijelu obitelj oboljelog od ŠB-a³⁸. Prehrana u djece oboljele od ŠB-a pruža optimum kalorijskog i nutritivnog unosa za normalan rast i razvoj, omogućava da glikemija i glikolizirani hemoglobin budu unutar ciljnih vrijednosti uz izbjegavanje hipoglikemija, omogućava poželjne koncentracije masnoća u krvi, prevencija akutne i kronične komplikacije ŠB-a, omogućava optimalno zdravstveno stanje optimalnim hranjivim sastojcima. Preporučuju se tri glavna obroka dnevno, uz dva međuobroka (ako je potrebno). Bazal-bolus režim omogućava gotovo slobodan izbor vremena uzimanja hrane, njenog sastava i količine.

Pacijenti na konvencionalnoj inzulinskoj terapiji moraju jesti određenu količinu hrane u točno određeno vrijeme³⁹. Preporuke za sastav dnevnog energetskog unosa su sljedeće: ugljikohidrata 50 – 55 % (od toga do 10 % saharoze), masti 30 % (od toga < 10 % zasićenih i transmasnih kiselina, < 10 % polinezasićenih i > 10 % mononeza-

KOMPLIKACIJE

Hipoglikemija

Hipoglikemija je najčešća akutna komplikacija ŠB-a tipa 1 i rezultat je nerazmjera inzulinske doze, količine unesenih ugljikohidrata i fizičke aktivnosti⁴¹. Hipoglikemija uzrokuje neugodne i potencijalno opasne simptome kao i napetost i strah u pacijenta i njihovih staratelja te je glavni ograničavajući čimbenik u postizanju normoglikemije⁴². Hipoglikemija može dovesti do trajnih neuroloških oštećenja pa i smrti⁴³. Intenzivirana inzulinska terapija rezultira porastom broja hipoglikemija u adolescenata. Upotrebom inzulinskih analoga smanjen je broj teških hipoglikemija na 8 – 30 događaja na 100 pacijentovih godina trajanja ŠB-a⁴⁴. Simptomi hipoglikemije započinju znacima koji su posljedica aktivacije autonomnog živčanog sustava (znojenje, blijedilo, drhtanje, tahikardija), a kasnije se javljaju znaci neuroglikopenije (glavobolja, poremećaj vida, dekoncentracija, vrtoglavica, amnezija, ataksija, somnolencija, konvulzije, koma)⁴⁵. U djece oboljele od ŠB-a hipoglikemiju definiramo u svim dobnim skupinama kao stanje u kojem je koncentracija glukoze < 3,9 mmol/l^{46,47}. Terapija hipoglikemije mora biti izvršena brzo.

Kod blaže hipoglikemije peroralno se unose brzoapsorbirajući jednostavni ugljikohidrati (glukozni gel, glukozni bomboni, saharoza u vodi, voćni sok). 0,3 g ugljikohidrata/kg tjelesne mase podiže glikemiju za 4 mmol/l⁴⁷. Kod teške hipoglikemije, što podrazumijeva svaki događaj koji uključuje simptome središnjeg živčanog sustava povezane s hipoglikemijom, a gdje pacijent nije u mogućnosti sam si pomoći, uz prisutnost barem jednog od sljedećeg: glikemija < 2,8 mmol/l i/ili nestanak svih simptoma nakon uzimanja hrane, primjene glukagona ili pa-

renteralne primjene glukoze daje se injekcija glukagona 10 – 30 µg/kg tjelesne mase. Ako glukagon nije na raspolaganju, ili je oporavak nakon njegovog davanja neadekvatan, potrebno je dati intravenoznu otopinu 10–30 % glukoze u dozi 200–500 mg/kg kroz nekoliko minuta^{41,48}.

Dijabetička ketoacidoza

Dijabetička ketoacidoza je akutna, po život opasna komplikacija ŠB-a. Nastaje zbog apsolutnog ili relativnog deficita inzulina uz istovremeni porast kontraregulatornih hormona kateholamina, glukagona, kortizola i hormona rasta⁴⁹. Navedeno dovodi do pojačanog stvaranja glukoze u jetri, poremećaja iskorištavanja glukoze u tkivima te pojačane lipolize i stvaranja ketona, što vodi k metaboličkoj acidozi. Javlja se glikozurija s osmotskom diurezom, gubitkom tekućine i elektrolita. Kliničke manifestacije dijabetičke ketoacidoze su dehidracija, Kussmaulovo (duboko, ubrzano) disanje, dah s mirisom na aceton, mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu, slabost, poremećaj svijesti, leukocitoza s „pomakom ulijevo“, povišene amilaze u serumu i povišena tjelesna temperatura⁵⁰. Biokemijski kriteriji za postavljanje dijagnoze dijabetičke ketoacidoze su hiperglikemija iznad 11 mmol/l, acidoza s pH venozne krvi ispod 7,3 i/ili bikarbonatima manjim od 15, ketonemija i ketonurija⁵¹. Težina dijabetičke ketoacidoze prema stupnju acidoze dijeli se na blagu (pH < 7,3 bikarbonati < 15 mmol/l), umjerenu (pH < 7,2, bikarbonati < 10 mmol/l) i tešku (pH < 7,1, bikarbonat < 5 mmol/l)⁵². Liječenje dijabetičke ketoacidoze uključuje nadoknadu tekućine, primjenu brzodjelujućeg inzulina i korekciju elektrolitskog disbalansa uz pažljivo praćenje pacijenta kako bi se izbjegle potencijalne komplikacije. Prva tekućina kojom se počinje rehidracija je fiziološka otopina u količini od 10 – 15 ml/kg/h. Nakon prvog sata smanjuje se brzina pareteralne rehidracije i daje se prema izračunu dehidracije i potreba kroz 24 sata. Kada glikemija dosegne 16 mmol/l daje se 0,45 % otopina NaCl i 5 % glukozna otopina u omjeru 1 : 1. Liječenje brzodjelujućim inzulinom započinje se 1 – 2 sata nakon početka rehidracije u dozi od 0,1 j/kg/h. Preporučuje se da pad glukoze bude 4 – 5 mmol/l/h, jer brži pad povećava mogućnost razvoja moždanog edema.

Kada glikemija dostigne 16 mmol/l doza inzulina smanjuje se na 0,05 j/kg/h. U svih pacijenata s dijabetičkom ketoacidozom postoji deficit kalija u organizmu, no zbog izlaska kalija iz stanica zbog nedostatka inzulina i hiperosmolarnosti, inicijalne koncentracije kalija u serumu su normalne ili povišene. Nadoknadu kalija treba započeti odmah u dozi od 40 mmol/l u pacijenata u kojih je koncentracija kalija normalna ili snižena. Kada je koncentracija kalija povišena, nadoknada kalija se odgađa dok pacijent ne počne mokriti. Ne preporučuje se primjena bikarbonata u liječenju dijabetičke ketoacidoze, osim u pacijenata s po život opasnom hiperkalemijom⁵¹.

Kronične komplikacije ŠB-a tipa 1

Kronične vaskularne komplikacije ŠB-a su retinopatija, nefropatija, neuropatija i makrovaskularne bolesti, što dovodi do poremećaja vida i sljepoće (dijabetička retinopatija), oštećenje bubrega i hipertenzija (dijabetička nefropatija), bol, parestezije, slabost mišića i autonomna disfunkcija (dijabetička neuropatija) te bolesti srca, periferne vaskularne bolesti i infarkt (makrovaskularne bolesti)⁵³. Dobra metabolička kontrola dovodi do smanjene incidencije kroničnih komplikacija i do sporije progresije već prisutnih oštećenja. U adolescenata intenzivirana inzulinska terapija u odnosu na konvencionalnu smanjuje prosječni glikolizirani hemoglobin s 9,8 % na 8,1 % i time smanjuje rizik za razvoj retinopatije za 53 %, neuropatije za 60 % i mikroalbuminurije za 54 %⁵⁴. Adolescenti, osobito oni s lošom kontrolom ŠB-a mogu imati brzu progresiju retinopatije⁵⁵. Najsensitivnije metode za detekciju retinopatije su stereoskopsko fotografiranje očnog dna i fluorescinska angiografija⁵⁶. Retinopatija započinje mikroaneurizmama, hemoragijom i eksudatima. Kasnija faza je tzv. preproliferativna retinopatija koja je karakterizirana vaskularnim opstrukcijama, mikrovaskularnim abnormalnostima i infarkcijama retinalnih živčanih vlakana. Posljednja faza je proliferativna retinopatija, kada dolazi do neovaskularizacije uz puknuća žila i krvarenja⁵³. Panretinalna fotokoagulacija („laserska terapija“) indicirana je u pacijenata s proliferativnom retinopatijom i umanjuje progresiju gubitka vida za 50 %⁵⁷. Dijabetička nefropatija se definira kao

perzistentna proteinurija veća od 500 mg/24 h ili albuminurija veća od 300 mg/24 h i obično je udružena s hipertenzijom i smanjenom glomerularnom filtracijom⁵⁸. Prvi klinički znak je mikroalbuminurija što podrazumijeva koncentraciju albumina 30 – 300 mg/l i/ili albumin/kreatinin odnos 2,5 – 25 mg/mmol u prvom jutarnjem urinu. Mikroalbuminurija mora biti prisutna u dva od tri ili sva tri uzorka urina u 3 – 6 mjesečnom periodu. Mikroalbuminurija je još uvijek reverzibilno stanje, međutim obično dalje progredira ka daljnjem bubrežnom oštećenju⁵⁹. U pacijenata s perzistentnom mikroalbuminurijom preporučuje se terapija inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin converting enzyme*; ACE) s ciljem zaustavljanja progresije daljnjeg bubrežnog oštećenja⁵⁶. U djece i adolescenata oboljelih od ŠB-a tipa 1 neuropatija se rijetko vidi. Na razvoj neuropatije utječu dužina trajanja ŠB-a i metabolička kontrola. Najčešći oblik periferne neuropatije u dijabetičara je simetrična senzorna neuropatija koja se manifestira gubitkom refleksa, ukočenošću, parestezijama i bolom. Autonomna neuropatija u djece je rijetka, može se manifestirati usporenim pražnjenjem želuca ili proljevima⁶⁰. Vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u dijabetičara su kardiovaskularne, cerebrovaskularne i bolesti perifernih krvnih žila, koji od tih bolesti i češće obolijevaju u odnosu na nedijabetičare⁶¹. Ateroskleroza počinje u djetinjstvu i udružena je s poznatim faktorima rizika: hiperlipidemijom, hipertenzijom, pušenjem, obiteljskom sklonošću bolestima srca i dijabetesom⁶². Terapija hiperlipidemije počinje s preporukama o smanjenju ukupnih i zasićenih masti u prehrani, a ako ne dođe do željenog uspjeha treba sagledati i upotrebu hipolipemičkih lijekova kao što su simvastatin, lovastatin i pravastatin⁶³.

PRAĆENJE BOLESNIKA

Djeca i adolescenti oboljeli od ŠB-a tipa 1 kontroliraju se obično svaka 3 – 4 mjeseca. Kompletan pregled uključuje mjerenje krvnog tlaka, mjerenje visine i tjelesne mase koje uspoređujemo sa standardima rasta i razvoja, procjenu veličine štitnjače, procjenu pubertetskog razvoja, inspekciju mjesta davanja inzulina te ispitivanje refleksa i osjeta. Od laboratorijskih testova pri svakoj kon-

troli se određuje glikolizirani hemoglobin (HbA1c). Preporučena vrijednost HbA1c za mlađe od 6 godina iznosi 7,5 – 8,5 %, za dob od 6 do 12 godina < 8 %, a za dob od 13 do 19 godina < 7,5 %. Jednom godišnje potrebno je određivati mikroalbuminurije, lipida i tireotropnog hormona. Probir na celijakiju radi se na početku ŠB-a i ponovno nekoliko godina kasnije, a pregled očnog dna nakon 3 do 5 godina od početka ŠB-a⁶⁴.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009;10 (suppl. 12): 3-12.
2. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2009;32:62-7.
3. Kronenberg HM. Type 1 diabetes mellitus. In: Williams textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders, 2008:1398-401.
4. Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vähäsalo P, Ilonen J et al. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood – and adult – onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1326-32.
5. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA et al. Genome – wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009;41:703-7.
6. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, Cordell HJ, Todd JA, Gale EA et al. Absolute risk of childhood onset Type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4037-43.
7. Kappy MS, Allen DB, Geffner ME. Principles and practice of pediatric endocrinology. Springfield, Illinois, USA: Charles C Thomas Publisher, LTD, 2005,649-51.
8. Olmos P, Ahern R, Heaton DA, Millward BA, Risley D, Pyke DA et al. The significance of the concordance rate for type 1 diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1988;31:747-50.
9. Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J. Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10168 siblings of Finnish young onset type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005;54:563-9.
10. Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Fiallo-Scharer RV, Gottlieb PA, Rewers MJ. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care* 2005;28: 296-300.
11. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1143-51.
12. Virtanen SM, Laara E, Hyponen E, Reijonen H, Räsänen L, Aro A et al. Childhood Diabetes in Finland Study group. Cow's milk consumption HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes. A nested case-control study of siblings of children with diabetes. *Diabetes* 2000;49:912-7.

13. Norris JM. Can the sunshine vitamin shed light on type 1 diabetes? *Lancet* 2001;358:1476-8.
14. Graves PM, Norris JM, Barriga K, Hoffman MR, Yu L, Eisenbarth GS et al. Lack of association between early childhood immunizations and beta cell autoimmunity. *Diabetes Care* 1999;22:1694-7.
15. Kappy MS, Allen DB, Geffner ME. Principles and practice of pediatric endocrinology. Springfield, Illinois, USA: Charles C Thomas Publisher, LTD, 2005;650-5.
16. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale Project Group. *Diabetes Care* 2000;23:1516-26.
17. Kappy MS, Allen DB, Geffner ME. Principles and practice of pediatric endocrinology. Springfield, Illinois, USA: Charles C Thomas Publisher, LTD, 2005;647-51.
18. Weets I, Kaufman L, Van Der AB, Crenier L, Rooman RP, De Block C et al. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in Belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negative males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia* 2004;47:614-21.
19. Umiperez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care* 2003;26:1181-5.
20. Metz C, Cave H, Bertrand AM, Deffert C, Gueguen-Giroux B, Czernichow P et al. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases. *J Pediatr* 2002;141:483-9.
21. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus in Children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004;2404-29.
22. Patterson CC, Dahlquist G, Soltesz G, Green A. The EURODIAB ACE study Group Europe and Diabetes. Is childhood – onset type 1 diabetes a wealth – related disease? An ecological analysis of European incidence rates. *Diabetologia* 2001;44 (Suppl 3):9-16.
23. Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, Rooman R, Keymeulen B, Mathieu C et al. The Belgian Diabetes Registry. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000. *Diabetes Care* 2002;25:840-6.
24. Weiss ST. Eat dirt- the hygiene hypothesis and allergic disease. *N Engl J Med* 2002;347:930-1.
25. Pundziute-Lycka A. The increased incidence of type 1 diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0-34 years group in Sweden 1983-1998. *Diabetologia* 2002;45:783-91.
26. Couper J, Donaghue KC. Phases of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009;10(Suppl. 12):13-6.
27. Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986;314:360-8.
28. Diabetes Prevention Trial – Type 1 Diabetes Study Group. Effects of Insulin in Relatives of patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2002;346:1685-91.
29. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Pietropaolo M, Jackson RA, Chase HP et al. Prediction of type 1 diabetes in first degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996;45:926-33.
30. Bober E, Dundar B, Buyukgebiz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:435-41.
31. Keskinen PK. First phase insulin response in young healthy children: genetic and immunological risk for Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2002;45:1639-48.
32. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, Messina MF, Ruggeri C, Arrigo T et al. Two year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key role of age at diagnosis. *Diabetes, Nutrition and Metabolism – Clinical and Experimental* 2002;15:246-51.
33. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Humel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes – associated autoantibodies. *JAMA* 2003;290:1721-8.
34. Kappy MS, Allen DB, Geffner ME. Principles and practice of pediatric endocrinology. Springfield, Illinois, USA: Charles C Thomas Publisher, LTD; 2005;653-9.
35. Bangstad JH, Danne T, Deeb L, Jaros-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009;10 (Suppl. 12):82-99.
36. Hanas R. *Type 1 Diabetes*. Class Publishing, Barb House: London, UK 2007;128-33.
37. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1142-6.
38. American Diabetes Association (Statement of the ADA). Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes – 2006. *Diabetes Care* 2006;29:2140-57.
39. Smart C, Aslander – vanVliet E, Waldron S. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009;10 (Suppl.12):100-17.
40. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl. 1):51-61.
41. Clark W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009;10(Suppl.12):134-5.
42. Cryer PE. Hypoglycemia: the limiting factor in the glycaemic management of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937-48.
43. Hannonen R, Tupola S, Ahonon T, Riikonen R. Neurocognitive functioning in children with type 1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycemia. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:262-8.
44. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002;287: 2511-8.
45. McCrimmon RJ, Gold AE, Deary IJ, Kelnar CJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetes Care* 1995;18:858-61.
46. Workgroup on Hypoglycemia ADA. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes care* 2005;28:1245-9.
47. Tsalikian E. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006;29:2200-4.

48. The DCCT Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1995;18:1415-27.
49. Kitabchi AE, Umiperez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:2739-48.
50. Wolfsdorf J, Craig M, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009;10(Suppl. 12):118-33.
51. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:154-79.
52. Chase HP, Garg SP, Jelley DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev* 1990;11:297-304.
53. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009;10(Suppl. 12):195-203.
54. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290:2159-67.
55. Maguire A, Cusumano JM, Craig ME, Donaghue KC. The Case for Biennial Retinopathy Screening in Children and Adolescents. *Diabetes Care* 2006;29:178-9.
56. Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar A. A double-blind, placebo controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of Lisinopril for children with hypertension. *American Journal of Hypertension* 2003;16:795-800.
57. Bailey CC, Sparrow JM, Grey RH, Cheng H. The National Diabetic Retinopathy Laser Treatment Audit. *Clinical Outcomes*. *Eye* 1999;13:151-9.
58. Mogensen C, Keane W, Bennett P, Jerums G, Parving HH, Passa P et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080-4.
59. Ruggenti P, Remuzzi G. Kidney failure stabilizes after two-decade increase: impact on global (renal and cardiovascular) health. *Clin J AM Soc Nephrol* 2007;10:146-50.
60. Kappy MS, Allen DB, Geffner ME. Principles and practice of pediatric endocrinology. Springfield, Illinois, USA: Charles C Thomas Publisher, LTD, 2005;665-9.
61. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760-5.
62. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka J, Putto-Laurila A, RonTu R, Laine S et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004;109:1750-5.
63. Maahs DM, Maniatis AK, Nadeau K, Wadwa RP, McFann K, Klingensmith GJ. Total cholesterol and high-density lipoprotein levels in pediatric subjects with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005;147:544-6.
64. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L et al. Care of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:186-212.