

# ŠEĆERNA BOLEST KOD DJECE

---

**Bukovac, Kristina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:369643>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-29**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Kristina Bukovac

ŠEĆERNA BOLEST KOD DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2023

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Kristina Bukovac

ŠEĆERNA BOLEST KOD DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2023

Mentor rada: prof. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana\_\_\_\_\_ u/na\_\_\_\_\_ ,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr.med.

2. prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr. med.

3. izv.prof. dr. sc. Nado Bukvić, dr.med.

Rad sadrži 37 stranica, 2 slike, 1 tablicu, 33 literaturnih navoda.

## **Zahvala**

*Zahvaljujem svome mentoru, profesoru Srećku Severinskom, na uloženom vremenu i pristupačnosti.*

*Zahvaljujem svojim roditeljima koji su vjerovali u mene i pružili mi neizmjernu podršku za vrijeme studija.*

*Zahvaljujem prijateljima koji su proživjeli studentske dane sa mnom i ispite učinili lakšima.*

*I za kraj, zahvaljujem Gabrijeli i Zvonimiru na pomoći i motivaciji koju su mi pružili.*

## Popis skraćenica i akronima

ABCC8- SUR podjedinica ATP ovisnog kalijevog kanala

ADA- Američko dijabetičko društvo ( engl. American Diabetes Association )

BLK- B limfoidna tirozinkinaza

BSA- protein goveđeg seruma ( engl. *Bovine Serum Albumin* )

CGM-kontinuirano mjerenje glukoze ( engl. *Continuous Glucosae Monitoring* )

CMV-citomegalovirus

CRP-C-reaktivni protein

CTLA4- citotoksični T-limfocitni antigen 4

DNA- deoksiribonukleinska kiselina ( engl. *Deoxyribonucleic acid* )

GAD – antitijela na glutamat-dekarboksilazu (engl. *glutamic acid decarboxylase*)

GCK-glukokinaza

GUK-glukoza u krvi

G6PC2-glukoza-6-fosfataza katalitička podjedinica 2

HbA1c-glikolizirani hemoglobin

HLA – humani leukocitni antigen ( engl. *human leukocyte antigen* )

HNF1A- hepatocitni nuklearni faktor-1A

HNF1B- hepatocitni nuklearni faktor-1B

HNF4A- hepatocitni nuklearni faktor-4A

IAA- protutijela na inzulin

IA2 – protutijela na tirozin fosfatazu (engl. islet antigen 2)

IL2RA-interleukin 2 receptor alfa

IPF1-inzulinski promotor faktor 1

IR-inzulinska rezistencija

KCN11- Kir6.2 podjedinica ATP ovisnog kalijevog kanala

KLF11- Kruppel-like faktor 11

MODY- dijabetes zrele dobi kod mladih ( engl. *Maturity-Onset Diabetes of the Young* )

MTNR1B-melatonin receptor 1B

NEUROD1- neurogeni faktor diferencijacije 1

NGS-sekvenciranje nove generacije ( engl. *Next Generation Sequencing* )

OGTT-oralni glukoza tolerans test

PCOS- policistični ovarijski sindrom

PTPN22- proteinski tirozin fosfat ne-receptor tip 22

ŠB – šećerna bolest

TNFalfa- faktor tumorske nekroze alfa ( engl. Tumor Necrosis Factor Alpha)

ZnT8- protutijela na transporter 8 za cink ( engl. *Zinc Transporter 8 Autoantibody* )

## SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
2.	SVRHA RADA .....	2
3.	FUNKCIJA INZULINA .....	3
4.	KLASIFIKACIJA ŠB .....	4
5.	ŠEĆERNA BOLEST TIP 1 U DJEČJOJ DOBI.....	5
5.1.	PATOGENEZA .....	5
5.2.	ETIOLOGIJA.....	5
5.2.1.	Serološki biomarkeri .....	6
5.2.2.	Genetski faktori.....	6
5.2.3.	Virusi .....	6
5.2.4.	Prehrana .....	7
5.3.	EPIDEMIOLOGIJA.....	8
5.4.	STADIJI BOLESTI I KLINIČKA SLIKA .....	9
5.5.	DIJAGNOZA .....	10
5.6.	KONTROLA GLIKEMIJE.....	10
5.7.	LIJEČENJE.....	12
5.7.1.	Inzulin.....	12
5.7.2.	Imunoterapija .....	14
6.	ŠEĆERNA BOLEST TIP 2 U DJEČJOJ DOBI.....	14
6.1.	PATOGENEZA .....	14
6.2.	ETIOLOGIJA.....	16
6.3.	EPIDEMIOLOGIJA.....	16
6.4.	KLINIČKA SLIKA.....	17
6.5.	LABORATORIJSKA DIJAGNOZA I SKRINING .....	17
6.6.	LIJEČENJE.....	18
6.6.1.	Nefarmakološke mjere.....	18
6.6.2.	Farmakoterapija .....	19
7.	MODY .....	20
7.1.	PATOGENEZA I ETIOLOGIJA.....	20
7.2.	EPIDEMIOLOGIJA.....	21
7.3.	KLINIČKE KARAKTERISTIKE.....	21



7.4.	DIJAGNOZA .....	23
7.4.1.	Molekularno genetičko testiranje .....	23
7.5.	TERAPIJA .....	24
8.	KOMPLIKACIJE .....	24
8.1.	AKUTNE KOMPLIKACIJE .....	24
8.1.1.	Hipoglikemija .....	24
8.1.2.	Dijabetička ketoacidoza.....	25
8.1.3.	Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje.....	26
8.1.4.	Laktat acidoza .....	27
8.2.	KRONIČNE KOMPLIKACIJE.....	27
9.	RASPRAVA.....	28
10.	ZAKLJUČAK.....	30
11.	SAŽETAK.....	31
12.	SUMMARY .....	32
13.	LITERATURA .....	33
14.	ŽIVOTOPIS .....	37

## 1. UVOD

Šećerna bolest (ŠB) je jedna od najčešćih kroničnih bolesti kod djece i adolescenata te je uz pretilost najučestalija metabolička bolest u djece. Broj djece, kojoj se dijagnosticira šećerna bolest, raste u cijelome svijetu. U šećernoj bolesti javlja se poremećaj metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Bolest nastaje zbog nedostatka inzulina ili zbog smanjenog utjecaja inzulina na ciljne stanice, odnosno zbog inzulinske rezistencije što dovodi do povišenih vrijednosti glukoze u krvi.

Šećerna bolest se klasificira u četiri grupe. ŠB tipa 1 nastaje zbog autoimunog uništenja beta stanica gušterače i dovodi do potpunog nedostatka inzulina. ŠB tipa 2 karakterizirana je neadekvatnom inzulinskom sekrecijom i inzulinskom rezistencijom. Za razliku od ŠB tipa 2 koji je povezan sa sjedilačkim načinom života i debljinom, ŠB tipa 1 se ne može prevenirati. Gestacijski dijabetes se javlja u drugom trimestru trudnoće u trudnica koje nisu bolovale od ŠB. Uz ova tri glavna tipa ŠB, postoje i drugi nespecificirani tipovi ŠB koji nastaju zbog genetskog defekta beta stanica gušterače, to su monogenske forme dijabetesa, te ostali, rjeđi tipovi. (1)

Rano otkrivanje i brza intervencija su neophodne za učinkovito liječenje dijabetesa u djece. Povećana svijest o simptomima ŠB poput poliurije, polidipsije, polifagije, neobjašnjivog gubitka težine i umora može dovesti do ranije dijagnoze i pravodobnog liječenja. Uz odgovarajuću medicinsku njegu, praćenje koncentracije glukoze u krvi, terapiju i promjene načina života, pacijenti s dijabetesom mogu minimalizirati rizik od dugotrajnih komplikacija.

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog diplomskog rada je sistematičan prikaz svih oblika šećerne bolesti u dječjoj dobi. Za svaki oblik šećerne bolesti opisana je patogeneza, etiologija, epidemiologija i klinička manifestacija bolesti. Opisana je dijagnoza, terapija i moguće komplikacije. Pravovremena dijagnoza i primjena odgovarajuće terapije od velike su važnosti kako bi se spriječile komplikacije koje mogu ugroziti život pacijenta, te kako bi se poboljšala kvaliteta života pacijenata.

### 3. FUNKCIJA INZULINA

Inzulin je proteinski hormon koji se stvara u gušterači, točnije u beta stanicama Langerhansovih otočića. Stvoreni inzulin se otpušta u krv gdje cirkulira kao slobodna molekula sa kratkim vremenom poluživota. Čimbenici koji reguliraju otpuštanje inzulina jesu glukoza, glukagon i acetilkolin. (2) Cirkulacijom inzulin dolazi do ciljnih stanica na koje se veže za receptore. Glavni učinak inzulina je povećanu propusnost stanica za glukoza gotovo u svim tkivima organizma, a osobito u mišićnom, masnom i tkivu jetre. To se ne odnosi na većinu stanica mozga kojima je glukoza glavni izvor energije, stoga ona može ući u stanice bez posredovanja inzulina. (3)

Ako su mišići poslije obroka aktivni tada se kao glavni izvor energije upotrebljava glukoza, zbog veće količine inzulina u cirkulaciji. U slučajevima kada nakon obroka mišići nisu aktivni tada se glukoza pohranjuje u mišićnom tkivu u obliku glikogena. Višak glukoze može se pohraniti i u jetri. Glikogen iz jetre kasnije služi kao izvor glukoze između obroka i ne dopušta preveliko smanjenje koncentracije glukoze u krvi. (3)

Osim što inzulin djeluje na metabolizam ugljikohidrata, također ima ulogu u metabolizmu masti i bjelančevina. Inzulin koči djelovanje lipaze, enzima koji je odgovoran za razgradnju triglicerida, te tako sprječava otpuštanje masnih kiselina u cirkulaciju. Zbog toga nedovoljna količina inzulina dovodi do aterosklerotskih promjena u krvnim žilama. Inzulin sudjeluje u metabolizmu bjelančevina na nekoliko načina, uključujući prijenos aminokiselina u stanice, inhibiciju katabolizma bjelančevina i inhibiciju glukoneogeneze.

#### 4. KLASIFIKACIJA ŠB

Prema američkom dijabetičkom društvu (ADA) šećerna bolest se klasificira u četiri glavne skupine:

1. ŠB tip 1 kod koje dolazi do autoimunog ili idiopatskog oštećenja beta Langerhansovih otočića gušterače, te je karakteriziran potpunim nedostatkom inzulina. To je najčešći oblik ŠB u djece.

2. Kod ŠB tip 2 javlja se smanjeno lučenje inzulina i/ili rezistencija ciljnih tkiva na inzulina. To je poligeniski poremećaj na čije javljanje utječe genetika i okolišni čimbenici.

3. Gestacijski dijabetes je poremećaj metabolizma ugljikohidrata u trudnoći s normalnom ili oštećenom tolerancijom glukoze nakon trudnoće. Gestacijski dijabetes se javlja u drugom ili trećem trimestru trudnoće.

4. Drugi nespecifični tipovi ŠB koji mogu nastati zbog genetskog defekta funkcije beta Langerhansovih stanica. Tu spada dijabetes zrele dobi kod mladih (MODY). Danas je poznato 14 mutacija koje uzrokuju MODY. MODY 1 se javlja zbog promjena na kromosomu 20, odnosno mutacije hepatocitnog nuklearnog faktora-4A (HNF4A). Kod MODY 2 postoji mutacija za glukokinazu na kromosomu 7. MODY 3 karakteriziran je promjenama na kromosomu 12, koji je bitan za funkciju hepatocitnog nuklearnog faktora-1A (HNF1A). Promjene na kromosomu 13 dovode do MODY 4, u kojemu postoji mutacija inzulinskog promotora faktora (IPF1). Mutacija mitohondrijske DNA, također, može dovesti do promjena u funkciji beta Langerhansovih stanica. (4,5)

Drugu podgrupu nespecifičnih tipova ŠB čine, genetski uzrokovani poremećaji funkcije inzulina, kao što su tip A inzulinska rezistencija, leperhaunizam, Rabson-Mendenhall sindrom i lipoatrofija. (4)

Uzroci ŠB mogu biti bolesti egzokrinog dijela gušterače, tu spadaju: pankreatitis, neoplazme, uništenje pankreasa u sklopu cistične fibroze i hemokromatoze te može biti uzrokovana traumom ili pankreatektomijom. Neke endokrinopatije koje mogu biti uzrok ŠB su: Cushingov sindrom, akromegalija, feokromocitom, hipertireoidizam, somatostatinom i druge. ŠB može nastati i zbog izloženosti kemikalijama te zbog upotrebe lijekova, zbog infekcija uzrokovanih citomegalovirusom i rubeola virusom. Postoje neuobičajene forme imunološki posredovane ŠB u kojoj se stvaraju antitijela na inzulinske receptore. Downov, Klinefelterov, Turnerov, Prader-Willi, Wolframov i Lawrence-Moon-Biedlov sindrom su genetski sindromi koji mogu biti povezani sa ŠB. (4)

## **5. ŠEĆERNA BOLEST TIP 1 U DJEČJOJ DOBI**

### **5.1. PATOGENEZA**

Šećerna bolest tip 1 je karakterizirana kroničnom imunoposredovanom destrukcijom beta stanica gušterače, što dovodi do apsolutnog manjka inzulina. To je rezultat autoimunog uništenja beta-stanica i postaje simptomatska kada je uništeno oko 90% beta-stanica. Nova saznanja o razvoju ŠB tip 1 kod mladih sugeriraju da bolest prolazi kroz nekoliko faza prije nego postane klinički vidljiva. Prva faza je karakterizirana pojavom protutijela na beta stanice, normoglikemijom i nema klinički vidljivih simptoma. U drugoj fazi javljaju se disglukemije, ali one su i dalje asimptomatske. Faza tri je definirana kao početak javljanja simptoma. (6)

### **5.2. ETIOLOGIJA**

Etiologija ŠB tip 1 je multifaktorijalna. Za razvoj bolesti odgovorni su genetski i okolišni čimbenici koji dovode do poremećaja u imunološkom sustavu.

### **5.2.1. Serološki biomarkeri**

U ŠB tipa 1 stvaraju se protutijela koja su serološki markeri beta stanične autoimunosti. To su GAD, IA2, IAA i ZnT8 protutijela, čija ekspresija ovisi o dobi. IAA i ZnT8 se javljaju u djece koja su mlađa od 10 godina, dok su GAD i IA2 povezana sa starijom dobi. GAD protutijela se češće javljaju kod ženskog spola.(6) Broj detektiranih protutijela je povezan s rizikom za progresiju u klinički vidljivu ŠB tipa 1. U studijama, u kojoj su pacijenti imali tri do četiri protutijela rizik za razvoj simptomatske bolesti iznosio je 60-100%. (8) Protutijela se mogu javiti vrlo rano u životu i njihova pojava je povezana sa HLA-DR-DQ genotipom.(6)

### **5.2.2. Genetski faktori**

Najveći rizik za razvoj ŠB tipa 1 nosi HLA fenotip DR3-DQ2 i/ili DR4-DQ8.(7) HLA genotip nosi rizik od oko 30-50% za razvoj bolesti. Osobe koje su heterozigoti za DR3 i DR4 nose rizik od 30% za razvoj autoimunog odgovora na beta stanice, ali manje od 10% njih progredira u simptomatsku ŠB tipa 1. (6) Neki haplotipovi kao npr. DR2 mogu biti zaštitni čimbenici za stvaranje ŠB tipa 1.(9) S povećanjem incidencije ŠB tipa 1, paralelno sa smanjenjem udio visoko rizičnog HLA genotipa u pacijenata. Zbog toga su otkriveni ostali genetski rizični faktori. To su ne-HLA geni koji pridonose razvoju bolesti. Najznačajniji su INS, PTPN22, CTLA4 i IL2RA geni. (6)

### **5.2.3. Virusi**

Virusne infekcije u djetinjstvu su jedan od značajnih etioloških čimbenika. Uloga virusnih infekcija u patogenezi ŠB tipa 1 je poduprta epidemiološkim, serološkim i histološkim studijama. (9) Virusi mogu djelovati na dva načina. Prvi mehanizam je direktni citolitički efekt, a drugi je započinjanje autoimunog procesa koji dovodi do uništenja beta stanica. Enterovirusi su najviše proučavani kao mogući uzročnici ŠB tipa 1. Infekcije enterovirusima su vrlo česte i

javljaју se od najmlađe životne dobi. Enterovirusi uzrokuju viremiju i šire se u mnoge organe, uključujući i gušteraču. Većina infekcija je subkliničkog tijeka. Većina studija podržava hipotezu da je kod novo dijagnosticiranih pacijenata sa ŠB tipa 1, enterovirusna infekcija dovela do klinički vidljive bolesti u osoba sa znakovima beta stanične imunosti. Ostalih virusi koji mogu dovesti do razvoja ŠB tipa 1 su: virus zaušnjaka, citomegalovirus (CMV) i virus rubeole.

(8)

#### **5.2.4. Prehrana**

Proteini kravljeg mlijeka mogu dovesti do autoimunog odgovora u osoba koje imaju genetsku predispoziciju za uništenje beta stanica gušterače. Studije na životinjama su pokazale da je albumin iz goveđeg seruma (BSA), koji se nalazi u mlijeku, odgovoran za razvoj ŠB. Karjalainen i sur. proučavali su serum djece kojima je nanovo dijagnosticirana ŠB tipa 1 te su uvidjeli kako je kod svih pacijenata u početku bolesti povišena vrijednost anti-BSA protutijela.

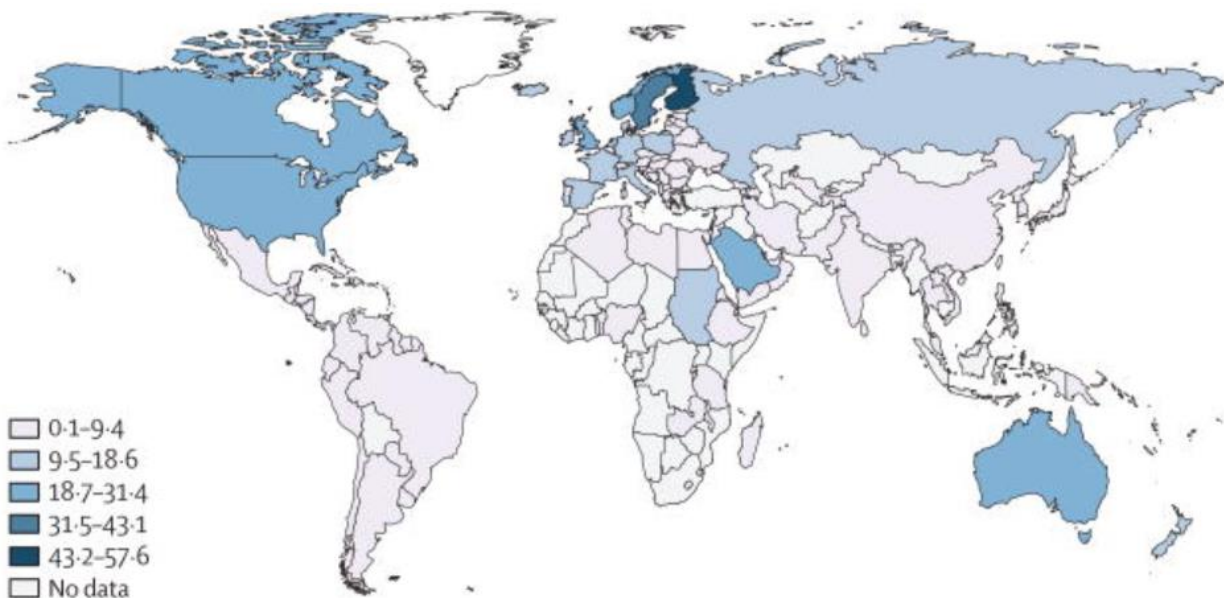
(9)

Neke studije govore u prilog tome kako suplementacija vitaminom D ima pozitivan učinak protiv određenih autoimunih bolesti. Stanice imunskog sustava imaju receptore za vitamin D te bi se zbog toga mogle kontrolirati uporabom kalcitriola. Kalcitriol smanjuje količinu protutijela u serumu i povećava razinu protuupalnih citokina. To uzrokuje usporenu progresiju uništavanja beta stanica, ali samo u ranim stadijima bolesti. (9)



### 5.3. EPIDEMIOLOGIJA

Iako se ŠB tipa 1 može dijagnosticirati u bilo kojoj dobi, to je najčešća kronična bolest dječje dobi. Vrhunac pojavnosti je između 5 i 7 godina te u ili blizu puberteta. Većina autoimunih bolesti se češće javljaju kod ženskog spola, no ŠB tipa 1 više zahvaća muški spol, ali nesignifikantno. Na pojavu ŠB tipa 1 utječe i godišnje doba te mjesec rođenja pacijenta. Više se slučajeva dijagnosticira u jesen i zimu, a osobe rođene u proljeće imaju veći rizik za obolijevanje. (10) Smatra se da godišnje oko 96 000 djece ispod 15 godina razvije ŠB tipa 1. U većini zapadnih zemalja ŠB tipa 1 čini više od 90% ŠB u populaciji djece i adolescenata. Incidencija ŠB tipa 1 (Slika 1.) dosta varira između država i etničkih skupina. Finska, sjeverna Europa i Kanada su države s najvećom incidencijom. Smatra se da je oko 10% ŠB tipa 1 obiteljski povezano, odnosno 20% ako se gleda šira obitelj. Ne postoji prepoznatljiv način nasljeđivanja bolesti. Ukupan rizik za razvoj dijabetesa kod jednojajčanih blizanaca iznosi manje od 40%, a za braću i sestre iznosi oko 4% do 20-e godine; usporedno s općom populacijom gdje rizik iznosi 0.5%. (6)



Slika 1: Incidencija ŠB tipa 1 u svijetu (10)

#### 5.4. STADIJI BOLESTI I KLINIČKA SLIKA

Studije koje su provedene na pojedincima koji su imali rizik za razvoj ŠB tipa 1, utvrdile su da je bolest kontinuirani proces koji prolazi kroz nekoliko faza prije pojave simptoma. Prva faza je presimptomatska faza u kojoj se javljaju dva ili više protutijela protiv beta stanica gušterače. Vrijednosti glukoze natašte u serumu i OGTT su u granicama normale. U drugoj fazi, također, nema pojave simptoma, ali se javlja disglukemija. Vrijednosti glukoze natašte iznose od 5.6 do 6.9 mmol/L, a vrijednosti OGTT nakon 2 sata su u rasponu od 7.8 do 11 mmol/L, dok su vrijednosti glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) između 5.7% i 6.4%. Pojava simptoma bolesti je rezultat nedostatka inzulina i karakteristika je faze tri. (11)

Simptomi se javljaju nekoliko dana do nekoliko tjedana prije dijagnoze. Klasični simptomi su poliurija, polidipsija, gubitak na težini, polifagija, umor i zamućen vid koji nastaje zbog otoka leće što je posljedica osmotskog efekta radi kronične hiperglikemije. Čest simptom je kandidijaza perinealne regije kod male djece i djevojčica. (11) Od ostalih simptoma javlja se enureza, povraćanje, iritabilnost, smanjena koncentracija i infekcije kože. (7) Kod oko jedne trećine pacijenata prvi simptomi se javljaju u obliku dijabetičke ketoacidoze. (11) To je hitno stanje koje se manifestira teškom dehidracijom, učestalim povraćanjem, kontinuiranom poliurijom usprkos dehidraciji, prisutnošću mirisa na aceton, hiperventilacijom odnosno Kussmaulovim disanjem, poremećajem svijesti i šokom, koji je karakteriziran tahikardijom, produženim kapilarnim punjenjem, perifernom cijanozom i hipotenzijom. (7)

Prilikom postavljanja dijagnoze ŠB 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 gastroenteritisu. (7)

## **5.5. DIJAGNOZA**

Dijagnoza ŠB se temelji na vrijednostima koncentracije glukoze natašte u serumu iznad 7.0 mmol/L i vrijednosti slučajne koncentracije glukoze iznad 11.1 mmol/l uz prisutne simptome, ili ako su rezultati OGTT abnormalni. Kod pacijenata koji nemaju simptome, abnormalne vrijednosti glukoze u krvi (GUK) moraju biti izmjerene u dva dolaska liječniku. Dijagnoza ŠB se može postaviti na osnovu vrijednosti HbA1c iznad 6.5 % ( 48 mmol/ mol). (12)

## **5.6. KONTROLA GLIKEMIJE**

Vrijednosti HbA1c trebaju se mjeriti kod sve djece i adolescenata sa ŠB tipa 1 svaka 3 mjeseca kako bi se pratila sveukupna kontrola glikemije. Ciljna vrijednost HbA1c je manje od 7.5%, ali treba se individualizirati prema potrebama pacijenta. Granična vrijednost od 7.5% je postavljena zbog boljeg razumijevanja štetnih pojava kronične hiperglikemije na razvoj mozga. Niže ciljne vrijednosti mogu biti cilj kod pacijenata kod kojih se one mogu postići bez pretjeranih hipoglikemija. Individualizacija vrijednosti HbA1c je potrebna kod djece sa određenim komorbiditetima, kod čestih hipoglikemija, ili kod drugih kliničkih, obiteljskih i okolišnih čimbenika. (11)

Kod sve djece sa ŠB tipa 1 trebaju se mjeriti vrijednosti GUK-a 6 do 10 puta na dan, uključujući vrijednosti glukoze prije obroka, prije spavanja, prije vježbanja ili kad se jave simptomi hipoglikemije. Samomjerenje GUK-a je potrebno kako bi se odredilo postoji li potreba za skorim davanjem inzulina (npr. kod obroka), kod procjene sigurnosti (npr. kod prevencije hiperglikemije ili hipoglikemije) i za prilagodbu dugoročnog doziranja inzulina na temelju trendova vrijednosti GUK-a. (11)

Razina ketona u krvi i urinu treba se monitorirati kod djece sa ŠB tipa 1 u uvjetima produljene odnosno teške hiperglikemije ili kod akutne bolesti (vrućica, mučnina, povraćanje,

abdominalna bol) kako bi se utvrdilo postoji li potreba za prilagodbom liječenja ili upućivanje na hitnu skrb. Kod mlađe djece sa ŠB tipa 1 može se javiti jutarnja ketoza natašte u odsutnosti metaboličkog pogoršanja bolesti. (11)

Kontinuirano mjerenje glukoze (CGM, prema engl. Continuous Glucosae Monitoring) treba uzeti u obzir kod sve djece i adolescenata sa ŠB tipa 1, bilo da koriste injekcije ili terapiju inzulinskom pumpom, kako bi se poboljšala kontrola glikemije. Prednosti CGM-a koreliraju s kontinuiranošću uporabe uređaja. (10) Sustavi CGM-a mjere intersticijsku koncentraciju glukoze putem potkožnog senzora svakih 3 do 5 minuta i prenose rezultat na uređaj za očitavanje (Slika 2.). To se radi aktivno i kontinuirano (CGM u stvarnom vremenu) ili pasivnim skeniranjem. Terapijski ciljevi koji se mogu postići primjenom CGM sustava kod djece s dijabetesom uključuju smanjenje učestalosti hipoglikemijskih epizoda (osobito noću) i izbjegavanje ozbiljnih hipoglikemijskih epizoda u kojima je bolesniku potrebna pomoć druge osobe. (13)



Slika 2: Uređaj za kontinuirano mjerenje glukoze (14)

## 5.7. LIJEČENJE

### 5.7.1. Inzulin

Otkriće inzulina 1921. godine, bio je najznačajniji događaj u povijesti ŠB tipa 1, iako davanje egzogenog inzulina ne osigurava uvijek metaboličku regulaciju koja je potrebna da bi se izbjegle komplikacije ove bolesti. Kao rezultat toga, u liječenju se koriste inzulinski analozi u kombinaciji sa mehaničkim tehnologijama, kao što su inzulinske pumpe i uređaji za CGM, kako bi se optimiziralo liječenje. (10)

Inzulinski preparati se dijele na ultrakratkodjelujuće, kratkodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće i na inzulinske analge s bifazičnim djelovanjem.(15)

Postoji nekoliko metoda primjene inzulina. Moguća je primjena više injekcija inzulina tijekom dana, dugodjelujući analozi inzulina pružaju bazalnu potrebu za inzulinom a brzodjelujući inzulin se daje prije obroka, ovisno o količini ugljikohidrata u obroku. Proteklih nekoliko desetljeća upotreba inzulinske crpke je znatno porasla. (10) Terapija inzulinskom crpkom nudi bolje upravljanje dijabetesom. Inzulinska crpka omogućuje prilagodbu bazalnog inzulina dnevnim potrebama i cirkadijanom ritmu, nudi precizniju isporuku za obroke i tjelesnu aktivnost. Inzulinska crpka se može koristiti u kombinaciji s CGM kako bi se inzulin isporučivao u stvarnom vremenu kao odgovor na promjenu razine glukoze. (16)

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/L. 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 potrebama. 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. Tablica 1. prikazuje vrste inzulina dostupne na hrvatskom tržištu. (7)

Tablica 1. Vrste inzulina na hrvatskom tržištu (15)

Vrsta Inzulina	pH	Djelovanje u satima		
		početak	maksimum	završetak
<b>Ultrakratkodjelujući Inzulini</b>				
Humalog inzulini (bočice, ulošci)	7	5-15 min	½-1	2-4
Novorapid (FlexPen, Penfil)	7	5-15 min	½-1	2-4
Apidra (bočice, ulošci)	7	5-15 min	½-1	2-4
<b>Kratkodjelujući Inzulini</b>				
Actrapid HM (uložak, bočice)	7	1/4-1	2-4	4-6
Humulin R (uložak, Humaject)	7	1/4-1	2-4	4-6
<b>Srednjedugodjelujući (Intermedijarni) Inzulini</b>				
Insulatard HM (uložak, bočice) 100	7	1-2	5-9	12-16
Humulin N (uložak, Humaject, Pen)	7	1-2	5-9	12-16
<b>Inzulin s bifazičnim djelovanjem</b>				
Humulin M3 (uložak Humaject, Pen)	7	1/2-3/4	2-12	12-16
<b>Inzulinski analozi s bifazičnim djelovanjem</b>				
NovoMix 30 (FlexPen, Penfill)	7	5-15 min	2-6	6-8
NovoMix 50 (FlexPen)	7	5-15 min	2-6	6-8
Humalog Mix 25 (ulošci, Pen)	7	5-15 min	2-6	6-8
Humalog Mix 50 (ulošci)	7	5-15 min	2-6	6-8
<b>Dugodjelujući Inzulini i analozi</b>				
Inzulin Glargin	5,4	2	nema	18-24
Inzulin Detemir	7	2	nema	14-18

## **5.7.2. Imunoterapija**

Cilj imunoterapije kod ŠB tipa 1 je prevencija ili odgoda gubitka funkcionalne mase beta stanica gušterače. Većina imunomodulatornih pristupa se fokusira na protutijela koja ciljaju T efektorske stanice. Anti-CD3 protutijela teplizumab i oteliksizumab uzrokuju sporiji gubitak funkcije beta stanica. U drugoj fazi ispitivanja, teplizumab je umanjio rizik za 50% od razvoja ŠB tipa 1 kod rođaka sa visokim rizikom za razvoj bolesti te se pojava kliničkih simptoma odgodila za jednu i pol do dvije godine. U kliničkim ispitivanjima, liječenje niskim dozama antitimocitnog globulina značajno (u usporedbi sa placebo) čuva sekreciju C-peptida i poboljšava kontrolu glikemije kod djece sa ŠB tipa 1. (17)

Imunoterapijski se može djelovati i na citokine. Blokada upalnog citokina TNF- $\alpha$  pomoću infliksimaba ili adalimumaba pokazala je učinak na ŠB tipa 1, tako što se poboljšala kontrola glikemije. (17)

## **6. ŠEĆERNA BOLEST TIP 2 U DJEČJOJ DOBI**

### **6.1. PATOGENEZA**

ŠB tipa 2 je kompleksna i multifaktorijalna bolest, koja se javlja zbog međudjelovanja genetičkih, epigenetičkih i okolišnih faktora. Pretilost se smatra jednim od najznačajnijih rizičnih faktora za razvoj ŠB tipa 2, no neće sva pretila djeca razviti ŠB tipa 2. ŠB tipa 2 može se dijagnosticirati i kod djece čija je percentila tjelesne mase niža od opće populacije. (18)

Glavni patofiziološki problem u ŠB tipa 2 je inzulinska rezistencija (IR) u jetri, mišićima, masnom tkivu i eventualni defekt beta stanica. IR je najranija metabolička abnormalnost koja je prisutna godinama prije nastupa ŠB tipa 2. Kao odgovor na IR, djeca pretjerano stvaraju inzulin. Jetrena IR i oštećena prva faza inzulinske sekrecije se pripisuje razvoju promjenama glukoze natašte, dok se periferna IR vezuje za poremećaj tolerancije glukoza te je presudna za početak ŠB tipa 2. IR u mišićima je odgovorna za smanjenje odlaganja glukoze za 85-90% kod osoba sa ŠB tipa 2. Poremećen unos glukoze u periferna tkiva (jetru, masno tkivo i posebno

mišiće) i povećana produkcija glukoze u jetri uzrokuju hiperglikemiju. Povećano nakupljanje masti u jetri, mišićima i beta stanicama, povećava IR u tim organima. Povišene vrijednosti slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji ometaju signalne putove inzulina i pridonose IR skeletnih mišića. Također, upalni kemokini i citokini, koji se stvaraju u sklopu kronične pretilosti, uzrokuju pogoršanje IR. Mitohondrijska disfunkcija je još jedan faktor koji dovodi do razvoja IR, zbog nemogućnosti da učinkovito oksidiraju masne kiseline. (19)

Defekt sekrecije inzulina pridonosi povišenim vrijednostima glukoze natašte i poremećenoj toleranciji glukoze. Slično IR, defekt inzulinske sekrecije može se javiti u ranim stadijima bolesti i uzrokovati brzu progresiju poremećaja tolerancije glukoze u tip 2 ŠB kod djece. Nedostatna inzulinska sekrecija je rezultat neispravne funkcije beta stanica kao i njihove smanjene mase. (19)

IR perifernih tkiva uzrokuje povećanu produkciju proinzulina u beta stanicama gušterače. To je popraćeno nedostatkom pretvorbe proinzulina u inzulin što dovodi do hiperproinzulinemije. U djece je hiperproinzulinemija prisutna samo kod manifestne bolesti, dok je kod odraslih prisutna već u ranim stadijima. (19)

Nakon obroka, sekrecija inzulina stimulira ulazak glukoze u jetru i skladištenje u obliku glikogena što suprimira proizvodnju glukoze u jetri. Zbog IR, ne događa se inhibicija glikogenolize i nema supresije glukoneogeneze. Kontinuirana proizvodnja glukoze u jetri zajedno sa smanjenim unosom glukoze u periferna tkiva, rezultira trajnom hiperglikemijom. (19)



## 6.2. ETIOLOGIJA

Postoje mnogi rizični faktori za razvoj ŠB tipa 2 u djece. Oni uključuju genetske i epigenetičke faktore, pubertet, rodbina prvog i drugog koljena koja boluje od ŠB tipa 2, nizak socioekonomski status, dijete majke koja je imala gestacijski dijabetes tijekom trudnoće. (18)

Jaka genetska predispozicija je ključna za razvoj ŠB tipa 2. Više od 40 gena povećava rizik za razvoj ŠB tipa 2. Istraživanja su pokazala da se najrizičniji aleli nalaze na glukokinazi (GCK), glukoza-6-fosfatazi katalitičkoj podjedinici 2 (G6PC2) i melatonin receptoru 1B (MTNR1B). (18)

Za vrijeme puberteta ŠB tipa 2 se detektira češće nego prije puberteta, kada se javlja fiziološka i prolazna IR te inzulinska senzitivnost pada za oko 25-30%. Zbog toga se ŠB tipa 2 najčešće dijagnosticira u djece oko 14-e godine života. (18)

## 6.3. EPIDEMIOLOGIJA

Broj slučajeva ŠB tipa 2 se dramatično povećao kod raznih etničkih skupina, kao i kod ljudi s različitim socijalnom i ekonomskom pozadinom. Taj je porast zahvatio i djecu, pa je u nekoliko prošlih desetljeća ŠB tipa 2 kod djece postala epidemija. Prije 1990-ih, većina pedijatrijskih centara je rijetko imala značajan broj pacijenata sa ŠB tipa 2. Do 1994., ŠB tipa 2 činila je 16% novo dijagnosticiranih slučajeva dijabetesa kod djece u urbanim sredinama. Do 1999. godine, taj postotak je bio između 8% i 45%, te se disproportionalno pojavljivao u manjinskim grupama. (20)

Godišnje se, u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), broj slučajeva poveća se za 2.3%, što će dovesti do četverostruko više djece sa ŠB tipa 2 za 40 godina. Dokazano je kako neke etničke grupe i rase imaju višu incidenciju i prevalenciju ŠB tipa 2, zbog raznih genetičkih i hormonskih faktora, utjecaja iz okoliša, lošije kvalitete života i pristupa medicinskoj skrbi. ŠB tipa 2 se

češće javlja kod djece koja su rođena s malom tjelesnom masom, koja imaju Acanthosis nigricans, te kod djevojčica s policističnim ovarijskim sindromom (PCOS). (18)

#### **6.4. KLINIČKA SLIKA**

Klinički, ŠB tipa 2 kod djece je uglavnom asimptomatska ili se javljaju klasični simptomi koji su blagi, gotovo neprimjetni. Bolest se razvija kod pretilih pacijenata, koji su stariji od 10 godina. Ne javljaju se klasični simptomi: poliurija, polidipsija i polifagija, te se ne gubi tjelesna težina kao kod ŠB tipa 1. Uz ŠB tipa 2 pridružena je hipertenzija, PCOS, učestale infekcije urinarnog trakta kod djevojčica, nealkoholna steatoza jetre i akantoza. Bolest se može slučajno otkriti pretragama krvi i urina, čiji nalazi govore u prilog hiperglikemije i glukozurije te se može javiti ketonurija. Dijabetička ketoacidoza je prva klinička manifestacija kod 5 do 25% djece sa ŠB tipa 2. (21)

#### **6.5. LABORATORIJSKA DIJAGNOZA I PROBIR**

Probir za ŠB tipa 2 trebao bi se provoditi kod djece i adolescenata koji su pretili, a čiji je indeks tjelesne težine (BMI) viši od 85. percentile. Također, kod djece napokon pojave puberteta ili nakon desete godine ako imaju rizične čimbenike za razvoj ŠB tipa 2. Rizični faktori uključuju pozitivnu obiteljsku anamnezu kod rođaka u prvom i drugom koljenu, majka s gestacijskim dijabetesom u trudnoći te neke rase i etničke skupine. Uz to, probir se provodi i kod pacijenata sa znakovima IR, kao što su: Acanthosis nigricans, hipertenzija, dislipidemija, PCOS i mala porodna težina. Probir se provodi mjerenjem vrijednosti glukoze natašte, OGTT i HbA1c. Ako su rezultati skrininga normalni, probir se mora ponoviti za 3 godine ili ranije ako BMI raste. (18)

Kriteriji za postavljanje dijagnoze su: glukoza u plazmi natašte iznad 7 mmol/L, glukoza u plazmi u drugom satu-OGTT iznad 11,1 mmol/L i glukoza iznad 11,1 mmol/L uz izražene simptome ŠB.

Određivanje razine C peptida, inzulinemije, autoimunih i genetskih markera može biti od koristi kada se radi o predijabetesu, kao i pri postavljanju dijagnoze drugih oblika dijabetesa. U nekim slučajevima, u ranim stadijima bolesti teško je razlikovati o kojem tipu ŠB se radi. (21)

## **6.6. LIJEČENJE**

### **6.6.1. Nefarmakološke mjere**

Glavni cilj liječenja je postignuti normoglikemiju. Smanjeni kalorijski unos i fizička aktivnost, čak i u kratkim vremenskim periodima, do aktivacije staničnih mehanizama koje štite organizam tako da poboljšavaju funkciju mitohondrija, smanjuju stvaranje slobodnih radikala, inhibiraju proliferaciji i poboljšavaju efikasnost inzulina. Gubitak tjelesne mase poboljšava metaboličko stanje pacijenta. Paralelno se smanjuje krvni tlak, GUK, koncentracije lipida i udio masti u jetri. Ove promjene su cilj nefarmakoloških mjera liječenja. (22, 23)

Mijenjanje stila života uključuje povećanje tjelesne aktivnosti na bar 60 minuta u danu, i to umjerene i teške fizičke aktivnosti. Potreban je individualizirani pristup kod svakog pacijenta kako bi promjene u stilu života imale što bolji učinak. Individualizira se prehrana, ovisno o pacijentovim navikama hranjenja i preferencijama. Pacijente treba informirati o učinku ugljikohidrata na razinu GUK-a. Ugljikohidrati bi se većinom trebali unositi u vidu složenih ugljikohidrata, a unos povrća sa velikim udjelom škroba, kao što je krumpir i kukuruz, bi se trebao reducirati. Voće se može konzumirati u umjerenim mjerama, dok su šećer i zaslađivači su zabranjeni. Dnevni unos prehrambenih vlakana trebao bi iznositi 30 grama. (21, 22)

## 6.6.2. Farmakoterapija

Ciljevi dugoročne terapije ŠB tipa 2 su: prevencija mikrovaskularnih komplikacija ( tu spadaju dijabetička retinopatija, nefropatija i neuropatija), prevencija makrovaskularnih komplikacija (infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, amputacija), zadovoljavajuća kvaliteta života, poboljšanje priležecih bolesti i sprječavanje nastanka hipoglikemija te prekomjernog debljanja. Rizik za dijabetičke komplikacije raste kada je vrijednost HbA1c iznad 6.5%. (22)

Kontrola glikemije kod ŠB tipa 2 treba biti stroža nego u tipu 1 ŠB zbog velike IR. Mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije su prisutne kod većine mladih u trenutku dijagnoze ŠB tipa 2. Osim vrijednosti HbA1c, potrebno je kontrolirati i odnos albumin/kreatinin u 24h urinu. Ako su vrijednosti veće od 3.39-33.79 mg/mmola, postoji opasnost od razvijanja nefropatije. Bitno je pratiti vrijednosti kolesterola i triglicerida te po potrebi propisati antilipemike. (21)

Kao prva linija farmakoterapije daje se metformin. Ako nakon tri mjeseca liječenja nema stabilizacije glikemije, uz metformin se daje i inzulin. Oko 10% djece zahtijeva inzulinsku terapiju uz metformin. Od inzulinskih pripravaka daje se dugodjelujući inzulin jednom dnevno te ako je potrebno kratkodjelujući inzulin prije obroka. Metformin je lijek iz skupine bigvanidina koji povećava osjetljivost na endogeni inzulin, potiče ulazak glukoze u mišiće i masno tkivo, smanjuje glukoneogenezu u jetri, djeluje kardioprotektivno i smanjuje apetit. Početna doza metformina je 2×250 mg uz postupno povećavanje (7-30 dana) do 1gr dnevno uz obrok (ujutro i navečer). Metformin i inzulin su jedini lijekovi koji su odobreni za upotrebu kod djece koja boluju od ŠB tipa 2. (21, 23)

## **7. MODY**

MODY (engl. Maturity-onset diabetes of the young) je monogenska forma dijabetesa koja je karakterizirana pojavom u mlađoj životnoj dobi i nasljeđuje se autosomno dominantno. To je ne-autoimuni oblik ŠB. MODY je u početku opisan kao blaga i asimptomatska forma dijabetesa koja se javlja kod djece koja nisu pretila, adolescenata i mladih odraslih osoba. Od prvog opisa bolesti, prije oko šest desetljeća, vidljiv je značajan napredak u razumijevanju MODY-a, od kliničke prezentacije do molekularne dijagnostike i terapije. Učestalost MODY-a iznosi od 1.1-6.5% pedijatrijske populacije sa dijabetesom, te postoje značajne razlike u geografskoj preraspodjeli bolesti. (5, 24, 25)

### **7.1. PATOGENEZA I ETIOLOGIJA**

Dok su ŠB tipa 1 i 2 poligenske bolesti, MODY nastaje zbog mutacije u jednom genu što dovodi do poremećaja u lučenju inzulina iz beta stanica kao odgovor na stimulaciju glukozom. U početku, razne vrste MODY-a su se označavale numerički (MODY 1-6). Sada se klasificiraju ovisno o genetskom defektu. Poznato je barem 14 različitih MODY mutacija. To su mutacije na: GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B, INS, NEURO1, PDX1, PAX4, ABCC8, KCNJ11, KLF11, CEL, BLK i APPL1. Najčešće od ovih genskih mutacija su: mutacija na HNF1A koja je odgovorna za 30% do 60% MODY-a, mutacija GCK koja, također, uzrokuje od 30% do 60% MODY-a, mutacija HNF4A uzrokuje od 5% do 10% MODY slučajeva, te mutacija HNF1B čini manje od 5% MODY-a. (5)

HNF1A-MODY nastaje zbog mutacije u hepatocitnom nuklearnom faktoru-1A, što dovodi do inhibicije transporta i metabolizma glukoze te do inhibicije mitohondrijskog metabolizma u beta stanicama gušterače. Vrlo sličan mehanizam nalazi se i u HNF4A-MODY-u te HNF1B-MODY-u, u kojima je mutacija na hepatocitnom nuklearnom faktoru-4A, odnosno -1B. GCK-MODY se javlja zbog mutacije glukokinaze, enzima koji je bitan za odgovor beta stanica i

hepatocita na više razine glukoze. ABCC8-MODY i KCNJ11-MODY nastaje zbog mutacija gena koji su odgovorni za zatvaranje ATP-ovisnih kalijevih kanala što dovodi do depolarizacije stanice i otpuštanja inzulina. Ova dva tipa MODY-a vežu se za neonatalni dijabetes. Neonatalni dijabetes može biti trajan ili prolazan te se tada može javiti u kasnijim godinama života. INS-MODY se javlja radi mutacije gena koji služi za sintezu i djelovanje inzulina. (5, 26)

## **7.2. EPIDEMIOLOGIJA**

MODY čini manje od 5% svih pacijenata kojima je dijagnosticirana ŠB. Smatra se da 6.5% djece koja imaju protutijela-negativan dijabetes boluju od MODY-a. MODY se najčešće javlja u dobi od 10 do 40 godina. (5) Procijenjena minimalna incidencija monogenskoga dijabetesa iznosi 0.2 slučaja na 100 000 djece i mladih ispod 18 godina godišnje, dok je procijenjena vrijednost učestalosti MODY-a u ukupnom broju novo dijagnosticirane djece sa ŠB 2.4%. Pojavnost MODY-a varira između različitih etničkih grupa, što se može pripisati dostupnosti genetskog testiranja. (27) Pacijenti koji boluju od MODY-a dijele genotipske značajke sa ŠB tipa 1 i 2, te se često krivo dijagnosticiraju kao ŠB tipa 1 ili 2. Zbog toga, iako je učestalost dijagnosticiranja MODY-a u porastu, prevalencija je u stvarnosti viša. (5)

## **7.3. KLINIČKE KARAKTERISTIKE**

Ne postoje jedinstveni kriteriji koji bi upućivali na sumnju na MODY. Kod pacijenata kojima je prije dijagnosticirana ŠB tipa 1, a imaju negativna beta stanična protutijela, očuvanu funkciju beta stanica, malu potrebu za inzulinom nakon djelomične faze remisije i pozitivnu obiteljsku anamnezu treba posumnjati na MODY. Pacijenti sa ŠB tipa 2 koji nisu pretili i nemaju Acanthosis nigricans te imaju značajnu obiteljsku anamnezu trebaju biti sumnjivi da boluju od MODY-a. Isto tako, prisutnost tipičnih simptoma koji su karakteristični za neki od tipova MODY-a trebaju pobuditi sumnju da se radi o ovoj vrsti ŠB. (24)

Pacijenti sa GCK mutacijom tipično se prezentiraju sa blagom i neprogresivnom hiperglikemijom, koja je u većini slučajeva asimptomatska. Vrijednosti glukoze natašte iznose oko 7 mmol/L, uz srednju razinu HbA1c od 6.5%. Hiperglikemija je prisutna od rođenja i blago se povećava tijekom godina. Kod svih članova obitelji koji nose mutaciju prisutna je blaga hiperglikemija. U ovom tipu MODY-a nema ekstrapankreatičnih simptoma i pacijenti imaju normalnu tjelesnu težinu. (26)

HNF1A-MODY se najčešće javlja u srednjoj dobi od 21 do 26 godina te su simptomi s godinama sve češći. U oko četvrtine pacijenata simptomi se javljaju naglo, što može upućivati na ŠB tipa 1. Javlja se varijabilna postprandijalna hiperglikemija te se rijetko može uočiti jetrena adenomatoza. HNF4A-MODY se prezentira dosta slično kao HNF1A-MODY. Oko polovice novorođenčadi s ovom mutacijom je makrosomno, a kod 15% njih se javlja neonatalna hipoglikemija zbog hiperinzulinizma. Kod HNF1B-MODY-a može nastati de-novo, što znači da u polovice pacijenata nema pozitivne obiteljske anamneze. Kod pacijenata se mogu javiti bubrežne malformacije, renalne ciste i hiperuricemička nefropatija. Moguće je postaviti dijagnozu prenatalno, ako se otkrije daje kora bubrega bilateralno hiperehogena i/ili ako postoji akutno neonatalno bubrežno zatajenje. Karakteristična je i pojava anomalija genitalnog trakta, tu spadaju: uterus bicornus, Rokitanski sindrom, ageneza vas deferens, hipospadija i anomalije spermograma. Mogu biti povišene su jetrene transaminaze i gamma-glutamil transpeptidaze, ali nema gubitka jetrene funkcije. Ovaj tip MODY-a povezan je i s anomalijama egzokrinog dijela štitnjače te se rijetko mogu javiti neuropsihijatrijski poremećaji kao što je autizam. ABCC8- i KCNJ11-MODY se vezuje za neonatalnu hipoglikemiju zbog povišenih vrijednosti inzulina. (5, 26)

## 7.4. DIJAGNOZA

Dijagnostički kriteriji za MODY uključuju: stalnu hiperglikemiju prije 30-e godine života, kliničke značajke koje govore u prilog ŠB ali prema kojima se ne može dijagnosticirati ŠB tipa 1 ili 2, dijabetes bar kod jednom rođaka u prvom koljenu, znak ostatne funkcije gušterače i odsustvo beta stanične autoimunosti. Potrebno je provjeriti vrijednosti glukoze natašte u plazmi, OGTT, HbA1c, vrijednosti C-peptida, ketona, odsustvo protutijela gušterače GAD-65, IAA, IA-2A i ZnT8, te lipidni profil. (25, 27)

Procjena pacijenata bi trebala početi testiranjem na protutijela gušterače te ako su ona negativna može se isključiti ŠB tipa 1. Kod GCK-MODY-a, korisno je provjeriti HbA1c vrijednosti i vrijednosti glukoze natašte u plazmi jer one tipično padaju unutar određenih raspona. Visoko senzitivni CRP (hsCRP) pomaže razlučiti HNF1A-MODY od drugih tipova dijabetesa. Povišene vrijednosti C-peptida iznad 0.6 mg/dL uz hiperglikemiju, također, upućuju na MODY. (5)

### 7.4.1. Molekularno genetičko testiranje

Genetičko testiranje za MODY se treba provesti u slučajevima kada postoji visoka sumnja da pacijent nema ŠB tipa 1 ili 2. Molekularno genetičko testiranje pomaže u identifikaciji mutacije koja je uzrokovala bolest. Sangerovom metodom sekvenciranja mogu se otkriti supstitucije baza te insercije i delecije u kodirajućoj ili regulatornoj regiji. Ograničenje ove metode je ispitivanje malog broja gena koji su odabran prema kliničkim karakteristikama. U većini slučajeva se analiziraju samo GCK i HNF1A geni. Istovremenu analizu više gena omogućuje NGS (engl. Next Generation Sequencing) metoda, te su stvoreni paneli za dijagnozu MODY-a. Obitelji pacijenta koji ima MODY preporučuje se genetičko savjetovanje. (26)



## **7.5. TERAPIJA**

Terapija MODY-a ovisi o podtipu bolesti, odnosno ovisi o mutaciji gena koja ju uzrokuje. GCK-MODY ne zahtijeva specifičnu terapiju zbog stabilne i blage hiperglikemije. Kod pacijenata sa i bez terapije nema značajnije promjene vrijednosti HbA1c i pojavnosti mikro i makrovaskularnih komplikacija. Prva linija liječenja HNF1-, HNF4A-, ABCC8- i KCN11-MODY-a je niska doza sulfonilureje. HNF1B-MODY u početku može imati dobar odgovor na terapiju preparatima sulfonilureje, ali većina pacijenata zahtjeva terapiju inzulinom od samoga početka zbog smanjene sekrecije inzulina. (25, 26)

## **8. KOMPLIKACIJE**

Komplikacije ŠB dijele se na akutne i kronične.

### **8.1. AKUTNE KOMPLIKACIJE**

Dijabetička ketoacidoza, hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje, laktat acidoza i hipoglikemija su akutne i moguće životno ugrožavajuće komplikacije dijabetesa. Dijabetička ketoacidoza i hipoglikemije se češće javljaju kod ŠB tipa 1, dok se hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje bez ketoacidoze češće veže za ŠB tipa 2. (28)

#### **8.1.1. Hipoglikemija**

Hipoglikemija je akutna komplikacija koja se često javlja kod djece i adolescenata sa ŠB tipa 1. Hipoglikemija nastaje kao posljedica terapije inzulinom. Hipoglikemija se klasificira u 3 kategorije: niska (gdje su vrijednosti GUK-a 3.4-3.9 mmol/L), vrlo niska (GUK iznosi 2.8-3.3 mmol/L) i opasno niska (GUK je niža od 2.8 mmol/L). Klinički se hipoglikemija očituje glavoboljom, tremorom, zamućenim vidom, nervozom, znojenjem, iritabilnošću, konfuzijom,

pospanošću i umorom, slabošću i vrtoglavicom. U najekstremnijim slučajevima dolazi do konvulzija i gubitka svijesti, te može dovesti do smrti. (29)

U slučajevima blage do umjerene hipoglikemije, u djece koja mogu uzeti jednostavne šećere oralno, oralna glukoza ima najbrži učinak. Kada je pacijent bez svijesti, odnosno ne može uzeti ništa oralno, daje se glukagon u dozi od 1 mg za djecu stariju od 12 godina i/ili ako imaju više od 25 kg, te u dozi od 0.5 mg za mlađu djecu. Glukagon se mora davati oprezno jer ponovljene i velike doze mogu dovesti do povraćanja što pogoršava hipoglikemiju. Glukagon može biti neefektivan kada hipoglikemija dugo traje i kod gladovanja zbog toga što su zalihe glikogena u jetri već potrošene. U tim slučajevima potrebno je dati infuziju glukoze sa početnim bolusom od 200-500 mg/kg (2-5 ml/kg 10% otopine glukoze). (30)

### **8.1.2. Dijabetička ketoacidoza**

Dijabetička ketoacidoza je akutna komplikacija ŠB koja ugrožava život pacijenta. Češće se javlja u ŠB tipa 1 nego u ŠB tipa 2 te se može javiti kao prvi znak ŠB. Dijabetička ketoacidoza nastaje zbog vrlo niskih razina inzulina u cirkulaciji te porasta razina kontraregulatornih hormona, kao što su glukagon, katekolamini, kortizol i hormon rasta. Ova kombinacija dovodi do kataboličkih promjena u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Poremećaj korištenja glukoze i njena povećana proizvodnja u jetri i bubrezima rezultira hiperglikemijom. Lipoliza vodi prema povećanoj produkciji ketona, ketonemiji i metaboličkoj acidozi te dalje dovodi po pretjeranog gubitka tekućine i elektrolita. Kod pacijenata koji nemaju dijagnozu ŠB tipa 1, dijabetička ketoacidoza je uzrokovana progresivnim otkazivanjem beta stanica. Kod pacijenata sa dijagnozom ŠB tipa 1, uzroci mogu biti izostavljanje inzulina, neadekvatna doza inzulina ili kvar inzulinske pumpe ukoliko se koristi. Dijabetička ketoacidoza se može javiti u pacijenata sa ŠB tipa 2 ukoliko postoji popratna akutna bolest. (28) Klinički se prezentira dehidracijom, tahikardijom, tahipnejom, Kussmalovim disanjem, bolovima u trbuhu, povraćanjem,

poremećajem svijesti i zadahom po acetonu. Za dijagnozu je potrebna hiperglikemija iznad 11 mmol/L, venski pH manji od 7.3 i/ili bikarbonati ispod 15 mmol/L, te umjerene ili visoke razine ketona u urinu ili krvi. (31)

Cilj terapije je korigirati dehidraciju, elektrolitni disbalans, hiperglikemiju i acidozu. Nadoknadom tekućine snižava se razina kontraregulacijskih hormona, povećava se bubrežni klirens glukoze i osjetljivost na inzulin, što za posljedicu ima snižavanje hiperglikemije i acidoze. Potrebno je nadoknaditi dnevne potrebe za tekućinom i izgubljenju tekućinu, a bolus se primjenjuje ukoliko se dijete prezentira znakovima šoka. Potrebno je primijeniti i brzodjelujući inzulin u kontinuiranoj infuziji. Inzulin se primjenjuje nakon sat vremena od početka rehidracije kako ne bi došlo do preniskih vrijednosti koncentracije GUK-a. Istovremeno s davanjem inzulina treba nadoknaditi kalij, osim kod pacijenata s hiperkalijemijom kod kojih se nadoknada kalija odgađa do pojave diureze. Za nadoknadu kalija kombiniraju se kalijev klorid i kalijev fosfat ili kalijev acetat. (31)

Kao komplikacija dijabetička ketoacidoze može nastati edem mozga, poremećaji koagulacije, rabdomioliza, plućne i gastrointestinalne komplikacije te poremećaj dugoročnog pamćenja. (31)

### 8.1.3. Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

Mehanizam nastanka ove komplikacije je jednak mehanizmu nastanka dijabetičke ketoacidoze. Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje je povezano s glikozurijom koja dovodi do osmotske diureze, gubitka vode, natrija, kalija i drugih elektrolita. Razine inzulina su nedovoljne za korištenje glukoze, ali dovoljne kako bi se prevenirala lipoliza i stvaranje ketonskih tijela. Karakteristike ove komplikacije uključuju ekstremno povišenje vrijednosti GUK-a iznad 33.3 mmol/L i serumske osmolalnosti iznad 320 mOsm/kg, bez signifikantne ketoze i acidoze. Do ove komplikacije u većini slučajeva dovodi akutni infektivni proces. Pacijenti s

hiperglikemijskim hiperosmolarnim stanem zahtijevaju hospitalizaciju, a liječenje je slično kao kod dijabetičke ketoacidoze. Potrebno je intravenski dati tekućinu i daje se inzulin. (28)

#### **8.1.4. Laktat acidoza**

Laktat acidoza se definira kao nakupljanje laktata, čije su vrijednosti iznad 5.0. mEq/L sa acidozom. Niske razine ketona mogu biti prisutne. To je rijetka ali bitna komplikacija ŠB. Precipitacijski faktori za razvoj laktat acidoze su stanja sa smanjenom oksigenacijom, kao što su hipoksemija, šok, sepsa, otrovanje ugljičnim monoksidom i upotreba nekih lijekova (metformina). Terapija se sastoji od poboljšanja oksigenacije tkiva kako bi se zaustavila proizvodnja laktata. (28)

### **8.2. KRONIČNE KOMPLIKACIJE**

Kronične komplikacije ŠB se dijele na mikrovaskularne i makrovaskularne. Mikrovaskularne komplikacije su retinopatija, nefropatija i neuropatija. Makrovaskularne bolesti su glavni uzrok mortaliteta u pacijenata sa ŠB tipa 1. Striktna kontrola glikemije može smanjiti pojavnost ovih komplikacija. (32)

Jedna od tri mladih osoba sa ŠB tipa 1 i tri od četiri mladih odraslih sa ŠB tipa 2 imaju znakove dijabetičkih komplikacija. Retinopatija se nešto češće javlja u mladih s ŠB tipa 1, dok mikroalbuminurija i hipertenzija u mladih sa ŠB tipa 2. Kod tipa 2 ŠB komplikacije se javljaju ranije nego kod ŠB tipa 1. (32)

Dijabetička retinopatija je karakterizirana promjenama na kapilarama mrežnice. Javljaju se mikroaneurizme, povećana propusnost žila, hemoragije, žile postaju proširene i tortuozne. Retinopatija je povezana sa trajanjem dijabetese, dobi, vrijednostima HbA1c i hipertenzijom.

Adolescenti imaju veći rizik za progresiju u sljepoću nego odrasli. Zbog toga što je progresija asimptomatska, potrebni su redoviti pregledi oftalmologa. (32)

Dijabetička nefropatija obuhvaća stalnu proteinuriju iznad 500 mg/24h ili albuminuriju iznad 300 mg/24h, Uz proteinuriju i albuminuriju obično postoji hipertenzija i smanjena glomerularna filtracija. Kod pacijenata koji imaju perzistentnu mikroalbuminuriju preporučuje se terapija inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima.(7)

Dijabetička neuropatija obuhvaća somatski i autonomni dio perifernog živčanog sustava. Najčešća je dijabetička senzomotorna polineuropatija. U početku se javlja gubitak osjeta koji je praćen gubitkom motorne funkcije. Javlja se utrnulost koja može dovesti do trajne boli. Probir sa pregledom stopala treba započeti nakon 2-5 godina trajanja ŠB, nakon što dijete navrší 11 godina. Autonomna neuropatija u djece je rijetka, može se manifestirati usporenim pražnjenjem želuca ili proljevima. (7, 32)

## **9. RASPRAVA**

Šećerna bolest je poremećaj metabolizma glukoze i klasificira se u nekoliko tipova ovisno o podležećem patofiziološkom problemu. Dva najčešća tipa ŠB su tip 1 i tip 2. Tip 1 ŠB je karakteriziran apsolutnim nedostatkom inzulina i najčešće se javlja u djece i adolescenata. Tip 2 ŠB uzrokovan je inzulinskom rezistencijom i nedovoljnim lučenjem inzulina te se generalno vezuje za pretilost i debljinu. Usporedno s rastom broja pretilih djece, raste i broj obolijevanja od ŠB tipa 2. Pojedinci koji boluju od ŠB tipa 2 imaju veći rizik da će ranije razviti komplikacije. (33)

Prevalencija ŠB tipa 1, u djece, iznosi oko 85%, ŠB tipa 2 oko 12%, MODY-a između 1% i 4%. Postoje razlike u godinama kada se bolest pojavljuje, brzini nastupa bolesti, prisutstvu

dijabetičke ketoacidoze kod prve pojave bolesti, nasljeđivanju, razlikama među spolovima i drugim karakteristikama. (11)

ŠB tipa 1 javlja se tijekom djetinjstva i adolescencije, te je nastup bolesti akutan i težak. U 30% slučajeva, dijabetička ketoacidoza se javlja u vrijeme dijagnoze. Bolest se nasljeđuje poligenski i postoji povezanost s HLA-DR3/4. Bolest ima 5% do 10% rodbine pacijenta. Vrijednosti C-peptida, odnosno inzulinska sekrecija je smanjena ili je uopće nema. To je ŠB ovisna o inzulinu u kojoj se stvaraju protutijela protiv beta stanica gušterače. (11)

ŠB tipa 2 se najčešće javlja u pubertetu, rijetko prije 10-e godine života. Bolest nastupa polakše u odnosu na tip 1 ove bolesti. Oko 6% djece za vrijeme dijagnoze ima akutnu komplikaciju dijabetičku ketoacidozu. Bolest zahvaća rodbinu u velikom postotku i nasljeđuje se poligenski. Nema povezanosti s HLA-DR3/4. Nešto češće obolijevaju muška djeca, te je pretilost prisutna kod 90% novodijagnosticiranih pacijenata. Inzulinska sekrecija je varijabilna, a senzitivnost na inzulin smanjena. Ne stvaraju se protutijela i ovisnost o inzulinu je varijabilna. Tipično, može biti prisutna Acanthosis nigrans. (11)

MODY ima postupan početak. Najčešće se javlja prije 25-e godine života, jednako u oba spola. Dijabetička ketoacidoza se tipično ne javlja kod ove vrste ŠB. MODY se nasljeđuje autosomno dominantno, uz 50% do 90% oboljelih u rodbini. Inzulinska sekrecija i vrijednosti C-peptida su smanjene. Inzulinska senzitivnost je očuvana. Ovisnost o inzulinu ovisi o podtipu bolesti. Pretilost nije tipična za MODY. (11)

## **10. ZAKLJUČAK**

Šećerna bolest je metabolički poremećaj koji ima velik utjecaj na sveobuhvatno zdravlje pojedinca, stoga su pravovremena i pravilna dijagnoza te terapija ključ za što bolji ishod bolesti. Razlikovanje tipova ŠB ponekad može biti izazovno te je bitno ne zanemariti mogućnost pojave nespecifičnih oblika bolesti kako bi se odabrao pravilan terapijski pristup i spriječile potencijalne komplikacije. Zbog promjena načina života sve je više djece pretilo što dovodi do porasta broja slučajeva ŠB tipa 2. Stoga je edukacija i poticanje zdravih životnih navika ključ u borbi protiv tipa 2 ŠB. Napredovanje znanosti i razvoj novih terapijskih mogućnosti kao što je imunoterapija mogla bi dovesti do sporijeg napredovanja ŠB tipa 1 i posljedično unaprijediti kvalitetu života oboljelih.

## 11. SAŽETAK

Šećerna bolest je složeni kronični poremećaj koji je karakteriziran promjenama u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina, što dovodi do hiperglikemije. ŠB se klasificira u četiri glavne skupine: ŠB tipa 1, ŠB tipa 2, gestacijski dijabetes i drugi nespecifični tipovi. ŠB tipa 1 je najčešći tip dijabetesa u dječjoj dobi. Nastaje zbog destrukcije beta stanica gušterače što dovodi do apsolutnog manjka inzulina. Za razvoj bolesti odgovorni su genetski i okolišni čimbenici koji dovode do poremećaja u imunološkom sustavu i stvaranja protutijela. Incidencija ŠB tipa 2 raste zbog sve većeg broja pretila djece u svijetu. Patofiziološka podloga bolesti je nastanak inzulinske rezistencije u raznim tkivima. MODY (*eng. Maturity-onset diabetes of the young*) se nasljeđuje autosomno dominantno. Bolest se javlja kod djece koja u pravilu nisu pretila, adolescenata i mlađih odraslih osoba. To je ŠB blagog tijeka. Klasični simptomi ŠB su: poliurija, polidipsija, polifagija, gubitak na težini, umor i zamućen vid.

**Ključne riječi:** šećerna bolest, šećerna bolest tipa 1, šećerna bolest tipa 2, MODY, inzulin



## **12. SUMMARY**

Diabetes mellitus is a complex chronic disorder characterized by changes in the carbohydrate, fat, and protein metabolism, leading to hyperglycemia. Diabetes is classified into four main groups: diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, gestational diabetes, and other non-specific types of diabetes. Type 1 diabetes mellitus is the most common type of diabetes in children. It is caused by the destruction of beta cells of the pancreas, which leads to an absolute lack of insulin. Genetic and environmental factors are responsible for the development of the disease, which lead to disturbances in the immune system and the creation of antibodies.

The incidence of type 2 diabetes mellitus is increasing due to the increasing number of obese children in the world. The pathophysiological basis of the disease is the emergence of insulin resistance in various tissues. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is inherited in an autosomal dominant manner. The disease occurs in children who, as a rule, are not obese, adolescents and young adults. The classic symptoms of diabetes are polyuria, polydipsia, polyphagia, weight loss, fatigue, and blurred vision.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, MODY, insulin

### 13. LITERATURA

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* [Internet]. 1.1.2022. [citirano 18.6.2023.]; 45 (Supplement\_1): S17–S38. Dostupno na: [https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement\\_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes](https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes)
2. Čvorišćec D, Čepelak I. Štrausova medicinska biokemija. 1.izdanje. Medicinska naklada. Zagreb; 2009.
3. Guyton Arthur C, Hall John E. Medicinska fiziologija. 13. izdanje. Medicinska naklada. Zagreb; 2017.
4. Draznin B, Epstein S, Turner HE, Wass J.A.H., Oxford American Handbook of Endocrinology and Diabetes. 1st edition. New York: Oxford University Press; 2011.
5. Hoffman LS, Fox TJ, Anastasopoulou C, Jialal I, Maturity Onset Diabetes in the Young, StatPearls [Internet]. 20.8.2022. [citirano 26.6.2023.]; Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532900/>
6. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2018 Oct [citirano 26.6.2023.]; 19 Suppl 27(Suppl 27):7-19. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pedi.12773>
7. Severinski S, Butorac Ahel I, Božinović I. Šećerna bolest tipa 1 u dječjoj dobi. *Medicina fluminensis* [Internet]. 2016 [citirano 27.6.2023.]; 52, 467-476. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/168381>
8. Chiarelli F., Dahl-Jorgensen K., Kiess W. Diabetes in Childhood and Adolescence. 1st edition. Basel: Karger; 2005.
9. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2.6.2020. [citirano 27.6.2023.]; 11:248. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00248/full>
10. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* [Internet]. 4.1.2014 [citirano 27.6.2023.]; 383(9911):69-82. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4380133/>
11. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, Hood KK, Laffel LM, Weinzimer SA, Wolfsdorf JI, Schatz D. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by

- the American Diabetes Association. Diabetes Care [Internet]. 13.8.2018. [citirano 30.6.2023.]; 41(9):2026-2044. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6105320/>
12. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet [Internet]. 16.6.2018. [citirano 30.6.2023.]; 391(10138):2449-2462. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6661119/>
13. Ziegler R, Neu A. Diabetes in Childhood and Adolescence. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2.3.2018. [citirano 31.6.2023.]; 146-156. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5876549/>
14. Diabetes self-management.org [Internet]. 10.8.2021. Dostupno na:  
<https://www.diabetesselfmanagement.com/managing-diabetes/blood-glucose-management/cgm-diabetes-management/>
15. Piljac A, Metelko Ž. Inzulinska terapija u liječenju šećerne bolesti. Medix [Internet]. 2009 veljača [citirano 31 .6.2023.]; 80/81. Dostupno na:  
<https://hrcak.srce.hr/file/102707>
16. Nimri R, Nir J, Phillip M. Insulin Pump Therapy. Am J Ther [Internet]. 2020 Jan/Feb . [citirano 31.6.2023.]; 27(1):e30-e41.Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31833871/>
17. Von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. Diabetologia [Internet]. 17.2.2021. [citirano 31.6.2023.];64(5):1037-1048. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8012324/>
18. Castorani V, Polidori N, Giannini C, Blasetti A, Chiarelli F. Insulin resistance and type 2 diabetes in children. Ann Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 31.12.2020. [citirano 2.7.2023.]; 25(4):217-226. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7788344/>
19. Valaiyapathi B, Gower B, Ashraf AP. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. Curr Diabetes Rev [Internet]. 2020 Apr [citirano 2.7.2023.]; 16(3):220-229. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7516333/>
20. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Advances in Epidemiology and Treatment of Type 2 Diabetes in Children. Advances in Pediatrics [Internet]. 2005 [citirano 8.7.2023.];

- P223-259. Dostupno na: [https://www.advancesinpediatrics.com/article/S0065-3101\(05\)00010-1/fulltext](https://www.advancesinpediatrics.com/article/S0065-3101(05)00010-1/fulltext)
21. Vlaški J, Vorgučin I. Tip 2 dijabetes melitus u djece i adolescenata. Paediatr Croat [Internet]. 2019. [citirano 8.7.2023.]; (Supl 1): 42-47. Dostupno na: <https://hpps.com.hr/docs/jovan-vlaski-ivana-vorgucin-tip-2-dijabetes-melitus-u-djece-i-adolescenata/>
  22. Pfeiffer AF, Klein HH. The treatment of type 2 diabetes. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 31.1.2014. [citirano 9.7.2023.]; 111(5):69-81 Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3952010/>
  23. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. Curr Diab Rep [Internet]. 2014 Aug [citirano 9.7.2023.]; 14(8):508. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4099943/>
  24. Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). Journal of Diabetes Investigation [Internet]. 31.5.2022. [citirano 9.7.2023.]. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdi.13860>
  25. David T Broome and others. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism January [Internet]. 9.10.2020. [citirano 12.7.2023.]. Dostupno na: <https://academic.oup.com/jcem/article/106/1/237/5920050?login=false>
  26. Rojnić Putarek N. MODY. Paediatr Croat [Internet]. 2019 [citirano 12.7.2023.]; 63 (Supl 1): 48-54. Dostupno na: <https://hpps.com.hr/docs/natasa-rojnic-putarek-mody/>
  27. Nkonge, K.M., Nkonge, D.K. & Nkonge, T.N. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). Clin Diabetes Endocrinol [Internet]. 4.11.2020. [citirano 12.7.2023.]; 40842-020-00112-5. Dostupno na: <https://clindiabetesendo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40842-020-00112-5>
  28. Rewers A. Acute Metabolic Complications in Diabetes. U: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al. Diabetes in America [Internet]. 3rd edition. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 [citirano 13.7.2023.] Dostupno na: [file:///C:/Users/Zvonimir/Downloads/DIA\\_Ch17.pdf](file:///C:/Users/Zvonimir/Downloads/DIA_Ch17.pdf)
  29. Driscoll, K.A., Raymond, J., Naranjo, D. et al. Fear of Hypoglycemia in Children and Adolescents and Their Parents with Type 1 Diabetes. Curr Diab Rep [Internet].

2.7.2016. [citirano 13.7.2023.]; 11892-016-0762-2. Dostupno na:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-016-0762-2>

30. Casertano A, Rossi A, Fecarotta S, Rosanio FM, Moracas C, Di Candia F, Parenti G, Franzese A and Mozzillo E (2021) An Overview of Hypoglycemia in Children Including a Comprehensive Practical Diagnostic Flowchart for Clinical Use. *Front. Endocrinol* [Internet]. 2.8.2021. [citirano 14.7.2023.]; 12:684011. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.684011/full>
31. Butorac Ahel I, Severinski S, Paravić M, Lah Tomulić K. Liječenje dijabetičke ketoacidoze u djece i adolescenata. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2022 [citirano 14.7.2023.]; Vol. 58, No. 3, p. 249-257. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/280999>
32. Graves LE, Donaghue KC. Management of diabetes complications in youth. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 25.7.2019. [citirano 14.7.2023.]; 10:2042018819863226. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6659178/>
33. Nadella S, Indyk JA, Kamboj MK. Management of diabetes mellitus in children and adolescents: engaging in physical activity. *Transl Pediatr* [Internet]. 1.5.2017. [citirano 14.7.2023.]; 6(3):215-224. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5532192/>

## **14. ŽIVOTOPIS**

Kristina Bukovac rođena je 01.09.1996. u Karlovcu. Nakon završetka Osnovne škole Žakanje i Glazbene škole Karlovac, upisuje opći smjer Gimnazije Karlovac koji završava 2015. godine. Iste godine upisuje studij medicinsko-laboratorijske dijagnostike na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci. 2017. godine ispisuje se s Fakulteta zdravstvenih studija i upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci.