

TIP 1 ŠEĆERNA BOLEST U DJECE I ADOLESCENATA

GORDANA STIPANČIĆ^{1,2}, MARIJA POŽGAJ ŠEPEC², LAVINIA LA GRASTA SABOLIĆ²

U djece i adolescenata dijagnozu tip 1 šećerne bolesti potrebno je postaviti što ranije kako bi se izbjegao razvoj dijabetičke ketoacidoze, osigurao brži oporavak te bolja prognoza bolesti. Stoga je na nju potrebno pomisliti uz karakteristične simptome poliurije, polidipsije i gubitka tjelesne mase, ali i u svakog bolesnog djeteta u kojeg nam uzrok njegovog teže poremećenog općeg stanja nije jasan. Doživotno liječenje inzulinom, zdravom i uravnoteženom prehranom, trajan nadzor glikemije uz tjelesnu aktivnost i psihološku podršku trebaju osigurati glikemiju blisku normalnim vrijednostima, što će spriječiti ili barem odgoditi razvoj kroničnih komplikacija. Djelotvorniji inzulinski pripravci te značajan tehnološki napredak u upotrebi inzulina i nadzoru glikemije, čine zadane ciljeve sve dostupnijima uz manji rizik od akutnih komplikacija, prvenstveno hipoglikemije. Nije daleko trenutak u kojem će umjetna gušterača sačinjena od inzulinske crpke i senzora za trajno praćenje glukoze u međustaničnoj tekućini u potpunosti isključiti utjecaj bolesnika na proces liječenja i na taj način im neizmjerljivo olakšati život. Do tada u svakog bolesnika treba provoditi terapiju koja postiže najbolje rezultate, ali je istovremeno za njega i njegovu obitelj prihvatljiva. Svaki pedijatar mora imati dovoljno znanja da na vrijeme prepozna bolest, provede početno zbrinjavanje i bez odgode dijete uputi u ustanovu s dijabetološkim timom koji će dugoročno skrbiti o bolesniku. Ovaj pregledni rad temelji se na podacima dobivenim selektivnim pretraživanjem literature s posebnim naglaskom na smjernice International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes objavljene 2018. godine.

Deskriptori: ŠEĆERNA BOLEST, DJECA, ADOLESCENTI

Uvod

Šećerna bolest (ŠB) etiološki je vrlo heterogena skupina bolesti primarno obilježena hiperglikemijom zbog neadekvatne količine ili djelovanja inzulina uz istovremeno prisutan poremećaj u metabolizmu lipida i proteina.

Etiopatogenetski većinom se radi o nedovoljnoj sekreciji inzulina u tip 1 ŠB ili rezistenciji na inzulin udruženoj s nedovoljnom kompenzatornom sekrecijom u tip 2 ŠB. Monogenetski oblici ŠB rezultat su mutacije na jednom genu i odgovorni su za bolest u 1-3% oboljelih. Mutacija gena dovodi do gubitka ili disfunkcije β stanice pankreasa. U popula-

ciji djece i adolescenata prevladava tip 1 ŠB i u toj dobi to je najčešća metabolička i autoimuna bolest (1, 2).

Epidemiologija tip 1 ŠB

U većini zapadnih zemalja više od 90% djece i adolescenata oboljelih od ŠB ima tip 1 ŠB, dok tijekom života tip 1 ŠB čini 5%-10% od ukupnog broja bolesnika sa ŠB (1). Godišnje širom svijeta oko 96.000 djece mlađe od 15 godina oboli od tip 1 ŠB i trenutno u svijetu živi oko 500.000 djece s tom bolešću, 26% u Europi, 22% u Sjevernoj Americi i na Karibima. U Aziji je broj oboljelih i nadalje nizak (3). Incidencija bolesti značajno varira između zemalja širom svijeta. Najviša je u Finskoj 62,5 na 100.000 djece na godinu a najniža u Venezueli i Kini (0,1-0,9 na 100.000 djece na godinu) (4, 5). Razlike u incidenciji posljedica su zastupljenosti osjetljivih gena HLA sustava u promatranoj populaciji, ali činjenica da se incidencija mijenja promjenom prebivališta u skladu s onom u novom pre-

bivalištu, naglašava važnost čimbenika okoliša u razvoju bolesti. Upravo se utjecaj čimbenika okoliša dovodi u vezu sa značajnim porastom incidencije bolesti posljednjih desetljeća. Tijekom 20 godišnjeg razdoblja od 1989. do 2008. godine u zemljama Europe godišnji porast incidencije iznosi 3,9%, s time da obrazac nije identičan u svim zemljama i tijekom cijelog razdoblja praćenja (6). U nekim zemljama posljednjih godina prisutan je izvjestan plato u incidenciji (4, 7).

U Hrvatskoj se incidencija bolesti u razdoblju od 1995. do 2012. godine gotovo udvostručila s porastom prosječne incidencije od 8,9 u prvom dijelu razdoblja na 17,2 na 100.000 djece na godinu u drugom dijelu razdoblja. Godišnji porast incidencije iznosio je 9% a potom 8,8% što je iznad europskog prosjeka (6, 8, 9).

U 10% bolesnika obiteljska anamneza je pozitivna u prvom koljenu, ali bez prepoznatljivog obrasca nasljeđivanja (10). Rizik za razvoj bolesti u drugog od identičnih blizanaca je <40%, a za braću

¹Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet

²Klinika za pedijatriju,

KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Gordana Stipančić

Klinika za pedijatriju KBC Sestre milosrdnice

10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29

E-mail: gordana.stipancic@zg.t-com.hr

i sestre oboljelih 4% do 20. godine života, odnosno 9,6% do 60. godine života dok je taj rizik 0,5% u općoj populaciji. Tip 1 ŠB 2 do 3 puta je češći u djece čiji su očevi oboljeli (3,6%-8,5%) u usporedbi s oboljelim majkama (1,3%-3,6%) (1).

Klinička prezentacija i dijagnostički kriteriji

Klinička prezentacija tip 1 ŠB u djece i adolescenata može proteći na nekoliko načina. Klasična prezentacija uključuje nagli početak s prosječnim trajanjem simptoma 2-3 tjedna, a simptomatologija je to kraća što je dijete mlađe. Najčešći je klasični trijas; poliurija, polidipsija i gubitak tjelesne mase. Do gubitka tjelesne mase dolazi unatoč pojačanom unosu hrane zbog tkivnog katabolizma, praćenog glukoneogenezom i gubitkom glukoze urinom. Simptom polifagije u djece vrlo često izostaje. Djeca, posebno mlađa, češće su inapetentna i to zbog ketonemije koja djeluje anoreksično. Infekcijske bolesti koje prethode početku simptoma ili traju u vrijeme postavljanja dijagnoze mogu otežati prepoznavanje bolesti. Nikturija i sekundarna enureza u djece mlađe od 10 godina važni su u kliničkoj dijagnostici bolesti. Početak bolesti mogu pratiti piogena infekcija kože, gljivična infekcija pelenske regije u dojenčadi i male djece te gljivični vulvovaginitis i balanopostitis u veće djece uz popratnu dizuriju (11-13).

Prospektivno praćenje visoko rizičnih osoba pokazuje da dijagnoza tip 1 ŠB može biti postavljena u asimptomatskoj fazi u većine bolesnika. Tada govorimo o tihoj prezentaciji bolesti, kada početno liječenje zahtijeva manje inzulina zbog veće rezidualne mase β stanica gušterače (14).

Dijabetička ketoacidoza (DKA), najozbiljnija je posljedica nedostatka inzulina i vodeći uzrok akutnog morbiditeta i mortaliteta u djece oboljele od tip 1 ŠB. Na početku bolesti razvija se u 15% do 70% bolesnika u Europi i Americi, a u nerazvijenim zemljama i češće. U njih 0,15% završava smrtno. DKA češća je u zemljama s nižom incidencijom tip 1 ŠB. Znak je naglog početka, ali i kasnog prepoznavanja bolesti. Faktori koji pridonose razvoju DKA uključuju dob (mlađi od

dvije godine), ženski spol, djecu u obitelji bez bolesnika sa ŠB, niži socio-ekonomski status (15).

DKA je definirana hiperglikemijom iznad 11 mmol/l, metaboličkom acidozom s venskim pH <7,3 i/ili bikarbonatima <15 mmol/l. Pridruženi su glukozurija, ketonurija i ketonemija. Razvoj DKA najčešće je postupan. Dugotrajni simptomi prethode težoj DKA s većim rizikom za razvoj komplikacija, a u novootkrivenih bolesnika prema nekim autorima znače i jaču disfunkciju β stanica te smanjuju mogućnost remisije bolesti (15).

Poliurija, žeđ i polidipsija posljedica su osmotske diureze. Krvni tlak, puls, boja i turgor kože, te gubitak tjelesne mase pomoći će u procjeni stupnja dehidracije. Kako je ona obično hiperosmolarna i većinom intracelularna može biti podcijenjena kliničkim znakovima. Zažareni obrazi, Kussmaulovo disanje, miris daha po acetonu, bolovi u leđima ili abdomenu te povraćanje posljedice su acidoze. Poremećaj stanja svijesti može biti različitog stupnja, od blage smetenosti do kome. Procjena neurološkog statusa na početku važna je zbog daljnjeg praćenja jer svako pogoršanje tijekom liječenja može biti znak intracerebralnih komplikacija (15).

Nekoliko je momenata koji doprinose kasnom prepoznavanju ŠB i razvoju DKA. U dojenčadi i male djece deficit inzulina može se razviti naglo. Hiperventilacija, karakteristična za ketoacidozu, može biti pogrešno interpretirana kao astma ili pneumonija. Bolovi u trbuhu koji se često javljaju uz ketoacidozu mogu uputiti na akutni abdomen te indicirati operacijsko liječenje prije ispravne dijagnoze ŠB. Poliurija i enureza mogu biti shvaćene kao znaci urinarne infekcije, a polidipsija proglašena psihogenom. Povraćanje može navesti na dijagnozu gastroenterokolitisa ili sepse (16).

Dijagnostički kriteriji za sve oblike šećerne bolesti u djece i adolescenata ne razlikuju se od onih u odraslih i temelje se na laboratorijskom određivanju koncentracije glukoze u plazmi i prisutnosti odnosno odsutnosti simptoma (poliurija, polidipsija, gubitak tjelesne mase).

Razina glukoze u plazmi >11,1 mmol/l u slučajnom uzorku ili razina glukoze u plazmi na tašte >7,0 mmol/l potvrdit će dijagnozu ŠB uz prisutnu simptomatologiju. Ako jasni simptomi bolesti nisu izraženi, dijagnoza se ne može temeljiti na jednoj povišenoj vrijednosti glukoze u plazmi, već ju je potrebno potvrditi tijekom daljnjeg praćenja i u drugom uzorku na tašte i/ili 2 h iza obroka i/ili rezultatima OGTT-a (test oralnog opterećenja glukozom) (1).

Obzirom na razvoj i dostupnost dijagnostičkih metoda koje omogućuju brzo određivanje glukoze te b hidroksi maslačne kiseline u krvi, danas više ne smije biti poteškoća u ranom prepoznavanju bolesti te razloga za diferencijalno dijagnostičke pogreške, što otvara veću mogućnost sprječavanja razvoja DKA.

Svako dijete sa sumnjom na ŠB treba bez odgode biti upućeno u specijaliziranu ustanovu koja ima znanje i iskustvo u liječenju ŠB u dječjoj dobi ili na hitan bolnički prijem kako bi se što prije započelo s inzulinskom terapijom i na taj način spriječio razvoj ili progresija ketonemije odnosno DKA. Rano adekvatno liječenje osigurava bolji metabolički ishod i smanjuje broj budućih hospitalizacija (2, 16).

Liječenje tip 1 ŠB

Uspješno liječenje tip 1 ŠB zahtijeva pažljivo balansiranje između inzulinske nadoknade, regulirane prehrane i tjelesne aktivnosti. Znanstveni i tehnološki napredak koji uključuje nove inzulinske pripravke, inovacije u načinu njihove primjene, bolje mogućnosti samokontrole glukoze i ketona te određivanje glikoziliranog hemoglobina (HbA1C) kao pokazatelja dugoročnije metaboličke kontrole bolesti doveli su do postupnog napretka u strategiji liječenja. Terapijski ciljevi u oboljelih sa ŠB su sljedeći:

- Razinu glukoze i HbA1C maksimalno približiti vrijednostima u zdravim osoba.
- Spriječiti DKA i teške hipoglikemije.
- Spriječiti razvoj kroničnih komplikacija.

- U djece osigurati uredan rast i razvoj te psihološko sazrijevanje.
- Postaviti realne ciljeve prilagođene prilikama svakog bolesnika i obitelji.

Posljednjih desetljeća farmakologija *inzulina* bilježi značajan napredak te su nam danas dostupne različite vrste inzulina, čija su osnovna obilježja vezana uz početak i duljinu djelovanja navedena u Tablici 1. Bazalni inzulini imaju spori početak, ali dulje djelovanje i kontroliraju glikemiju između obroka supresijom otpuštanja glukoze iz jetre. Tradicionalni NPH (neutral protamin Hagedorn) inzulin ima razdoblje vršnog djelovanja, kada je rizik od hipoglikemija najveći te je vrlo varijabilne resorpcije. Stoga je sve manje u upotrebi, a zamjenjuju ga dugodjelujući inzulinski analozi glargin, detemir i degludek. Za primjenu uz obrok na raspolaganju su kratkodjelujući humani inzulin ili brzodjelujući inzulinski analozi. Humani inzulin svojim odgođenim početkom djelovanja otežano kontrolira postprandijalnu glikemiju, ali u manje djece omogućava višekratno uzimanje manjih obroka, što je za njihovu dob prirodnije, bez dodatnih doza inzulina. Brzodjelujući inzulinski analozi, aspart, lispro i glulizin, dvostruko brže postižu maksimalni učinak, što osigurava bolju kontrolu postprandijalne glikemije. Lakše ih je prilagoditi nepredvidivom apetitu i tjelesnoj aktivnosti manjeg djeteta te su djelotvorniji u korekciji hiperglikemije. Ultra brzodjelujući inzulin tek je u

postupku odobrenja za osobe mlađe od 18 godina.

Kombinacija dostupnih inzulinskih pripravaka omogućava prilagodbu terapije svakom bolesniku. Odabir modaliteta inzulinske terapije ovisi o brojnim faktorima-dobi djeteta, trajanju dijabetesa, načinu života (prehrana, tjelesna aktivnost, škola), riziku od hipoglikemije, ciljevima metaboličke kontrole te osobnim željama bolesnika odnosno obitelji (17).

Konvencionalna inzulinska terapija ili primjena inzulina dva puta dnevno: uključuje primjenu srednjedogodjeljućeg NPH inzulina uz kratkodjelujući inzulin prije doručka i večere. NPH inzulin primijenjen prije doručka svojim maksimalnim djelovanjem osigurava i potrebe za ručak. Ovakav oblik terapije može biti prikladan za mlađu, nesamostalnu djecu, u obiteljima u kojima su oba roditelja zaposlena jer dozvoljava primjenu inzulina ujutro i navečer kada je prisutna pomoć roditelja. Obroci uz ovakav oblik terapije moraju biti dobro usklađeni s djelovanjem inzulina. Ručak mora biti ponuđen u vrijeme maksimalnog djelovanja jutarnje doze NPH inzulina kako bi se izbjegla hipoglikemije. Stoga je ukupan modalitet terapije rigidan i danas sve manje prihvatljiv. Međutim primjena inzulina dva puta dnevno ne znači i lošu kontrolu bolesti jer ukoliko je usklađena s vremenom i količinom uzete hrane, može osigurati zadovoljavajuću

glikemiju cijeli dan, posebno u razdoblju remisije bolesti, a mlađe djetete manje izlaže traumi uboda.

Intenzivirana inzulinska terapija podrazumijeva primjenu inzulina u više dnevnih doza upotrebom inzulinskog injektora ili inzulinske crpke i smatra se učinkovitijim oblikom terapije u postizanju bolje metaboličke kontrole bolesti.

Primjena inzulina u više dnevnih doza: taj oblik terapije uključuje primjenu inzulina kratkog djelovanja ili brzodjeljućeg inzulinskog analoga prije glavnih obroka odnosno NPH inzulina ili češće dugodjeljućeg inzulinskog analoga većinom prije spavanja u funkciji bazalnih inzulina. Budući da brzodjeljući inzulinski analozi djeluju oko 4 sata uz njihovu upotrebu i za međuobrok je potrebno primijeniti inzulin. Dugodjeljuće inzulinske analoge koji nemaju cjelodnevni učinak potrebno je primijeniti 2×dnevno. Ovakav oblik terapije daje veću slobodu u formiranju dnevnog rasporeda, a češća primjena inzulina daje mogućnost prilagodbe inzulinske doze planiranom obroku, trenutačnoj glikemiji te predstojećoj tjelesnoj aktivnosti. Takav oblik terapije pokazao se uspješnijim u postizanju bolje kontrole bolesti, a time i sprječavanju kroničnih komplikacija, ali je za postizanje potpunog učinka terapije potrebna opsežna i ponavljajuća edukacija bolesnika i obitelji (19).

Tablica 1.
Inzulinski pripravci i vrijeme djelovanja (18)

Vrsta inzulina	Početak djelovanja (h)	Maksimalno djelovanje (h)	Duljina djelovanja (h)
Ultra-brzodjeljući inzulin (>18 god), brzi aspart	0,1-0,2	1-3	3-5
Brzodjeljući inzulini: lispro, aspart, glulisin	0,15-0,35	1-3	3-5
Kratkodjeljući, regularni inzulin	0,5-1,0	2-4	5-8
NPH inzulin	2-4	4-12	12-24
Bazalni dugodjeljući inzulinski analozi:			
Glargin	2-4	8-12	22-24
Detemir	1-2	4-7	20-24
Glargin U300 (>18 god)	2-6	Minimalni maksimum	30-36
Degludec	0,5-1,5	Minimalni maksimum	>42

NPH - neutral protamin Hagedorn

Primjena inzulina trajnom subkutano inzulinskom infuzijom ili inzulinskom crpkom osigurava isporuku inzulina kateterom postavljenim u supkutano tkivo i trenutačno najbolje oponaša fiziološku isporuku inzulina osiguravajući trajan dotok inzulina koji zadovoljava bazalne potrebe prilagođene nestabilnoj osjetljivosti na inzulin tijekom dana te boluse prije svakog obroka. Danas se u inzulinskim crpkama koriste isključivo brzo djelujući inzulinski analozi. Indikacije za takav oblik terapije uključuju loše reguliranu bolest, česte hipoglikemije te neprepoznavanje hipoglikemija, ali mora se raditi o motiviranom bolesniku i obitelji koji će moći iskoristiti sve prednosti takve terapije.

Senzorom potpomognuta terapija inzulinskom crpkom uključuje istovremenu primjenu inzulinske crpke i kontinuirano mjerenje glukoze s mogućnošću trajnog uvida u razinu glukoze. To olakšava redovitu prilagodbu inzulinske terapije trenutačnoj razini glukoze prije obroka te korištenje korekcijskih bolusa uz hiperglikemiju nakon obroka. Neke inzulinske crpke imaju mogućnost zaustavljanja isporuke inzulina u stanju hipoglikemije ili čak u stanju koje prethodi hipoglikemiji te na taj način manjom učestalosti i kraćim trajanjem hipoglikemija smanjuju strah bolesnika i obitelji od teške hipoglikemije, čime pridonose boljoj kontroli bolesti. Kombinirana upotreba inzulinske crpke i kontinuiranog mjerenja glukoze osigurava daljnji napredak u terapiji koja će u konačnici rezultirati razvojem umjetne gušterače, koja će iz cijelog procesa kontrole glikemije isključiti bolesnika.

Samokontrola bolesti bitan je element liječenja i uključuje određivanje glikemije glukometrom barem 6-8 puta dnevno te kontrolu ketona u krvi ili urinu. Tek dovoljan broj mjerenja glikemije osigurava bolju metaboličku kontrolu bolesti s dugoročnim učinkom na razvoj kroničnih komplikacija. Međutim unatoč čestom određivanju glikemije izostaje uvid u cjelodnevno zbivanje, što može prikrivati hiperglikemije i subjektivno neprepoznate hipoglikemije. Stoga veliki tehnološki napredak predstavlja uvođenje određivanja glukoze u subkutanoj, međustaničnoj tekućini. Mjerenja se

moгу provoditi takozvanom "flash" metodom kada vrijednost glukoze dobivamo prelaskom čitačem preko postavljenog senzora ili trajnim uvidom u razinu glukoze na ekranu aparata ili inzulinske crpke na koji se vrijednosti prenose sa senzora. Takav način samokontrole otvara mogućnost značajno bolje prilagodbe terapije stvarnim a ne pretpostavljenim vrijednostima glukoze, posebno tijekom noći. Određivanje b hidroksi maslačne kiseline u krvi znatno brže nego očitavanje ketona u mokraći upozorava na razvoj DKA. Potrebno ga je koristiti uz višesatnu hiperglikemiju ili u stanjima infekta kada je posebno prisutna sklonost ketonemiji i razvoju DKA (17, 18).

Prehrana u djece i adolescenata s tip 1 ŠB mora uvažavati principe zdrave prehrane koja će osigurati dovoljnu količinu hranjivih sastojaka, vitamina i minerala za rast i razvoj a istovremeno spriječiti debljanje. Preporučena prehrana sadrži 50-55% ugljikohidrata, većinom složenih, 20% bjelancevina i oko 30% masti s niskim udjelom kolesterola i zasićenih masnih kiselina. Upotrebu ADA tablica koja koristi zamjene određenih grupa ugljikohidrata, bjelancevina i masti danas sve više potiskuje izračun količine ugljikohidrata u svakom obroku uz primjenu inzulina prema ugljikohidratno inzulinskom omjeru. Jedino na taj način, uz intenziviranu terapiju, količinu inzulina možemo prilagoditi trenutačnoj glikemiji i planiranom obroku koji ne mora svaki dan biti isti količinski i sastavom.

U adekvatnom liječenju od značenja je i redovita *tjelesna aktivnost* koja poboljšava kontrolu bolesti potičući veću potrošnju glukoze i osjetljivost na inzulin uz pozitivan učinak i na kardiovaskularni sustav. Uz ŠB potrebna je priprema za tjelesnu aktivnost u skladu s razinom glikemije, praćenje glikemije tijekom aktivnosti kao i prilagodba obroka i inzulina nakon aktivnosti zbog rizika od hipoglikemije.

Nije jednostavno postići vještinu u korištenju svih navedenih mjera liječenja. Stoga je od posebnog značaja *edukacija* bolesnika i članova obitelji koja se provodi tijekom prve hospitalizacije zbog novootkrivene bolesti kao i prilikom sljedećih kontrolnih pregleda i po-

novnih hospitalizacija, budući da jedino ponovljene edukacije prilagođene dobi djeteta i novostima u liječenju mogu osigurati njegovo ispravno provođenje. Edukaciju provode svi članovi medicinskog tima kojeg čine liječnik dijabetolog, medicinska sestra edukator, nutricionist te psiholog koji je od velikog značaja u početnoj procjeni sposobnosti djeteta i obitelji kao i u trajnom pružanju *psihološke podrške* potrebne u svakoj kroničnoj bolesti pa tako i u tip 1 ŠB (17, 19).

Procjena kvalitete kontrole ŠB, odnosno uspješnost liječenja u ovom trenutku i nadalje se najčešće oslanja na razinu glikoziliranog hemoglobina (HbA1C). Kako bismo spriječili razvoj kroničnih komplikacija, težimo sve nižoj razini HbA1C što se postiže razinom glikemije vrlo bliskom normalnim vrijednostima. Prema preporukama ISPAD-a, Internacionalnog društva za pedijatrijski i adolescentni dijabetes, za sve dobne skupine poželjna vrijednost HbA1C iznosi <7,5%, a uz veću dostupnost tehnologije u provođenju liječenja i <7,0%, s time da nije prisutan povećan rizik od hipoglikemija i da je očuvana sposobnost prepoznavanja hipoglikemija. Novi parametri koji su dostupni zahvaljujući metodama kontinuiranog mjerenja glukoze uključuju postotak mjerenja unutar zadanih vrijednosti koje obično iznose 4-10 mmol/l ili unutar ciljnih vrijednosti koje odgovaraju normoglikemiji odnosno razinu između 4 i 7,7 mmol/l. Veći postotak izmjerenih vrijednosti unutar zadanog, uz što manju varijabilnost glukoze izraženu standardnom devijacijom srednje vrijednosti osigurava bolji dugoročni ishod bolesti (20).

Akutne komplikacije tip 1 ŠB

Unatoč značajnom napretku u načinu liječenja ŠB akutne komplikacije, hipoglikemija i DKA i nadalje su potencijalno po život opasna stanja. Blage i umjerene hipoglikemije česte su akutne komplikacije. Učestalost teških hipoglikemija praćenih gubitkom svijesti ili konvulzijama kreće se od 2-8 na 100 bolesnikovih godina (21). Rekurentne hipoglikemije vode u stanje neprepoznavanja hipoglikemija i sve češćih hipoglikemija

Tablica 2.
 Probir na kronične komplikacije, faktori rizika, terapijski pristup (2, 23)

	Početak probira	Metoda probira	Faktori rizika	Terapija
Nefropatija	11 godina i 2-5 godine trajanja ŠB	urin albumin/kreatinin	hiperglikemija, ↑ RR, dislipidemija, pušenje	poboljšati kontrolu bolesti, ACE inhibitori, ARB, prestanak pušenja
Retinopatija	11 godina i 2-5 godine trajanja ŠB	pregled fundusa uz midrijazu	hiperglikemija, ↑ RR, dislipidemija, ↑ ITM	poboljšati kontrolu bolesti, normalizacija RR-a i dislipidemije, laser
Neuropatija	11 godina i 2-5 godina trajanja ŠB	anamneza, fizikalni pregled, klinički testovi, EMNG	hiperglikemija, ↑ ITM, dob, trajanje ŠB, nasljeđe	poboljšati kontrolu bolesti
Makrovaskularne bolesti				
Lipidogram	11 godina i 2-5 godine trajanja ŠB	svake 2 godine	hiperglikemija, ↑ RR, dislipidemija, ↑ ITM, pušenje	prehrana, >10 god statini
Arterijski krvni tlak		jednom godišnje		↑ tjelesna aktivnost, redukcija soli i TM, ACE inhibitori, ARB

RR - arterijski krvni tlak, ITM - indeks tjelesne mase, ŠB - šećerna bolest, ACE inhibitori - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, ARB - blokatori angiotenzinskih receptora, TM - tjelesna masa

zbog sve nižeg praga na kojem se oslobađaju hormoni odgovorni za oporavak iz stanja hipoglikemije (20). U kliničkoj praksi razina glikemije <3,9 mmol/l je prag pri kojemu započinje liječenje zbog rizika od daljnjeg razvoja nižih vrijednosti. Liječenje započinjemo peroralnom primjenom jednostavnih šećera 0,3 g/kg, a u teškim hipoglikemijama glukoza se primjenjuje intravenski ili glukagon obično intramuskularno (22). Nove tehnologije, inzulinska crpka i kontinuirano mjerenje glukoze pomažu postizanju bolje kontrole bolesti bez povećanog rizika od hipoglikemija. Rizik za razvoj DKA u bolesnika sa tip 1 ŠB je 1-10 na 100 bolesnikovih godina i odgovorna je za 13-19% smrtnih ishoda u tip 1 ŠB. Učestalost je veća u djevojčica nego u dječaka te u onih s lošom kontrolom bolesti (21). Osnovne komponente liječenja koje se provodi u bolničkim centrima s iskustvom u liječenju pedijatrijskog dijabetesa uključuju postepeni oporavak dehidracije i deficita elektrolita uz postepenu normalizaciju glikemije, ketonemije i acidoze te izbjegavanje komplikacija liječenja, prvenstveno cerebralnog edema.

Kronične komplikacije tip 1 ŠB

Probir na kronične komplikacije i faktore rizika za kardiovaskularnu bolest te dostupne intervencije izneseni su u Tablici 2 (23).

Zaključak

Od otkrića inzulina 1922. godine koje je dramatično promijenilo tijek do tada smrtonosne tip 1 ŠB i nadalje se nižu unapređenja u liječenju bolesti, ali nažalost mogućnost izlječenja još ne postoji. Napredak postignut novim pripravcima inzulina, načinom njihove upotrebe i mogućnostima nadzora glikemije osigurao je bolji ishod bolesti ali i nadalje je neophodan veliki trud u provođenju mjera liječenja. Ne čini se tako dalekim potpuno zatvaranje kruga koji će uključivati inzulinsku crpku sa samostalnom isporukom inzulina koja će se temeljiti na podatku o vrijednosti glukoze izmjerene senzorom.

Kratice:

ŠB - šećerna bolest
 HLA - prema engl. Human leukocyte antigen-system leukocitnih antigena
 DKA - dijabetička ketoacidoza
 OGTT - oralni test opterećenja glukozom
 HbA1C - glikozilirani hemoglobin
 NPH - prema engl. neutral protamin Hegedorn
 ADA - American Diabetes Association
 ISPAD - International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

NOVČANA POTPORA/FUNDING
 Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL
 Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST
 Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/doi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju

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

LITERATURA

- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies JC et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (27): 7-19.
- Ziegler R, Neu A: Diabetes in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 146-56.
- IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
- Harjutsalo V, Sind R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA*. 2013; 310 (4): 427-8. doi:10.1001/jama.2013.8399
- Weng J, Zhou Z, Guo L et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *BMJ* 2018; 360: 5295.
- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009; 373 (9680): 2027-33.

7. Cinek O, Kulich M, Sumnik Z. The incidence of type 1 diabetes in young Czech children stopped rising. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 559-63.
8. Stipančić G, La Grasta Sabolić L, Malenica M, Radica A, Skrabić V, Tiljak MK. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes in Croatia from 1995 to 2003. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 80 (1): 122-7.
9. Rojnić Putarek N, Ille J, Spehar Uroić A et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus in 0 to 14-yr-old children in Croatia-2004 to 2012 study. *Pediatr Diabetes.* 2015; 16 (6): 448-53.
10. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia* 2009; 52 (9): 1820-8.
11. Sperling M, Tamborlane WV, Battelino T, Weinzimer SA, Phillip M. Diabetes mellitus. In: Sperling MA editor. *Pediatric Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2014; 846.
12. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation and management. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 1553-78.
13. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 75-8.
14. DPT-1 Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346 (22): 1685-91.
15. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (27): 7-19.
16. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (27): 20-7.
17. American Diabetes Association. 12. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (1): 126-36.
18. Danne T, Phillip M, Buckingham BA et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (27): 115-34.
19. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* 2018; 391: 2449-69.
20. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (27): 105-14.
21. Cengiz E, Xing D, Wong JC et al. Severe hypoglycaemia and diabetes ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 447-54.
22. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (27): 178-92.
23. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (27): 262-74.

Summary

TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Gordana Stipančić, Marija Požgaj Šepec, Lavinia La Grasta Sabolić

In children and adolescents diagnosis of type 1 diabetes mellitus should be set as early as possible to avoid the development of diabetic ketoacidosis, provide faster recovery and better disease prognosis. Therefore, it is necessary to think about it in case of the characteristic symptoms of polyuria, polydipsia and weight loss, but also in every severely ill child in which the cause of his deranged general state is not clear. Life-long treatment with insulin, healthy and balanced diet, long-term glycemic control with physical activity and psychological support should ensure glycemic control close to normal values, which will prevent or at least delay the development of chronic complications. More effective insulin preparations and significant technological advances in insulin delivery and glycemic control make target goals more accessible at a lower risk of acute complications, primarily hypoglycemia. The moment when an artificial pancreas composed of insulin pumps and sensors for continuous monitoring of glucose in the intercellular fluid will completely exclude the influence of patients on the treatment process is not far away and this will make their life's immensely easier. Until then, each patient should be given a therapy that achieves the best results but at the same time is acceptable to him and his family. Each pediatrician must have enough knowledge to recognize the disease at an early stage, provide initial care and, without delay, refer the patient to an institution where a diabetes team will continue his long-term care. This review article is based on data obtained through selective search of literature with special emphasis on the International Pediatric and Adolescent Diabetes Association guidelines published in 2018.

Descriptors: DIABETES MELLITUS, CHILDREN, ADOLESCENTS

Primljeno/Received: 23. 1. 2019.

Prihvaćeno/Accepted: 25. 2. 2019.