

COMPLICATIONS OF TYPE 1 DIABETES MELITUS IN CHILDREN

KOMPLIKACIJE TIPA 1 DIJABETESA MELITUSA KOD DECE

Jelena Miolski¹, Maja Ješić^{1,2}, Vera Zdravković^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetska dečja klinika Tiršova, Beograd, Srbija

Correspondence: jelena.miolski@doctor.com

Abstract

The World Health Organization has defined Diabetes mellitus as a disorder of metabolism of various causes, due to lack of secretion and / or action of insulin, with long-term hyperglycemia and altered metabolism of sugars, proteins and fats.

Diabetes mellitus is the most widespread chronic non-infectious disease, with an increase in the frequency in childhood that could be the epidemic of the 21st century. The incidence is rapidly increasing in the world, while in the last thirty years in Serbia there has been an increase in the number of patients - especially in the group of small and preschool children.

Exposure to the genetic, immune and environmental factors plays an important role in the etiology of the disease, but the underlying mechanisms remain unknown.

Weeks before the final diagnosis, weakness, irresistible hunger, weight loss, increased thirst, pronounced diuresis, drying of the mucous membranes, skin pruritus and blurred vision could be present.

Inadequate glycemic control and unregulated lipid status of children with type 1 diabetes are compatible with numerous complications and a higher risk of cardiovascular, peripheral vascular and cerebrovascular diseases.

The therapy consists of insulin therapy, adequate daily physical activity, a variety of diets, overcoming stressful life situations and maintaining satisfactory metabolic control. By using intensive insulin therapy, the best control of the disease is achieved, while the frequency of possible complications is reduced.

Keywords:

type 1 diabetes mellitus,
children,
complications

Sažetak

Svetska zdravstvena organizacija je definisala dijabetes melitus kao poremećaj metabolizma različitih uzroka zbog izostanka u sekreciji i/ili akciji insulina, sa dugotrajnim hiperglikemijama i izmenjenim metabolizmom šećera, belančevina i masti.

Dijabetes melitus je najrasprostranjenije hronično neinfektivno oboljenje, sa porastom učestalosti u dečijem uzrastu koje dostiže zabrinjavajuće razmere i zato se s pravom govori o epidemiji 21. veka. U svetu je incidencija u naglom porastu, dok se u poslednjih tridesetak godina u Srbiji zapaža porast broja obolelih izražen u grupi male i predškolske dece.

Izlaganje genetskim, imunološkim i faktorima životne sredine igra važnu ulogu u etiologiji bolesti, ali su osnovni mehanizmi ostali i dalje nepoznati.

Nedeljama pre postavljanja konačne dijagnoze najčešće se ispoljavaju malaksalost, slabost, neodoljiva glad, mršavljenje, pojačan osećaj žeđi, izražena diureza, sušenje sluznica, pruritus kože i zamagljen vid.

Neodgovarajuća glikemijska kontrola i pogoršanje lipidnog statusa dece obolele od tipa 1 dijabetesa povezani su sa brojnim komplikacijama i većim rizikom od kardiovaskularnih, perifernih vaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja.

U terapiji dijabetesa koristi se kombinacija insulinske terapije, adekvatne svakodnevne fizičke aktivnosti, zdrave ishrane, prevazilaženje stresnih životnih situacija i održavanje zadovoljavajuće metaboličke kontrole. Korišćenjem intenzivne insulinske terapije postiže se najbolja kontrola bolesti, uz smanjenje učestalosti mogućih komplikacija.

Ključne reči:

tip 1 dijabetesa melitusa, deca, komplikacije

Uvod

Svetska zdravstvena organizacija je definisala dijabetes melitus kao poremećaj metabolizma različitih uzroka zbog izostanka u sekreciji i/ili akciji insulina, sa dugotrajnim hiperglikemijama i izmenjenim metabolizmom šećera, belančevina i masti (1).

Glavna forma dijabetesa melitusa koja se najčešće javlja u detinjstvu je tip 1 (DM1) koji je uzrokovan nedostatkom insulinske sekrecije nakon autoimunog uništenja beta ćelija pankreasa koje proizvode insulin (2).

Usled dugotrajno neadekvatno regulisane bolesti dolazi do značajnih komplikacija, prevashodno na krvnim sudovima, pa su deca obolela od DM1 u većem riziku od obolevanja od cerebrovaskularnih, kardiovaskularnih i perifernih vaskularnih bolesti u odraslom dobu (3, 4).

Kod nekontrolisanog tipa 1 dijabetesa javljaju se strukturalni poremećaji metabolizma masti, koji se manifestuju porastom koncentracije ukupnog holesterola, izmenom koncentracija lipidnih frakcija (porast lipoproteina niske gustine (LDL) i smanjenje lipoproteina visoke gustine (HDL)), kao i porastom koncentracija triglicerida i slobodnih masnih kiselina. Izmenjen metabolizam masti dovodi do endotelnih poremećaja na krvnim sudovima i disregulacije prokoagulantnih i antikoagulantnih medijatora, vazokonstriktora i vazodilatatora, sa učestalijim i ranijim pojavljivanjem ateroskleroze, težim kliničkim tokom i bržim razvojem bolesti (3).

Preporuke su da se skrining na mikrovaskularne komplikacije kod dece koja još nisu ušla u pubertet, a imaju DM1 duže od pet godina, obavi bar jednom godišnje. U pubertetu se, zbog početka delovanja hormona, skrining preporučuje ranije, dve godine posle početka bolesti. Pregled očnog dna, otkrivanje hipertenzije, dislipidemije

i mikroalbuminurije, deo su preporučenog skrininga na moguće kasne komplikacije (4).

Smanjenje učestalosti komplikacija, kao i njihovo odlaganje na što duži vremenski period postiže se intenzivnom insulinskom terapijom, koja podrazumeva primenu insulinskih pumpi ili multiplih insulinskih injekcija. Ova vrsta terapije zahteva dobru obuku roditelja i pacijenta jer je povezana sa većim rizikom od razvoja ozbiljnih hipoglikemija i gojaznosti adolescenata (3).

Epidemiologija, klasifikacija, klinička slika

Dijabetes melitus je jedno od najrasprostranjenijih hroničnih neinfektivnih oboljenja. Retko se dijagnostikuje kod dece mlađe od dvanaest meseci, učestalost među polovima je jednaka, broj obolelih raste s godinama, a najviša incidencija je od 10. do 14. godine (5). U izveštajima za 2017. godinu Međunarodna federacija za dijabetes i Svetska zdravstvena organizacija objavile su da je 425 miliona ljudi u svetu imalo neki od oblika dijabetesa, a da očekuju da će 2045. godine broj obolelih biti 629 miliona. U razvijenim zemljama je zabeležena najveća rasprostranjenost, sa porastom obolelih u manje razvijenim zemljama, uključujući i Srbiju. Nacionalni izveštaji takođe ukazuju na porast broja novoobolelih, dok standardizovana stopa incidencije na 100.000 stanovnika, u uzrastu od 0 do 14 godina, za Srbiju u 2018. godini iznosi 14,9 (6).

Etiološkom klasifikacijom dijabetesa melitusa, prema patogenetskim mehanizmima nastanka osnovne kategorije dijabetesa su:

- I. tip 1 dijabetesa
- II. tip 2 dijabetesa
- III. drugi specifični oblici dijabetesa
- IV. gestacijski dijabetes (5).

Prema kriterijumima Američke asocijacije za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*, ADA), dijabetes se dijagnostikuje ukoliko su vrednosti glikoliziranog hemoglobina A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$ ili glukoza u plazmi našte ≥ 7 mmol/l ili slučajna glukoza u plazmi $\geq 11,1$ mmol/l uz tipične simptome ili glukoza u plazmi $\geq 11,1$ mmol/l nakon dva sata od opterećenja glukozom, u toku testa tolerancije na glukozu od 75 g (7).

Iako ne postoje specifični simptomi bolesti, kod dece sa DM1 najčešće se javljaju tegobe od nekoliko dana do nedelja pre konačne dijagnoze. Neki od simptoma su neodoljiva glad i želja za hranom, pojačan osećaj žeđi, mršavljenje uz povišen apetit, pojačana diureza, malaksalost, slabost, zamagljen vid od oticanja sočiva, sušenje sluznice usne duplje, sporo i dugotrajno zarastanje rana i posekotine, pruritus kože i ponavljane infekcije genitalne sluznice (balanitis ili vaginalna kandidijaza) (3).

Terapija i komplikacije dijabetesa

U terapiji ovih pacijenata kombinuju se redovno davanje insulinske terapije, adekvatna svakodnevna fizička aktivnost, zdrava ishrana, prevazilaženje stresnih životnih situacija. Najbolja kontrola bolesti i najređa učestalost komplikacija postižu se primenom intenzivne insulinske terapije. Iako je klasični insulin glavni oslonac terapije, široko su dostupni novi analozi insulina sa različitim trajanjem delovanja. Cilj insulinske terapije je oponašanje normalnih obrazaca fiziološke sekrecije insulina u organizmu tokom dana i noći. Optimalna kontrola glikemije zahteva primenu bolus bazal režima, sa bazalnim insulinom preko noći i između obroka, plus bolusne doze insulina brzog delovanja, koji pokrivaju unesene količine ugljenih hidrata i koriguju hiperglikemiju (3, 4, 5).

Cilj optimalne terapije je da se izbegnu simptomi i spreče komplikacije i pored mnogobrojnih izazova u lečenju dece različitih uzrasnih kategorija.

Najznačajnije akutne komplikacije su hipoglikemija, fenomen zore i dijabetesna ketoacidoza (3).

Hipoglikemija je nuspojava koju izazivaju prevelika doza insulina, neredovnost u ishrani ili prevelika fizička aktivnost. Karakterišu je glad, slabost, malaksalost, znojenje, umor, podrhtavanje, glavobolja, a može dovesti i do trajnih neuroloških oštećenja. Povezana je sa štetnim uticajima na kognitivne funkcije, a uzrokuje i smrtne slučajeve (8).

Kod mlađe dece sa DM1 u periodu intenzivnog rasta jutarnje iznenadne epizode hiperglikemije, poznate kao „fenomen zore“, nastaju zbog intenzivnog lučenja kortizola i hormona rasta. Mogu se izbeći korigovanjem doze dugodelujućeg insulina ili odvojenim davanjem brzodelujućeg insulina pre večere i insulina intermedijarnog dejstva koji se daje kasnije.

Dijabetesna ketoacidoza je uzrokovana nedostatkom insulina i pojačanim katabolizmom masti, usled čega se stvaraju ketonska tela. Predstavlja hiperosmolarno stanje nastalo gubitkom vode glikozurijom, a elektrolitni disbalans manifestuje se povraćanjem, dehidracijom, hiperventilacijom, mirisom na aceton, somnolentnošću i komom. Neophodna je nadoknada tečnosti, elektrolita i insulina, uz izbegavanje brze promene osmolalnosti serumu. Pojedina istraživanja među mladima obolelim od DM1, kao rizike za nastanak dijabetesne ketoacidoze prepoznaju osobe sa visokim vrednostima hemoglobina A1c (HbA1c) i dužim trajanjem bolesti, period adolescencije i ženski pol (9).

Učestalosti autoimunih bolesti, štitaste žlezde i celijakije nalažu i godišnju procenu tireoidne funkcije i ispitivanje celijakije (određivanje antitela na tkivnu transglutaminazu).

Hronične komplikacije uzrokuju promene na malim krvnim sudovima, dovodeći do nefropatije, retinopatije i neuropatije. Preporuke i metode za skrining, kao i faktori rizika za vaskularne komplikacije dati su u **tabeli 1** (4). Hronične komplikacije su degenerativne prirode i retko se pojavljuju kod prepubertetske dece sa trajanjem dijabetesa od 1 do 2 godine. Nastanak dijabetesa tokom perioda puberteta ubrzava njihov razvoj, kao i trajanje DM1 u periodu od pete do desete godine (10).

Tabela 1. Preporuke za skrining i faktori rizika za vaskularne komplikacije (4)

	Početak skrininga	Metode skrininga	Faktori rizika
Nefropatija	11 god. sa 2-5 god. trajanja dijabetesa	Odnos albumin/kreatinin u urinu	Hiperglikemija, visok TA, dislipidemija, pušenje
Retinopatija	11 god. sa 2-5 god. trajanja dijabetesa	Pregled očnog dna ili midrijatska oftalmoskopija	Hiperglikemija, visok TA, dislipidemija, viši ITM
Neuropatija	11 god. sa 2-5 god. trajanja dijabetesa	Anamneza, fizikalni pregled, klinički testovi	Hiperglikemija, viši ITM, uzrast, trajanje dijabetesa, genetika
Makrovaskularna bolest	11 god. sa 2-5 god. trajanja dijabetesa	LP svake 2 god., TA godišnje	Hiperglikemija, visok TA, dislipidemija, viši ITM, pušenje

TA – arterijski pritisak; ITM – indeks telesne mase; LP – lipidni profil

Uticao intenzivne insulinske terapije, sa ciljem održavanja adekvatne metaboličke kontrole, pokazao je odlaganje i usporeno napredovanje mikroangiopatskih komplikacija (11). Poboljšana kontrola glikemije uzrokovala je nižu učestalost mikroangiopatije, ali je dovela i do povećanja gojaznosti pacijenata (12). Prekomerna težina je čest problem kod dece sa DM1 u Nemačkoj i Austriji, a posebno u Sjedinjenim Američkim Državama. Istraživanja ukazuju da je gojaznost kod dece sa DM1, naročito u pubertetu, povezana sa lošijom metaboličkom kontrolom (13).

Adolescentima sa DM1 koji su prekomerno gojazni, sa povećanim indeksom telesne mase i obimom struka, potrebna je i veća doza insulina. Kod gojaznih uz prisustvo hipertenzije i dislipidemije dolazi i do zadebljanja intime medije krvnih sudova i nastanka ateroskleroze (14). To je proces nakupljanja lipidnih plakova u arterijama, za razliku od arterioskleroze koja se javlja kod odraslih, a karakteriše je gubitak elastičnosti arterija. Ubrzana ateroskleroza dovodi do nastanka bolesti koronarnih i perifernih arterija, kao i cerebrovaskularne bolesti, što može biti i značajan uzrok preuranjene smrtnosti kod mladih sa DM1 (15).

Specifičnosti adolescentnog doba doprinose i rizično ponašanje, narkomanija, pušenje, alkoholizam, smanjena fizička aktivnost, nepravilnosti u ishrani. Ispitivanja ukazuju na veliki preventivni značaj praćenja antropometrijskih parametara, metaboličke kontrole bolesti, krvnog pritiska, mikrovaskularnih komplikacija i lipidnog profila (**tabela 2**) (4).

Kod adolescenata sa DM1 uočena je velika učestalost kardiovaskularnih faktora rizika koji su povezani sa dužinom trajanja dijabetesa, gojaznošću i lošijom metaboličkom kontrolom (MK) (16).

Adolescenti oboleli od DM1 sa lošijom MK imaju i lošiji lipidni status, tj. povećanje nivoa holesterola, nivoa vrednosti LDL i triglicerida, a smanjenje nivoa vrednosti HDL. Uočeno je da se lipidni status pogoršava sa dužinom trajanja dijabetesa (17). Pojedini autori podržavaju hipotezu da je nivo vrednosti LDL osnovni lipidni pokazatelj za procenu kardiovaskularnog rizika (18). Poboljšanje MK značajno je za smanjenje kardio-metaboličkog rizika, a fizička aktivnost je označena kao korisna (17).

Vrednost HbA1c je pouzdan marker za dijagnozu i komplikacije DM1. Koncentracija HbA1c je u pozitivnoj korelaciji sa stepenom dijabetesnih mikrovaskularnih komplikacija (19). Povišen HbA1c se uočava kod fizički neaktivne dece. Adekvatna i svakodnevna fizička aktivnost utiče na optimalni nivo metaboličke kontrole i treba je preporučiti kao deo terapije (20).

Kod obolelih od DM1 mogu se javiti akutne i hronične neurokognitivne promene. Obuhvataju pad kognitivnih funkcija i fleksibilnosti, sa štetnim efektima na psihomotornu brzinu, pažnju i vizuelnu percepciju (21). Patofiziologija neurokognitivnih promena povezana je sa mikro- i makrovaskularnim promenama u strukturi

Tabela 2. Preporučene granične vrednosti i vrste intervencije za različite parametre u prevenciji mikrovaskularnih i KVB u dece i adolescenta sa tipom 1 dijabetesa

Granična vrednost	Tip intervencije
TA > 90. percentila za uzrast, pol i visinu	Vežbanje, manje vremena ispred ekrana i dijeta
TA > 90. percentila uprkos promenama životnog stila	ACE inhibitor ili drugo sredstvo za snižavanje TA. Ako je prisutna mikroalbuminurija: ACE inhibitor ili ARB
TA > 95. percentila za uzrast, pol i visinu	Promena životnog stila i ACE inhibitor ili drugo sredstvo za snižavanje TA. Ako je prisutna mikroalbuminurija: ACE inhibitor ili ARB
LDL holesterol > 2,6 mmol / L (100 mg/dL)	Izmene u ishrani i načinu života
LDL holesterol > 3,4 mmol / L (130 mg/dL)	Statini

KVB – kardiovaskularne bolesti; TA – arterijski pritisak; ACE - inhibitori enzima koji konvertuju angiotenzin; ARB - blokatori angiotenzinskih receptora

mozga, gubitkom neurona i cerebralnom atrofijom. Faktori rizika uključuju razvoj dijabetesa u ranom životu, hroničnu hiperglikemiju i ponovljene epizode hipoglikemije (22).

Zaključak

Tip 1 dijabetesa melitusa je bolest koja predstavlja izazov u lečenju dece različitog uzrasta. Specifičnosti dece mlađeg uzrasta ogledaju se u nepredvidivom ponašanju, uz povremeno preskakanje obroka, pojačanu fizičku aktivnost, što češće može dovesti do epizoda hipoglikemija. Specifičnosti adolescentnog doba su eksperimentisanje i upotreba alkohola i narkotika. Poremećaji ishrane kao što su bulimija ili anoreksija, depresija, loši socioekonomski i porodični odnosi predstavljaju rizik za akutne komplikacije kao što su hipoglikemija i DKA, ali prevashodno za hronične komplikacije - mikroangiopatske promene krvnih sudova (retinopatiju, nefropatiju, neuropatiju, makrovaskularnu bolest). Ishod i prateće komplikacije su u direktnoj vezi sa dužinom trajanja bolesti. Dobra obuka roditelja i dece, kao i prilagođavanje životnog stila, uklapanje dijabetesa u život deteta, od najvećeg su značaja za adekvatnu kontrolu same bolesti. Maloj deci i adolescentima moramo pomoći da ostvare adekvatnu glikoregulaciju, ali prvenstveno treba da im pružimo mogućnost zdravog odrastanja i sazrevanja, u skladu sa njihovim vršnjacima.

Literatura

- World Health Organization. (2016). Global report on diabetes. World Health Organization. Dostupno na sajtu: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf? [Posećeno 3. Avgusta 2020].
- Alemzadeh R, Ali O. Diabetes mellitus in children. In: Kliegman R, Stanton B, Geme JS, Schor NF, editors. *Nelson textbook of Pediatrics*, 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 2163-80.
- Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, Hood KK, Laffel LM, Weinzimer SA, et al. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018;41(9):2026-44.
- 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(Suppl. 27): 262-74.
- Republička i stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostiku i lečenje diabetes mellitusa. Drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje, novembar 2012. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Dostupno na sajtu: https://www.zdravlje.gov.rs/view_file.php?file_id=656&cache=sr [Posećeno 3. Avgusta 2020].
- Rakočević I, Miljuš D, Božić Z. Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji 2018. Registar za dijabetes u Srbiji, izveštaj br.13, Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Milan Jovanović Batut“; 2018. Dostupno na sajtu: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/2018IzvestajDijabetes.pdf> [Posećeno 3. Avgusta 2020].
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2017;35(1):5-26.
- Cameron FJ, Wherrett DK. Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus. *Lancet*. 2015;385(9982):2096-106.
- Karges B, Rosenbauer J, Holterhus PM, et al. Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31,330 young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):341-50.
- Cho YH, Craig ME, Donaghue KC. Puberty as an accelerator for diabetes complications. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(1):18-26.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
- Chillarón JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014;63(2):181-7.
- DuBose SN, Hermann JM, Tamborlane WV, et al. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States. *J Pediatr*. 2015;167(3):627-32.e324.
- Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD; DCCT/EDIC Research Group. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. *Circulation*. 2013;127(2):180-7.
- Jenkins A, Januszewski A, O'Neal D. The early detection of atherosclerosis in type 1 diabetes: why, how and what to do about it. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2019;8(1):14-27.
- Stankute I, Dobrovolskiene R, Danyte E, et al. Factors Affecting Cardiovascular Risk in Children, Adolescents, and Young Adults with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2019;2019:9134280.
- Parthasarathy L, Chiplonkar S, Khadilkar V, Khadilkar A. Association Between Metabolic Control and Lipid Parameters in Indian Children with Type 1 Diabetes. *Indian Pediatr*. 2016;53(1):39-41.
- El Bakry MM, Mansour AI, Ahmed ME, Sptan HE. Dyslipidemia in Egyptian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Benha Med J* 2017;34:104-7.
- Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 2016;11:95-104.
- Beraki A, Magnuson A, Särnblad S, Aman J, Samuelsson U. Increase in physical activity is associated with lower HbA1c levels in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a cross-sectional study based on the Swedish pediatric diabetes quality registry (SWEDIABKIDS). *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(1):119-25.
- Tonoli C, Heyman E, Roelands B, et al. Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. *J Diabetes*. 2014;6(6):499-513.
- Sequist ER. The Impact of Diabetes on Cerebral Structure and Function. *Psychosom Med*. 2015;77(6):616-21.