

Šećerna bolest u djece i adolescenata

Židak, Sandra

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:237620>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Sandra Židak

Šećerna bolest u djece i adolescenata

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Opća klinička biokemija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za medicinsku biokemiju i hematologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Roberte Petlevski.

Hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Roberti Petlevski na ukazanom povjerenju, stručnom vodstvu i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima Božici i Željku na ogromnoj ljubavi, razumijevanju i podršci koju su mi pružili tijekom trajanja studija i pisanja diplomskog rada. Hvala za svaku riječ ohrabrenja i hvala što ste vjerovali u mene, bez vas ovo ne bi bilo moguće.

Hvala mom bratu Mariu i dragim prijateljima što su bili uz mene i ovo studiranje učinili ljepšim. Hvala na podršci, pomoći i prekrasnom vremenu koje smo proveli zajedno.

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1 ŠEĆERNA BOLEST | 1 |
| 1.1.1 Epidemiologija | 1 |
| 1.1.2 Tipovi šećerne bolesti | 2 |
| 1.1.2.1 Tip 1 šećerne bolesti..... | 2 |
| 1.1.2.2 Tip 2 šećerne bolesti..... | 2 |
| 1.1.2.3 Gestacijski dijabetes | 3 |
| 1.1.2.4 Ostali specifični tipovi šećerne bolesti..... | 3 |
| 1.2 METABOLIZAM GLUKOZE U ORGANIZMU | 4 |
| 2. OBRAZLOŽENJE TEME | 5 |
| 3. MATERIJALI I METODE | 6 |
| 4. ŠEĆERNA BOLEST U DJECE I ADOLESCENATA | 7 |
| 4.1 ŠEĆERNA BOLEST TIP 1 U DJECE I ADOLESCENATA..... | 7 |
| 4.1.1 Patofiziologija | 7 |
| 4.1.2 Etiologija..... | 8 |
| 4.1.3 Epidemiologija | 9 |
| 4.1.4 Klinička slika | 10 |
| 4.2 ŠEĆERNA BOLEST TIP 2 U DJECE I ADOLESCENATA..... | 12 |
| 4.2.1 Patofiziologija | 12 |
| 4.2.2 Etiologija..... | 13 |
| 4.2.3 Epidemiologija | 14 |
| 4.2.4 Komorbiditet | 15 |
| 4.2.5 Klinička slika | 15 |
| 4.3 PUBERTET I ADOLESCENCIJA | 18 |
| 4.3.1 Fiziologija adolescentne dobi i šećerna bolest..... | 18 |
| 4.3.2 Os hormon rasta – faktor rasta sličan inzulinu 1 (IGF-1) i dijabetes..... | 19 |
| 4.3.3 Metaboličke posljedice promjena u osi hormon rasta – IGF-1 | 20 |
| 4.3.4 Zbrinjavanje dijabetesa melitusa u adolescenata | 21 |
| 4.4 PRETILOST I ŠEĆERNA BOLEST | 22 |
| 4.4.1 Definicija pretilosti | 22 |
| 4.4.2 Tipovi debljine | 23 |
| 4.4.3 Etiologija..... | 23 |

| | |
|---|----|
| 4.4.3.1 Kulturni čimbenici..... | 24 |
| 4.4.4 Epidemiologija pretilosti..... | 25 |
| 4.4.5 Komorbiditet..... | 26 |
| 4.4.6 Povezanost debljine i šećerne bolesti..... | 26 |
| 4.4.6.1 Patofiziologija pretilosti i šećerne bolesti..... | 27 |
| 4.4.6.2 Utjecaj debljine na glukoregulaciju..... | 28 |
| 4.4.6.3 Utjecaj debljine na patogenezu šećerne bolesti tipa 2..... | 30 |
| 4.4.6.4 Stil života..... | 30 |
| 4.4.6.5 Psihološki problemi..... | 30 |
| 4.4.7 Prevencija i mjere smanjenja tjelesne težine..... | 31 |
| 4.5 KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI..... | 32 |
| 4.5.1 Akutne komplikacije..... | 32 |
| 4.5.1.1 Hipoglikemija..... | 32 |
| 4.5.1.2 Dijabetička ketoacidoza..... | 35 |
| 4.5.2 Kronične komplikacije..... | 35 |
| 4.5.3 Socijalni i psihološki problemi..... | 38 |
| 4.5.4 Autoimune bolesti..... | 38 |
| 4.6. DIJAGNOZA ŠEĆERNE BOLESTI..... | 39 |
| 4.6.1 Klasifikacija šećerne bolesti..... | 40 |
| 4.6.2 Testovi probira za dijabetes melitus tipa 2 u djece i adolescenata..... | 43 |
| 4.6.3 Ispitivanje komplikacija i drugih poremećaja..... | 44 |
| 4.7 LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI U DJECE..... | 45 |
| 4.7.1 Edukacija..... | 46 |
| 4.7.2 Promjene načina života..... | 46 |
| 4.7.2.1. Prehrana..... | 47 |
| 4.7.2.2 Tjelesna aktivnost..... | 48 |
| 4.7.3 Inzulin u šećernoj bolesti tipa 1..... | 48 |
| 4.7.4 Inzulin i farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2..... | 51 |
| 4.7.4.1 Primarno liječenje dijabetesa tipa 2..... | 51 |
| 4.7.4.2 Liječenje dijabetesa tipa 2 inzulinom..... | 52 |
| 4.7.4.3 Alternativni lijekovi za dijabetes tipa 2 u djetinjstvu..... | 52 |
| 4.7.5 Samokontrola i praćenje bolesnika..... | 53 |
| 4.8 FIZIČKA AKTIVNOST I ŠEĆERNA BOLEST..... | 56 |

| | |
|--|----|
| 5. ZAKLJUČAK | 58 |
| 6. LITERATURA..... | 59 |
| 7. SAŽETAK..... | 62 |
| 7.1 SAŽETAK..... | 62 |
| 7.2 SUMMARY..... | 63 |
| 8. PRILOZI..... | 64 |
| 8.1 Popis kratica | 64 |
| TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/ BASIC DOCUMENTATION CARD | |

1. UVOD

1.1 ŠEĆERNA BOLEST

Šećerna bolest (lat. diabetes mellitus) je kronični metabolički sindrom koji nastaje zbog relativnog i/ili apsolutnog manjka inzulina. Karakterizirana je kroničnom hiperglikemijom koju prate poremećaji u metabolizmu ugljikohidrata, proteina i masti.

Jedan je od 10 vodećih uzroka smrti i važan rizični čimbenik u nastanku bolesti srca i krvnih žila te mnogih vitalnih organa. U njezinu nastanku i razvoju, osim genetičke podloge, vrlo su važni epigenetički čimbenici okoliša, debljina, inzulinska rezistencija i disfunkcija β stanica gušterače. Spada među vodeće svjetske javnozdravstvene probleme i globalna je epidemija suvremenog društva uzrokovana promjenama načina života povezanog sa smanjenjem tjelesne aktivnosti, konzumiranjem visokokalorične hrane i porastom učestalosti debljine. Zbog posljedica i komplikacija koje izaziva jedan je od glavnih uzroka onesposobljenosti i invaliditeta. Komplikacije šećerne bolesti su znatno opterećenje za proračune zdravstvenih sustava širom svijeta te je iznimno važno djelovati na razinama prevencije koje sprječavaju njihov nastanak.

1.1.1 Epidemiologija

U svijetu od šećerne bolesti trenutno boluje 415 milijuna ljudi, a predviđa se da će do 2040. godine taj broj porasti na čak 642 milijuna. Prema registru, CroDiab, u Hrvatskoj je 2018. godine registrirano 303.992 punoljetnih osoba s dijagnozom šećerne bolesti, a pretpostavlja se da preko 40% slučajeva nije ni dijagnosticirano. CroDiab je nacionalni javnozdravstveni registar osoba oboljelih od dijabetesa osnovan s ciljem unapređenja njihove zdravstvene zaštite te praćenja epidemioloških i kliničkih pokazatelja na nacionalnoj razini (Poljičanin, 2011). Prema procjenama Međunarodne dijabetičke federacije (IDF), prevalencija šećerne bolesti za dobnu skupinu od 20-79 godina starosti u svijetu je za 2015. godinu iznosila 8,8%, a u Europi 9,1% (www.hzjz.hr). U Hrvatskoj prevalencija šećerne bolesti u toj dobnoj skupini iznosi 6,8%. Šećerna bolest je unutar europske regije najčešća u Turskoj i zemljama istočne Europe, dok se Hrvatska nalazi u sredini ljestvice. Ove brojke ukazuju na važnost problema koji predstavlja šećerna bolest u današnjem modernom svijetu.

1.1.2 Tipovi šećerne bolesti

Klasična podjela dijabetesa predložena od strane American Diabetes Association (ADA) još 1997. godine obuhvaća tip 1 šećerne bolesti, tip 2 šećerne bolesti, gestacijski dijabetes i ostale tipove šećerne bolesti (Kharroubi i Darwish, 2015).

Šećerna bolest tipa 1 najčešći je oblik dijabetesa u djece i adolescenata, no s pandemijom pretilosti svjedočimo sve većoj učestalosti šećerne bolesti tipa 2 već u toj dobi. U djece se mogu javiti i ostale rijetke vrste, čak i kod novorođenčadi.

Predijabetes je stanje u kojem su razine glukoze u krvi iznad normalnih, ali ispod praga dijabetesa. To je rizično stanje koje ima visoku šansu za razvoj šećerne bolesti. Poremećena tolerancija glukoze (engl. *Impaired glucose tolerance* - IGT) i poremećen metabolizam glukoze natašte (engl. *Impaired fasting glucose* - IFG) obuhvaćeni su zajedničkim imenom kao predijabetes te predstavljaju čimbenike rizika ne samo za šećernu bolest već i za kardiovaskularne bolesti.

1.1.2.1 Tip 1 šećerne bolesti

Šećerna bolest tipa 1 čini 5-10% od svih oboljelih. Najčešće se pojavljuje u djetinjstvu, a nekada se ovaj tip nazivao juvenilnim i inzulin ovisnim dijabetesom. Karakterizirana je apsolutnim manjkom inzulina koji nastaje kao posljedica lučenja autoantitijela na pojedine komponente β -stanica Langerhansovih otočića gušterače ili na molekulu inzulina. To je autoimunski tip šećerne bolesti, a bolesnici u kojih se takva autoantitijela ne mogu dokazati svrstavaju se u idiopatski tip 1 šećerne bolesti.

Nastanak je uglavnom iznenadan i uključuje simptome poput učestalog mokrenja, prekomjerne žeđi i suhoće usta, izraziti umor odnosno manjak energije, stalnu glad, nagli gubitak mase, smetnje vida te ponavljane infekcije.

Smatra se da su za pojavu ovog tipa šećerne bolesti odgovorni genetski čimbenici (genski sustav humanih leukocitnih antigena) i okolišni čimbenici (virusi, kemikalije, proteini kravljeg mlijeka) (Štraus i Petlevski, 2009).

1.1.2.2 Tip 2 šećerne bolesti

Šećerna bolest tipa 2 najčešće se pojavljuje u odraslih te 90% oboljelih od šećerne bolesti pripada ovom tipu. Ranije se zvao adultni dijabetes i inzulin neovisni dijabetes jer je, barem u početku, koncentracija inzulina u krvi unutar referentnog intervala.

Karakteriziran je nedovoljnim lučenjem inzulina iz gušterače i/ili njegove nemogućnosti da pravilno djeluje na ulazak glukoze u stanice mišićnog i masnog tkiva što se definira pojmom inzulinska rezistencija. Prisutan je relativni manjak inzulina, ali ga ima dovoljno da spriječi nastanak akutnih komplikacija bolesti.

Osnovni molekularni poremećaj rezultat je genetičkih i okolišnih čimbenika od kojih su najvažniji smanjena tjelesna aktivnost i povećanje tjelesne mase. Bolest ovog tipa obično počinje postupno i napreduje polagano, dugo ostaje neprepoznata jer se simptomi pojavljuju tek kod uznapredovale bolesti (Štraus i Petlevski, 2009).

1.1.2.3 Gestacijski dijabetes

Definira se kao poremećaj u toleranciji glukoze koji se prvi put javlja tijekom trudnoće. Učestalost gestacijskog dijabetesa u porastu je u svim populacijama. Oko 5-10% žena u kojih se dijagnosticira gestacijski dijabetes, razvit će šećernu bolest tipa 2 neposredno nakon poroda, a daljnjih 35-60% u sljedećih 10-20 godina (Sertić i sur., 2015).

1.1.2.4 Ostali specifični tipovi šećerne bolesti

1. Genski defekti na razini β -stanice ili djelovanja inzulina (MODY 1-6, novorođenački dijabetes, Mendenhalov sindrom)
2. Bolesti egzokrinog dijela gušterače (pankreatitis, trauma, neoplazme, cistična fibroza, hemokromatoza)
3. Endokrinopatije (akromegalija, Cushingov sindrom, feokromocitom, hipertireoza)
4. Uzrokovana lijekovima (glukokortikoidi, diazoksid, tiroidni hormoni, tiazidi, α interferon)
5. Infekcije (kongenitalna rubeola, citomegalovirus)
6. Neuobičajene forme imunološki posredovane šećerne bolesti (zbog protutijela na inzulinski receptor, u okviru poliendokrine autoimune deficijencije)
7. Drugi genetski sindromi ponekad udruženi sa šećernom bolešću (Downov, Klinefelterov, Turnerov, Wolframov, Laurence-Moon–Biedlov, Prader-Willijevsindrom, porfirija)

Šećerna bolest odraslog u mladih (engl. *Maturity-Onset Diabetes of the Young* – MODY) je autosomno dominantni i rijedak oblik šećerne bolesti u djece koji uključuje nekoliko poremećaja uzrokovanih monogenim oštećenjima u funkciji β -stanica. MODY 2 (defekt u glukokinazi) i MODY 3 (defekt u HNF1 α) su najčešći tipovi MODY-ja. Klinička slika može biti različita, u rasponu od asimptomatske hiperglikemije do teške akutne prezentacije, što se objašnjava različitim genskom podlogom. Mutacije u genu za glukokinazu uzrokuju blagu

hiperglikemiju (koncentracija glukoze u krvi je između 5,5 i 8 mmol/L), koja se očituje tijekom cijelog života i najčešće liječi samo dijetom. MODY je zabilježen u svim rasama/nacionalnostima. Smatra se da su ove genske nepravilnosti rijetke (Reinehr, 2013; Turnpenny i Ellard, 2011).

1.2 METABOLIZAM GLUKOZE U ORGANIZMU

Homeostaza glukoze održava se usklađivanjem procesa razgradnje (glikogenoliza, glikoliza), pohrane (glikogeneza) i *de novo* sinteze glukoze (glukoneogeneza) u čemu ključnu ulogu imaju pankreatični hormoni inzulin i glukagon. Oni se izlučuju ovisno o razini glukoze u krvi, a djeluju preko specifičnih receptora, usmjeravajući metaboličke procese u pravcu anabolizma ili katabolizma, kako bi se postigla i održala optimalna razina glukoze u krvi za kontinuiranu energetska opskrbu stanica središnjeg živčanog sustava. Inzulin djeluje na ciljna tkiva potičući procese ulaska, energetskog iskorištavanja i pohrane glukoze. Djelovanjem inzulina, na površinu inzulin-osjetljivih stanica (miociti, adipociti) izlaze transporteri glukoze GLUT-4 čime se osigurava aktivni transport glukoze u stanice. Inzulin u stanicama aktivira anaboličke procese koji su usmjereni na pohranu energije, sintezu proteina i rast stanica. Kod pada koncentracije glukoze u krvi ispod 5 mmol/L prestaje lučenje inzulina, a započinje lučenje glukagona, hormona inzularnih α -stanica koji izaziva suprotne učinke, odnosno aktivira kataboličke procese. Nedostatak inzulina onemogućava održavanje homeostaze glukoze što rezultira trajnom hiperglikemijom i deaktivacijom anaboličkih procesa, te aktivacijom adaptacijskih mehanizama (glukoneogeneza, lipoliza i ketogeneza) s posljedičnom ketozaom i acidozaom (Sertić i sur., 2015).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Šećerna bolest tipa 1 i tipa 2 sve su učestalije u djece i adolescenata. Šećerna bolest tipa 1 jedna je od najčešćih kroničnih bolesti dječje dobi, a u posljednjih desetak godina incidencija se povećava 2-5% godišnje. U Hrvatskoj je još uvijek daleko najčešći oblik dijabetesa u djece i mladih.

Šećerna bolest tipa 2 donedavno je bila isključivo bolest odraslih, međutim u novije vrijeme ovaj tip dijabetesa susreće se i u djece. Pandemija šećerne bolesti tipa 2 paralelna je i usko povezana s prisutnom pandemijom debljine, a „krivica“ za takvu situaciju najvećim dijelom se pripisuje globalizaciji, sve većoj raširenosti visoko zaslađenih i masnih pripravaka brze hrane te smanjenoj fizičkoj aktivnosti (sjedilačkom načinu života) pojedinaca.

Budući da sadašnja generacija mladih ima značajno veću prekomjernu težinu od prethodnih generacija, te činjenica da je dijabetes tipa 2 sve očitiji u mlađoj dobi, oba ova stanja predstavljaju značajne javnozdravstvene probleme.

Svrha ovog rada je prikazati patofiziološku pozadinu šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2 u djece i adolescenata te povezanost s pretilošću. Rad se također bavi pregledom epidemiologije i liječenja pretilosti i dijabetesa tipa 1 i 2 u mladih, kao i razmatranjem drugih relevantnih čimbenika kao što su etiologija, bihevioralni i psihološki korelati.

3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura korištenjem baze podataka PubMed. PubMed je slobodna dostupna tražilica koja primarno pristupa Medlineu, najpoznatijoj medicinskoj biobibliografskoj bazi. Pretraživanje je vršeno prema pojmovima: *diabetes mellitus and children, treatment of diabetes mellitus in children, obesity and diabetes mellitus*.

Za dobivanje relevantnih podataka također je korišten Hrčak - portal hrvatskih znanstvenih i stručnih časopisa, te članci iz časopisa Medix i Medicus. Pri proučavanju literature izdvojena su najvažnija saznanja i zaključci.

4. ŠEĆERNA BOLEST U DJECE I ADOLESCENATA

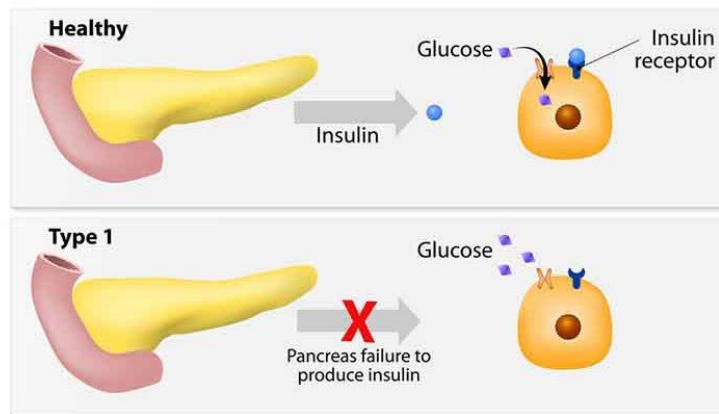
4.1 ŠEĆERNA BOLEST TIP 1 U DJECE I ADOLESCENATA

4.1.1 Patofiziologija

Šećerna bolest tipa 1 karakterizirana je apsolutnim nedostatkom inzulina koji je u dječjoj i adolescentnoj dobi obično uvjetovan autoimunim razaranjem β -stanica Langerhansovih otočića gušterače. Većina slučajeva uzrokovana je autoimunom reakcijom posredovanom T limfocitima, a bolest se očituje tipičnim simptomima kada se uništi oko 90% β -stanica gušterače. Jednom započeto, autoimunosno razaranje β -stanica traje više godina. Javlja se u genetički predisponiranih osoba, a može biti potaknuta provocirajućim čimbenicima iz okoliša.

U 85 – 90 % oboljelih prisutna su antitijela na stanice otočića gušterače (*islet cell antibodies*; ICA), antitijela na membransku glutamat-dekarboksilazu (engl. *glutamic acid decarboxylase*; GAD), antitijela na tirozin fosfatazu (engl. *islet antigen 2*; IA-2) i inzulinska antitijela. Mogu se pojaviti u cirkulaciji već nekoliko mjeseci pa i godina prije pojave jasnih simptoma bolesti. Ti specifični biljezi imaju jaku prediktivnu vrijednost za razvoj bolesti u bliskih srodnika oboljelih od dijabetesa tipa 1, ali je njihova dijagnostička snaga nedostatna za pretraživanje u općoj populaciji. Njihova primjena je ograničena na obiteljske i intervencijske studije u kojima se nastoji identificirati osobe u pretkliničkoj fazi bolesti i u kojih se istražuje mogućnost intervencije u smislu zaustavljanja ili usporavanja autoimunskog procesa (Sertić i sur., 2015).

Inzulin, koji je glavni anabolni hormon, neophodan je za iskorištavanje hranjivih sastojaka. Nakon unosa hrane u organizam on stimulira skladištenje masti, proteina i glikogena. Bez inzulina glukoza iz hrane ne može ući u stanice i pretvoriti se u energiju te dolazi do glikogenolize, lipolize i proteinolize, kao i glukoneogeneze u jetri. Hiperglikemija je uzrokovana smanjenim ulaskom glukoze u stanice, glukoneogenezom u jetri i glikogenolizom (Severinski i sur., 2016).



Slika 1. Dijabetes melitus tipa 1 (preuzeto s: <https://www.bibloggers.com>)

U ranoj fazi razvoja šećerne bolesti tipa 1 dominira hiperglikemija, dok se ketonemija, ketonurija i acidoza javljaju kasnije. Smanjen je unos masnih kiselina u masne stanice zbog nedostatka inzulina, a lipoliza dovodi do povećanja koncentracije triglicerida, glicerola i slobodnih masnih kiselina koji se metaboliziraju u ketone.

Hiperglikemija dovodi do lučenja glukoze u mokraću i osmotske diureze koji uzrokuju poliuriju, dijete mokri sve češće i obilnije (Severinski i sur., 2016). Zbog visoke koncentracije glukoze u krvi u bubrežne se kanaliće filtrira više glukoze nego što se može reapsorbirati, pa se višak glukoze izlučuje u mokraću. Zbog gubitka tekućine dijete pojačano žeda i pije (polidipsija), a budući da se glukoza u organizmu ne može iskoristiti tijelo mršavi.

Ako se bolest ne prepozna u ovoj fazi, može se razviti težak metabolički poremećaj poznat kao dijabetička ketoacidoza (DKA), a obilježava ga loše opće stanje, gubitak snage, ubrzano i duboko disanje, zadah po acetonu, bolovi u trbuhu, povraćanje. Razvoj dijabetičke ketoacidoze uzrokuje ne samo nedostatak inzulina već i pojačano lučenje kontraregulatornih hormona glukagona, kateholamina, hormona rasta i kortizola. Lipoliza dovodi do porasta ketona koji uzrokuju metaboličku acidozu. Otprilike jedna trećina bolesnika s novodijagnosticiranim dijabetesom tipa 1 ima dijabetičku ketoacidozu koja ima smrtnost od oko 0,3-0,5%, unatoč agresivnom liječenju (Los i Wilt, 2019).

4.1.2 Etiologija

Šećerna bolest tipa 1 poligenski je uzrokovana. Više od 40 različitih genskih lokusa udruženo je s rizikom za razvoj šećerne bolesti tipa 1. Najveći rizik za razvoj šećerne bolesti tipa 1 nosi HLA (engl. *human leukocyte antigen*) fenotip DR3-DQ2 i/ili DR4-DQ8. Osobe s tim fenotipom imaju rizik od 5% za njen razvoj. Oko 95% djece mlađe od 10 godina koja imaju

šećernu bolest tipa 1 posjeduje DR3 ili DR4 alele, dok su u općoj populaciji oni prisutni u 50% (Severinski i sur., 2016).

Bliski rođaci osobe s dijabetesom tipa 1 imaju povećani rizik od razvoja dijabetesa. Rizik za pojavu šećerne bolesti tipa 1 u općoj populaciji iznosi 0,5%, a u braće i sestara se rizik povećava na 4%. Jednoajčani blizanci imaju puno veći rizik, od 30 do 50%. Rizik od razvoja dijabetesa tipa 1 za dijete koje ima oca dijabetičara je 3,6-8,5% , a oko 4% ako je majka pogođena (Severinski i sur., 2016). Podložni geni češći su među nekim populacijama i objašnjavaju veću prevalenciju dijabetesa tipa 1 u određenim etničkim skupinama (npr. Skandinavci, Sardinijci) (www.msmanuals.com).

Najvažniji okolišni čimbenici koji posreduju u autoimunom oštećenju β stanica gušterače su enterovirusi i antigeni kravljeg mlijeka. Manjak vitamina D i cjepiva se također spominju kao čimbenici rizika. Enterovirusi mogu izravno uništiti β -stanice gušterače, inicirati autoimunu reakciju ili lokalnu upalnu citokinsku reakciju s povećanom koncentracijom slobodnih radikala koji uništavaju β stanice gušterače. Postoje okolišni antigeni koji su slični antigenima β -stanice gušterače te se u njihovoj prisutnosti razvija imunski odgovor na vlastite antigene (molekularna mimikrija), uz određeni HLA tip. Djeca s dijabetesom tipa 1 imaju veći rizik od drugih autoimunih bolesti, osobito bolesti štitnjače i celijakije. Najveća incidencija se događa u zimskim mjesecima što se može protumačiti povećanom izloženošću virusima u to doba godine. „Higijenska“ hipoteza kaže da neinficiranost virusima u djetinjstvu može dovesti do povećane sklonosti infekciji virusima tijekom trudnoće i time većem riziku za razvoj šećerne bolesti tipa 1 u potomaka. Prema akceleratorskoj hipotezi, otpornost na inzulin koja se javlja kod osoba s prekomjernom tjelesnom težinom, može ubrzati proces autoimunog razaranja (Severinski i sur., 2016).

Iako je šećerna bolest tipa 1 genetski predodređena, u svega 12-15% slučajeva se javlja kao obiteljska sklonost. Ona nije jednostavno nasljedna bolest po tipu autosomno-dominantnog i/ili recesivnog nasljeđivanja, već velik broj gena sudjeluje u pojačanoj osjetljivosti međusobno aditivnim i interaktivnim učinkom (Poljičanin i Metelko, 2009).

4.1.3 Epidemiologija

Šećerna bolest tipa 1 (T1D) najčešća je endokrinološka bolest dječje dobi. Epidemiologija šećerne bolesti tipa 1 iskazana prevalencijom i incidencijom široko varira među pojedinim državama, unutar država i među različitim etničkim skupinama i do 400% (Severinski i sur.,

2016). Incidencija tipa 1 šećerne bolesti pokazuje značajne geografske, kalendarske, dobne i spolne varijacije (Poljičanin i Metelko, 2009).

Incidencija varira od 0,1 (Fiji) do 57,6 (Finska) na 100.000 stanovnika iste dobi. Najveću incidenciju nakon Finske imaju Sardinija (40/100.000), Kanada (35,1/100.000), Švedska (34/100.000) i Velika Britanija (33/100.000). Prema jugu i istoku incidencija opada.

U Hrvatskoj incidencija šećerne bolesti tipa 1 iznosi 17,2/100.000. Unatoč već visokim stopama u europskim zemljama, učestalost T1D je u porastu u cijeloj Europi, na 3,9% godišnje u djece. T1D se povećao u SAD-u po stopi od 21% u 8 godina između 2001. i 2009. (Severinski i sur., 2016). U SAD-u sada živi više od 1,25 milijuna ljudi koji boluju od dijabetesa tipa 1, a oko 500 000 su djeca (Los i Wilt, 2019).

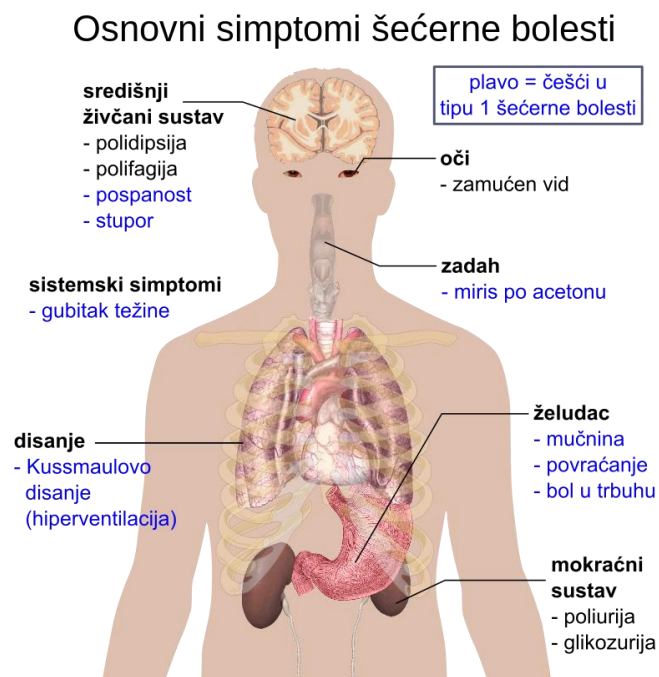
Šećerna bolest tipa 1 može se razviti u bilo kojoj dobi, od novorođenačke do starosti, no obično je rijetka u dojenačkoj dobi i poslije četrdesete godine života. Ovisno o dobi, dva su vrška incidencije šećerne bolesti tipa 1. Prvi je u dobi od 5 do 7 godina, a drugi u doba puberteta (od 10 do 14 godina). Prvi vršak javlja se u dobi u kojoj djeca polaze u školu, povećana je izloženost djeteta infektivnim čimbenicima. Drugi vršak incidencije javlja se u pubertetu zbog pojačanog lučenja spolnih hormona i hormona rasta (antagonisti inzulina), te zbog emocionalnog stresa koji je za tu dob karakterističan (Severinski i sur.,2016).

Posljednjih desetak godina incidencija šećerne bolesti tipa 1 se povećava 2-5% godišnje. Broj pogođene djece u posljednje vrijeme raste, osobito u djece mlađe od 5 godina. Povećanjem pretilosti u populaciji raste učestalost šećerne bolesti tipa 2, ali i tipa 1. Otprilike 25% djece s dijabetesom tipa 1 ima prekomjernu težinu ili je pretilo (Severinski i sur., 2016).

4.1.4 Klinička slika

Šećerna bolest tipa 1 karakterizirana je predkliničkim dijabetesom, manifestnim dijabetesom, djelomičnom remisijom i na kraju ponovnom intenzifikacijom bolesti i doživotnom ovisnošću o inzulinu. Razvoj počinje s genetskom predisponiranošću, a završava potpunim uništenjem β stanica gušterače. Predklinički dijabetes razvija se mjesecima ili godinama prije manifestacije bolesti, a antitijela na otočice gušterače, dekarboksilazu glutaminske kiseline, tirozin fosfatazu i inzulinska antitijela mogu se naći kao biljezi autoimunog procesa na β stanice gušterače. Znakovi i simptomi bolesti razvijaju se brzo, obično u periodu kroz nekoliko tjedana. Dijete ima tipične simptome kao što su poliurija, polidipsija, polifagija i gubitak na tjelesnoj težini. Rjeđe, neka djeca imaju nagli nastup simptoma i brzo razvijaju ketoacidozu, ili spori razvoj

smetnji kroz nekoliko mjeseci. Hitno stanje je kada se šećerna bolest tipa 1 manifestira teškom dehidracijom, učestalim povraćanjem, kontinuiranom poliurijom usprkos dehidraciji, prisutnošću mirisa na aceton, hiperventilacijom (Kussmaulovim disanjem), poremećajem svijesti, šokom (tahikardija, produženo kapilarno punjenje, periferna cijanoza, hipotenzija). U djece i adolescenata nastup bolesti je u pravilu akutan, a simptomatsko razdoblje koje vodi k postavljanju dijagnoze traje nekoliko tjedana (Severinski i sur.,2016).



Slika 2. Simptomi dijabetesa melitusa tipa 1 (preuzeto i prilagođeno s: <https://en.wikipedia.org>)

4.2 ŠEĆERNA BOLEST TIP 2 U DJECE I ADOLESCENATA

4.2.1 Patofiziologija

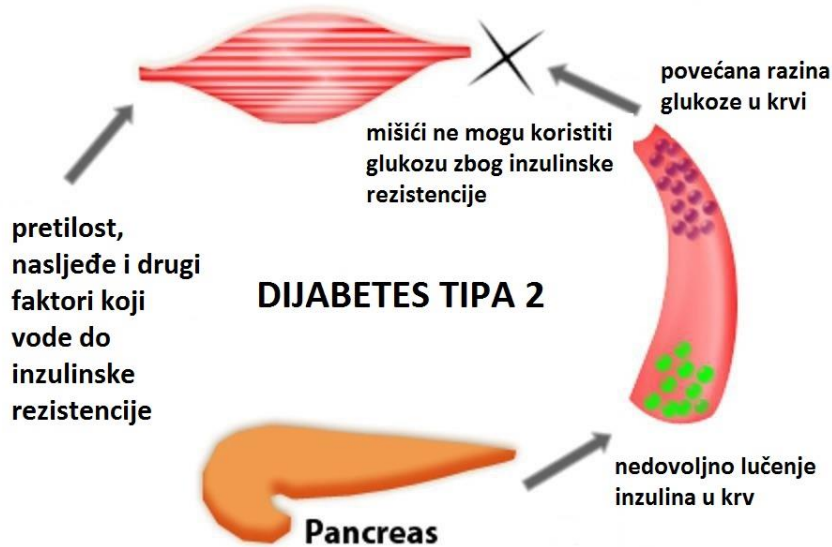
Šećernu bolest tipa 2 (T2D) karakterizira hiperglikemija koja nastaje kao posljedica smanjene inzulinske sekrecije uz prethodnu inzulinsku rezistenciju. To znači smanjenje osjetljivosti perifernih tkiva (mišići, masno tkivo i jetra) na djelovanje inzulina uz njegovu smanjenu sekreciju (Vlaški i Vorgučin, 2019). Iako je primarna inzulinska rezistencija moguća i u osoba s normalnom tjelesnom masom najčešći je uzrok inzulinske rezistencije visceralna pretilost.

Za razliku od dijabetesa tipa 1, gušterača može i dalje proizvoditi inzulini, ali ne može proizvesti dovoljno inzulina da prevlada inzulinsku rezistenciju. Taj se nedostatak često naziva relativnim nedostatkom inzulina, za razliku od apsolutnog nedostatka koji se prisutan kod dijabetesa tipa 1.

U nepatološkim stanjima, povećanje glukoze u krvi potiče izlučivanje inzulina iz β stanica gušterače. Hormon glukagon luče α stanice gušterače, on aktivira glukoneogenezu čime se sprječava hipoglikemija u vrijeme kada se hrana ne konzumira.

U šećernoj bolesti tipa 2, za razvoj hiperglikemije nije dovoljna sama rezistencija na inzulini, već i neodgovarajuće lučenje inzulina, odnosno disfunkcija β stanica gušterače. Periferna inzulinska rezistencija javlja se rano u tijeku bolesti, a početno se kompenzira hiperinzulinemijom. Dakle, kada tkiva postanu manje osjetljiva na inzulini, β stanice pojačano izlučuju inzulini. To može dovesti do preopterećenja rada β stanica i smanjenja njihove funkcije, posljedica čega može biti smanjeno izlučivanje inzulina. Kada β stanice nisu u stanju proizvesti dovoljno inzulina za održavanje euglikemije, dolazi do hiperglikemije (Tillotson i Boktor, 2019). Javlja se intolerancija glukoze, što narušava izlučivanje glukagona. Glukagon ne ispunjava svoju redovitu funkciju te glikemijsko stanje pacijenta postaje pogoršano i dovodi do pogoršanja dijabetičke patologije.

Hiperglikemija ima štetne učinke na više organa, uključujući bubrege, oči, srce i živce. Također dovodi djecu u rizik od ostalih poremećaja elektrolita (Tillotson i Boktor, 2019). Pretpostavlja se da pretilost i inzulinska rezistencija utječu na inflamatorni odgovor i antigenu ekspoziciju te kod više od 15% pacijenata s tip 2 dijabetesom postoje antitijela tipična za dijabetes tipa 1 i apoptozu β -stanica (Vlaški i Vorgučin, 2019). Dokazi sugeriraju da se dijabetes tipa 2 u mladih razlikuje ne samo od dijabetesa tipa 1 već i od dijabetesa tipa 2 u odraslih te ima jedinstvene značajke, poput bržeg progresivnog smanjenja funkcije β -stanica i ubrzanog razvoja dijabetičkih komplikacija (ADA, 2019).



Slika 3. Dijabetes melitus tip 2 (preuzeto i prilagođeno s: <http://diabeticmellitus.com/>)

4.2.2 Etiologija

Šećerna bolest tipa 2 je kompleksan metabolički poremećaj koji ima multifaktorsku etiologiju, uključujući pretilost povezanu s genetskim, okolišnim faktorima te načinom života, odnosno hiperkaloričnim unosom hrane, slabom fizičkom aktivnošću i povećanim sjedilačkim načinom života.

Tablica 1. Rizični čimbenici za nastanak šećerne bolesti tipa 2 (Tillotson i Boktor, 2019).

| Rizični čimbenici za nastanak šećerne bolesti tipa 2: |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Pozitivna obiteljska anamneza (rođaci u prvom ili drugom koljenu sa šećernom bolešću) • BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$; težina u odnosu na visinu > 85. percentile; tjelesna težina > 120% idealne tjelesne težine • ≥ 10 godina života (pubertet) • tjelesna neaktivnost/ sjedilački način života • Race: Afroamerikanci, Hispanci, Azijci, američki Indijanci, stanovnici pacifičkih otoka • Znakovi inzulinske rezistencije: akantozna nigrikans (41-92%), hipertenzija ($\geq 140/90$ mmHg, hiperlipidemija (HDL < 0,9 mmol/L ili TG > 2,8 mmol/L), PCOS (sindrom policističnih ovarija) • Predijabetes; oštećena tolerancija glukoze • Niska porođajna težina • Majka s gestacijskim dijabetesom • Ženski spol |

4.2.3 Epidemiologija

Dijabetes melitus tip 1 ostaje najčešći oblik dijabetesa kod djece, međutim, procjenjuje se da se danas dijabetes melitus tip 2 pojavljuje u jednom od tri novodijagnosticiranih dijabetesa kod djece (Tillotson i Boktor, 2019).

Mnoga istraživanja su pokazala da se šećerna bolest tipa 2 dramatično povećala u djece i adolescenata diljem svijeta u posljednjih nekoliko godina (Pulgaron i Delamater, 2014). Povećana incidencija šećerne bolesti tipa 2 širom svijeta opazila se sredinom 1990-ih. To je posebice slučaj u SAD-u, ali zabilježeno je i u drugim zemljama poput Kanade, Japana, Austrije, Ujedinjenog Kraljevstva i Njemačke (Reinehr, 2013). Rezultati epidemioloških istraživanja pokazali su da je učestalost šećerne bolesti tipa 2 u djece i adolescenata u rasponu od 1-51/1000, ovisno o etničkoj skupini (Pulgaron i Delamater, 2014).

Istraživanje provedeno 2008. pokazalo je da se prevalencija šećerne bolesti tipa 2 povećala s 9 na 23% tijekom razdoblja od 8 godina, između 2000. i 2008. Stope šećerne bolesti tipa 2 ovise o etničkoj pripadnosti budući da je najveći porast šećerne bolesti tipa 2 u djetinjstvu bio pretežno u etničkim skupinama koji ne pripadaju bijeloj rasi. Učestalost šećerne bolesti tipa 2 kod osoba europske, afro-američke i američko-indijske nacionalnosti bila je 3, odnosno 15,7 i 49,4 od 100 000 osoba u dobi od 10-19 godina. Osim toga, više žena je bilo dijagnosticirano sa šećernom bolesti tipa 2 nego muškaraca. Rezultati iz istraživanja SEARCH u SAD-u otkrili su stopu od 8,1/100.000 za 10-14 godišnjake i 11,8/100.000 za 15-19 godišnjake, s najnižim stopama među ne-Hispanjolicima bijele rase i najviše stope među Indijancima (Pulgaron i Delamater, 2014).

Dijabetes tipa 2 obično se razvija nakon što je pubertet počeo. Iako mnoga djeca razvijaju dijabetes tipa 2 u dobi od 10 do 14 godina, najviša stopa se javlja tijekom kasne adolescencije, između 15 i 19 godina. Prije sredine 1990-ih, vrlo malo djece s dijabetesom (oko 1-2%) bilo je klasificirano da imaju T2D. Međutim, kako se pretilost povećala posljednjih godina, incidencija T2D povećala se na 25-45% svih mladih s dijagnozom dijabetesa (Pulgaron i Delamater, 2014).

T2DM je češći u djece rođene s malom tjelesnom masom za gestacijsku dob, kod pacijenata s akantozom nigrikans, ali i među djevojkama s PCOS (polycistični ovarijalni sindrom). Nešto je češći u djevojčica nego u dječaka (Vlaški i Vorgučin, 2019).

Pogođena djeca često imaju obiteljsku anamnezu šećerne bolesti tipa 2. Od pacijenata, 74% - 100% ima rođaka prvog ili drugog koljena sa šećernom bolešću tipa 2. Dijabetes melitus kod roditelja ili druge rodbine možda neće biti prepoznat sve dok se djetetu ne dijagnosticira

bolest (Reinehr, 2013). Kod djece s dijabetesom tipa 2 veća je vjerojatnost da imaju obiteljsku povijest kardiovaskularne bolesti i / ili metaboličkog sindroma (www.medscape.com).

T2D neproporcionalno pogađa odrasle osobe s nižim socioekonomskim statusom pa nije iznenađujuće da mladi s T2D također vjerojatnije imaju nižu SES pozadinu. Veća je vjerojatnost da će djeca etničkih manjina i djeca s niskim primanjima biti pretila u odnosu na mlade bijele rase koji pripadaju srednjoj klasi (Reinehr, 2013).

4.2.4 Komorbiditet

Najčešći komorbiditet šećerne bolesti tipa 2 u mladima je pretilost. Postoji jaka veza između povećanja stope pretilosti u posljednjih nekoliko desetljeća s povećanom učestalošću T2D kod djece i adolescenata. Istraživanja pokazuju da više od 85% djece s T2D u dijagnozi ima prekomjernu težinu ili pretilost. U usporedbi mladih s šećernom bolesti tipa 1 i T2D, 96% ispitanika s T2D, nasuprot 24% djece s dijabetesom tipa 1, imalo je prekomjernu težinu ili pretilost prilikom dijagnoze.

Loša kontrola glikemije na kraju rezultira ozbiljnim zdravstvenim komplikacijama kao što su retinopatija, neuropatija, nefropatija i kardiovaskularne bolesti. Nedavna su istraživanja pokazala da mnogi mladi s T2D već imaju rane znakove mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija, hipertenzije, dislipidemije i masne jetre.

Kontrola glikemije počinje se pogoršavati unutar dvije godine nakon dijagnoze. Dugoročna prognoza mladih s T2D trenutno nije poznata, ali se procjenjuje da ti mladi mogu imati gubitak i do 15 godina očekivanog životnog vijeka, pogoršanje i povećanje rizika od ozbiljnih zdravstvenih komplikacija do trenutka kada dostignu 40-tu godinu, ovisno o razini kontrole glikemije (Pulgaron i Delamater, 2014).

4.2.5 Klinička slika

Dijabetes melitus tipa 2 je uglavnom asimptomatski ili su klasične tegobe blage, nekada skoro i neprimjetne (Vlaški i Vorgučin, 2019). Početak dijabetesa tipa 2 obično je spor i postupan. Zbog toga se simptomi mogu teško otkriti, a neka djeca uopće nemaju simptome. Pretilost je znak dijabetesa melitusa tipa 2. Većina djece sa šećernom bolešću tipa 2 ima prekomjernu tjelesnu težinu ili su pretila prilikom dijagnoze. Prisutna je glukozurija sa ili bez ketonurije, odsutna ili blaga poliurija i polidipsija te mali ili nikakav gubitak tjelesne težine. Šećerna bolest tipa 2 se povremeno javlja s dijabetičkom ketoacidozom ili hiperglikemičnom hiperosmolarnom komom, što može biti fatalno. U pojedinim etničkim skupinama do 33%

djece ima ketonuriju prilikom dijagnoze, a 5% -25% ketoacidozu. Dijabetička ketoacidoza je češća u djece sa šećernom bolešću tipa 2 u odnosu na odrasle. Nedostatak inzulina inhibira sposobnost tijela da koristi glukozu za energiju pa se razgrađuje mast. To dovodi do ketoze, acidoze i poremećaja elektrolita te može dovesti do kome i smrti (Tillotson i Boktor, 2019). Vrlo rijetko se dijabetes melitus tipa 2 manifestira hiperglikemijskom hiperosmolarnom komom. Karakterizira ju hipertoničnost, ekstremna hiperglikemija ($> 33 \text{ mmol / L}$) i jaka dehidracija, bez značajnije ketoze i acidoze. Cirkulirajući inzulin dostatan je za spriječavanje lipolize i ketogeneze, ali ga nema dovoljno za metaboličko korištenje glukoze (Tillotson i Boktor, 2019; Sertić i sur., 2015).

Šećerna bolest tipa 2 u mladih karakterizirana je inzulinskom rezistencijom, a uobičajeno su prisutne i druge značajke metaboličkog sindroma, uključujući hipertenziju, hiperlipidemiju, akantozu, masnu jetru i bolest policističnih jajnika (Pulgaron i Delamater, 2014).

Akantoza nigrikans (crna akantoza) i sindrom policističnih ovarija (PCOS), poremećaji povezani s inzulinskom rezistencijom i pretilošću, uobičajeni su u mladih sa šećernom bolešću tipa 2. Akantoza nigrikans je hiperpigmentirano zadebljanje kože koje se obično javlja u naborima vrata, pod pazuhom, na preponama, pupku i drugim područjima (slika 4). Prisutna je u 50 do 90% djece sa šećernom bolešću tipa 2 i češće prepoznata kod pretilih osoba tamnije kože. PCOS je reproduktivni poremećaj koji se obično viđa kod mladih žena s akantozom nigrikans. Karakterizira ga hiperandrogenizam i kronična anovulacija. Lipidni poremećaji i hipertenzija također se češće javljaju u djece sa šećernom bolešću tipa 2 (Reinehr, 2013).



Slika 4. Akantoza nigrikans (preuzeto s: <https://www.nhs.uk>)

Većina djece i adolescenata bijele rase sa šećernom bolešću tipa 2 bilo je asimptomatsko pri dijagnozi za razliku od drugih etničkih skupina. Manjinske populacije su pri manifestaciji šećerne bolesti često pokazale više simptoma i veće razine inzulina i C-peptida.

Tablica 2. Usporedba između djece i adolescenata bijele rase i ostalih rasa oboljelih od dijabetesa tipa 2 (Reinehr, 2013).

| | Bijelci | Ostale rase |
|--|-------------------------------------|--|
| Prosječna dob početka | 14 god | 12 god |
| Spol | djevojčice > dječaci | djevojčice > dječaci |
| Klinička manifestacija | 50% asimptomatski 4% ketoacidoza | 33% asimptomatski 5-25% ketoacidoza |
| Pretilost | 90% | 90% |
| Akantoza nigrikans | 50% | 90% |
| Rođaci prvog i drugog koljena s dijabetesom tipa 2 | 83% | 74-100% |

U početnom stadiju ponekad je teška diferencijalna dijagnoza između tipa 1 i 2 bolesti. Akantoza, PCOS, hipertenzija, masna jetra, lipidni poremećaji uz prisustvo pretilosti govore u prilog šećerne bolesti tipa 2. Stres hiperglikemija koja se javlja kod teških bolesti, trauma, psihogenih poremećaja i upotrebe određenih lijekova, također može stvarati dijagnostički problem.

Neki sindromi poput Klinefelterovog sindroma, Bardet Biedl sindroma, Prader Willi sindroma i Alströmovog sindroma povezani su s dijabetesom melitusa tipa 2. Svi su povezani s mentalnom retardacijom i često s ekstremnom pretilošću (Reinehr, 2013).

4.3 PUBERTET I ADOLESCENCIJA

Pubertet ima ulogu u razvoju dijabetesa melitusa tipa 2 u djece ponajprije zbog pogoršanja inzulinske rezistencije u tom razdoblju života uzrokovanog promjenom hormonske homeostaze, prvenstveno hipersekrecijom hormona rasta. Stoga je to doba kada se ovaj oblik dijabetesa u djece najčešće razvija.

U vrijeme puberteta i adolescencije posebno je važna dobra regulacija šećerne bolesti. Dijabetes kao kronična bolest u tom razdoblju može negativno utjecati na rast i razvoj, a zbog loše regulacije bolesti moguća je pojava kroničnih komplikacija dijabetesa. Međutim, postizanje optimalne kontrole bolesti posebno je teško upravo tijekom adolescencije.

Mjerenjem postotka glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) pokazano je da u adolescenata gotovo redovito dolazi do pogoršanja kontrole bolesti, a to je dijelom posljedica loše suradljivosti, ponajprije u vezi s pridržavanjem dijetetskih preporuka te provođenjem samokontrole.

Promjene endokrinološkog sustava u pubertetu također imaju bitnu ulogu u kontroli glikemije, zbog čega ni adolescenti koji su provodili sve zahtjeve intenziviranog režima liječenja nisu uspjeli dostići razinu HbA1c koju imaju dobro kontrolirani odrasli bolesnici. Povišenje razine hormona rasta i posljedična inzulinska rezistencija koja je izraženija u adolescenata s dijabetesom smatraju se najvažnijim mehanizmom u pogoršanju metaboličke kontrole, ponajprije zbog nemogućnosti odgovarajuće nadoknade inzulina bez rizika od dodatnih komplikacija.

Povišene doze inzulina i eventualno smanjenje postotka HbA1c u adolescenata povezano je sa sličnim smanjenjem rizika od razvoja kroničnih komplikacija kao u odraslih, no istodobno je praćeno dva do tri puta većim rizikom od razvoja hipoglikemije i povećanjem tjelesne težine (Dumić i Uroić, 2010).

4.3.1 Fiziologija adolescentne dobi i šećerna bolest

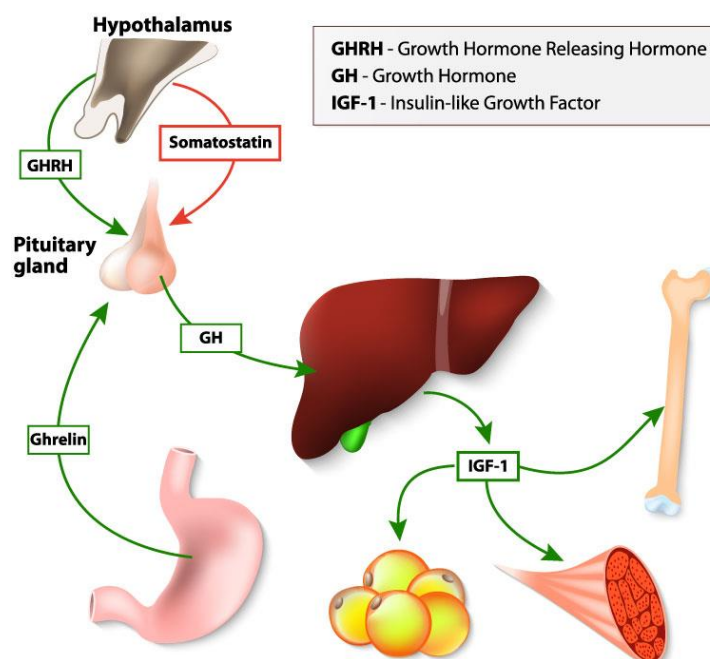
Tijekom djetinjstva i adolescentne dobi stalno dolazi do promjena koje vode tjelesnom, psihološkom i socijalnom odrastanju. Svaka od pojedinih faza odrastanja obilježena je specifičnostima koje se odražavaju na kontrolu glikemije u djece s dijabetesom.

U pubertetu kod djece s dijabetesom raste potreba za inzulinom kako bi se kompenziralo stalno povećanje lučenja kontrainzularnih hormona. Lučenje hormona prednje hipofize, odnosno hormona rasta, folikul-stimulirajućeg hormona i hormona luteinizacije, najvišu razinu postiže tijekom REM (engl. *rapid eye movement*) faze sna, stoga u tom periodu najviše

raste i potreba za inzulinom. Također dolazi i do porasta potrebe za inzulinom tijekom dana uzrokovane porastom tjelesne težine i unosom većih količina hrane. Rezultat hormonskih promjena u pubertetu su naglo ubrzanje rasta te spolno sazrijevanje, što zahtjeva povećani unos energije. Vjerojatno je upravo nemogućnost odgovora na takve zahtjeve organizma jedan od razloga zaostatka u rasti i razvoju u djece s kroničnom bolešću kao što je i loše kontroliran dijabetes kod kojeg je masivna glukozurija uzrok gubitka velikog broja kalorija potrebnih za rast i razvoj. Takvi su negativni učinci slabije kontrole bolesti bitno ublaženi zahvaljujući suvremenom pristupu u liječenju i općenito boljoj kontroli glikemije (Dumić i Uroić, 2010).

4.3.2 Os hormon rasta – faktor rasta sličan inzulinu 1 (IGF-1) i dijabetes

U adolescenata s inzulin-ovisnom šećernom bolešću je znatno povećano spontano lučenje hormona rasta, dok su koncentracije faktora rasta sličnog inzulinu I (engl. *insulin like growth factor-I* – IGF-I) i glavnog proteina koji ga veže, IGFBP 3 (engl. *insulin like growth factor binding protein 3*) niske. Smatra se da je osnovni poremećaj u osi hormon rasta – IGF-I slabija osjetljivost na hormon rasta na razini receptora u jetri čija je funkcija dijelom ovisna o inzulinu.



Slika 5. Os hormon rasta –IGF-1 (preuzeto s: <http://www.blumaize.net>)

Razina cirkulirajućeg IGF-I stoga je vrlo usko vezana za razinu inzulina u portalnoj cirkulaciji pa je niska koncentracija IGF-I u adolescenata s dijabetesom najvjerojatnije posljedica upravo niskih koncentracija inzulina u portalnoj cirkulaciji zbog periferne primjene inzulinskih pripravaka.

Koncentracija inzulina u portalnoj cirkulaciji osim na sekreciju IGF-I utječe i na njegovu bioraspoloživost. Utječe na stvaranje proteina niske molekularne mase IGFBP1 (engl. *Insulin like growth factor binding protein 1*), koji veže IGF-I i smanjuje njegovu bioaktivnost.

U adolescenata s dijabetesom zbog niskih koncentracija IGF-I i njegove slabije bioraspoloživosti izostaje učinak negativne povratne sprege na lučenje hormona rasta što se smatra glavnim razlogom njegove hipersekrecije. Pojačanom lučenju hormona rasta pridonosi i smanjeno lučenje somatostatina, kao i slabija osjetljivost na njega te pojačana osjetljivost na faktor koji potiče lučenje hormona rasta (engl. *growth hormone releasing hormone* - GHRH). Pokazan je i izostanak supresije lučenja hormona rasta tijekom hiperglikemije.

Tijekom “vrhunca” pubertetskog razvoja, kada je osjetljivost na inzulin najmanja, organizam se tome donekle suprotstavlja povećavajući proteolitičku aktivnost IGFBP3 s posljedičnim otpuštanjem i povišenjem koncentracije bioraspoloživog IGF-1 (Dumić i Uroić, 2010).

4.3.3 Metaboličke posljedice promjena u osi hormon rasta – IGF-1

Osjetljivost receptora za hormon rasta u jetri je smanjena zbog nedostatka inzulina. Receptori za hormon rasta u ostalim tkivima, posebice u mišićima, imaju očuvanu osjetljivost na hormon rasta. Metaboličko djelovanje hormona rasta u perifernim tkivima je očuvano pa hipersekrecija hormona rasta rezultira smanjenom osjetljivošću na inzulin.

Pubertet je period u kojem je lučenje hormona rasta najjače i neosjetljivost na inzulin najizraženija. Pojačan je i klirens inzulina, što dodatno pridonosi povećanim potrebama za inzulinom.

Hormon rasta se većinom luči noću i tada dolazi do izraženijeg smanjenja inzulinske osjetljivosti, što rezultira visokim koncentracijama glukoze u krvi rano ujutro. Tome dodatno pridonosi i porast sekrecije IGFBP1 pred jutro smanjujući dodatno razinu i bioraspoloživost IGF-1, što rezultira s jedne strane dodatnim poticajem za lučenje hormona rasta, a s druge strane izostankom njegova djelovanja sličnog inzulinskomu.

Posljedice opisanih promjena su teškoće u titriranju inzulinske terapije, posebice tijekom noći, jer podizanjem doze inzulina kako bismo savladali inzulinsku rezistenciju tijekom puberteta povećavamo i rizik od noćnih hipoglikemija. Osim toga, hormon rasta potiče i ketogenezu

tijekom noći čime se dijelom može objasniti relativno brza metabolička dekompenzacija i razvoj dijabetičke ketoacidoze u adolescenata ako preskoče večernju dozu inzulina.

Iskušana je primjena humanoga rekombinantnog IGF-I i kompleksa IGF-I/IGFBP3. Oba su pripravka dovela do povećanja inzulinske osjetljivosti i smanjenja potrebne doze inzulina, no terapijska primjena tih pripravaka zahtijeva dodatne potvrde putem randomiziranih studija i nije u široj uporabi (Dumić i Uroić, 2010).

4.3.4 Zbrinjavanje dijabetesa melitusa u adolescenata

Adolescencija je razdoblje života, među ostalim, obilježeno i spolnim sazrijevanjem praćenim povišenim razinama cirkulirajućih spolnih hormona. Hormonski status u pubertetu odgovoran je za razvoj inzulinske rezistencije, što opravdava znatno veće potrebe za inzulinom tijekom tog razdoblja. Uz dobru kontrolu glikemije, početak puberteta i progresija spolnog sazrijevanja u adolescenata s dijabetesom normalni su ili tek minimalno odgođeni.

To je ujedno i vrijeme velikih promjena u ponašanju kada bolesnici nerijetko imaju teškoća s ustrajanjem u pridržavanju preporuka o samokontroli (suradljivosti). Adolescenti često potpuno isključuju svoje roditelje i uskraćujući im nadzor nad kontrolom bolesti. Nedovoljna suradljivost i nespремnost za preuzimanje brige o vlastitoj bolesti nerijetko dovode do pogoršanja metaboličke kontrole.

Jedan od načina intervencije dijabetološkog tima u adolescenciji jest edukacija adolescenata, koja uključuje objašnjenja o hormonskim zbivanjima i njihovu utjecaju na kontrolu glikemije te o promjenama u ponašanju naglašavajući sklonost rizičnim ponašanjima, kao i moguće posljedice takvog ponašanja na konačan ishod bolesti. Također se upozorava na važnost sudjelovanja roditelja u kontroli bolesti adolescenata te se ustraje na njihovoj uključenosti (Dumić i Uroić, 2010).

4.4 PRETILOST I ŠEĆERNA BOLEST

Prevalencija debljine posljednjih desetljeća prerasta u pravu epidemiju, a najveći je problem vrlo brz prelazak preuhranjenih u kategoriju debelih ili pretilih. Također zabrinjava i veliki porast pretilosti u djece. Prevalencija pretilosti danonoćno raste, u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju, a time raste i broj popratnih bolesti, odnosno ukupni morbiditet i mortalitet populacije. Prekomjerna tjelesna težina u ranom djetinjstvu povećava rizik za kasniju pretilost.



Slika 6. Pretilost je usko povezana s pojavom tip 2 dijabetesa (preuzeto s: <https://www.financialexpress.com>)

4.4.1 Definicija pretilosti

Pretilost ili debljina je stanje prekomjernog nakupljanja masnog tkiva u organizmu. Udio masnog tkiva u tjelesnoj masi za muškarce normalno iznosi 15 do 20%, a za žene 20 do 25%. Debljina je povećanje udjela masnog tkiva u tjelesnoj masi iznad 20% u muškaraca te iznad 25% u žena (Topić i sur., 2018).

Prema smjernicama Endokrinološkog društva (Endocrine Society), za procjenu stupnja pretilosti u djece i adolescenata starijih od 2 godine rabe se standardizirane centilne krivulje indeksa tjelesne mase (ITM ili BMI, engl. *Body Mass Index*). BMI se izračunava dijeljenjem tjelesne mase izražene u kilogramima s visinom tijela izraženom u metrima na kvadrat: $BMI = TM (kg) / TV (m^2)$.

Prekomjerna tjelesna težina definira se kada je BMI > 85. centila, a pretilost kada je BMI > 95. centila za dob i spol prema revidiranim centilnim krivuljama CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) 2000. Za djecu do druge godine života rabe se standardne centilne

krivulje WHO-a, a dijete se smatra pretilim kada ima BMI > 97,7. centila. Muškarci i žene s vrijednošću BMI između 25 i 29,9 kg/m² su preuhranjeni, a oni s vrijednošću BMI većom od 30 kg/m² su pretili. Osnovni nedostatak BMI-a je taj što se tim indeksom prikazuje omjer težine i visine tijela, no on ne uzima u obzir tjelesnu građu pojedinca, odnosno ne može razlikovati postotak masnog tkiva u odnosu prema mišićnoj ili koštanoj masi (Rojnić Putarek, 2018; Topić i sur., 2018).

4.4.2 Tipovi debljine

Prema veličini i broju masnih stanica debljina se dijeli na hipertrofičnu u kojoj je povećana veličina masnih stanica (adipocita), hiperplastičnu u kojoj je povećan broj masnih stanica te u mješoviti tip debljine. Dva su razdoblja u kojima se tijekom života povećava broj adipocita, a to su perinatalno razdoblje i adolescencija. U ostalim razdobljima povećava se samo veličina adipocita (Topić i sur., 2018).

S obzirom na raspodjelu masnog tkiva u organizmu, debljina se može podijeliti na visceralni (abdominalni ili centralni) te periferni (potkožni tip). Značajke visceralnog tkiva su povećane nakupine masnog tkiva unutar trbušne šupljine. Masne stanice visceralnog masnog tkiva osjetljive su na podražaj katekolamina. Pri povećanju njegove koncentracije, kao rezultat mnogih stresnih situacija kojima je izložen organizam, nastaje lipoliza masnog tkiva iz kojeg se oslobađaju slobodne masne kiseline i proinflamatorni citokini. Masne kiseline potiču hiperinzulinemiju, pa posljedično dolazi do poremećaja metabolizma glukoze. Također povećavaju sintezu triglicerida u jetri i pogoduju nastanku arterijske hipertenzije.

4.4.3 Etiologija

Pretilost se pripisuje različitim čimbenicima, uključujući genetiku, okoliš, metabolizam, ponašanje, osobnu povijest pretilosti, kulturu i socioekonomski status.

Status prekomjerne težine u djetinjstvu povezan je sa statusom prekomjerne težine u roditelja i djeda/bake. Djeca rođena od majki s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilošću imaju veću vjerojatnost da imaju prekomjernu tjelesnu težinu do dobi od četiri godine, čak i ako je njihov BMI unutar prosječnog raspona u dobi od dvije godine. Longitudinalna studija djevojaka pokazala je da je u usporedbi s obiteljima u kojima nijedan od roditelja nije bio pretežak, ako su oba roditelja djevojčice prekomjerne težine, djevojčica je imala osam puta veću vjerojatnost da ima prekomjernu tjelesnu težinu do dobi od 13 godina, čak i nakon kontroliranja BMI djevojčica u dobi od pet godina.

Drugi aspekti obiteljskog okruženja također su vrlo utjecajni. Otkriveno je da su djeca iz domova s jednim roditeljem i domova s visokim obiteljskim stresom deblja u odnosu na ona iz domova s dva roditelja i domova s manje obiteljskog stresa. Znanje roditelja o prehrani i tjelesnoj aktivnosti također je utvrđeno kao vrlo jaki prediktor statusa težine djece. U jednoj studiji s 812 djece školske dobi, stil života roditelja i njihov BMI bili su snažniji prediktori BMI djece u odnosu na utjecaj škole i zajednice.

Značajke zajednice također pridonose visokoj stopi pretilosti. Jedna od bitnih značajki globalizacije je fenomen lanaca supermarketa, što odvraća adolescente od tradicionalne prehrane i usmjerava ih prema potrošnji jeftine, lako dostupne, visokoenergijske hrane siromašne hranjivim tvarima (Topić i sur., 2018).

Konзумiranje zdrave hrane i potrošnja energije u obliku tjelesne aktivnosti nužni su za održavanje zdrave tjelesne težine. Trend gledanja televizije posljednjih je godina dramatično porastao među malom djecom i adolescentima. Svaki dodatni sat televizije dnevno povećava učestalost pretilosti za 2% (Sahoo, 2015).

Rezultati Ankete o rizičnom ponašanju mladih iz 2011. provedenoj u Sjedinjenim Američkim Državama pokazali su da među srednjoškolcima diljem zemlje - 22,5% izjavilo je da jede voće ili piju 100%-tne voćne sokove tri ili više puta dnevno, a samo 15,3% je izjavilo da je konzumiralo povrće tri ili više puta dnevno u proteklom tjednu. Gotovo jedna trećina (31,1%) izjavila je da je igrala video /računalne igre tri ili više sati tijekom dana, a oko 50% izjavilo je da se nije bavilo 60 minuta fizičkom aktivnošću 5 dana u posljednjem tjednu. Jedna studija je izvijestila da je 40% djece u dobi od 1 do 5 godina imalo televizor u svojoj sobi. Druga studija procjenjuje da djeca roditelja koji su pretili gledaju oko 30 minuta više televizije dnevno (Pulgaron i Delamater, 2014).

4.4.3.1 Kulturni čimbenici

Povećani rizik od pretilosti među djecom etničkih manjina može se djelomično objasniti stilom života. Istraživanja provedena među djecom meksičko-američkog podrijetla pokazala su da imaju veću tjelesnu masnoću, manju tjelesnu kondiciju i veći sjedilački način života. Velika je vjerojatnost da je njihova prehrana nezdrava, uključujući veći postotak kalorija iz masti i zasićenih masnoća te manju konzumaciju voća i povrća. Druga studija među djecom meksičko-američkog podrijetla pokazala je rane čimbenike rizika za metabolički sindrom, uključujući visoke razine indeksa tjelesne mase, inzulina, glukoze, triglicerida i sistoličkog krvnog tlaka, kao i niži HDL kolesterol.

Razlike u tjelesnoj aktivnosti i sjedilačkom ponašanju pomažu objasniti razlike u stopama pretilosti djece različitih etničkih i socioekonomskih skupina. Rezultati istraživanja pokazuju da djeca etničkih manjina imaju veće stope sjedilačkog načina života i manje tjelesne aktivnosti od djece bijele rase u Sjedinjenim Američkim Državama. Život u četvrti s niskim primanjima također je povezan s većim sjedilačkim ponašanjem i manje fizičke aktivnosti. Školsko okruženje utječe na fizičku aktivnost mladih, budući da su istraživanja pokazala da djeca u školama visokog socioekonomskog statusa imaju redovitiju nastavu tjelesnog odgoja nego djeca koja pohađaju škole s niskim socioekonomskim statusom. Prema tome, dokazi ukazuju da okolišni čimbenici zajedno s gradskim naseljima i četvrtima s niskim primanjima povećavaju vjerojatnost niske stope tjelesne aktivnosti među manjinom i djecom s niskim socioekonomskim statusom (SES). U susjedstvima s niskim primanjima gdje je više djece etničkih manjina ima više restorana brze hrane, što je povezano s povećanom stopom pretilosti (Pulgaron i Delamater, 2014).

4.4.4 Epidemiologija pretilosti

Najnovije procjene NHANES-a (*National Health and Nutrition Examination Survey*), pokazuju da je otprilike jedna trećina djece u Sjedinjenim Američkim Državama prekomjerno teška ili pretila, pri čemu približno 17% zadovoljava kriterije pretilosti (Pulgaron i Delamater, 2014).

Hrvatska također spada u zemlje sa sve većom učestalošću pretilosti u djece, a gotovo četvrtina školske djece u Hrvatskoj ima prekomjernu tjelesnu težinu. Na području Grada Zagreba 2011. godine provedeno je istraživanje u školske djece dobi od 7 do 15 godina. Prema tom istraživanju, 29,8% djece imalo je prekomjernu tjelesnu težinu, 9,2% bilo je pretilo, a 0,4% ekstremno pretilo (Rojnić Putarek, 2018).

Procjenjuje se da je u svijetu oko 43 milijuna djece predškolske dobi prekomjerno teško i pretilo, a za 92 milijuna se smatra da su izloženi riziku od prekomjerne težine. Djeca iz afroameričkih i hispanskih kultura su pod povećanim rizikom od prekomjerne težine ili pretilosti. Nedavna nacionalna longitudinalna studija u SAD-u pokazala je da je 12,4% djece u vrtiću pretilo, a 14,9% ima prekomjernu težinu. 5-godišnjaci s prekomjernom težinom imali su četiri puta veću vjerojatnost od djece s normalnom tjelesnom težinom da postanu pretili kasnije u djetinjstvu u dobi od 14 godina (Pulgaron i Delamater, 2014). Stope pretilosti značajno su porasle tijekom posljednjih 40 godina.

Godine 1980. stopa pretilosti u dječjoj dobi iznosila je 6,5%, što se povećalo na 16,9% u 2008. godini. Postotak djece s prekomjernom težinom i pretilosti u dobi od 2 do 19 godina iznosi ~ 33%.

4.4.5 Komorbiditet

Debljinu je važno prevenirati i liječiti jer njezine posljedice znatno utječu na povišenje morbiditeta pojedinca. Djeca koja su pretila imaju značajno veći rizik od nepovoljnih zdravstvenih ishoda uključujući i medicinske i psihološke probleme.

Najčešći medicinski komorbiditeti povezani s pretilošću uključuju metaboličke rizične čimbenike za dijabetes melitus tipa 2, uključujući visoki krvni tlak, visoki kolesterol, poremećenu toleranciju glukoze i metabolički sindrom. Ortopedski problemi, apneja za vrijeme spavanja, astma, stomatološki problemi i masna jetra također su česte komorbidnosti pretile djece i adolescenata. Obrasci ponašanja imaju značajan učinak na rizik metaboličkih poremećaja. Istraživanja su pokazala da mladi koji ne zadovoljavaju smjernice za dijetalno ponašanje, tjelesnu aktivnost i sjedilačko ponašanje imaju veću inzulinsku rezistenciju od onih koji udovoljavaju smjernicama.

S pretilosti koreliraju različiti psihosocijalni faktori uključujući poremećaje internalizacije i eksternalizacije, ADHD, probleme vezane uz sliku tijela, smanjena kvaliteta života, nisko samopoštovanje, socijalna izolacija i diskriminacija. Depresivno raspoloženje povezano je s većim rizikom pretilosti i većim BMI. Kratkoročni i dugoročni medicinski i psihosocijalni učinci dječje pretilosti imaju štetne posljedice, uključujući povećane morbiditete i ranu smrtnost u odrasloj dobi. Prospektivna studija pretilih adolescenata pokazala je da su, kao mlade odrasle osobe, žene posebno imale povećan rizik od socijalnih i ekonomskih poteškoća (Pulgaron i Delamater, 2014).

4.4.6 Povezanost debljine i šećerne bolesti

Nemaju svi pretili šećernu bolest, niti su svi dijabetičari pretili. Međutim, činjenica da više od 80% osoba s dijabetesom tipa 2 ima prekomjernu tjelesnu masu upućuje na čvrstu povezanost debljine i rizika obolijevanja od šećerne bolesti tipa 2 (Klobučar Marjanović, 2018). Prevalencija šećerne bolesti ubrzano raste, osobito u pretilih osoba i to onih s visceralnim tipom pretilosti. Ekstrapoliranjem epidemioloških podataka ustanovilo se da svakim porastom tjelesne težine za 1 kg raste rizik za nastanak šećerne bolesti za 7,3%. Rizik obolijevanja od šećerne bolesti tipa 2 raste s trajanjem debljine, odnosno to je viši što je osoba duže vrijeme bila izložena debljini (Klobučar Marjanović, 2018).

Svi načini kojima se smanjuje tjelesna težina imaju povoljan utjecaj na glikemiju i smanjenje razvoja šećerne bolesti tipa 2 i pratećih komplikacija. Debljina je značajan čimbenik rizika za razvoj, tijek i liječenje šećerne bolesti tipa 2 u odraslih, ali i šećerne bolesti tipa 2 u djece i adolescenata (Crnčević Orlić, 2009).

4.4.6.1 Patofiziologija pretilosti i šećerne bolesti

Uzroci debljine mogu biti višestruki, a najčešći mehanizam njenog nastanka je nerazmjer između energijskog unosa hranom i potrošnje energije u organizmu. Posljedica toga je tijekom duljeg razdoblja stvaranje suviška energije i njezino odlaganje u obliku masnog tkiva. Promjene u prehranbenim navikama i sjedilački način života glavni su razlog za porast broja pretilih osoba u posljednjih 35 godina (Topić i sur., 2018).

Povećanim unosom visokokalorične hrane bogate mastima i rafiniranim šećerima te smanjenom tjelesnom aktivnošću stvara se suvišak energije koji se pohranjuje u obliku masti u organizmu.

Istraživanja su pokazala i znatan utjecaj gena u razvoju debljine. Mnogi geni (više od 300 danas poznatih) odgovorni su za osjećaj sitosti, gladi, prisustvo hormona uključenih u proces debljanja, te također mnogi geni predisponiraju i nastanku šećerne bolesti (Crnčević Orlić, 2009). Oko 7% bolesnika s ekstremnim oblicima dječje pretilosti ima neki od oblika kromosomskih anomalija ili genskih mutacija, tako da je pri procjeni djece i adolescenata s ekstremnom pretilošću potrebno razmotriti postojanje neke od tih bolesti (Rojnić Putarek, 2018). Iako genetika može igrati ulogu u razvoju pretilosti, to nije uzrok dramatičnog porasta pretilosti kod djece (Sahoo i sur., 2015).

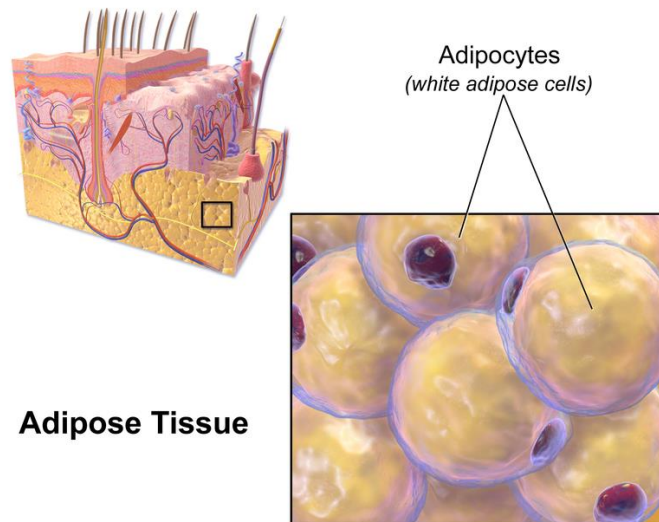
Regulacija osjeta gladi je vrlo kompleksan događaj u kojem dolazi do interakcije periferije, tj. masnih stanica koje su hormonski aktivne, i centra za glad u hipotalamusu. Postoji niz različitih peptida koji djeluju u mozgu i mogu se podijeliti u dvije skupine: „oreksigeni“ su oni koji izazivaju osjet gladi i promoviraju dobitak težine, a „anoreksigeni“ su oni koji smanjuju osjet gladi i težinu. Oreksigeni su npr. neuropeptid Y (NPY), agouti-related peptid (AgRP), melanin concentrating hormone (MCH), a anoreksigeni su proopiomelanokortin (POMC), kokainom- i amfetaminom- regulirani transkript (CART), kortikoliberin (CRH) i tireoliberin.

Kada je masna stanica prepunjena trigliceridima iz nje se luči peptidni hormon leptin, koji prelazi krvno-moždanu barijeru te reducira osjet gladi, ali i izaziva lučenje niza drugih peptida. Leptin djeluje tako da reducira apetit stimulirajući anoreksigene neurone i inhibirajući oreksigene neurone. Primijetilo se da adipozne osobe imaju manju koncentraciju

leptina u krvi za njihov stupanj debljine, a nađene su i mnoge genske promjene u njegovoj aktivnosti ili u njegovom receptoru. Kada je reducirana stimulacija anoreksigenih neurona, aktivirani oreksigeni neuroni potiču hiperfagiju, inzulinsku rezistenciju i intoleranciju glukoze (Baretić i sur., 2009).

4.4.6.2 Utjecaj debljine na glukoregulaciju

Masno tkivo se smatralo metabolički neaktivnim i shvaćano je samo energetske depozitom organizma, no danas se zna da je to endokrini organ koji komunicira s centralnim živčanim sustavom i perifernim tkivima. Masne stanice (adipociti) endokrinim, parakrinim ili autokrinim signalima reguliraju rad drugih masnih stanica u mozgu, mišićima, jetri ili gušterači.



Slika 7. Masno tkivo (preuzeto s: <https://en.wikipedia.org>)

Tri osnovne funkcije masnog tkiva su pohrana triglicerida i oslobađanje masnih kiselina – FFA (eng. *free fatty acids*), katabolizam triglicerida i stvaranje FFA i glicerola koji su uključeni u metabolizam glukoze u jetri i drugim tkivima, te sekrecija adipokina.

Masno tkivo je također uključeno i u metaboličke procese kao što su angiogeneza, adipogeneza, stvaranje i razgradnja ekstracelularnog matriksa, steroidni metabolizam, imunski odgovor organizma i hemostaza. Sadrži različite tipove stanica, jednu trećine čine adipociti, a ostale su fibroblasti, makrofagi, stromalne stanice, monociti i preadipociti.

Potkožno masno tkivo ima uglavnom ulogu termalne izolacije, iako ima i neke metaboličke funkcije koje su osobito aktivne u pretilih.

Neumjerena metabolička aktivnost visceralnog masnog tkiva povezuje se s inzulinskom rezistencijom, dislipidemijom, hipertenzijom, hiperkoagulabilnošću te kardiovaskularnim rizikom. To je tkivo i metabolički najaktivnije. Luči brojne hormone i citokine. To su adipokini kao što su leptin, adiponektin, rezistin, serpin, lipokalin-2, Pai-1, RBP4, Zn α -2 glycoprotein, vaspin, visfatin, omentin, apelin, chemerin koji imaju sistemsko djelovanje te TNF- α , IL-6, MCP-1 koji sudjeluju u upalnim reakcijama. Neki od njih su već dobro izanalizirani i njihova je uloga poznata:

- Leptin regulira energetske metabolizam pojačavajući potrošnju energije i smanjujući unos energije. Smatra se metaboličkim signalom pohranjene energije. Luče ga adipociti, a djeluje na više jezgara u hipotalamusu kontrolirajući sitost i energetske ravnotežu. Receptori za leptin nalaze se pored hipotalamusa i u jetri, skeletnim mišićima, srcu, bubrezima, gušterači i dr. U vrijeme gladovanja njegova vrijednost u krvi pada te raste apetit i smanjuje se potrošnja energije. U pretilih osoba uz hiperleptinemiju prisutna je i rezistencija na leptin. U jetri pretilih izaziva neadekvatnu regulaciju PPR- α gena te dolazi do steatoze jetre, akumulacije lipida u skeletnim mišićima, srcu i gušterači.
- Rezistin potiče intoleranciju glukoze i inzulinsku rezistenciju potičući enzime glukoneogeneze u jetri.
- RBP-4 (eng. *retinol binding protein-4*) povezuje se s inzulinskom rezistencijom. Najviše ga ima u jetri i masnom tkivu. Više ga ima u visceralnom nego u supkutanom masnom tkivu te se smatra indikatorom abdominalne pretilosti.
- Adiponektin je adipokin koji povećava osjetljivost na inzulin, suprimira glukoneogenezu, ali ima i poželjan učinak na mišiće. Vrijednosti su mu snižene u pretilih dijabetičara i osoba s aterosklerozom, a može biti i pokazatelj intolerancije glukoze u starijih osoba.
- TNF- α i IL 6 su citokini koje proizvode adipociti i makrofagi te djeluju proupalno. Induciraju supresiju citokin signalnog puta 3 (SOCS-3) koji je uključen u signalni put leptina i inzulina. Zabilježene su povišene vrijednosti u pretilih što je mogući uzrok leptinske i inzulinske rezistencije u tih osoba.
- PAI-1 (eng. *plasminogen activator 1*) mogu sintetizirati adipociti, hepatociti i endotelne stanice. Vrijednosti su povišene u pretilih osoba i osoba sa šećernom bolesti (Crnčević Orlić, 2009).

4.4.6.3 Utjecaj debljine na patogenezu šećerne bolesti tipa 2

Polimorfna genetska predispozicija šećerne bolesti tipa 2 i prisutna pretilost dio su kompleksnog procesa razvoja inzulinske rezistencije. Kako bi se nadvladala inzulinska rezistencija, β -stanice gušterače stvaraju sve veće količine inzulina, što dovodi do njihova postupnog iscrpljivanja.

Nisu sve preuhranjene osobe dijabetičari te se pretpostavlja da je ponekad potreban i dodatni provokativni okolišni podražaj ili dodatni genetski podražaj da bi se manifestirala šećerna bolest u pretilo osobe. Porastom tjelesne težine za svakih 10 kg povećava se za 10 – 30% masa β -stanica gušterače kao kompenzatorni odgovor na inzulinsku rezistenciju.

U mnogim studijama se pokazalo da svako smanjenje tjelesne težine pridonosi i popravljajući metaboličkih parametara i inzulinske rezistencije sa svim njenim posljedicama (Crnčević Orlić, 2009).

4.4.6.4 Stil života

Istraživanja su pokazala manje zdrav način života među mladima s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću od svojih vršnjaka s normalnom težinom, veći sjedilački način života, manje tjelesne aktivnosti i lošije prehrambene navike. Iako postoji manje istraživanja o životnom stilu mladih s dijabetesom tipa 2, raspoloživi nalazi pokazuju sličan obrazac. Zabilježena je neredovita tjelesna aktivnost, nizak unos vlakana i visok unos prehrambenih masnoća među adolescentima s dijabetesom tipa 2 i članovima njihovih obitelji. Novija istraživanja adolescenata s T2D ustanovila su da često prekomjerno konzumiraju odnosno piju zaslađena pića, jedu brzu hranu i imaju visoku stopu fizičke neaktivnosti (Pulgaron i Delamater, 2014).

4.4.6.5 Psihološki problemi

Postoji relativno malo objavljenih studija koje se bave ulogom psiholoških problema u mladima s šećernom bolešću tipa 2. Jedno istraživanje pokazalo je da je u vrijeme postavljanja dijagnoze 20% djece već imalo postojeći psihijatrijski poremećaj, uključujući poremećaj manjka pažnje, depresiju, bipolarni poremećaj i shizofreniju. Izvješće iz istraživanja SEARCH pokazalo je da su mladi s T2D, osobito dječaci, imali depresivnije raspoloženje u odnosu na mlade s dijabetesom tipa 1. U ovom istraživanju, 20% djevojčica i 18% dječaka s T2D prijavilo je simptome umjerene do teške depresije. Loša kontrola glikemije i češći posjeti hitnih službi bili su povezani s depresivnim raspoloženjem. Izvješće skupine TODAY

zabilježilo je 15% mladih s T2D sa značajnom depresijom. U drugom izvješću iz studijske skupine TODAY, zabilježen je određeni postotak mladih koji su imali poremećaj prejedanja. Prejedanje je bilo povezano s većom pretilosti, većom depresijom i nižom kvalitetom života (Pulgaron i Delamater, 2014).

4.4.7 Prevencija i mjere smanjenja tjelesne težine

Mjere koje se koriste za smanjenje tjelesne težine su umjerena do intenzivna dijeta, tjelovježba, farmakoterapija, intragastrični balon i operativno liječenje.

Prema preporukama Endokrinološkog društva, potrebno je izbjegavati kalorijski bogatu, ali nutritivno siromašnu hranu i pića (slatki napitci, sportska pića, voćni sokovi, većina fast fooda, kalorijski bogati mali obroci – snackovi).

Tjelovježba djeluje povoljno na smanjenje tjelesne težine, smanjenje visceralne masti, poboljšava osjetljivost na inzulin, profil masnoća u krvi, krvni tlak te rizik od kardiovaskularnih bolesti. Farmakoterapija je indicirana za pretilost s indeksom tjelesne mase BMI većim od 30 kg/m² ili za preuhranjene s BMI-om većim od 27 kg/m² s popratnim bolestima. U našoj su zemlji odobrena dva lijeka s različitim principom djelovanja – orlistat i sibutramin. Oba imaju pozitivan učinak na smanjenje tjelesne težine i popratnih stanja i bolesti. Postavljanje intragastričnog balona i operativno liječenje indicirano je u osoba s BMI-om većim od 35 kg/m², odnosno 40 kg/m². Ove vrste liječenja pokazale su znatno smanjenje tjelesne težine uz popravljivanje metaboličkih i kardiovaskularnih parametara (Crnčević Orlić, 2009).

U novije vrijeme velika se važnost pridaje prevenciji nastanka pretilosti koja uključuje intervencije u široj zajednici, osvješćivanjem javnosti o problemu pretilosti, promicanjem zdrave prehrane i tjelesne aktivnosti u vrtićima i školama te edukacijom roditelja. U liječenju pretilosti najučinkovitije su intervencije u kojima sudjeluju cijele obitelji. Budući da djeca provode toliko dana u školskom okruženju, škole pružaju priliku za obrazovanje o zdravom načinu života i mogu pomoći u sprječavanju pretilosti, time i šećerne bolesti tipa 2. Veliki broj kontroliranih studija pokazao je da su školske intervencije bile u određenoj mjeri uspješne u poboljšanju prehrambenih navika, fizičke aktivnosti i poboljšanju statusa tjelesne težine u djece.

Suočavanje s problemom debljine važno je ne samo s aspekta prevencije dijabetesa i sprječavanja napredovanja predijabetesa u manifestni dijabetes već i radi usporavanja prirodnog tijeka bolesti te odgađanja komplikacija.

4.5 KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI

Dijabetes može uzrokovati akutne i kronične komplikacije.

Akutne komplikacije šećerne bolesti su hipoglikemija, dijabetička ketoacidoza, laktat acidoza i hiperosmolalna koma. Nastaju brzo, dramatičnog su tijeka i zahtjevaju hitnu intervenciju. Kronične ili kasne komplikacije šećerne bolesti nastaju polagano, mnoge su godinama bez simptoma, ali trajno oštećuju i uništavaju pojedine organe. Nastaju kao posljedica slabe metaboličke kontrole bolesti, tj. dugotrajne hiperglikemije, kao posljedica socijalnih i psiholoških problema ili problema s krvnim žilama. Kronične komplikacije šećerne bolesti dijele se na mikroangiopatije (retinopatije, nefropatije i neuropatije) i makroangiopatije (moždani udar, ishemijske bolesti srca i periferne vaskularne bolesti).

Vrste komplikacija dijabetesa ne razlikuju se između bolesnika s dijabetesom tipa 1 i 2, međutim prevalencija da. Retinopatija može biti češća u mladih s dijabetesom tipa 1 nego dijabetesa tipa 2, a mikroalbuminurija i hipertenzija mogu biti češći u mladih s dijabetesom tipa 2. Komplikacije se razvijaju u ranijoj dobi kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 u usporedbi s onima s tipom 1 (Graves i Donaghue, 2019).

4.5.1 Akutne komplikacije

Najčešće akutne komplikacije šećerne bolesti u djece su hipoglikemija, hiperglikemija i dijabetička ketoacidoza (Severinski i sur., 2016). Što je bolja kontrola dijabetesa, to je manja vjerojatnost da će se pojaviti komplikacije.

4.5.1.1 Hipoglikemija

Hipoglikemija je najčešća akutna komplikacija dijabetesa tipa 1. Rezultat je nerazmjera inzulinske doze, količine ugljikohidrata i fizičke aktivnosti. Rizik od hipoglikemije predstavlja jedan od glavnih fizioloških i psiholoških barijera za postizanje optimalne kontrole glikemije. Uzrokuje neugodne i potencijalno opasne simptome te je glavni ograničavajući čimbenik u postizanju normoglikemije. Može dovesti do trajnih neuroloških oštećenja pa i smrti (Severinski i sur., 2016).

Hipoglikemija se definira kao sniženje razine glukoze u krvi koja može imati potencijalno štetan učinak na osobu s dijabetesom. Razina glukoze od $<3,6$ mmol/L često se prihvaća kao razina kojom se definira hipoglikemija. Međutim, u kliničkoj praksi se razina $\leq 3,9$ mmol/L koristi kao prag za započinjanje liječenja hipoglikemija u osoba s dijabetesom zbog mogućnosti dodatnog sniženja razine GUK-a (Rojnić Putarek, 2018).

Teška hipoglikemija se u djece definira kao događaj praćen konvulzijama ili gubitkom svijesti, dok je u odraslih teška hipoglikemija onaj događaj kod kojeg odrasla osoba s dijabetesom zahtjeva pomoć druge osobe. Ta definicija se ne može primjeniti na djecu jer gotovo sva djeca zahtjevaju pomoć odrasle osobe u zbrinjavanju dijabetesa. Hipoglikemije u kojima se javljaju simptomi neuroglikopenije (poremećaj ponašanja i koncentracije, konfuznost, zamućenje vida) klasificiraju se kao umjerene, a sve ostale kao blaga hipoglikemija.

Učestalost teških hipoglikemija varira od studije do studije. Većina prospektivnih studija pokazala je učestalost od 5-20 hipoglikemija/100 bolesnika godišnje.

Simptomi nastaju zbog aktivacije adrenergičkih receptora (npr. drhtavica, lupanje srca, znojenje i dr.) ili kao posljedica smanjene razine glukoze u mozgu pri čemu se javljaju simptomi neuroglikopenije (glavobolja, pospanost i poteškoće koncentriranja). Simptomi hipoglikemije u male djece također mogu biti promjene ponašanja kao što su razdražljivost, uznemirenost, iznenadna smirenost, ali i izljevi bijesa.

Ponekad se u djece simptomi hipoglikemije i fiziološka hormonska reakcija na hipoglikemiju javljaju kod viših razina glukoze u krvi u odnosu na odrasle osobe, a također se promjena praga za aktivaciju može mijenjati kod dugotrajnih hiperglikemija (tada se javlja kod više razine GUK-a) ili ponavljajućih hipoglikemija (kada se aktiviraju kod nižih razina GUK-a).



Slika 8. Simptomi hipoglikemije (preuzeto s: <https://www.lchfishrana.com>)

Hipoglikemija kod dijabetesa tipa 1 nastaje zbog nesavršene supstitucije inzulina. Najčešći uzrok nastanka hipoglikemije su prekomjerna doza inzulina, propuštanje jela, tjelesna aktivnost, spavanje, a kod adolescenata i konzumacija alkohola. Rizik od hipoglikemije povećava deficit kontraregulatornih hormona, uključujući gubitak glukagonskog odgovora na

hipoglikemiju, koji može nastati relativno brzo nakon postavljanja dijagnoze dijabetesa. Faktori rizika za teške hipoglikemije su mlađa životna dob, prethodna teška hipoglikemija i smanjena osjetljivost. Niži HbA1c ostaje i dalje faktor rizika, ali se ta povezanost smanjuje s novim i modernijim načinima inzulinske terapije.

Rana hipoglikemija se javlja odmah nakon vježbanja, a kasna/odgođena ili noćna hipoglikemija može se pojaviti mnogo sati nakon fizičke aktivnosti, čak i preko noći. Intenzivna tjelovježba može dovesti do odgođene hipoglikemije, koja se javlja i 8 do 12h kasnije. To je važno znati da bi bavljenje sportom bilo sigurno i kako bi se na vrijeme prevenirao nastanak teške hipoglikemije. Preporučuje se rutinsko mjerenje razine GUK-a tijekom noći jer je spavanje vrijeme od posebnog rizika za nastanak teške i asimptomatske hipoglikemije.

Novo tehnologije kao što su uređaji za kontinuirano mjerenje glukoze (CMG) ili zatvoreni sustavi isporuke inzulina (umjetna gušterača) dodatno će omogućiti smanjenje učestalosti hipoglikemija u budućnosti.

Teška hipoglikemija zahtjeva hitno liječenje. U bolničkim uvjetima primjenjuje se intravenska infuzija glukoze, a u kućnim se daje intramuskularna (IM) ili subkutana (SC) injekcija glukagona koju uvijek treba imati na raspolaganju. Kod blaže hipoglikemije peroralno se unose brzoapsorbirajući jednostavni ugljikohidrati (tablete dekstroze, med, voćni sok, saharoza u vodi), nakon čega se primjenjuju dodatni složeni ugljikohidrati (manji sendvič, mlijeko) kako bi se spriječilo ponavljanje hipoglikemija (Rojnić Putarek, 2018).

Hipoglikemije se uglavnom ponavljaju u određenim situacijama i najčešće ih je moguće prevenirati. Važna je edukacija o faktorima rizika i važnosti prepoznavanja ranih simptoma. Edukacija o dijabetesu je najvažnija za sprječavanje nastanka hipoglikemije. Cilj liječenja dijabetesa trebao bi biti održavanje razine glukoze u krvi $> 3,9$ mmol/L, uz postizanje najbolje moguće kontrole glikemije, no bez razvoja hipoglikemija.

S druge strane, hiperglikemija uzrokovana vježbanjem može se vidjeti zbog povećanog adrenalnog odgovora bilo zbog prirode fizičke aktivnosti ili kratkih intenzivnih napadaja anaerobne aktivnosti. Neusklađenost doze inzulina i ugljikohidrata može također dovesti do hiperglikemije, bilo zbog slabe inzulinizacije ili prekomjernog unosa hrane ili ugljikohidrata prije ili tijekom vježbanja (Nadella i sur., 2017).

4.5.1.2 Dijabetička ketoacidoza

Dijabetička ketoacidoza je akutna, po život opasna komplikacija dijabetesa. Nastaje zbog apsolutnog ili relativnog deficita inzulina uslijed smanjenje sekrecije i/ili inzulinske rezistencije, uz istovremeni porast kontraregulatornih hormona kateholamina, glukagona, kortizola i hormona rasta.

Bez inzulina, stanice ne mogu koristiti glukozu iz krvi. Dolazi do pojačanog stvaranja glukoze u jetri, poremećaja iskorištavanja glukoze u tkivima te pojačane lipolize i stvaranja ketona, što vodi k metaboličkoj acidozi. Javlja se glukozurija s osmotskom diurezom, gubitkom tekućine i elektrolita. Kliničke manifestacije dijabetičke ketoacidoze su dehidracija, Kussmaulovo (duboko, ubrzano) disanje, dah s mirisom na aceton, mučnina, povraćanje, bolovi u truhu, slabost, poremećaj svijesti, leukocitoza s „pomakom ulijevo“, povišene amilaze u serumu i povišena tjelesna temperatura. U svih pacijenata s dijabetičkom ketoacidozom postoji deficit kalija u organizmu zbog gubitka urinom, a u nekim slučajevima i probavnim sustavom, no kako kalij izlazi iz stanica zbog nedostatka inzulina i hiperosmolarnosti, inicijalne koncentracije kalija u serumu su normalne ili povišene. Dijabetička ketoacidoza može napredovati do kome i smrti. Ketonski spojevi oštećuju središnji živčani sustav. Biokemijski kriteriji za postavljanje dijagnoze dijabetičke ketoacidoze su hiperglikemija iznad 11 mmol/L, acidoza s pH venozne krvi ispod 7,3 i/ili bikarbonatima manjim od 15, ketonemija i ketonurija. Dijabetička ketoacidoza se prema stupnju acidoze dijeli na blagu (pH < 7,3; bikarbonati < 15 mmol/L), umjerenu (pH < 7,2; bikarbonati < 10 mmol/L) i tešku (pH < 7,1; bikarbonati < 5 mmol/L).

Liječenje uključuje nadoknadu tekućine, primjenu brzodjelujućeg inzulina i korekciju elektrolitskog disbalansa uz pažljivo praćenje pacijenta kako bi se izbjegle potencijalne komplikacije. Nadoknadu kalija treba započeti odmah u dozi od 40 mmol/l u pacijenata u kojih je koncentracija kalija normalna ili snižena. Kada je koncentracija kalija povišena, nadoknada kalija se odgađa dok pacijent ne počne mokriti. Primjena bikarbonata se ne preporučuje u liječenju dijabetičke ketoacidoze, osim u pacijenata s po život opasnom hiperkalemijom (Severinski i sur., 2016).

4.5.2 Kronične komplikacije

Kronična hiperglikemija uzrokuje nastanak kroničnih komplikacija dijabetesa koje se dijele na mikrovaskularne (zbog oštećenja malih krvnih žila) i makrovaskularne (zbog oštećenja većih krvnih žila):

- 1) Mikrovaskularne komplikacije uključuju oštećenje očiju (retinopatiju) što dovodi do sljepoće, bubrega (nefropatija) što dovodi do zatajenja bubrega te živaca (neuropatija) što dovodi do impotencije i dijabetičkih poremećaja stopala (uključuje teške infekcije koje vode do amputacije)
- 2) Makrovaskularne komplikacije uključuju kardiovaskularne bolesti poput srčanog udara, moždanog udara i nedostatka protoka krvi u nogama (www.who.int)

Postoje dokazi iz velikih randomiziranih kontroliranih ispitivanja da dobra metabolička kontrola i kod dijabetesa tipa 1 i 2 može odgoditi početak i napredovanje ovih komplikacija. Ako se podudara duljina trajanja dijabetesa, zabilježena je veća učestalost komplikacija dijabetesa kod mladih s dijabetesom tipa 2 u usporedbi s tipom 1, osim u slučaju srčane autonomne neuropatije, gdje je podjednako raspoređena (Graves i Donaghue, 2019).

Dijabetička retinopatija najčešća je mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti i jedan je od vodećih uzroka sljepoće u svijetu (Kaštelan i sur., 2010). Dolazi do oštećenja kapilara mrežnice što u uznapredovalim slučajevima dovodi do sljepoće, te je nužno preventivno provjeravanje očne pozadine. Velik dio osoba sa šećernom bolešću tipa 2 ima ovu komplikaciju u trenutku dijagnoze (Graves i Donaghue, 2019).

Dijabetička nefropatija najčešći je uzrok terminalne bolesti bubrega u mnogim razvijenim zemljama. Definira se kao perzistentna proteinurija veća od 500 mg/24 h ili albuminurija veća od 300 mg/24 h i obično je udružena s hipertenzijom i smanjenom glomerularnom filtracijom. Prvi klinički znak je mikroalbuminurija što podrazumijeva koncentraciju albumina 30 – 300 mg/l i/ili albumin/kreatinin odnos 2,5 – 25 mg/mmol u prvom jutarnjem urinu. Mikroalbuminurija je još uvijek reverzibilno stanje, međutim obično dalje progredira ka daljnjem bubrežnom oštećenju. U pacijenata s perzistentnom mikroalbuminurijom preporučuje se terapija inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin converting enzyme*; ACE) s ciljem zaustavljanja progresije daljnjeg bubrežnog oštećenja (Severinski i sur., 2016).

Dijabetička neuropatija se uglavnom manifestira kao gubitak osjeta ili kao senzorne manifestacije u stopalima (Poljičanin i Metelko, 2009). Rijetko se vidi u djece i adolescenata oboljelih od dijabetesa tipa 1. Značajan je rizični čimbenik za razvoj dijabetičkog stopala i posljedične amputacije donjih ekstremiteta. Rizik od amputacije kod osoba oboljelih od dijabetesa je 10-20 puta veći u odnosu na opću populaciju. Najčešći oblik periferne neuropatije u dijabetičara je simetrična senzorna neuropatija koju karakterizira gubitak

refleksa, ukočenost, parestezije i bol. Autonomna neuropatija u djece je rijetka, a može se manifestirati usporenim pražnjenjem želuca ili proljevima (Severinski i sur., 2016).

Najvažniji rizični čimbenici za razvoj mikrovaskularnih komplikacija su povišene vrijednosti HbA1c, duže trajanje bolesti, starija dob, debljina, povišene vrijednosti glikemije, dislipidemija i hipertenzija (Poljičanin i Metelko, 2009).

Makrovaskularne komplikacije uključuju promjene na koronarnim, moždanim i perifernim arterijama, što može rezultirati anginom pektorisa, akutnim srčanim infarktom, tranzitornim ishemijskim napadajima, moždanim udarom i ishemijom ekstremiteta. Srčani udar, moždani udar i neishemijska koronarna srčano-žilna bolest uzrok su smrti više od 80% osoba sa šećernom bolešću. Šećerna bolest povećava rizik od srčano-žilnih i moždano-žilnih bolesti, ali tome značajno pridonose i arterijska hipertenzija, dislipidemija i pušenje. Arterijsku hipertenziju i dislipidemiju ima više od 70% oboljelih od dijabetesa. Oko 80% osoba sa šećernom bolešću tipa 2 preuhranjeno je ili pretilo i često imaju metabolički sindrom (Topić i sur., 2018).

Hiperglikemija oštećuje krvne žile procesom ateroskleroze ili začepljenjem arterija. Suženje arterija može dovesti do smanjenog protoka krvi u srčani mišić (izazivajući srčani udar), ili u mozak (što dovodi do moždanog udara), ili do ekstremiteta (što dovodi do bola i smanjenog zacjeljivanja infekcija). Ateroskleroza počinje u djetinjstvu i udružena je s poznatim faktorima rizika kao što su hiperlipidemija, hipertenzija, pušenje, obiteljska sklonost bolestima srca i dijabetesom (www.who.int).

Razvoj šećerne bolesti tipa 2 u mlađoj dobi povezan je s većim rizikom od dugoročnih kardiovaskularnih bolesti od onih koji razviju dijabetes melitus tipa 2 u srednjoj dobi. Čini se da mladi sa šećernom bolešću tipa 2 imaju puno veći rizik od razvoja komplikacija od onih sa šećernom bolešću tipa 1, a taj veći rizik nije povezan s ukupnom razinom kontrole glikemije ili trajanjem bolesti, već s pojavom hipertenzije i dislipidemije. Navedeni rizični čimbenici kardiovaskularnih komplikacija češći su u adolescenata koji pate od šećerne bolesti tipa 2 u usporedbi s dijabetesom tipa 1 (Reinehr, 2013). U studiji TODAY, 14% adolescenata sa dijabetes melitusom tipa 2 patilo je od hipertenzije, 80% je pokazalo niske koncentracije HDL-a, a 10% imalo je hipertrigliceridemiju. U istraživanju SEARCH, 92% adolescenata sa šećernom bolešću tipa 2 imalo je metabolički sindrom (Reinehr, 2013).

Rizični čimbenici za razvoj makrovaskularnih bolesti su hiperglikemija, hipertenzija, dislipidemija, pretilost, pušenje, stres, depresija, dob i trajanje šećerne bolesti (Graves i Donaghue, 2019 ; Poljičanin i Metelko, 2009). Vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u

dijabetičara su kardiovaskularne, cerebrovaskularne i bolesti perifernih krvnih žila, budući da oni od tih bolesti i češće obolijevaju u odnosu na nedijabetičare.

Rizik se smanjuje kontrolom šećerne bolesti i brigom za opće zdravlje. Dobra metabolička kontrola dovodi do smanjene incidencije kroničnih komplikacija i sporije progresije već prisutnih oštećenja.

4.5.3 Socijalni i psihološki problemi

Psihosocijalni problemi su vrlo česti kod djece s dijabetesom i njihovih obitelji. Do polovice djece razvija depresiju, tjeskobu ili druge psihološke probleme. Poremećaji prehrane ozbiljan su problem kod adolescenata koji ponekad preskaču i doze inzulina u pokušaju da kontroliraju težinu. Psihosocijalni problemi također mogu rezultirati lošom kontrolom glikemije utječući na sposobnost djece da se pridržavaju njihovih prehrambenih režima i / ili režima lijekova. Socijalni radnici i stručnjaci za mentalno zdravlje (kao dio multidisciplinarnog tima) mogu pomoći u prepoznavanju i ublažavanju psihosocijalnih uzroka loše kontrole glikemije.

4.5.4 Autoimune bolesti

Pridružene autoimune bolesti česte su kod dijabetesa melitusa tipa 1, posebno kod djece koja imaju HLA-DR3. Neka stanja mogu prethoditi razvoju dijabetesa, a druga se mogu razviti kasnije. Hipotireoza zahvaća 2-5% djece s dijabetesom, dok hipertireoza zahvaća 1% djece s dijabetesom. Stanje se obično otkrije u vrijeme dijagnoze dijabetesa. Iako je Addisonova bolest rijetka, pogađajući manje od 1% djece s dijabetesom, to je životno ugrožavajuće stanje koje se lako propusti. Addisonova bolest može smanjiti potrebe za inzulinom i povećati učestalost hipoglikemije (ti učinci mogu biti i posljedica neprepoznatog hipotireoidizma).

Celijakija, povezana s abnormalnom osjetljivošću na gluten u proizvodima od pšenice, vjerojatno je oblik autoimune bolesti i može se pojaviti u čak 5% djece s dijabetesom tipa 1 (www.emedicine.medscape.com).

4.6. DIJAGNOZA ŠEĆERNE BOLESTI

Dijabetes tipa 1 i tipa 2 su heterogene bolesti u kojima klinička prezentacija i napredovanje bolesti mogu značajno varirati. Dijagnosticiranje dijabetesa u djece je teško jer može doći do konfuzije između dijabetesa tipa 1 i 2. Prekomjerna težina i pretilost mogu biti prisutni u djece dijabetesom tipa 1, a autoantitijela i ketoza u djece s obilježjima dijabetesa tipa 2, uključujući pretilost i akantozu nigricans (ADA, 2019). Otprilike 25% djece s dijabetesom tipa 1 ima prekomjernu težinu ili je pretilo. Klasifikacija je važna za određivanje terapije, ali neki pojedinci ne mogu se jasno klasificirati u vrijeme postavljanja dijagnoze.

Dijagnoza šećerne bolesti postavlja se osobama sa simptomima bolesti (polidipsija, poliurija, polifagija, gubitak tjelesne težine) ili bez njih, potvrđivanjem hiperglikemije mjerenjem glukoze u venskoj plazmi u akreditiranom laboratoriju (Topić i sur., 2018).

Tablica 3. Dijagnostički kriteriji za šećernu bolest:

| |
|--|
| Glukoza u venskoj plazmi natašte $\geq 7,0$ mmol / L |
| ili |
| Glukoza u venskoj plazmi 2 sata nakon oGTT $\geq 11,1$ mmol/L |
| |
| HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) |
| ili |
| Slučajan nalaz glukoze u plazmi $\geq 11,1$ mmol / L u osoba koje imaju simptome šećerne bolesti ili onih s hiperglikemijskom krizom |

Nedavno revidirani kriteriji Američkog dijabetičkog društva (ADA) omogućuju uporabu hemoglobina A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$ za dijagnozu dijabetesa melitusa. Na osnovi epidemioloških analiza Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je 2011. godine odobrila upotrebu HbA1c izmjerenog u akreditiranom laboratoriju za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti (Topić i sur., 2018). Razine glukoze i A1C rastu mnogo prije kliničkog nastanka dijabetesa, omogućujući postavljanje dijagnoze i prije početka dijabetičke ketoacidoze. U slučaju asimptomatske manifestacije, glukoza natašte, HbA1c ili oGTT test moraju biti ponovljeni idućeg dana za dijagnozu (Reinehr, 2013).

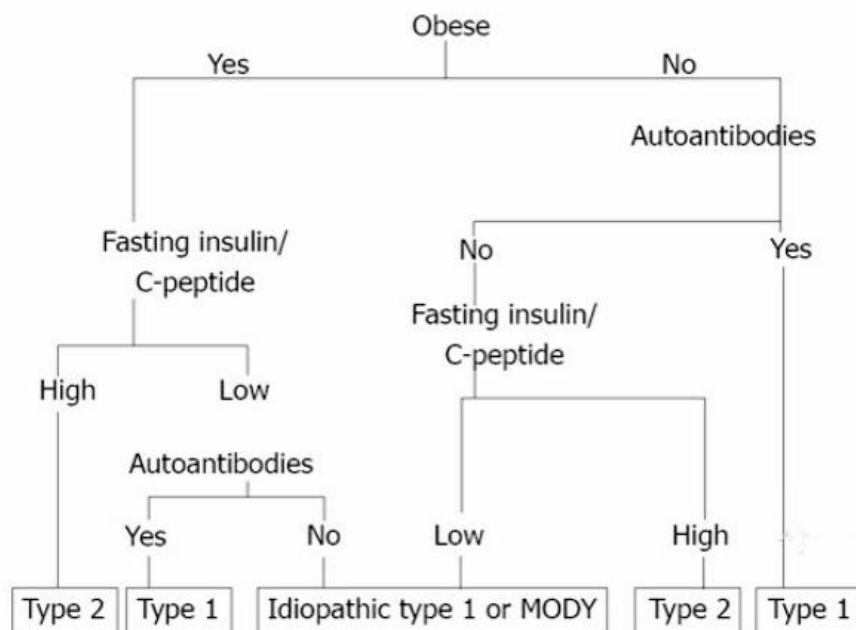
Unatoč zahtjevnosti izvedbe i lošoj reproducibilnosti, test oralnog opterećenja glukozom (oGTT) je još uvijek preporučena dijagnostička metoda za šećernu bolest i poremećaj tolerancije glukoze kod pacijenata čija glikemija natašte ne prelazi dijagnostičku granicu od

7.0 mmol/L (Vučić Lovrenčić, 2016). Test se obavlja ujutro, nakon što je osoba bila natašte 8 do 12 sati, a obuhvaća određivanje glukoze neposredno prije i 2 sata (120 minuta) nakon oralnog unosa glukoze otopljene u vodi. Ispitivanje treba provesti koristeći 1,75 g / kg (najviše 75 g) glukoze otopljene u vodi. Ako je razina glukoze 2h nakon testa 11,1 mmol / L ili viša, smatra se da djeca imaju dijabetes. Test može biti koristan za djecu bez simptoma ili s blagim ili atipičnim simptomima te može biti od pomoći u sumnjivim slučajevima tipa 2 ili monogenog dijabetesa.

Test glikiranog hemoglobina (A1C test) je test koji analizira razinu glukoze u krvi tijekom prethodnih nekoliko mjeseci. Ovaj test procjenjuje postotak hemoglobina na koji je vezana glukoza, a visok postotak ukazuje na dijabetes. Kada je krv izložena visokim razinama glukoze tijekom određenog vremena, glukoza se veže na hemoglobin i formira hemoglobin A1C. Budući da hemoglobinu A1C treba relativno dugo vremena da se formira i razgradi, razine se mijenjaju nakon nekoliko tjedana do mjeseci, a ne iz minute u minutu kao razina glukoze u krvi. Dijagnostička granica postavljena je na udjel $HbA1c \geq 6,5\%$ na temelju korelacije s rizikom od pojavnosti dijabetičke retinopatije (Topić i sur., 2018). Mala biološka varijabilnost, stabilnost analita i jednostavnost uzorkovanja bez posebne pripreme ispitanika ključne su prednosti HbA1c, posebice u provedbi programa pretraživanja šećerne bolesti u asimptomatskoj populaciji (Vučić Lovrenčić, 2016).

4.6.1 Klasifikacija šećerne bolesti

U većine pacijenata s dijabetesom mellitusom, klasifikacija se može s priličnom sigurnošću potvrditi na temelju kliničke slike i tijeka bolesti. Klinički znakovi koji pomažu u razlikovanju T2D od T1D su pretilost i znakovi inzulinske rezistencije. U neobičnim okolnostima koje zahtijevaju specifičnu klasifikaciju mogu biti potrebni drugi testovi, poput inzulina natašte ili određivanja C-peptida i mjerenja autoantitijela na β -stanice (Reinehr, 2013).



Slika 9. Klasifikacija šećerne bolesti u djece i adolescenata (preuzeto s: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

Razina C-peptida povišena je kod osoba sa šećernom bolešću tipa 2 za razliku od bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 ili dijabetesom MODY. Specifična autoantitijela na inzulin, na GAD-II ili tirozin fosfatazu nalaze se pri manifestaciji kod 85% -98% osoba s imunogeno posredovanim dijabetesom melitusom tipa 1. Ona su obično prisutna u djece s dijabetesom tipa 1 i rijetko su prisutna u djece s dijabetesom tipa 2. Šećerna bolest tipa 1 također ima jaku HLA povezanost, međutim, HLA tipizacija nije koristan dijagnostički alat (Reinehr, 2013).

Dob u kojoj se dijagnosticira T2D kod mladih je obično u djece starije od 10 godina, najčešće tijekom puberteta, no kako raste broj pretila djece, može se očekivati njegoa pojava i u ranijoj životnoj dobi. Dijabetička ketoacidoza je obično prisutna u šećernoj bolesti tipa 2 u 5-20% slučajeva. Obično u obitelji postoji osoba s istom bolešću. Akantozna nigrikans i sindrom policističnih ovarija (PCOS), poremećaji povezani s rezistencijom na inzulin i pretilošću, česti su u mladih s dijabetesom tipa 2, te često imaju i hiperlipidemiju i hipertenziju.

Dob u kojoj se dijagnosticira T1D je znatno niža od dobi za T2D, u dobi od 6 mjeseci do 18 godina. Simptomi koji se obično pojavljuju kod T1D su polurija, polidipsija, gubitak težine. Javljaju se naglo i vrlo su izraženi kod šećerne bolesti tipa 1. Mogu se javiti autoimuna bolest štitnjače ili celijakija. U približno 25% slučajeva T1D prisutna je dijabetička ketoacidoza. Slično kao i kod T2D, dijagnoza T1D se provodi putem ispitivanja glukoze u krvi (GAO i sur, 2016).

Tablica 4 . Kliničke karakteristike dijabetesa melitusa tipa 1, tipa 2 i MODY

| Karakteristike | Dijabetes m. tipa 1 | Dijabetes m. tipa 2 | MODY |
|-------------------------------|---|---|-----------------------------------|
| Prevalencija | Čest | U porastu | ≤ 5% bijelaca |
| Dob pojave | 6 mjeseci-18 godina | U pubertetu (>10 god) | U pubertetu |
| Početak | Nagao | Blag i postupan do nagao | Postupan |
| Ketoza kod dijagnoze | Česta | <33% bolesnika | Rijetka |
| Pozitivna obiteljska anamneza | 5-15% | 75-90% | 100% |
| Žene : muškarci | 1 : 1 | 2 : 1 | 1 : 1 |
| Nasljeđivanje | Poligensko | Poligensko | Autosomno dominantno |
| HLA DR3/4 | Postoji povezanost | Nema povezanosti | Nema povezanosti |
| Rasa | Svi, bijelci | Svi, predominacija u nekih rasa*** | Bijelci |
| Sekrecija inzulina | Smanjena / odsutna | Različita | Različito smanjena |
| Osjetljivost na inzulin | Normalna u kontroliranoj bolesti | Smanjena | Normalna |
| Ovisnost o inzulinu | Trajna | Povremena | Rijetko |
| Pretilost | Obično ne (do 25%)* | > 90% | Rijetko |
| Autoantitijela na β-st. | Kod dijagnoze u 85 - 98% | Rijetko** | Rijetko |
| Povezani poremećaji | Autoimune bolesti (bolesti štitnjače, vitiligo, celijakija) | Akantoza nigrikans, PCOS, metabolički sindrom | MODY 5: urogenitalne malformacije |

*Prevalencija djece s prekomjernom težinom sa šećernom bolešću tipa 1 raste sve više paralelno s epidemijom pretilosti

**Zabilježena su djeca s dijabetesom melitusom tipa 2 i autoantitijelima na β-st.

***američki Indijanci, američki Crnci, Hispanci, Azijati

Monogeni dijabetes je važno prepoznati jer se liječenje razlikuje od dijabetesa tipa 1 i tipa 2. Dijagnozu treba razmatrati kod djece s jakom obiteljskom anamnezom dijabetesa, ali koja nemaju tipične osobine dijabetesa tipa 2, odnosno oni imaju samo blagu hiperglikemiju natašte (5,5 do 8,3 mmol / L) ili postprandijalnu hiperglikemiju, mladi su i nepretili, te nemaju autoantitijela ili znakove inzulinske rezistencije (npr. akantoza nigrikans). Genetsko testiranje se koristi za potvrdu monogenog dijabetesa. Ovo testiranje je važno jer neke vrste monogenog dijabetesa mogu napredovati s godinama.

Dijabetes kod djece često se pogrešno dijagnosticira kao neko drugo stanje, primjerice kao upala pluća ili astma (otežano disanje), upala slijepog crijeva ili gastroenteritis (bol u truhu, povraćanje), kao ozbiljna infekcija kao što je malarija, tifus, HIV / AIDS, tuberkuloza ili meningitis (koma itd.), infekcija mokraćnog sustava (učestalost mokrenja) ili kao neuhranjenost (gubitak težine, umor) (Severinski i sur., 2016).

U daljnjem praćenju regulacije glikemije bolesnika nije potrebno određivanje glukoze u laboratoriju već se određivanje može provoditi POCT uređajima ili uređajima za

samoodređivanje kod kuće (Topić i sur., 2018). Samokontrola glikemije, uz odgovarajuću edukaciju i nadzor korisnika, pokazala se iznimno djelotvornom u pacijenata liječenih inzulinom, a dokazana je i njena djelotvornost u podizanju razine medicinske skrbi u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 koju su na terapiji oralnim hipoglikemicima. Dok samokontrola glikemije služi kao orijentacijsko sredstvo usmjereno prije svega k pacijentima, HbA1c je klinički zlatni standard u praćenju kontrole glikemije (Topić i sur., 2018).

4.6.2 Testovi probira za dijabetes melitus tipa 2 u djece i adolescenata

Dijagnoza dijabetesa melitusa tipa 2 u djece postavlja se na temelju rezultata probira u djece s prepoznatim faktorima rizika od njegova razvoja ili na temelju simptoma. Glavni faktori rizika od razvoja ovog oblika bolesti su pretilost, pozitivna obiteljska anamneza, znakovi inzulinske rezistencije te pripadnost određenim rasama (američki Crnci, američki Indijanci, Hispanci, Azijci). Upravo zato što se dijabetes melitus tipa 2 najčešće dijagnosticira metodama probira u pretilih osoba, bolest se u velikog broja djece prepoznaje već u asimptomatskoj fazi. Međutim, duga asimptomatska faza bolesti razlog je postojanja velikog broja djece s neprepoznom bolešću pa je kao i kod odraslih, nedijagnosticiran dijabetes melitus tipa 2 uobičajeno stanje u djetinjstvu. Probir šećerne bolesti tipa 2 nužan je jer bi neprepoznata hiperglikemija nesumnjivo doprinijela i mikrovaskularnom i makrovaskularnom riziku u kasnijoj životnoj dobi (Reinehr, 2013., Dumić i Uroić, 2010).

U skladu s preporukama za probir kod odraslih, treba testirati samo djecu koja imaju značajan rizik od prisutnosti ili razvoja šećerne bolesti tipa 2. Testovi probira u asimptomatskoj populaciji su određivanje gukoze natašte, testom oralnog opterećenja glukozom i/ili mjerenjem HbA1c akreditiranim laboratorijskim metodama (Topić i sur., 2018). Najčešće se primjenjuje određivanje razine glukoze u krvi natašte i oralni test tolerancije glukoze, a preporučuje se provoditi ih u djece s prepoznatim rizikom svake tri godine počevši od desete godine života, tj. od početka pubertetskog razvoja ako on započne ranije.

Prema preporukama ADA-a probir za T2D treba provesti u djece i mladih koji su:

- pretili (indeks tjelesne mase (BMI) \geq 95. percentila)
- imaju prekomjernu tjelesnu težinu (BMI) \geq 85. percentila) i barem dva faktora rizika (pozitivna obiteljska anamneza - u prvom ili drugom koljenu, rasa ili etnička pripadnost s većim rizikom, znakovi inzulinske rezistencije, majčinska anamneza gestacijskog dijabetesa)

Primjena HbA1c može izbjeći problem svakodnevne varijabilnosti vrijednosti glukoze, može se izvoditi u bilo koje doba dana, a što je najvažnije, izbjegava potrebu da osoba posti i prethodne dijetalne pripreme. Zbog tih je svojstava preferirajući test za procjenu kontrole glikemije u osoba s dijabetesom. Postoji značajan interes da se koristi kao dijagnostički test za dijabetes i kao skrining test za osobe s visokim rizikom od dijabetesa. Međutim, na HbA1c mogu utjecati genetski, hematološki i s bolestima povezani faktori (WHO, 2011).

Klinička korisnost je mala za novootkriveni dijabetes (osobito tipa 1) u akutnim bolestima, anemijama, hemoglobinopatijama i bubrežnom zatajenju (Topić i sur., 2018). Također, veći su troškovi i ograničena je dostupnost testiranja HbA1C-a u mnogim zemljama u razvoju.

4.6.3 Ispitivanje komplikacija i drugih poremećaja

Pogoršanje metaboličke kontrole u djece s dijabetesom posebno izraženo tijekom adolescencije čini ih podložnima za razvoj i akutnih i kroničnih komplikacija bolesti. To je stoga i period kada treba biti oprezniji kako bi se na vrijeme prepoznali znakovi akutnih komplikacija te vrijeme kada treba početi sustavno tragati za prvim znakovima kroničnih poremećaja. Na taj je način razvoj kroničnih komplikacija bolesti koje nastaju zbog promjena na malim krvnim žilama moguće otkriti i godinama prije kliničkih simptoma ili slabljenja funkcije ciljnog organa. Nakon otkrivanja poremećaja u ranoj fazi moguće je odgovarajućim intervencijama zaustaviti, usporiti ili pak umanjiti već započete patološke procese (Dumić, 2009).

Pojava šećerne bolesti tipa 2 u ranijoj dobi dovodi do ranijih komplikacija kao što su progresivna neuropatija, retinopatija koja dovodi do sljepoće, nefropatija koja vodi do kroničnog zatajenja bubrega te aterosklerotska kardiovaskularna bolest. Stoga je vrlo važna rana dijagnoza i intenzivno liječenje (Temneanu i sur., 2016). Djeci kojima je dijagnosticiran dijabetes tipa 2 rade se krvne pretrage kako bi se utvrdilo kako funkcioniraju njihova jetra i bubrezi, te testovi u urinu. Skrining na mikroalbuminuriju trebao bi se provoditi jednom godišnje, pregled očne pozadine također, radi detekcije retinopatije. Djeca s dijabetesom tipa 2 se kod dijagnoze testiraju i na druge probleme, poput visokog krvnog tlaka, visoke razine lipida u krvi i masnu jetru, jer su ovi problemi među njima uobičajeni. Ostali testovi rade se ovisno o simptomima. Na primjer, djeca s dnevnom pospanošću koja hrču testiraju se na opstruktivnu apneju u snu, a djevojke kod kojih je prisutan hirzutizam i imaju akne ili menstrualne nepravilnosti testiraju se na sindrom policističnih jajnika.

Djeca kojima je dijagnosticiran dijabetes tipa 1 obično imaju pretrage za otkrivanje autoimunih poremećaja poput celijakije i bolesti štitnjače. Iako puno rjeđa od disfunkcije

štitnjače i celijakije, druga autoimuna stanja, poput Addisonove bolesti (primarna nadbubrežna insuficijencija), autoimunog hepatitisa, autoimunog gastritisa, dermatomiozitisa i miastenije gravis, javljaju se češće u populaciji s dijabetesom tipa 1 nego u općoj pedijatrijskoj populaciji i treba ih procijeniti i nadzirati onako kako je klinički indicirano. Također rođacima pacijenata treba ponuditi testiranje na autoantitijela na otočiće putem istraživačkih studija (npr. TrialNet) za ranu dijagnozu predkliničkog dijabetesa tipa 1 (ADA, 2019).

Tablica 5. Preporuke za probir(skrining) na kronične komplikacije dijabetesa u adolescenata (Dumić i Uroić, 2009).

| Preporuke za skrining na kronične komplikacije dijabetesa u adolescenata | | | |
|---|--|------------------------------|-------------------------------------|
| Stanje | Način skrininga | Frekvencija skrininga | Početak skrininga |
| Hipertenzija | Mjerenje krvnog tlaka | Na svim kontrolama | Od dijagnoze |
| Nefropatija (mikroalbuminurija) | Uzorak urina(albumin/kreatinin), 24-satni urin (količina albumina) | Godišnje | Nakon 5 god. trajanja bolesti |
| Retinopatija | Pregled očne pozadine | Godišnje | Nakon 3-5 god. trajanja bolesti |
| Polineuropatija | Pregled stopala (inspekcija, ispitivanje percepcije vibracije, dodira, refleks Ahilove tetive) | Godišnje | Od 10. god. života Nije određeno |

4.7 LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI U DJECE

Cilj liječenja šećerne bolesti je otklanjanje simptoma vezanih uz hiperglikemiju, redukcija odnosno eliminacija kroničnih mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija dijabetesa te omogućavanje što normalnijeg načina života. Zbrinjavanje osoba s dijabetesom multidisciplinarn je timski rad u kojem je najvažnije aktivno uključivanje bolesnika u liječenje i samokontrolu. U timu je potrebno imati internista dijabetologa ili endokrinologa, kvalificiranog edukatora i nutricionista. Timu se pridružuju i neurolog, oftalmolog i pedijatar ako dođe do postepenog razvoja komplikacija. Za postizanje postavljenih ciljnih vrijednosti u liječenju šećerne bolesti od strane različitih udruga za borbu protiv dijabetesa treba odrediti ciljnu razinu glikemije za svakog pacijenta, osigurati mu edukaciju i liječenje neophodno za doseganje te razine te nadgledati i liječiti komplikacije dijabetesa. Glavni terapijski cilj je

dobra kontrola glikemije kako bi se spriječile kratkoročne i dugoročne komplikacije bolesti (Kokić, 2009).

Dijabetes tipa 1 se obično kod djece i kod odraslih liječi inzulinom, dok se tip 2 liječi metforminom. Postoje i druge skupine lijekova koji se procjenjuju zbog njihove sigurnosti i djelotvornosti u odnosu na pedijatrijske bolesnike. Međutim, većina tih novih lijekova nije ispitana u djece. Dakle, repertoar lijekova koji su dostupni za liječenje dijabetesa u djece je ograničen. U liječenju djece s dijabetesom mellitusom treba imati na umu osobitosti djece različitih dobnih skupina, te bitne razlike u odnosu na odraslu populaciju. Različite su potrebe za inzulinom, simptomi i reakcije na hipoglikemiju u različitim razdobljima života, dok je rizik od razvoja kroničnih komplikacija bolesti pod značajnim utjecajem pubertetskog razvoja. Postoje razlike u pristupu edukaciji djece pojedinih dobnih skupina, njezini učinci i očekivanja vezana za kontrolu bolesti.

Liječenje šećerne bolesti zahtijeva maksimalni angažman samog bolesnika jer uključuje mijenjanje čitavog životnog stila, od promjene fizičke aktivnosti, tipa i učestalosti prehrane te uzimanje specifične terapije. Temelj svakog liječenja šećerne bolesti je zdrava prehrana, tjelovježba i zdrav način života za što je potrebna kontinuirana edukacija pacijenta.

4.7.1 Edukacija

Svi pacijenti i njihove obitelji trebaju kompletnu edukaciju o bolesti i njenim potencijalnim komplikacijama. Oboljele je potrebno educirati o prehrani, tjelovježbi i lijekovima za sniženje razine glukoze u krvi. Također trebaju usvojiti pravilan stav prema bolesti, naučiti različite vještine i željeti voditi brigu o vlastitom zdravlju. Edukacija treba biti kontinuirani proces, odnosno ne smije završiti nakon jedne do dvije posjete edukatoru ili nutricionistu. Svrha je osposobiti bolesnika da postigne optimalnu regulaciju bolesti kako bi se izbjegao razvoj kroničnih komplikacija bolesti, a bolesnik motivirao na samostalnu, aktivnu brigu o vlastitom zdravlju. Nužno je da dijete (ovisno o dobi) i njegovi roditelji dobiju sve potrebne informacije i steknu praktična znanja koja će im omogućiti da nastave uspješno živjeti s dijabetesom (Kokić i sur., 2011).

4.7.2 Promjene načina života

Kod djece s dijabetesom tipa 1 i tipa 2 promjene u načinu života važan su dio liječenja. Promjene u načinu života uključuju ≥ 1 h fizičke aktivnosti i održavanje zdravog BMI (18,5–24,9).

Kod djece s dijabetesom tipa 2, promjene načina života su najvažnije i temelj za liječenje bolesti. Međutim, samo 10% djece ostvari svoje ciljeve i promjene način života. Postoji mnogo razloga za ovaj izostanak uspjeha, uključujući pritisak vršnjaka na konzumiranje nezdrave prehrane, a mnogi pacijenti ni ne razumiju važnost pravilne prehrane. Promjene načina života također uključuju smanjenje korištenja televizora ili računala na <2 h / dan (Pulgaron i Delamater, 2014).

4.7.2.1. Prehrana

Prehrambene promjene su neophodna modifikacija načina života koja se preporučuje djeci s T1D i T2D. Preporuke za normalnu prehranu uključuju konzumaciju redovitih obroka i zdravih grickalica, smanjene količine obroka, konzumaciju napitaka bez kalorija kao što je voda i povećanje konzumacije voća i povrća. Međutim, ne postoji "dijabetetska dijeta". Dobra prehrana trebala bi uključivati hranu bogatu hranjivim tvarima s malo masti i kalorija te manju konzumaciju životinjskih proizvoda i slastica. Hrana visoke masnoće posebno je loše kvalitete jer masnoća usporava probavu, što dovodi do povećanja razine šećera u krvi nekoliko sati nakon uzimanja obroka.

Prehrana u djece s dijabetesom pruža optimum kalorijskog i nutritivnog unosa za normalan rast i razvoj, omogućava da glikemija i glikolizirani hemoglobin budu unutar ciljnih vrijednosti uz izbjegavanje hipoglikemija, omogućava poželjne koncentracije masnoća u krvi, prevenira akutne i kronične komplikacije dijabetesa te omogućava optimalno zdravstveno stanje optimalnim hranjivim sastojcima. Preporučuje se svim ljudima pa tako i za cijelu obitelj oboljelog (Severinski i sur., 2016).

Individualizirana terapija prehrane preporučuje se djeci i adolescentima s dijabetesom tipa 1 kao osnovna komponenta cjelokupnog plana liječenja. Nadziranje unosa ugljikohidrata, bilo brojenjem ugljikohidrata ili procjenom na temelju iskustva, ključno je za postizanje optimalne kontrole glikemije. Sudjelovanje obitelji je bitna komponenta optimalnog liječenja dijabetesa tijekom djetinjstva i adolescencije (ADA, 2019).

Ciljevi prehrane kod bolesnika sa dijabetesom tipa 2 razlikuju se od bolesnika sa dijabetesom tipa 1 zbog veće prevalencije kardiovaskularnih čimbenika rizika (hipertenzija, dislipidemija, pretilost). Većina bolesnika s dijabetesom tipa 2 je pretila (80-90%) pa je primarni cilj intenzivno sniženje tjelesne težine. Za dijabetičku prehranu bolesnika sa dijabetesom tipa 2 preporučuje se umjerena redukcija unošenja energije uz smanjen unos masti, pojačana fizička aktivnost uz medikamentozno liječenje hiperlipidemije i hipertenzije. Individualno ili grupno savjetovanje bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 o pravilnoj prehrani pridonosi boljoj

regulaciji glikemije i smanjuje vrijednost glikiranoga hemoglobina. Prednost bi trebalo dati ugljikohidratima niskoga glikemijskog indeksa u planiranju prehrane bolesnika sa šećernom bolešću (Kokić, 2009).

Preporuke za sastav dnevnog energetskeg unosa su slijedeće:

- ugljikohidrati 50 – 55 % (od toga do 10 % saharoze)
- masti 30 % (od toga < 10 % zasićenih i transmasnih kiselina, < 10 % polinezasićenih i > 10 % mononezasićenih masnih kiselina)
- proteini 15 – 20 %.

Ugljikohidrati bi trebali biti iz cjelovitih žitarica, leguminoza, voća i povrća, a iz svakodnevne prehrane treba izostaviti koncentrirane ugljikohidrate (primjerice med, pekmez, slatkiše) te ograničiti unos masnoća životinjskog podrijetla. Važno je jesti redovito, po mogućnosti uz međuobroke, kako bi se održala zadovoljavajuća razina šećera u krvi.

Poduka o pravilnoj prehrani treba biti individualno prilagođena, pri čemu treba obratiti pozornost na dob bolesnika, način života, socioekonomski status, tjelesnu aktivnost i eventualne ostale bolesti (Severinski i sur., 2016).

4.7.2.2 Tjelesna aktivnost

Tjelesnu aktivnost treba poticati u djece jer ona pridonosi njihovu fizičkom i psihičkom zdravlju. Povoljno djeluje na srčanožilni sustav i smatra se poželjnom i korisnom u postizanju dobre regulacije glikemije te važnom u održavanju prikladne tjelesne težine. Tijekom fizičke aktivnosti mišići koriste glukozu iz krvotoka kao energiju, što pomaže organizmu da bolje iskoristi inzulin. Treba voditi računa o duljini i intenzitetu aktivnosti te po potrebi smanjiti dozu inzulina ili dodati ugljikohidrate kako bi se spriječila hipoglikemija. Na taj će način planirana i svakodnevna aktivnost pomoći u kontroli dijabetesa. Propisana količina tjelesne aktivnosti dnevno iznosi ≥ 60 min.

4.7.3 Inzulin u šećernoj bolesti tipa 1

Osnova liječenja pacijenata sa šećernom bolesti tipa 1 je inzulin. Postoji više različitih pripravaka inzulina i načina njegove aplikacije. Inzulin koji se danas koristi u terapiji dijabetesa identičan je ljudskom inzulinu (humani inzulin), ili su malim strukturnim promjenama dobiveni inzulini bržeg i stabilnijeg učinka (inzulinski analozi).

Deficit inzulina je teško liječiti jer se moraju imitirati velike varijacije fiziološke sekrecije inzulina iz minute u minutu. Sadašnjim metodama liječenja, uz vrlo rijetke izuzetke, u oboljelih s dijabetesom tipa 1 nije moguće postići normoglikemiju i normalne vrijednosti glikoliziranog hemoglobina, ali dobrom kontrolom glikemije sprječavaju se kratkoročne i dugoročne komplikacije bolesti (Severinski i sur., 2016).

Postoji više vrsta inzulina u ovisnosti o podrijetlu, brzini i dužini djelovanja. Prema brzini i dužini djelovanja inzuline dijelimo na kratkodjelujuće inzuline (regularni inzulini) i brzodjelujuće inzulinske analoge (aspart, lispro, glulizin), inzuline srednjedugog djelovanja (engl. *Neutral Protamine Hagedorn*; NPH) te bazalne dugodjelujuće inzulinske analoge (detemir i glargine). Oralna primjena inzulina nije opcija kod bolesnika s dijabetesom jer želučani enzimi ometaju njegovo djelovanje. Način davanja inzulina ovisi o dobi, trajanju dijabetesa, životnom stilu, ciljevima metaboličke kontrole te o željama pacijenata, odnosno njegovih roditelja.

Inzulin se daje pomoću šprice s finom iglom, olovke koja izgleda slično olovci s tintom, ali sadrži inzulin, u više dnevnih doza ili putem kontinuirane potkožne inzulinske infuzije (inzulinske pumpe). Njima se pokrivaju obroci i bazalne potrebe (razdoblja između obroka i tijekom noći).



Slika 10. Inzulinska šprica (narančasti čep), inzulinska olovka i inzulinska pumpa(preuzeto s: www.commonswikimedia.org)

Tzv. bazal-bolus režim davanja inzulina najbolje oponaša fiziološko lučenje inzulina i podrazumijeva tzv. intenziviranu inzulinsku terapiju. Odvojeno se daje inzulin za bazalne potrebe, odvojeno bolusi za potrebu uz obrok. Pokušava se imitirati prirodno lučenje inzulina, koje je bazalno nisko, uz niske oscilacije koncentracije inzulina u krvi, a uz obrok naglo

nakratko poraste. Bazalni inzulin je ili dugodjelujući (glargin ili detemir) ili srednjedjelujući (NPH). Preprandijalni inzulin je brzog djelovanja (lispro, aspart ili glulizin) ili kratkog djelovanja (regularni). Višestruke dnevne injekcije uključuju bazalni inzulin jednom ili dva puta dnevno, bolus inzulin se obično daje uz obrok tri ili više puta dnevno, a temelji se na količini ugljikohidrata iz hrane i trenutnoj glukozi u krvi.

Isto se može postići kontinuiranom potkožnom infuzijom inzulina pri čemu se brzina infuzije povećava uz obroke. Inzulinska pumpa isporučuje male doze brzodjelujućeg inzulina kroz 24 sata i tako pokriva bazalne potrebe za inzulinom. Pumpa se može podesiti tako da isporučuje odgovarajuću količinu inzulina ovisno o razini glukoze. Senzorom potpomognuta terapija inzulinskom pumpom uključuje istovremenu primjenu inzulinske pumpe i kontinuirano mjerenje glukoze s mogućnošću trajnog uvida u razinu glukoze. Sustavi kontinuiranog praćenja glukoze (CGM) koriste mali senzor glukoze smješten ispod kože te prate razine glukoze u stvarnom vremenu tijekom 24h dnevno. Senzor pretvara vrijednosti glukoze intersticijske tekućine u elektronički signal kojeg registrira mjerni instrument. Na CGM se može postaviti alarm kada se razina glukoze u krvi spusti prenisko ili se previše povisi, što može pomoći ljudima da brzo otkriju zabrinjavajuće promjene glukoze u krvi.

Trajnom infuzijom inzulina u usporedbi s višestrukim dnevnim injekcijama postiže se nešto bolja glukoregulacija s manje hipoglikemija u osoba s dijabetesom tipa 1. Potrebna doza inzulina trajno varira, zbog toga nema dobre regulacije glikemije bez trajnog sistemskog samomjerenja glikemije i prilagođavanja doze potrebama. Doza inzulina u bolusu ovisi o količini ugljikohidrata u obroku koji slijedi, uz dodatak radi korekcije hiperglikemije, a doza se može odrediti na temelju iskustva, prema zamjenskim tablicama ili računanjem ugljikohidratnog sastava konkretnog obroka. Ciljne koncentracije glukoze u krvi su blizu glikemija u zdravih ljudi uz izbjegavanje hipoglikemija (Severinski i sur., 2016).

Inzulin se koristi u većini slučajeva djece s T1D. Međutim, provedena su klinička ispitivanja kako bi se utvrdila učinkovitost drugih lijekova za liječenje. U pedijatrijskih bolesnika s T1D, 4 mg glimepirida primijenjeno je na 40 djece u randomiziranom kliničkom ispitivanju. Utvrđeno je da je lijek siguran za pacijente, iako su daljnja istraživanja neophodna kako bi se utvrdilo da li viša doza može imati pozitivan učinak.

Eksenatid, GLP-1 agonist, ispitan je kao dopunski tretman inzulinu u djece s T1D i zaključeno je da se može koristiti kao djelotvorni dodatak inzulinu za liječenje T1D.

Druga skupina lijekova su analozi amilina, čiji je primjer pramlintid. Amilin je hormon koji inhibira izlučivanje glukagona, odgađa pražnjenje želuca i povećava sitost. U pedijatrijskih

bolesnika s T1D ispitivan je pramlintid te se pokazalo da smanjuje razinu glukoze uz minimalne komplikacije, smanjuje glikirani hemoglobin, BMI i ukupnu dozu inzulina. Prema tome, analog amilina pramlintid je obećavajući lijek koji se može koristiti u liječenju dijabetesa.

4.7.4 Inzulin i farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2

Prema Američkoj udruzi za dijabetes terapijski ciljevi u T2D su normalizacija glikemije i minimalno javljanje hipoglikemija, gubitak tjelesne mase, povećanje tjelesne aktivnosti, te kontrola komorbiditeta, uključujući hipertenziju, dislipidemiju, nefropatiju i steatozu jetre (Temneanu, 2016). Da bi se to postiglo, svakodnevno se propisuju oralni lijekovi (metformin) i ponekad inzulin, uz svakodnevno praćenje glukoze u krvi, kao i drugih dnevnih lijekova za liječenje različitih komorbiditeta.

Liječenje dijabetesa tipa 2 treba započeti dijabetičkom prehranom i tjelovježbom. Nakon tog postupka provodi se ponovna procjena glukoregulacije, a ako se ne postigne ciljna razina glikemije nakon 3-4 tjedna, uvodi se farmakoterapija. U početku se obično daju peroralni lijekovi, a potom i inzulin.

4.7.4.1 Primarno liječenje dijabetesa tipa 2

Pokazalo se da metformin značajno poboljšava kontrolu glikemije u mladih s T2D. Predstavlja zlatni standard u liječenju šećerne bolesti tipa 2 uz redukciju tjelesne mase, dijabetičku dijetu i redovitu tjelovježbu. Metformin i inzulin jedini su lijekovi koji su trenutno odobreni za primjenu u mladih s T2D, iako se razmatra niz drugih lijekova.

Metformin je lijek koji je klasificiran kao bigvanid. Mehanizam njegovog djelovanja uključuje prvenstveno smanjenje proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize. Zatim djeluje u mišiću, povećanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšanjem ulaska i iskorištenja glukoze u perifernoj stanici te odgađanjem apsorpcije glukoze u crijevu. Tako poboljšana tkivna osjetljivost na inzulin posredno može poboljšati djelovanje β -stanica. Primjena metformina omogućava učinkovit i dugotrajan hipoglikemijski učinak uz vrlo nizak rizik razvoja hipoglikemije te povoljan utjecaj na tjelesnu masu neovisno o postojećem indeksu tjelesne mase. Metformin, također, smanjuje rizik makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija. Primjenjuje se u djece u dozi od 500 mg i uzima se dnevno u vrijeme obroka. Doza se povećava za 500 mg svaki tjedan dok ne dosegne 2.000 mg. Najveću

učinkovitost u sniženju razine HbA1c ima doza od 2.000 mg/dan, a na sniženje glikemije natašte, 1500 mg/dan.

Najčešće se javljaju gastrointestinalne nuspojave kao što su gubitak teka, mučnina, napuhnutost, proljev, metalni okus u ustima. One su u većine oboljelih prolazne i samo u oko 5% slučajeva zahtijevaju prekid terapije. Primjena je kontraindicirana u dijabetičkoj ketoacidozi, dijabetičkoj komi, stanjima koja mogu izazvati tkivnu hipoksiju poput srčanog ili respiratornog zatajivanja, nedavno preboljenog infarkta miokarda, šoka, jetreoj insuficijenciji, akutnoj alkoholnoj intoksikaciji, alkoholizmu. Klinička ispitivanja su pokazala da je uporaba metformina sigurna za T2D pedijatrijske bolesnike.

4.7.4.2 Liječenje dijabetesa tipa 2 inzulinom

Inzulin se također može koristiti u liječenju T2D u djetinjstvu. Egzogeni inzulin pomaže u održavanju homeostaze glukoze pomažući mišiću i masnom tkivu da preuzmu višak glukoze i smanje proizvodnju glukoze. Inzulin treba započeti s bolesnicima koji imaju ketozu ili dijabetičku ketoacidozu (DKA), slučajni nalaz glukoze u krvi $>13,9$ mmol/L, A1C $> 9,0\%$ ili kod kojih dijagnoza tipa 1 ili tipa 2 nije jasna (Tillotson i Boktor, 2019).

Postoje određeni tipovi inzulina koji se koriste za pedijatrijske bolesnike, kao što su glulizin, detemir, glargin, hagedorn, aspart, regularni i neutralni protamin. Međutim, najuspješnije liječenje je primjena jedne doze dugodjelujućeg inzulina prije spavanja. Primjena inzulina u ranoj patogenezi bolesti dobra je praksa jer dovodi do normalizacije glukoze.

4.7.4.3 Alternativni lijekovi za dijabetes tipa 2 u djetinjstvu

Ako monoterapija metforminom nije uspješna u razumnom vremenskom razdoblju (3-6 mjeseci), može se razmotriti nekoliko alternativa. Ostali lijekovi, koji nisu odobreni za djecu i adolescente, rjeđe se koriste u djece. To su tiazolidindioni, meglitinidi, sulfonilureje, inhibitori α -glukozidaze, agonisti peptida-1 sličnog glukagonu (GLP-1).

Tiazolidindioni (glitazoni) su skupina oralnih hipoglikemika s kombiniranim mehanizmom djelovanja. Poboljšavaju osjetljivost na inzulin u masnom tkivu, mišićima i jetri te smanjuju sintezu glukoze u jetri. Međutim, tiazolidindioni nisu odobreni za primjenu u djece.

U lipnju 2019. godine, FDA je odobrila liraglutid za djecu s dijabetesom tipa 2 u dobi od 10 godina ili starijih. Liraglutid, agonist peptida-1 sličnog glukagonu (GLP-1), je prvi neinzulinski lijek odobren za liječenje dijabetesa tipa 2 u pedijatrijskih bolesnika otkad je

metformin odobren za dječju upotrebu 2000. godine. GLP-1 je hormon koji se oslobađa iz crijeva kao odgovor na probavu obroka i ima funkciju u biosintezi inzulina.

Liraglutid aktivira GLP-1 receptor, membranski površinski receptor u β stanicama gušterače koji je stimulirajućim G-proteinom (Gs) spojen s adenilil ciklazom. Povećavanje unutarstaničnog cikličkog AMP (cAMP) dovodi do otpuštanja inzulina u prisutnosti povišene koncentracije glukoze (www.medscape.com).

U onih izrazito pretilih adolescenata kod kojih promjena načina života i farmakoterapija nisu bili uspješni, možda će trebati razmotriti bariatričnu operaciju.

4.7.5 Samokontrola i praćenje bolesnika

Ispitivanje Diabetes Control and Complications (DCCT) dokazalo je da se striktnom kontrolom glikemije može odgoditi nastanak dijabetičkih mikrovaskularnih komplikacija (retinopatija, nefropatija, neuropatija) ili usporiti progresija postojećih. Za makrovaskularne komplikacije (kardiovaskularna bolest) je veza s kontrolom glikemije nešto kompleksnija zbog velikog utjecaja drugih kardiovaskularnih rizika kao što su debljina, hipertenzija, dislipoproteinemija, naslijeđe, ali je ipak studijama dokazano da i one, kao i mikrovaskularne komplikacije, ovise o stupnju glukoregulacije (Graves and Donaghue, 2019; Pavlič Renar, 2009).

Samokontrola glukoze u plazmi (SMBG; engl. *self monitoring of blood glucose*) standard je u liječenju šećerne bolesti, koji bolesniku omogućuje uvid u trenutnu glikemiju. To je skup postupaka kojima se dobiva uvid u stanje bolesti. Ona podrazumijeva aktivan stav prema dijabetesu i poduzimanje mjera s ciljem postizanja što uspješnije kontrole bolesti. SHMB omogućuje kapljica krvi i lako mjerljiva enzimska reakcija te veći broj uređaja koji precizno mjere glukozu u krvi dobivenoj iz vrška prsta. Razina šećera u krvi mjeri se uz pomoć glukometara, nekoliko puta tijekom dana.

Glukoza se mjeri u punoj krvi, a potom je softverski pretvore u vrijednost koja odgovara razini glukoze u kapilarnoj plazmi (za razliku od velikih laboratorijskih sustava koji mjere glukozu u venskoj plazmi) (Pavlič Renar, 2009; Kokić, 2009).

Kod dijabetesa tipa 1, vrijednost glukoze u krvi treba mjeriti prije svih obroka i prije spavanja. Razinu glukoze treba mjeriti tijekom noći (oko 2-3 h) ako postoji zabrinutost zbog noćne hipoglikemije (npr. zbog napornog vježbanja tijekom dana ili kada se doza inzulina poveća). Kako tjelovježba može sniziti razinu glukoze do 24 sata, razine treba provjeravati češće u danima kada djeca vježbaju ili su aktivnija. Da bi se spriječila hipoglikemija, djeca mogu

povećati unos ugljikohidrata ili smanjiti doziranje inzulina kad očekuju povećanu aktivnost. Roditelji bi trebali voditi detaljnu dnevnu evidenciju o svim čimbenicima koji mogu utjecati na kontrolu glikemije, uključujući razinu glukoze u krvi; vrijeme i količina doze inzulina, unos ugljikohidrata i tjelesna aktivnost; i sve druge relevantne čimbenike (npr. bolest, propuštena doza inzulina). Većini bolesnika s tipom 2 potrebno je rjeđe mjerenje glukoze nego kod dijabetesa tipa 1, što opet ovisi o vrsti terapije. Bolesnici s dijabetesom tipa 2 na peroralnim lijekovima trebali bi koristiti SMBG za procjenu učinkovitosti lijekova i dijete. U tih bolesnika koncentracije glukoze u plazmi manje osciliraju, pa bi jedno do dva (ili manje) mjerenja na dan bi moglo biti dostatno. Učestalost praćenja trebala bi se povećati ako se ne postignu ciljevi kontrole glikemije, tijekom bolesti ili kada se osjećaju simptomi hipoglikemije ili hiperglikemije.



Slika 11. Mjerenje glukoze u krvi glukometrom (preuzeto s: <https://tinnitusklinika.hu>)

Mjerenje glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) je „zlatni standard“ u praćenju kontrole glikemije. Kada su razine glukoze u serumu uglavnom povišene, raste neenzimska glikacija hemoglobina. Razina glikoziliranog hemoglobina u krvi objektivni je pokazatelj kontrole bolesti jer odražava prosječnu koncentraciju glukoze u krvi tijekom prethodnih 8 do 12 tjedana, koliki je prosječni vijek eritrocita. HbA1c se kod bolesnika s dijabetesom tipa 1 treba mjeriti četiri puta godišnje (svaka tri mjeseca), a kod dijabetesa tipa 2 može se smanjiti učestalost mjerenja na šest mjeseci (dvaput u godini), ukoliko su već postignute ciljne vrijednosti glikemije. Potrebno je mjeriti svaka tri mjeseca kad nije postignuta odgovarajuća glukoregulacija i kad se mijenja terapija.

Američka udruga za dijabetes preporučuje da u djece s dijabetesom tipa 1 hemoglobin A1c bude niži od 7,5%, iako velike populacijske studije sugeriraju da to postiže samo 20% do 25%

djece i adolescenata. Organizacije za dijabetes u drugim razvijenim zemljama predlažu niže ciljeve hemoglobina A1c i nešto su uspješnije u postizanju tih ciljeva (Los i Wilt, 2019).

Ciljevi HbA1c su ranije bili viši za mlađu djecu (<8,5%), ali od nedavno je cilj od <7,5% preporučen za sve bolesnike <18 god, kako bi se smanjio rizik od štete od dugotrajne hiperglikemije u djetinjstvu.

Glikemijska kontrola u mladima s T2D mora biti još striktnija nego u tipu 1 dijabetesa zato što zbog inzulinske rezistencije veliki postotak mladih s T2D već u trenutku postavljanja dijagnoze ima mikro- i makrovaskularne komplikacije. Preporučene su ciljne vrijednosti HbA1c <7% ili idealnije <6,5% uz strogo izbjegavanje hipoglikemija (ADA, 2019).

Ciljne razine HbA1c razlikuju se ovisno o udruženju. Američko dijabetičko društvo i Američka akademija za pedijatriju navode cilj HbA1c testa od <7%, dok Američko udruženje kliničkih endokrinologa cilj postavlja na <6,5% (Tillotson i Boktor, 2019).

Tablica 6. Ciljevi kontrole glikemije za djecu i adolescente (ADA, 2019).

| Ciljne razine glukoze u krvi | | HbA1c | Obrazloženje |
|------------------------------|-----------------------------|-------|---|
| Prije obroka | Prije spavanja/tijekom noći | <7,5% | Niži cilj razine HbA1c (<7,0%) je razuman ako se može postići bez pretjerane hipoglikemije. |
| 5,0-7,2 mmol/L | 5,0-8,3 mmol/L | | |

Ključni koncept kod postavljanja ciljeva glikemijske kontrole:

- Ciljevi trebaju biti individualizirani, a na temelju procjene rizika i koristi moguće je postaviti niže ciljne vrijednosti
- Ciljne razine glukoze trebaju biti više od navedenih u djece koja imaju učestale hipoglikemije i neosjetljivost na hipoglikemiju
- Postprandijalne razine glukoze u krvi preporučljivo je mjeriti kad postoji nesklad između preprandijalnih razina i HbA1c (ADA, 2019).

Redovita samokontrola važna je ne samo kratkoročno radi donošenja odluka vezanih uz primjenu inzulina, uzimanje obroka i tjelesnu aktivnost, nego i dugoročno kako bi se postigla i održala zadovoljavajuća kontrola bolesti i izbjegle kronične komplikacije dijabetesa. Postoji čvrsta povezanost kroničnih komplikacija dijabetesa i kontrole glikemije koja je dokazana rezultatima raznih studija. Kako često provoditi samokontrolu glikemije i koji obrazac

provođenja primijeniti u svakodnevnom životu ovisi o vrsti preporučene terapijske sheme i savjetu liječnika te je od iznimne važnosti pravodobna i pravilna edukacija bolesnika o svim aspektima samokontrole od strane dijabetološkoga tima.

Djeca i adolescenti oboljeli od šećerne bolesti kontroliraju se obično svaka 3 – 4 mjeseca. Uz glikemiju, treba nadzirati i ostale rizike nastanka komplikacija. Kompletan pregled uključuje mjerenje krvnog tlaka, mjerenje visine i tjelesne mase kojima se ocjenjuje njihov rast i razvoj, procjenu veličine štitnjače, procjenu pubertetskog razvoja, inspekciju mjesta davanja inzulina te ispitivanje refleksa i osjeta. Liječnik pregledava zapise o glukozi u krvi koje čuva član obitelji, pruža smjernice i savjete o prehrani. Od laboratorijskih testova pri svakoj kontroli se određuje glikolizirani hemoglobin HbA1c. Jednom godišnje potrebno je određivanje mikroalbuminurije, lipida i tireotropnog hormona. Probir na celijakiju radi se na početku šećerne bolesti i ponovno nekoliko godina kasnije, a pregled očnog dna nakon 3 do 5 godina od početka šećerne bolesti (Severinski i sur., 2016).

4.8 FIZIČKA AKTIVNOST I ŠEĆERNA BOLEST

Nakon postavljanja dijagnoze šećerne bolesti započinje se temeljnim liječenjem, odnosno uputama o potrebi promjene stila života, što uključuje savjetovanje o prehrani i fizičkoj aktivnosti. Fizička aktivnost je temeljni i bitan dio ukupnoga programa liječenja šećerne bolesti te sprječavanja kardiovaskularnih komplikacija. Ona pokazuje višestruke koristi kao što su:

- povećanje kardiorespiracijske sposobnosti
- povećanje snage
- smanjenje inzulinske rezistencije
- poboljšanje glikemijske kontrole
- unaprjeđenje lipidnog profila
- održavanje tjelesne mase

Klinički je dokazano da su umjereni do visoka razina fizičke aktivnosti i kardiorespiracijska sposobnost udružene sa smanjenjem morbiditeta i mortaliteta bolesnika i s tipom 1 i s tipom 2 šećerne bolesti.

Kliničke studije su pokazale da djeca i adolescenti s dijabetesom tipa 1 koji redovito vježbaju, imaju potrebe za manjom dozom inzulina za isti stupanj metaboličke kontrole. Preporučuje se da sudjeluju u 60 min umjerene (npr. brzo hodanje, ples) do energične (npr. trčanje) aerobne

aktivnosti svakodnevno, uključujući trening otpornosti i fleksibilnosti (ADA, 2019). Povremeno vježbanje, nasuprot redovitoj tjelovježbi može dovesti do hipoglikemije ili čak dijabetičke ketoacidoze u bolesnika s lošom metaboličkom kontrolom bolesti. Bolesnici s DM1 nemaju tipičan regulatorni odgovor inzulina na hiperglikemiju, stoga su oni skloniji hipoglikemiji ili hiperglikemiji povezanoj s vježbanjem i egzogenom primjenom inzulina. Radi nužne primjene inzulina potrebno je prilagoditi njegovu dozu i vrijeme izvođenja tjelovježbi, tj. prilagoditi unos ugljikohidrata. Vježba uzrokuje povećani protok krvi u mišiće, dovodi do mobilizacije transportera glukoze koji povećavaju unos glukoze u mišiće, a to doprinosi hipoglikemiji. Da bi tjelesna aktivnost imala pozitivan učinak na život i zdravlje osoba s dijabetesom tipa 1, one moraju biti educirane i razumjeti kakav učinak tjelesna aktivnost ima na koncentraciju glukoze u krvi te biti spremne napraviti promjene u dozi inzulina i prehrani.

Brojna istraživanja ukazuju na važnost tjelesne aktivnosti u liječenju i prevenciji dijabetesa tipa 2. Redovita aerobna tjelovježba dovodi do redukcije visceralne masti i tjelesne težine bez redukcije mišićne mase, poboljšava osjetljivost na inzulin, kontrolu glukoze u krvi i krvnog tlaka, profil masnoća u krvi te sveukupni rizik od kardiovaskularnih bolesti. Stoga se redovita tjelesna aktivnost smatra jednom od osnovnih komponenti liječenja dijabetesa tipa 2, dok su na drugom mjestu lijekovi koji pomažu snižavanju glukoze u krvi te na kraju inzulina. Inzulinska rezistencija se smanjuje povećanom ekspresijom perifernih GLUT 4 receptora, a ako se želi postići korist koja bi smanjila i lipidemiju potrebna je rigoroznija i napornija vježba. Tijekom tjelovježbe otpušta se dušični oksid te dolazi do blage vazodilatacije čime se može regulirati i hipertenzija. U šećernoj bolesti tipa 2, s redovitom fizičkom aktivnošću i/ ili srednjom do visokom kardiorespiracijskom sposobnošću, smanjen je srčanožilni i ukupni mortalitet 39-70% (Baretić, 2017).

Bolesnici sa šećernom bolešću prije počinjanja programa fizičke aktivnosti jačeg intenziteta i snage, trebaju biti procijenjeni za stanja koja bi mogla biti kontraindikacija za određeni tip vježbi. Neke od njih bi mogle biti predisponirajuće za ozljedu ili udružene s povećanim rizikom za kardiovaskularnu bolest. Tjelovježba se prakticira uz spoznaju da za vrijeme i poslije intenzivnih vježbi glukoza u plazmi pada zbog njene povećane potrošnje, ali i povećane inzulinske osjetljivosti (Baretić, 2017).

5. ZAKLJUČAK

Temeljitim pregledom i analizom dostupne literature i podataka može se zaključiti da je šećerna bolest sve izraženiji svjetski javnozdravstveni problem s obzirom na veliki broj oboljelih i izraženi trend daljnjeg porasta prevalencije i incidencije. U Republici Hrvatskoj također predstavlja značajno morbiditetno i mortalitetno opterećenje. Šećerna bolest se u posljednjih nekoliko desetljeća pojavila kao ozbiljan problem u djece i adolescenata. Došlo je do izrazitog porasta stope prekomjerne težine i pretilosti kod mladih u SAD-u, a tako i u mnogim zemljama širom svijeta. Iako je etiologija ove pojave multifaktorska, utjecaj ponašanja i okoliša igra značajnu ulogu. Stope šećerne bolesti tipa 2 su dramatično porasle zajedno s povećanom učestalošću pretilosti, a pretilost je istaknuta u većini slučajeva mladih s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2. Primarni način liječenja T1D je davanje inzulina, dok se metformin koristi za liječenje T2D. Druge klase lijekova koje su se pojavile kao potencijalne alternative inzulinu i metforminu, a trenutno se ne koriste za pedijatrijsku populaciju, moraju se dodatno istražiti kako bi se utvrdila njihova sigurnost i učinak na djecu. Promjene u načinu života također su iznimno važne za pravilno upravljanje ovim dvjema vrstama dijabetesa, a uključuju pravilnu prehranu i tjelesnu aktivnost. Iako je kod nas učestalost šećerne bolesti tipa 2 značajno manja, obzirom na epidemiju pretilosti koja kod nas također poprima značajne razmjere pitanje je vremena kada će ovaj oblik dijabetesa po učestalosti činiti značajan dio naših bolesnika. Imajući u vidu sva znanstvena saznanja obrađena u ovom radu nameće se zaključak da bi prevencija i liječenje pretilosti i šećerne bolesti tipa 2 trebali postati jedan od glavnih ciljeva javnih intervencijskih programa. Puno više pozornosti treba posvetiti prevenciji i razvoju preventivnih strategija u ranoj fazi života. Važno je osvijestiti javnost o sve većem javnozdravstvenom problemu i ekonomskoj dimenziji epidemije dječje pretilosti i njezinim ozbiljnim posljedicama, posebice dijabetesu tipa 2. Prevencija bi se primarno trebala odnositi na permanentnu edukaciju zdravstvenog osoblja u skladu s novim saznanjima, ali i edukaciju roditelja i djece, osvješćivanjem o problemu pretilosti, promicanjem zdrave prehrane i tjelesne aktivnosti kroz odgojno-obrazovni sustav i druge oblike edukacije.

6. LITERATURA

American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 2019, 42, 148-164.

Baretić M, Koršić M, Jelčić J. Debljina - patofiziologija, etiologija i liječenje. *Medix*, 2009, 83, 108-113.

Baretić M. Fizička aktivnost i šećerna bolest. *Acta Med Croatica*, 2017, 71, 57-62.

Complications of diabetes, 2019., <https://www.who.int>, pristupljeno 5.9.2019.

Crnčević Orlić Ž. Pretilost i šećerna bolest. *Medix*, 2009, 80/81, 124-128.

Dijabetes, 2019., <http://www.hzjz.hr>, pristupljeno 5.9.2019.

Diabetes Mellitus in Children and Adolescents, 2019., <https://www.msmanuals.com>, pristupljeno 5.9. 2019.

Dumić M, Špehar Uroić A. Šećerna bolest u adolescenata. *Medicus*, 2010, 19, 27 – 34.

Turnpenny PD, Ellard S. Emeryjeve osnove medicinske genetike. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 188.

GAO Y, GAO M, XUE Y. Treatment of diabetes in children. *Exp Ther Med*, 2016, 11, 1168–1172.

Graves LE, Donaghue KC. Management of diabetes complications in youth. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2019, 10, 1-12.

Klobučar Marjanović S. Dijabetes i debljina – začarani krug. *Medicus*, 2018, 27, 33-38.

Kokić, S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix*, 2009, 80/81, 90-93.

Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I, Rahelić D, Pavić E, Jandrić Balen M, Radman M, Duvnjak L, Jurišić-Eržen D, Božikov V, Matić T, Zjačić-Rotkvić V, Crnčević-Orlić Ž, Krnić M, Metelko Ž. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix*, 2011, 8-34.

Los E, Wilt AS. Diabetes Mellitus Type 1 In Children. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2019.

Nadella S, Indyk JA, Kamboj MK. Management of diabetes mellitus in children and adolescents: engaging in physical activity. *Transl Pediatr*, 2017, 6 , 215–224.

Pavlić Renar I. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 1. *Medix*, 2009, 80/81, 100-106.

Pediatric Type 1 Diabetes Mellitus, 2019., <https://emedicine.medscape.com>, pristupljeno 5.9.2019.

Pediatric Type 2 Diabetes Mellitus, 2019., <https://emedicine.medscape.com>, pristupljeno 5.9.2019.

Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. *Medix*, 2009, 80/81, 83-86.

Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and Type 2 Diabetes in Children: Epidemiology and Treatment. *Curr Diab Rep*, 2014, 14, 1-21.

Rojnić Putarek N. Pretilost u dječjoj dobi. *Medicus* 2018, 27, 63-69.

Rojnić Putarek N. Hipoglikemija u djece i mladih. *Dijabetes/slatki život*, 2018, 4, 8-10.

Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes*, 2013, 4, 270–281.

Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*, 2015, 4, 187–192.

Severinski S, Butorac Ahel I, Božinović I. Šećerna bolest tipa 1 u dječjoj dobi. *Medicina fluminensis*, 2016, 52, 467-476.

Štraus B, Petlevski R. Ugljikohidrati. U: Štrausova Medicinska biokemija. Čvorišće D, Čepelak I, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2009, str. 99-123.

Topić E, Primorac D, Janković S, Štefanović M i sur. Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi. Zagreb, Medicinska naklada, 2018, str. 176.

T Kharroubi A, M Darwish H. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*, 2015, 6, 850-867.

Tillotson CV, Boktor SW. Pediatric Type 2 Diabetes Mellitus. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2019.

Temneanu OR, Trandafir LM, Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *J Med Life*, 2016, 9, 235–239.

Vlaški J, Vorgučin I. Tip 2 dijabetes melitus u djece i adolescenata. *Paediatr Croat*, 2019, 63, 42-47.

Vučić Lovrenčić M. Laboratorijska medicina u šećernoj bolesti: Conditio sine qua non kvalitetnog standarda zdravstvene zaštite. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, 2016,12, 28-39.

Vučić Lovrenčić M. Klinička biokemija šećerne bolesti. U: Klinička kemija i molekularna dijagnostika u kliničkoj praksi. Sertić J, urednica, Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 364-372.

World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin(HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Geneva, 2011, 1-25.

7. SAŽETAK

7.1 SAŽETAK

Šećerna bolest je skupina metaboličkih poremećaja karakteriziranih kroničnom hiperglikemijom koja nastaje zbog poremećenog lučenja inzulina i/ili poremećenog inzulinskog djelovanja. Šećerna bolest tipa 1 najčešći je oblik dijabetesa u djece i adolescenata, a u posljednjih desetak godina incidencija se povećava 2-5% godišnje. S pandemijom pretilosti svjedočimo sve većoj učestalosti i šećerne bolesti tipa 2 već u toj dobi. Procjenjuje se da se danas dijabetes melitus tip 2 pojavljuje u jednom od tri novodijagnosticiranih dijabetesa kod djece. Šećerna bolest tipa 1 karakterizirana je apsolutnim nedostatkom inzulina koji je u dječjoj i adolescentnoj dobi obično uvjetovan autoimunim razaranjem β -stanica Langerhansovih otočića gušterače. Šećerna bolest tipa 2 ima multifaktorsku etiologiju, uključujući pretilost povezanu s genetskim, okolišnim faktorima te načinom života. Karakterizira ju hiperglikemija koja nastaje kao posljedica smanjene inzulinske sekrecije uz prethodnu inzulinsku rezistenciju. Debljina je značajan čimbenik rizika za razvoj, tijek i liječenje šećerne bolesti tipa 2 kako u odraslih, tako i u djece i adolescenata. Važno ju je prevenirati i liječiti jer njezine posljedice znatno utječu na povišenje morbiditeta pojedinca. Najčešći mehanizam njenog nastanka je nerazmjer između energijskog unosa hranom i potrošnje energije u organizmu. Pubertet ima ulogu u razvoju dijabetesa melitusa tipa 2 u djece ponajprije zbog pogoršanja inzulinske rezistencije u tom razdoblju života uzrokovanog promjenom hormonske homeostaze, prvenstveno hipersekrecijom hormona rasta. Dijagnoza dijabetesa, prema kriterijima WHO-a, postavlja se mjerenjem glukoze u venskoj plazmi u akreditiranom laboratoriju. Zbrinjavanje osoba s dijabetesom multidisciplinarni je timski rad u kojem je najvažnije aktivno uključivanje bolesnika u liječenje i samokontrolu. Temelj svakog liječenja šećerne bolesti je zdrava prehrana, tjelovježba i zdrav način života za što je potrebna kontinuirana edukacija pacijenta. Dijabetes tipa 1 se obično i u djece i odraslih liječi inzulinom, dok se tip 2 liječi metforminom. Postoje i druge skupine lijekova koji se procjenjuju zbog njihove sigurnosti i djelotvornosti u odnosu na pedijatrijske bolesnike. Pogoršanje metaboličke kontrole u djece s dijabetesom posebno izraženo tijekom adolescencije čini ih podložnima za razvoj i akutnih i kroničnih komplikacija bolesti. Psihosocijalni problemi su vrlo česti kod djece s dijabetesom i njihovih obitelji. Iako preventivne mjere razvoja tipa 1 još uvijek nisu poznate, uspješna prevencija šećerne bolesti tipa 2 je moguća. Prevencija i liječenje pretilosti te šećerne bolesti tipa 2 trebali bi postati jedan od glavnih ciljeva javnih intervencijskih programa.

7.2 SUMMARY

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by high blood glucose levels resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. Type 1 diabetes is the most common form of diabetes in children and adolescents, and in the last ten years the incidence has increased by 2-5% per year. Due to a pandemic spread of obesity, there is a growing incidence of type 2 diabetes mellitus even in this age group. Type 2 diabetes mellitus is estimated to occur in one in three of new diagnoses of diabetes in children today. Type 1 diabetes is characterized by the absolute insulin deficiency that is usually caused by autoimmune destruction of pancreatic islet β -cells. Type 2 diabetes has a multifactorial etiology, including obesity associated with genetic, environmental factors and lifestyle. It is characterized by hyperglycaemia resulting from reduced insulin secretion with prior insulin resistance. Obesity is a significant risk factor for the development, course, and treatment of type 2 diabetes in both adults and youth. It is important to prevent and treat obesity because its consequences significantly affect the increase of the individual's morbidity. Most common mechanism for its onset is the disparity between food energy intake and energy consumption in the body. Puberty plays a role in the development of type 2 diabetes mellitus in children primarily due to the worsening of insulin resistance during this period of life caused by a change in hormonal homeostasis, primarily hypersecretion of growth hormones. Diagnosis of diabetes, according to WHO criteria, is made by measuring glucose in venous plasma in an accredited laboratory. Caring for people with diabetes is a multidisciplinary teamwork in which the active involvement of patients in treatment and self-control is most important. The basis for diabetes treatment is a healthy diet, exercise and a healthy lifestyle, which requires continued patient education. Usually, in both children and adults, T1D is treated with insulin while T2D is treated with metformin. There are other classes of drugs that are under assessment for their safety and efficacy in relation to pediatric patients. Impairment of metabolic control in children with diabetes especially pronounced during adolescence makes them susceptible to the development of both acute and chronic complications of the disease. Psychosocial problems are very common in children with diabetes and their families. Although preventive measures of type 1 development are still unknown, successful prevention of type 2 diabetes is possible. Prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes should become one of the main goals of public intervention programs.

8. PRILOZI

8.1 Popis kratica

ADA – Američko dijabetičko društvo (engl. *American Diabetes Association*)

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*)

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

CGM – sustav kontinuiranog mjerenja glukoze

DKA – dijabetička ketoacidoza

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

GUK – glukoza u krvi

GLP-1 – peptid 1 sličan glukagonu

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

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

IDF – Međunarodna dijabetička federacija (engl. *International Diabetes Federation*)

IGT – poremećena tolerancija glukoze (engl. *Impaired glucose tolerance*)

IFG – poremećen metabolizam glukoze natašte (engl. *Impaired fasting glucose*)

IGF-1 – faktor rasta sličan inzulinu - I (engl. *insulin like growth factor-I*)

IGFBP 3 – protein koji veže faktor rasta sličan inzulinu (engl. *insulin like growth factor binding protein 3*)

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

ICA – antitijela na stanice otočića gušterače (engl. *islet cell antibodies*)

MODY – šećerna bolest odraslog u mladima (engl. *Maturity-Onset Diabetes of the Young*)

NPH – inzulin srednjedugog djelovanja (engl. *Neutral Protamine Hagedorn*)

OGTT – test oralnog optećerenja glukozom

PCOS – sindrom policističnih ovarija

REM faza – faza brzog kretanja očiju, aktivno spavanje (engl. *rapid eye movement*)

RBP-4 – protein koji veže retinol (eng. *retinol binding protein-4*)

SES – socioekonomski status

SMBG - samokontrola glukoze u plazmi (engl. *self monitoring of blood glucose*)

T1D – šećerna bolest/ dijabetes melitus tipa 1

T2D – šećerna bolest/dijabetes melitus tipa 2

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Medicinska biokemija
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

ŠEĆERNA BOLEST U DJECE I ADOLESCENATA

Sandra Židak

SAŽETAK

Šećerna bolest je skupina metaboličkih poremećaja karakteriziranih kroničnom hiperglikemijom koja nastaje zbog poremećenog lučenja inzulina i/ili poremećenog inzulinskog djelovanja. Šećerna bolest tipa 1 najčešći je oblik dijabetesa u djece i adolescenata, a u posljednjih desetak godina incidencija se povećava 2-5% godišnje. S pandemijom pretilosti svjedočimo sve većoj učestalosti i šećerne bolesti tipa 2 već u toj dobi. Procjenjuje se da se danas dijabetes melitus tip 2 pojavljuje u jednom od tri novodijagnosticiranih dijabetesa kod djece. Šećerna bolest tipa 1 karakterizirana je apsolutnim nedostatkom inzulina koji je u dječjoj i adolescentnoj dobi obično uvjetovan autoimunim razaranjem β -stanica Langerhansovih otočića gušterače. Šećerna bolest tipa 2 ima multifaktorsku etiologiju, uključujući pretilost povezanu s genetskim, okolišnim faktorima te načinom života. Karakterizira ju hiperglikemija koja nastaje kao posljedica smanjene inzulinske sekrecije uz prethodnu inzulinsku rezistenciju. Debljina je značajan čimbenik rizika za razvoj, tijek i liječenje šećerne bolesti tipa 2 kako u odraslih, tako i u djece i adolescenata. Važno ju je prevenirati i liječiti jer njezine posljedice znatno utječu na povišenje morbiditeta pojedinca. Najčešći mehanizam njenog nastanka je nerazmjer između energijskog unosa hranom i potrošnje energije u organizmu. Pubertet ima ulogu u razvoju dijabetesa melitusa tipa 2 u djece ponajprije zbog pogoršanja inzulinske rezistencije u tom razdoblju života uzrokovanog promjenom hormonske homeostaze, prvenstveno hipersekrecijom hormona rasta. Dijagnoza dijabetesa, prema kriterijima WHO-a, postavlja se mjerenjem glukoze u venskoj plazmi u akreditiranom laboratoriju. Zbrinjavanje osoba s dijabetesom multidisciplinarni je timski rad u kojem je najvažnije aktivno uključivanje bolesnika u liječenje i samokontrolu. Temelj svakog liječenja šećerne bolesti je zdrava prehrana, tjelovježba i zdrav način života za što je potrebna kontinuirana edukacija pacijenta. Dijabetes tipa 1 se obično i u djece i odraslih liječi inzulinom, dok se tip 2 liječi metforminom. Postoje i druge skupine lijekova koji se procjenjuju zbog njihove sigurnosti i djelotvornosti u odnosu na pedijatrijske bolesnike. Pogoršanje metaboličke kontrole u djece s dijabetesom posebno izraženo tijekom adolescencije čini ih podložnima za razvoj i akutnih i kroničnih komplikacija bolesti. Psihosocijalni problemi su vrlo česti kod djece s dijabetesom i njihovih obitelji. Iako preventivne mjere razvoja tipa 1 još uvijek nisu poznate, uspješna prevencija šećerne bolesti tipa 2 je moguća. Prevencija i liječenje pretilosti te šećerne bolesti tipa 2 trebali bi postati jedan od glavnih ciljeva javnih intervencijskih programa.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 64 stranice, 11 grafičkih prikaza, 6 tablica i 35 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Šećerna bolest, pretilost, djeca, adolescenti, liječenje, hipoglikemija

Mentor: **Dr. sc. Roberta Petlevski**, *redoviti profesor* Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Roberta Petlevski**, *redoviti profesor* Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Marija Grdić Rajković, *docent* Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Dr. sc. Lovorka Vujić, *docent* Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2019.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Medical Biochemistry
Department of Medical Biochemistry and Hematology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

DIABETES MELLITUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Sandra Židak

SUMMARY

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by high blood glucose levels resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. Type 1 diabetes is the most common form of diabetes in children and adolescents, and in the last ten years the incidence has increased by 2-5% per year. Due to a pandemic spread of obesity, there is a growing incidence of type 2 diabetes mellitus even in this age group. Type 2 diabetes mellitus is estimated to occur in one in three of new diagnoses of diabetes in children today. Type 1 diabetes is characterized by the absolute insulin deficiency that is usually caused by autoimmune destruction of pancreatic islet β -cells. Type 2 diabetes has a multifactorial etiology, including obesity associated with genetic, environmental factors and lifestyle. It is characterized by hyperglycaemia resulting from reduced insulin secretion with prior insulin resistance. Obesity is a significant risk factor for the development, course, and treatment of type 2 diabetes in both adults and youth. It is important to prevent and treat obesity because its consequences significantly affect the increase of the individual's morbidity. Most common mechanism for its onset is the disparity between food energy intake and energy consumption in the body. Puberty plays a role in the development of type 2 diabetes mellitus in children primarily due to the worsening of insulin resistance during this period of life caused by a change in hormonal homeostasis, primarily hypersecretion of growth hormones. Diagnosis of diabetes, according to WHO criteria, is made by measuring glucose in venous plasma in an accredited laboratory. Caring for people with diabetes is a multidisciplinary teamwork in which the active involvement of patients in treatment and self-control is most important. The basis for diabetes treatment is a healthy diet, exercise and a healthy lifestyle, which requires continued patient education. Usually, in both children and adults, T1D is treated with insulin while T2D is treated with metformin. There are other classes of drugs that are under assessment for their safety and efficacy in relation to pediatric patients. Impairment of metabolic control in children with diabetes especially pronounced during adolescence makes them susceptible to the development of both acute and chronic complications of the disease. Psychosocial problems are very common in children with diabetes and their families. Although preventive measures of type 1 development are still unknown, successful prevention of type 2 diabetes is possible. Prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes should become one of the main goals of public intervention programs.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 64 pages, 11 figures, 6 tables and 35 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Diabetes mellitus, obesity, children, adolescents, treatment, hypoglycemia

Mentor: **Roberta Petlevski, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Roberta Petlevski, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Marija Grdić Rajković, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lovorka Vujić, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2019.