

Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 1

Ivana Pavlić Renar

Medicinski fakultet, Zavod za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb

SAŽETAK Prema današnjoj klasifikaciji, šećerna bolest tipa 1 definira se nedostatkom inzulina sa ili bez naznake autoimune destrukcije beta–stanica Langerhansovih otočića. U mladih ljudi često počinje naglo, s ispoljenim simptomima hipoglikemije (žeđ, poliurija, polidipsija). U starijih je početak bolesti obično sporiji, izgleda kao da se radi o tipu 2 šećerne bolesti. Posljednjih se godina za ovaj tip bolesti predlaže termin LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*). Striktnom kontrolom glikemije može se odložiti nastanak dijabetičkih komplikacija. Ona se provodi bazal–bolus liječenjem: višestrukim injekcijama inzulina ili kontinuiranom potkožnom infuzijom uz samokontrolu glikemije i prilagođavanje doze rezultatima liječenja. Održavanje normoglikemije u teškim stanjima s potrebom intenzivnog liječenja, kao i u preoperativnom razdoblju, najefikasnije se provodi kontinuiranom intravenskom infuzijom kratkodjelujućeg inzulina. Kroz prethodna desetljeća bitno se poboljšala prognoza osoba sa šećernom bolešću tipa 1. Pokušaji prevencije za sada nisu dali rezultate. Ciljevi su današnjih ispitivanja: poboljšati postojeću skrb, te naći bolje i sigurnije načine nadoknade inzulina. Cilj za budućnost je naći izliječenje i razviti prevenciju

KLJUČNE RIJEČI dijabetes melitus tipa 1; inzulin; liječenje; samokontrola šećera u krvi

Prema starijoj klasifikaciji, šećernu bolest tipa 1 nazivalo se juvenilnim dijabetesom. Međutim, ona može nastati u bilo kojoj životnoj dobi. Prema današnjoj klasifikaciji, šećerna bolest tipa 1 definira se nedostatkom inzulina sa ili bez naznake autoimune destrukcije beta–stanica Langerhansovih otočića. Uobičajeno se navodi da je to bolest fulminantnog početka, sa simptomatskom hiperglikemijom i razvojem ketoacidoze. Međutim, sve je više naznaka da tip 1 i tip 2 šećerne bolesti i nisu tako različiti.^{1,2} Dva su patofiziološka mehanizma temelj intolerancije glukoze i šećerne bolesti: nedostatak inzulina i neosjetljivost (rezistencija) na inzulin. Do nedostatka inzulina dolazi zbog propadanja beta–stanica: današnje stajalište je da se u tipu 1 šećerne bolesti, uz odgovarajuću genetsku predispoziciju pod utjecajem provokacije iz okoline, pokrene autoimuni proces. Dominira destrukcija beta–stanica i posljedični nedostatak inzulina, no po akceleratornoj hipotezi, neosjetljivost na inzulin može ubrzati ovaj proces.³ U prilog ovome govore i epidemiološki podaci prema kojima paralelno s povećanjem debljine u populaciji raste incidencija tipa 2 šećerne bolesti, ali i tipa 1*

DIJAGNOZA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 1

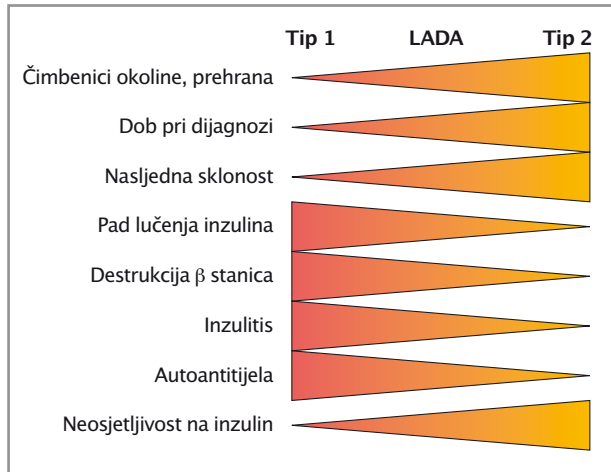
Autoimuna destrukcija beta–stanica traje neko vrijeme bez evidentnih simptoma hipoglikemije. Karakteristično

* (Vidjeti članak: Poljičanin T, Metelko M. *Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu, objavljen u ovom broju*)

se puna klinička slika ispolji kada iz nekog razloga (najčešće akutne infekcije) poraste potreba za inzulinom. Tu pojačanu potrebu se ne može kompenzirati jačim lučenjem inzulina. Razvija se klasična slika dekompenzirane šećerne bolesti: žeđ, umor, pojačano mokrenje, gubitak težine bez obzira na apetit i uzimanje hrane. U takvoj slici obično nema dijagnostičkih dilema: dijagnozu će potvrditi visoka glikemija s mogućim razvojem ketoacidoze. Započinje se liječenje inzulinom, uz nadoknadu tekućine i kalija te dodatnim mjerama ovisno o stanju bolesnika i pratećim poremećajima. Nakon stabilizacije stanja potreba za inzulinom postaje manjom, moguće je i razdoblje prividne remisije – kada je moguće regulirati glikemiju bez dodatka inzulina. Međutim, autoimuni proces napreduje i uskoro se pojavljuje trajna potreba za inzulinom. Ovakav scenarij je češći u mlađoj životnoj dobi, posebno u djece.

U starijih je početak bolesti obično sporiji, izgleda kao da se radi o tipu 2 šećerne bolesti. I protutijela koja se mogu detektirati kao biljezi autoimunog procesa različita su s obzirom na dob: u djece su redovito pozitivna inzulinska protutijela koja u odraslih nisu, u odraslih je karakterističan nalaz GAD–protutitijela. Posljednjih se godina predlaže termin LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) za ovaj tip bolesti (slika 1). Važno je detektirati takve bolesnike u kojih treba što prije i trajno započeti nadoknadom inzulina. Nedavna analiza objavljenih studija pokazala je da na LADA–u ukazuje skup lako dostupnih kliničkih, anamnestičkih i laboratorijskih parametara.⁴ Ako su zadovoljena dva od sljedećih

SLIKA 1. Kontinuum karakteristika bolesti: od tipa 1 do tipa 2



*debljina linije označava jačinu karakteristike.
Modificirano prema ref. 2

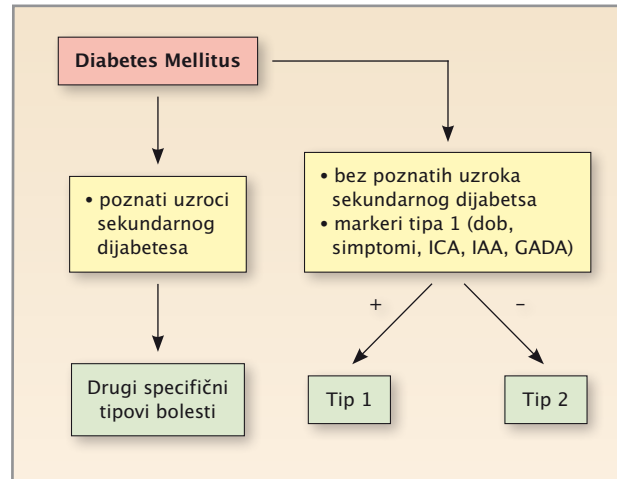
kriterija: akutni nastup bolesti, dob manja od 50 godina, indeks tjelesne mase (ITM) 25 ili niži, autoimuna bolest u anamnezi, obiteljska anamneza šećerne bolesti, vjerojatnost GAD-pozitiviteta što je karakteristika LADA-e je 99%, a ona je 0 ukoliko nema ni jednu od sljedećih karakteristika: glikemija >15 mmol/L ili $HbA_{1c} >10\%$, gubitak 10% tjelesne težine u prethodna tri mjeseca i ITM niži od 25, a 32% uz bar jednu od tri navedene karakteristike. Ovime se može izbjeći preširoko testiranje na autoimune biljege. U svakom slučaju, nije toliko bitno inzistirati na klasifikaciji (slika 2), koliko promatrati klinički tijek bolesti i inzistirati na ostvarenju ciljeva kontrole a to je normoglikemija. Ne treba zaboraviti da je inzulin često potreban i u tipu 2 ukoliko se drugačije ne postigne dobra glukoregulacija.

GLUKOREGULACIJA U ŠEĆERNOJ BOLESTI TIP 1

Značaj normoglikemije. Definitivni dokaz da se striktnom kontrolom glikemije može odložiti nastanak dijabetičkih mikrovaskularnih komplikacija (retinopatija, nefropatija, neuropatija) ili usporiti progresija postojećih dalo je ispitivanje *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) čiji su prvi rezultati objavljeni 1993. godine.⁵ Za makrovaskularne komplikacije (kardiovaskularnu bolest) veza s kontrolom glikemije je nešto kompleksnija jer tu je velik utjecaj drugih kardiovaskularnih rizika (debljine, hipertenzije, dislipoproteinemije, naslijeđa), ali je ipak sve više dokaza da i one, kao i mikrovaskularne komplikacije, ovise o stupnju glukoregulacije što je uočeno i kasnijim praćenjem ispitanika iz DCCT-a.⁶ U tipu 1 šećerne bolesti postoji jasna veza kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta s glukoregulacijom procijenjenom po razini HbA_{1c} .⁷ Utjecaj tipa 1 na porast kardiovaskularnog mortaliteta usporediv je s utjecajem tipa 2, uz značajniji utjecaj hiperglikemije.⁸

Cilj kontrole glikemije različito definiraju različita stručna društva (tablica 1), a u Hrvatskoj se držimo pre-

SLIKA 2. Klasifikacija šećerne bolesti



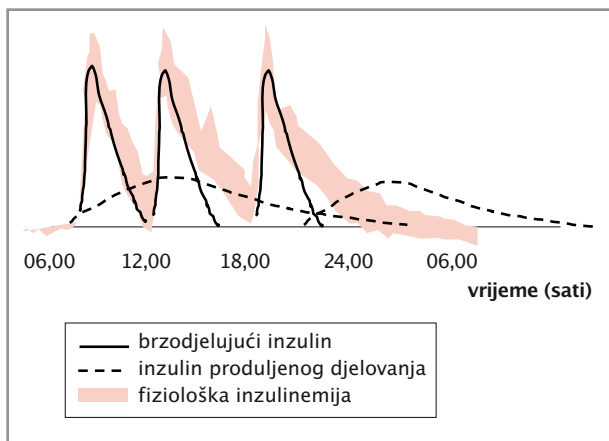
TABLICA 1. Ciljevi kontrole glikemije prema različitim stručnim društvima

Društvo	HbA_{1c} (%)	glikemija natašte (mmol/L)	postprandijalna glikemija (mmol/L)
ADA – American Diabetes Association	<7	$<6,7$	/
IDF – Europa – International Diabetes Federation	$\leq 6,5$	$\leq 6,0$	$\leq 7,5$
AACE – American Association of Clinical Endocrinology	$\leq 6,5$	$\leq 6,0$	$\leq 7,5$

poruka Međunarodnog dijabetičkog saveza (*International diabetes federation* = IDF).⁹⁻¹¹ Postoji kontinuirani odnos vrijednosti HbA_{1c} i incidencije komplikacija bez uočljivog praga, ali je apsolutni rizik razvoja komplikacija vrlo mali uz HbA_{1c} niži od 7,5%, što je uočeno u DCCT.¹²

Postizanje i održavanje normoglikemije. Temelj svakog liječenja šećerne bolesti je zdrava prehrana, tje-lovježba i zdrav način života za što je potrebna kontinuirana edukacija pacijenta. Uz to, u tipu 1 nužna je nadoknada inzulina. Standard je intenzivirano inzulinsko liječenje: bolji naziv je bazal-bolus liječenje jer se odvojeno daje inzulin za bazalne potrebe, odvojeno bolusi za potrebu uz obrok.¹³ Radi se o tome da se pokušava imitirati prirodno lučenje inzulina: ono je bazalno nisko, uz niske oscilacije koncentracije inzulina u krvi, a uz obrok naglo na kratko poraste (slika 3). Za bazalne potrebe daje se inzulin produljenog djelovanja, u pravilu u dvije doze (u nekih bolesnika – onih koji imaju još očuvane sekrecije inzulina – može biti dovoljna i jedna injekcija inzulina produljenog djelovanja) te doza inzulina kratkog djelovanja prije svakog obroka. Isto se može postići kontinuiranom potkožnom infuzijom inzulina pri čemu se brzina infuzije povećava uz obroke (detaljnije u posebnom članku ovog izdanja). U pravilu, oko polovina ukupne dnevne doze inzulina daje se kao

SLIKA 3. Idealizirani prikaz inzulinemije u bazal-bolus liječenju u usporedbi s fiziološkom



Sjena u pozadini pokazuje fiziološke fluktuacije inzulina tijekom dana: visoke kratkotrajne skokove poslije svakog obroka; puna linija pokazuje približnu inzulinemiju koja se postiže kratkotrajno djelujućim inzulinom, a isprekidana linija razinu inzulina nakon injekcije inzulina produljenog djelovanja

bazalni, polovina kao prandijalni inzulin (u bolusima). Ukupna dnevna doza je obično od pola do jedne jedinice po kilogramu, ovisno o stupnju inzulinske rezistencije.

Cijena dobre regulacije su češće hipoglikemije. Bojazan od nepovoljnih učinaka ponavljanih hipoglikemija na mnestičke sposobnosti nije se u odraslih pokazala opravdanom: dapače, loša glukoregulacija, a ne česte hipoglikemije što prate dobru regulaciju, predstavlja rizik za slabljenje kognitivne funkcije.¹⁴

U novije vrijeme se sve više rabe inzulinski analozi. Za sada oni nisu pokazali jasnih prednosti, osim manje hipoglikemija uz kratkodjelujuće analoge u usporedbi s humanim brzodjelujućim inzulinom,¹⁵ te manje noćnih hipoglikemija uz analoge produljenog djelovanja u usporedbi s NPH inzulinom.¹⁶ Kako je već spomenuto, alternativa višestrukim injekcijama su sustavi za trajnu potkožnu infuziju inzulina – inzulinske pumpe. Prema sadašnjem iskustvu, trajnom infuzijom inzulina u usporedbi s multiplim dnevnim injekcijama postiže se nešto bolja glukoregulacija s manje hipoglikemija u osoba s tipom 1 (ali ne u onih s tipom 2) šećerne bolesti.¹⁷ Naglašava se potreba dobre identifikacije pacijenata kojima je moguće poboljšati glukoregulaciju trajnom infuzijom inzulina („responderi“).¹⁸

Potrebna doza inzulina trajno varira, zato nema dobre regulacije glikemije bez trajnog sistematskog samomjerenja glikemije i prilagođavanja doze potrebama. U praksi uz bazal-bolus liječenje treba mjeriti glikemiju najmanje prije svakog bolusa, te prije spavanja uz povremeno mjerenje postprandijalno (dva sata poslije obroka) – ovo posebno u fazi određivanja potrebne doze u bolusima. Alternativa je uređaj za kontinuirano mjerenje glikemije. On je svakako koristan za detekciju noćnih hipoglikemija i daje dobru orijentaciju u planiranju infuzije pri prijelazu na kontinuiranu potkožnu infuziju. Međutim, za sada još ograničena iskustva u redovnoj primjeni uz bazal-bolus liječenje, u usporedbi s redov-

nom samokontrolom višestrukim mjerenjem glikemije, ne pokazuju da se njime može postići značajno bolja glukoregulacija procjenjena po HbA_{1c}-u.¹⁹

Dozu inzulina u bolusu uvjetuje količina ugljikohidrata u obroku koji slijedi, uz dodatak radi korekcije već naznačene hiperglikemije. Određivanje doze može se činiti po iskustvu, prema zamjenskim tablicama ili računanjem ugljikohidratnog sastava konkretnog obroka – za sada nema dokaza da je koja od tih metoda bolja od druge.²⁰ Sve je popularnije računanje doze inzulina u bolusu prema količini ugljikohidrata u obroku. U pravilu, za 15 g ugljikohidrata treba 1 jedinica inzulina da bi glikemija ostala kao prije obroka.²¹ Ukoliko je ona prije obroka veća, dodaje se još pokoja jedinica za korekciju glikemije (po korektivnom faktoru koji se određuje individualno svakom bolesniku). Dakako da je za ovakav pristup potrebna dobra edukacija osobe sa šećernom bolešću. Edukacija se može provoditi individualno i skupno. DAFNE (*dose adjustment for normal eating* – podešavanje doze normalnoj prehrani) program, na tragu modela strukturiranog u Njemačkoj osamdesetih pokazuje učinkovitost strukturirane edukacije za bazal-bolus liječenje i takav način edukacije postaje standard skrbi o tipu 1 šećerne bolesti.²² U Hrvatskoj su se takvi skupni programi počeli provoditi u Sveučilišnoj Klinici Vuk Vrhovac u Zagrebu krajem devedesetih, zatim u KB Split i KB Dubrava u Zagrebu, a u pripremi su i u drugim centrima.²³ Cilj je omogućiti osobi sa šećernom bolešću tipa 1 slobodnu prehranu s fleksibilnim rasporedom obroka a s održavanjem normoglikemije uz minimalne oscilacije.

Nadoknada inzulina u akutnoj bolesti, teškim stanjima i perioperativno. Trajno treba voditi računa da je inzulinsko liječenje u tipu 1 dijabetesa supstitucijska terapija koja mora nadoknaditi potrebu za inzulinom. Jedna od češćih grešaka koju pacijenti (a ponekad i nedovoljno educirani liječnici) učine jest umanjene ili izostavljanje doze inzulina u akutnoj bolesti s inapetencijom. Ovo se događa zbog bojazni od hipoglikemije zbog oskudnijih obroka. Međutim, u akutnom stresu raste potreba za inzulinom i nerijetko je ukupna dnevna doza i veća nego prije akutne bolesti. Može biti potrebno restrukturirati dnevnu dozu: umanjiti boluse, povećati bazalni inzulin. Zlatno pravilo je redovna samokontrola: mjerenje glikemije i reagiranje prilagođavanjem doze inzulina.

Održavanje normoglikemije u teškim stanjima s potrebom intenzivnog liječenja kao i u preoperativnom razdoblju najefikasnije se provodi kontinuiranom intravenskom infuzijom kratkodjelujućeg inzulina (ili kratkodjelujućeg inzulinog analoge) perfuzorom ili infuzijom GIK otopine (glukoza-inzulin-kalij) i monitoriranje glikemije svaki sat. Za ovakav pristup treba imati protokole prilagođene lokalnim prilikama.²⁴ Alternativa je davanje potkožne injekcije brzodjelujućeg inzulina svakih 6 sati uz monitoriranje glikemije. U hospitaliziranih bolesnika koji uzimaju obroke i nisu kritično bolesni nastavlja se njihovo ranije bazal-bolus liječenje, uz monitoriranje glikemije i prilagodbu doze rezultatima mjerenja.

Transplantacija Langerhansovih otočića i gušterače. Nakon transplantacije alogernih otočića i transplantacije gušterače oko 80% primaoca je neovisno o inzulinu tijekom jedne godine, dugoročno znatno manje (tek 10% nakon transplantacije otočića, nešto više nakon transplantacije gušterače). Intra i perioperativne komplikacije su značajno češće pri transplantaciji gušterače (što je kirurški zahvat, za razliku od transplantacije otočića koja je infuzija), a u oba postupka je potrebna trajna imunosupresijska terapija. Kada se sve uzme u obzir, današnje stajalište je da je transplantacija gušterače indicirana istovremeno s transplantacijom bubrega, pogotovo u bolesnika s nestabilnom šećernom bolešću. U tih bolesnika se značajno poboljšava prognoza u odnosu na one kojima je samo transplantiran bubreg. U onih koji ne trebaju transplantaciju bubrega transplantacija otočića je opcija samo ako su iscrpljene sve mogućnosti stabilizacije glikemije i sprječavanja teških hipoglikemija. U svih ostalih bolesnika teško je preporučiti transplantaciju zbog rizika koje nosi trajna imunosupresija, pa se ovaj pristup smatra još eksperimentalnim.²⁵

OSTALE MJERE LIJEČENJA I PRAĆENJA ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 1

Uz glikemiju, treba nadzirati i ostale rizike nastanka komplikacija: bar jednom godišnje mikroalbuminurija – pojavi li se treba započeti uzimanjem ACE-inhibitora, jednom godišnje pregled očne pozadine radi detekcije retinopatije, jednom godišnje kontrola lipida radi pravovremenog početka terapije statinom, trajna kontrola krvnog tlaka s ciljnom vrijednosti 130/80 mmHg.

MIJENJANJE PROGNOZE ŠEĆERNE BOLESTI

Kroz prethodna desetljeća bitno se poboljšala prognoza osoba sa šećernom bolešću tipa 1 što dokazuje nekoliko ispitivanja. Dansko ispitivanje mortaliteta praćenjem 3000 osoba pokazalo je da se u 40 godina (do devedesetih godina prošlog stoljeća) očekivani životni vijek produljio za (medijan) 15 godina, najviše zbog bitnog smanjenja pojavnosti nefropatije i terminalnog zatajenja bubrega.²⁶ Ipak, još uvijek je veći u osoba sa šećernom bolešću od onog opće populacije. Prema švedskim podacima u osoba kojima je šećerna bolest počela u pubertetu i mlađoj odrasloj dobi (15-34 godine) mortalitet je dvostruko veći uz tip 1, a trostruko uz tip 2 šećerne bolesti. Podaci iz tako razvijene zemlje s razvijenim zdravstvenim sustavom pokazuju da se skrb o šećernoj bolesti još mora bitno usavršiti.

ISPITIVANJA MOGUĆNOSTI PREVENCIJE I LIJEČENJA

Prevencija. Sedamdesetih godina prošlog stoljeća otkriveni su autoimuni mehanizmi u etiologiji tipa 1 šećerne bolesti. Ubrzo je počelo traženje identifikacije rizičnih osoba, te pokušaji različitih preventivnih liječenja, uglavnom usmjerenih modulaciji imunskih procesa (nikotinamidom, oralnim ili malim dozama potkožnog inzulina, izbjegavanjem rane ekspozicije kravljem mlijeku). Ni jedna od do sada provedenih preventivnih metoda nije rezultirala uspjehom, ali stvorila se učinkovita međunarodna suradnja što pobuđuje nadu da će se eventualna prevencija u budućnosti moći brzo testirati i provesti u praksi.²⁷

Izliječenje tipa 1. Manipulacije matičnim stanicama izazov su za liječenje mnogih kroničnih degenerativnih bolesti, tako i dijabetesa. Dva su pravca istraživanja: embrionalne matične stanice i mezenhimalne matične stanice. Iz embrionalnih matičnih stanica uspjelo se dobiti stanice koje funkcionalno odgovaraju beta-stanicama Langerhansovih otočića u pokusima na miševima.²⁸ Ovo još nije došlo do stadija mogućeg kliničkog ispitivanja. Što se tiče mezenhimalnih matičnih stanica dobivenih iz koštane srži, ispitivanja su usmjerena njihovim imunomodulacijskim svojstvima s ciljem zaustavljanja autoimunog procesa čime bi se omogućio oporavak – regeneracija mase beta-stanica.²⁹ Nedavno je pokrenuta faza 2 kliničkog ispitivanja kojim će se procijeniti sigurnost i učinkovitost ovog pristupa u novootkrivenom tipu 1 šećerne bolesti.³⁰

ZAKLJUČAK

Striktnom glukoregulacijom glikemije moguće je odložiti nastanak dijabetičkih komplikacija u tipu 1 šećerne bolesti. Za striktnu regulaciju glikemije nužna je edukacija pacijenta koji će sam prilagođavati dozu inzulina prema potrebama mjereći redovno glikemiju. Standard nadoknade inzulina je bazal-bolus liječenje: multiplim dnevnim injekcijama ili kontinuiranom potkožnom infuzijom. Uz glukoregulaciju, potrebna je i kontrola drugih faktora rizika razvoja vaskulopatije, kao i u tipu 2 šećerne bolesti. Svim ovim mjerama bitno se poboljšava prognoza šećerne bolesti tipa 1 za što postoje čvrsti dokazi. Razvoj novih tehnologija osigurava sigurniju i bolju nadoknadu inzulina i budi nadu u prevenciju i izliječenje.

Diagnosis and treatment of type 1 diabetes mellitus

SUMMARY According to the current classification, type 1 diabetes mellitus is defined as a condition caused by a lack of insulin with or without the signs of autoimmune destruction of beta cells in the islets of Langerhans. In younger patients, the disease onset is usually acute, with pronounced symptoms of hyperglycemia (thirst, polyuria, and polydipsia). In the elderly, the disease onset is usually slower, resembling type 2 diabetes. Recently, the term latent autoimmune diabetes in adults (LADA) has been proposed for this form of the disease. Strict glycemic control may postpone diabetic complications. The glycemic control is maintained by basal-bolus insulin therapy with multiple daily injections or continuous subcutaneous insulin infusion, which requires self-monitoring of blood glucose and insulin dose adjustments based on the glucose level. Good glycemic control in severe diabetes requiring intensive treatment is best maintained with intravenous insulin drip. The prognosis of patients with type 1 diabetes mellitus has improved over the recent decades, but prevention has not yielded any results. Current research is directed at improving the existing care and finding safer methods of insulin delivery. The aims for the future are to find the cure and prevent the disease.

KEY WORDS blood glucose self-monitoring; diabetes mellitus, type 1; insulin; treatment

LITERATURA

- Lin J, Zhou ZG, Wang JP, Zhang C, Huang G. From Type 1, through LADA, to type 2 diabetes: a continuous spectrum? *Ann N Y Acad Sci* 2008;1150:99–102.
- Donath MY, Eshes JA. Type 1, type 1.5, and type 2 diabetes: NOD the diabetes we thought it was. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:12217–8.
- Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001;44:914–22.
- Lutgens MW, Meijer M, Peeters B, Poulsen ML, Rutten MJ, Bots ML, van der Heijden GJ, Soedamah-Muthu SS. Easily obtainable clinical features increase the diagnostic accuracy for latent autoimmune diabetes in adults: an evidence-based report. *Prim Care Diabetes* 2008;2:207–11.
- The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993;329:977–86.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–53.
- Shankar A, Klein R, Klein BE, Moss SE. Association between glycosylated hemoglobin level and cardiovascular and all-cause mortality in type 1 diabetes. *Am J Epidemiol* 2007;166:393–402.
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care* 2008;31:714–9.
- American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl 1):S1–S114.
- <http://www.idf.org/>
- American College of Endocrinology. American College of Endocrinology consensus statement on glycemic control. *Endocr Pract* 2002;8(Suppl 1):1–82.
- The DCCT Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289–98.
- Pavlič Renar I, Aganović I. Insulin u liječenju šećerne bolesti: kome, koji, kako. *Medix* 2007;13(70):104–9.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356:1842–52.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2):CD003287
- Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16;(3):CD006297.
- Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, Siebenhofer A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008;51:941–51.
- Johannesen J, Eising S, Kohlwe S, Riis S, Beck M, Carstensen B, Bendtsen I, Nerup J. Treatment of Danish adolescent diabetic patients with CSII – a matched study to MDI. *Pediatr Diabetes* 2008;9:23–8.
- Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in Type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:79–87.
- American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S61–78.
- Kulkarni KD. Carbohydrate counting: a practical meal-planning option for people with diabetes. *Clinical Diabetes* 2005;23:120–2.
- DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:746–51.
- Prašek M, Pibernik-Okanović M, Kranjec B, Kos J, Pavlič-Renar I, Metelko Ž. When reeducation should be repeated in order to maintain good diabetes control. *Diabetologia* 2000;43(Suppl. 1):A221.
- Wilson M, Weinreb J, Hoo GW. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care* 2007;30:1005–11.
- Ryan EA, Bigam D, Shapiro AM. Current indications for pancreas or islet transplant. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:1–7.
- Borch-Johnsen K. Improving prognosis of type 1 diabetes. Mortality, accidents, and impact on insurance. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 2:B1–3.
- Sherr J, Sosenko J, Skyler JS, Herold KC. Prevention of type 1 diabetes: the time has come. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:334–43.
- Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, Bang AG, Kelly OG, Eliazer S, Young H, Richardson M, Smart NG, Cunningham J, Agulnick AD, D'Amour KA, Carpenter MK, Baetge EE. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. *Nat Biotechnol* 2008;26:443–52.
- Abdi R, Fiorina P, Adra CN, Atkinson M, Sayegh MH. Immunomodulation by mesenchymal stem cells: a potential therapeutic strategy for type 1 diabetes. *Diabetes* 2008;57:1759–67.
- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00690066?term=prochymal&rank=1>

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Doc. dr. sc. Ivana Pavlič-Renar,
Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb
E-mail: ivana.pavlic.renar@mef.hr