

## Šećerna bolest u adolescenata

### *Diabetes Mellitus in Adolescents*

Miroslav Dumić, Anita Špehar Uroić

Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

**Sažetak** Dijabetes melitus je skupina metaboličkih poremećaja karakteriziranih povišenom koncentracijom glukoze u krvi kao posljedicom nedostatnog lučenja inzulina, izostanka njegova djelovanja ili kombinacije tih dvaju mehanizama. Najčešći oblik dijabetesa u djece i adolescenata je dijabetes melitus tipa 1, no s pandemijom pretilosti svjedočimo sve većoj učestalosti dijabetesa melitusa tipa 2 već u toj dobi. Uspješno liječenje dijabetesa posebno je važno upravo u vrijeme puberteta, ponajprije kako bi se omogućio normalan rast i razvoj te odgodila pojava kroničnih mikrovaskularnih komplikacija bolesti. Na žalost, s početkom puberteta glikemijska se kontrola obično pogoršava. Pogoršanje kontrole bolesti pripisuje se ponajprije psihološkim problemima adolescentne dobi te slaboj suradljivosti u provođenju dijetetskih mjera i primjeni inzulina. Ipak, dokazano je da to nije jedini uzrok te da promjene endokrinog sustava uvelike pridonose pogoršanju kontrole glikemije u adolescenata.

**Ključne riječi:** dijabetes melitus tipa 1, dijabetes melitus tipa 2, djeca, adolescenti, kontrola glikemije

**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. The most common form of diabetes in children and adolescents is type 1 diabetes mellitus. However, there is a growing incidence of type 2 diabetes mellitus even in this age group due to a pandemic spread of obesity. Successful treatment of type 1 diabetes is of particular importance during puberty, primarily to achieve normal growth and sexual maturation as well as to reduce the risk of long-term microvascular complications. Yet, with the onset of puberty, glycemic control usually deteriorates. This deterioration is often attributed to the psychological problems of adolescence and poor compliance with diet and insulin administration. However, this is not the complete explanation since endocrine changes of puberty may also contribute to the poor glycemic control in adolescents.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, children, adolescents, glycemic control

Dijabetes melitus je kronični metabolički poremećaj koji dovodi do hiperglikemije. U djece, kao i u odraslih, energetski je metabolizam poremećen zbog nedovoljne sekrecije inzulina ili zbog njegova nedostatnog učinka, što utječe na metabolizam ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Iako je dijabetes melitus tipa 1 predominantna forma bolesti u dječjoj dobi, s rastućom epidemijom pretilosti povećava se i incidencija dijabetesa melitusa tipa 2, posebno u adolescenata (tablica 1).

Specifične potrebe dječje populacije diktiraju posebne standarde u skrbi. U zbrinjavanju djece s dijabetesom melitusom treba imati na umu osobitosti djece različitih dobnih skupina, kao i bitne razlike u odnosu na odraslu populaciju. Primjerice, različite su potrebe za inulinom, simptomima i reakcijama na hipoglikemiju u različitim životnim razdobljima, a rizik od razvoja kroničnih komplikacija bolesti pod značajnim je utjecajem pubertetskog razvoja. Razlikuje se pristup edukaciji djece pojedinih dobnih skupina, kao i njezini očekivani učinci, ali i očekivanja vezana za kontrolu bolesti (tablica 2).

Dok mala djeca kao ni djeca mlađe školske dobi nisu sposobna voditi brigu o vlastitoj bolesti, od srednjoškolaca i starije djece očekuje se određeni stupanj samostalnosti. Pri tome ne smijemo zanemariti potrebu nadzora od strane odrasle osobe kako bi se ublažile sve moguće teškoće u kontroli bolesti tijekom ovog prijelaznog perioda prema odrasloj dobi i potpunoj samostalnosti.

### *Dijabetes u doba puberteta i adolescencije*

Dobra regulacija dijabetesa osobito je važna u vrijeme puberteta i adolescencije. Poznato je da dijabetes kao kronična bolest može u tom razdoblju negativno utjecati na rast i razvoj, a zbog loše regulacije bolesti moguća je pojava kroničnih komplikacija dijabetesa (1-3). S druge strane, postizanje optimalne kontrole bolesti posebno je teško upravo tijekom adolescencije. Mjerenjem postotka gli-

Tablica 1. Različiti oblici dijabetesa melitusa u djece i adolescenata

|                               | Dijabetes melitus tipa 1         | Dijabetes melitus tipa 2          | MODY*                |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Prevalencija                  | Čest                             | U porastu                         | ≤ 5% bijelaca        |
| Dob pojave                    | Tijekom djetinjstva              | U pubertetu                       | U pubertetu          |
| Početak                       | Nagao                            | Blag i postupan do nagao          | Postupan             |
| Ketoza kod dijagnoze          | Česta                            | ≥ 1/3 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 inulin        | Normalna u kontroliranoj bolesti | Smanjena                          | Normalna             |
| Ovisnost o inzulinu           | Trajna                           | Povremena                         | Rijetko              |
| Pretilost                     | Obično ne (do 25%)               | > 90%                             | Rijetko              |
| Akantoza nigrikans            | Ne                               | Česta                             | Ne                   |
| Pokazatelji autoimunosti      | Kod dijagnoze u 85 – 98%         | Ne                                | Ne                   |

\*Maturity Onset Diabetes of the Young, \*\*američki Indijanci, američki Crnci, Hispanci, Azijci

Tablica 2. Ciljevi kontrole glikemije za djecu i adolescente (Silverstein J i sur. Diabetes Care. 2005;28:186-212.)

| Dob   | Ciljne razine glukoze u krvi |                                 | HbA1c               | Razlog  |
|---|------------------------------|---------------------------------|---------------------|---|
|   | prije obroka                 | prije spavanja/<br>tijekom noći |                     |   |
| Mala djeca i djeca predškolske dobi (< 6 godina)  | 5,5 – 10 mmol/L              | 6,1 – 11 mmol/L                 | 7,5%-8,5%           | • Osjetljivost na hipoglikemije   |
| Djeca školske dobi (6 – 12 god.)  | 5 – 10 mmol/L                | 5,5 – 10 mmol/L                 | ≤ 8%                | • Rizik od hipoglikemija uz relativno malen rizik od razvoja kroničnih komplikacija |
| Adolescenti   | 3,9 – 8,3 mmol/L             | 4,4 – 8,9 mmol/L                | ≤ 7,5%<br>(< 7,0%)* | • Rizik od hipoglikemija<br>• Razvojni i socijalni razlozi                          |
| Ključni koncept kod postavljanja ciljeva glikemijske kontrole: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciljevi moraju biti individualizirani, a najniža granica glikemije postavljena nakon procjene omjera rizika i moguće koristi</li> <li>• Ciljne razine glukoze u krvi moraju biti više od navedenih u djece koja imaju učestale hipoglikemije i neosjetljivost na hipoglikemiju</li> <li>• Postprandijalne razine glukoze u krvi preporučljivo je mjeriti kad postoji nesklad između preprandijalnih razina i HbA1c</li> </ul> |                              |                                 |                     |   |

\*Niži cilj razine HbA1c preporučuje se samo ako ga je moguće postići bez teških hipoglikemija

koziliranog hemoglobina (HbA1c) pokazano je da u adolescenata gotovo redovito dolazi do pogoršanja kontrole bolesti (3-6).

Pogoršanje kontrole bolesti u adolescenata s dijabetesom dijelom je posljedica loše suradljivosti, ponajprije u vezi s pridržavanjem dijetetskih preporuka te provođenjem samokontrole. Pokazalo se međutim da ni adolescenti koji su bili motivirani za postizanje optimalne kontrole bolesti i koji su provodili sve zahtjeve intenziviranog režima liječenja nisu uspjeli dostići razinu HbA1c koju imaju dobro kontrolirani odrasli bolesnici (3). Razlog tomu je što promjene endokrinološkog sustava u pubertetu također imaju bitnu

ulogu u kontroli glikemije (4). Povišenje razine hormona rasta i posljedična inzulinska rezistencija koja je izraženija u adolescenata s dijabetesom (7, 8), smatraju se najvažnijim mehanizmom u pogoršanju metaboličke kontrole, ponajprije zbog nemogućnosti odgovarajuće nadoknade inzulina bez rizika od dodatnih komplikacija. Naime, povišenje doze inzulina i eventualno smanjenje postotka HbA1c u adolescenata povezano je sa sličnim smanjenjem rizika od razvoja kroničnih komplikacija kao u odraslih, ali je istodobno praćeno dva do tri puta većim rizikom od razvoja hipoglikemija i povećanjem tjelesne težine (3, 9).

## Fiziologija adolescentne dobi i dijabetes melitus

Tijekom djetinjstva i adolescentne dobi neprestano dolazi do promjena koje vode tjelesnom, psihološkom i socijalnom odrastanju, no svaka od pojedinih faza odrastanja obilježena je specifičnostima koje se odražavaju na kontrolu glikemije u djece s dijabetesom. Jedan od najturbulentnijih perioda na tom putu je upravo razdoblje puberteta i adolescencije. Razumijevanje fizioloških promjena koje se očituju ponajprije promjenom hormonskog miljea i njihovih posljedica na kontrolu bolesti nužno je kako bi se izbjegli ili barem ublažili problemi vezani za postizanje zadovoljavajuće kontrole glikemije u tom životnom razdoblju.

Prolaskom kroz pubertet u djece s dijabetesom raste potreba za inzulinom kako bi se kompenziralo stalno povećanje lučenja kontrainzularnih hormona. Lučenje hormona prednje hipofize – hormona rasta, folikul-stimulirajućeg hormona i hormona luteinizacije najvišu razinu postiže tijekom REM (*“rapid eye movement”*) faze sna, pa u tom periodu najviše raste i potreba za inzulinom. Istodobno dolazi i do porasta potrebe za inzulinom tijekom dana uzrokovane porastom tjelesne težine i unosom većih količina hrane. Tako je potreba za inzulinom u I. stupnju pubertetskog razvoja po Tanneru oko 0,8 jedinica po kilogramu tjelesne težine na dan (j/kg/d), tijekom II. stupnja razvoja po Tanneru to je više od 1 j/kg/d, dok III. stupanj razvoja po Tanneru donosi vrhunac potrebe za inzulinom koja može doći i blizu 2 j/kg/d. Potreba za inzulinom potom opada tijekom IV. i V. stupnja pubertetskog razvoja na pretpubertetskih 0,6-0,8 j/kg/d (10).

Rezultat hormonskih promjena u pubertetu jesu naglo ubrzanje rasta te spolno sazrijevanje, što zahtijeva i povećani unos energije. Vjerojatno je upravo nemogućnost odgovora na takve zahtjeve organizma jedan od razloga zaostataka u rastu i razvoju u djece s kroničnom bolešću kao što je i loše kontroliran dijabetes gdje je masivna glukozurija uzrok gubitka velikog broja kalorija potrebnih organizmu za rast i razvoj (10). Ipak, zahvaljujući suvremenom pristupu u liječenju i općenito boljoj kontroli glikemije, takvi su negativni učinci slabije kontrole bolesti bitno ublaženi pa je konačna visina većine djece s dijabetesom u skladu s visinom njihovih vršnjaka (11-13).

## Os hormon rasta - faktor rasta sličan inzulinu I i dijabetes

Već je prije uočeno da je u adolescenata s inzulin-ovisnom šećernom bolešću znatno povećano spontano lučenje hormona rasta (14-16), dok su koncentracije faktora rasta sličnog inzulinu I (*insulin like growth factor-I* – IGF-I) i glavnog proteina koji ga veže, *insulin like growth factor binding protein 3* (IGFBP 3) niske (14, 17). Stoga se smatra da je osnovni poremećaj u osi hormon rasta – IGF-I slabija osjetljivost na hormon rasta na razini receptora u jetri (18) čija je funkcija dijelom ovisna o inzulinu. Razina cirkulirajućeg IGF-I stoga je vrlo usko vezana za razinu inzulina u portal-

noj cirkulaciji (19) pa je niska koncentracija IGF-I u adolescenata s dijabetesom najvjerojatnije posljedica upravo niskih koncentracija inzulina u portalnoj cirkulaciji zbog periferne primjene inzulinskih pripravaka.

Osim na sekreciju IGF-I, koncentracija inzulina u portalnoj cirkulaciji utječe i na njegovu bioraspoloživost, ponajprije utječući na stvaranje proteina niske molekularne mase *insulin like growth factor binding protein 1* (IGFBP1), koji veže IGF-I i smanjuje njegovu bioaktivnost (19, 20).

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 (*growth hormone releasing hormone* - GHRH) (21), a pokazan je i izostanak supresije lučenja hormona rasta tijekom hiperglikemije (22). Tijekom “vrhunca” pubertetskog razvoja, u vrijeme kada je osjetljivost na inzulin najmanja, organizam se tomu donekle suprotstavlja povećavajući proteolitičku aktivnost IGFBP3 s posljedičnim otpuštanjem i povišenjem koncentracije bioraspoloživog IGF-1 (23).

## Metaboličke posljedice promjena u osi hormon rasta - IGF-I

Za razliku od receptora za hormon rasta u jetri čija je osjetljivost smanjena zbog nedostatka inzulina, receptori za hormon rasta u ostalim tkivima, posebice u mišićima, imaju očuvanu osjetljivost na hormon rasta. Stoga je metaboličko djelovanje hormona rasta u perifernim tkivima očuvano pa hipersekrecija hormona rasta rezultira smanjenom osjetljivošću na inzulin. Upravo je pubertet period u kojem je lučenje hormona rasta najjače i neosjetljivost na inzulin najizraženija, a to je nešto više izraženo kod djevojčica (24). Istodobno je pojačan i klirens inzulina, što dodatno pridonosi povećanim potrebama za inzulinom (8). S obzirom na to da se hormon rasta većinom luči noću, to je razdoblje kada dolazi do izraženijeg smanjenja inzulinske osjetljivosti, što u konačnici rezultira “fenomenom zore”, tj. pojavom visokih koncentracija glukoze u krvi rano ujutro (20, 25). Spomenutom fenomenu 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 (20, 26). Posljedice opisanih promjena su teškoće u titriranju inzulinske terapije, posebice tijekom noći, jer podizanjem doze inzulina kako bismo savladali inzulinsku rezistenciju tijekom puberteta neminovno povećavamo i rizik od noćnih hipoglikemija. Osim navedenoga, 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 (27).

Na tragu promjena u regulaciji osi hormon rasta-IGF-I tijekom puberteta u djece s dijabetesom iskušana je primje-

na 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 dodane potvrde putem randomiziranih studija i nije u široj uporabi (14, 28, 29).

## *Pubertet i dijabetes melitus tipa 1*

Adolescencija je razdoblje života, među ostalim, obilježeno i spolnim sazrijevanjem praćenim povišenim razinama cirkulirajućih spolnih hormona. Uz dobru kontrolu glikemije, početak puberteta i progresija spolnog sazrijevanja u adolescenata s dijabetesom normalni su ili tek minimalno odgođeni. Prosječna dob nastupa menarhe u njih je oko 13,5 godina (30-32), dok je u zdravih djevojčica to obično između 12,8 i 13 godina (33).

Tijekom generativne dobi normalni menstrualni ciklusi praćeni su ponavljanim ciklusima povećanja i smanjenja razine kontrainzularnih hormona. Zadnjih 5 do 7 dana ciklusa (lutealna faza) zbog porasta razine spolnih hormona, ponajprije progesterona, dolazi do prolaznog porasta potreba za inzulinom. Najbolji način da se zadovolje povećane potrebe za inzulinom u tom dijelu ciklusa jest oprežno povišenje doze inzulina, i to u prvom redu tijekom noći kako bi se normalizirala razina glukoze u krvi ujutro, natašte. Naime, upravo je u to vrijeme glikemija pod najjačim utjecajem premenstrualnih hormonskih promjena čime pridonose prije spomenutom "fenomenu zore". Sa samim početkom sljedećega menstrualnog ciklusa, odnosno odmah nakon pojave menstruacije dozu inzulina valja sniziti na onu koja odgovara potrebama u prva tri tjedna ciklusa (10, 34).

U djevojaka s dijabetesom poremećaji menstrualnih ciklusa znatno su češći nego u njihovih zdravih vršnjakinja (32, 35). U podlozi tih poremećaja češće se nalazi ovarijalni hiperandrogenizam (32, 36), a nerijetko se dokaže i sindrom policističnih ovarija (32, 37).

Više razine testosterona, niže razine globulina koji veže spolne hormone (*sex hormone-binding globuline*, SHBG) i povećanje njihova međusobnog omjera neke su od osobitosti hormonskog statusa zabilježene u djevojaka s dijabetesom (32). Pokazano je da je za takav odnos dijelom odgovorna hiperinzulinemija kao posljedica pokušaja nadoknade inzulina u razdoblju života kada postoji relativna neosjetljivost na inzulin. Ona s jedne strane potiče sintezu androgena u jajnicima, a s druge snižava koncentraciju SHBG (37, 38) pa je prema tome mehanizam razvoja hiperandrogenih poremećaja sličan onom u djevojaka s hiperinzulinizmom, inzulinskom rezistencijom i dijabetesom melitusom tipa 2. Ipak, postoje i bitno složenija objašnjenja patomehanizma nastanka hiperandrogenizma u djevojaka s dijabetesom koja ponajprije uključuju spekulacije o djelovanju inzulina kao "ko-gonadotropina" na poticanje lučenja steroidnih hormona iz jajnika (39).

## *Osobitosti zbrinjavanja dijabetesa melitusa u adolescenata*

Adolescencija je razdoblje brzih razvojnih promjena na putu do fizičke, kognitivne i emocionalne zrelosti, ali i velikih izazova kada je u pitanju kontrola dijabetesa.

Hormonski status u pubertetu odgovoran je za razvoj inzulinske rezistencije, što opravdava znatno veće potrebe za inzulinom tijekom tog razdoblja. To je ujedno i vrijeme velikih promjena u ponašanju kada bolesnici nerijetko imaju teškoća s ustrajanjem u pridržavanju preporuka o samokontroli (suradljivosti). Naime adolescencija je razdoblje života obilježeno s jedne strane željom za samostalnošću, no s druge traganjem za vlastitim identitetom.

Mnogi postupci vezani za zbrinjavanje bolesti mogu interferirati s njihovom željom za samostalnošću i željom za prihvaćanjem od strane vršnjaka, što u konačnici dovodi do popuštanja u pridržavanju preporuka za zbrinjavanje bolesti (40, 41), ali i većoj sklonosti razvoju drugih problema specifičnih za tu dob kao primjerice poremećaja prehrane (42).

S obzirom na to da su adolescenti dovoljno spretni za provođenje postupaka vezanih uz samokontrolu, roditelji su u iskušenju da im prepuste sve veći dio brige o bolesti.

Istodobno, oni se sami smatraju dovoljno odraslima i sposobnima za zbrinjavanje vlastite bolesti te je nekritično prihvaćaju isključujući potpuno svoje roditelje i uskraćujući im nadzor nad kontrolom bolesti. Međutim, kako patofiziološka zbivanja u podlozi bolesti u razdoblju adolescencije obiluju specifičnostima, tijekom zbrinjavanja dijabetesa susreću se s nizom problema. Tako želja za samostalnošću uz nedovoljnu suradljivost i nespремnost za preuzimanje brige o vlastitoj bolesti nerijetko dovode do pogoršanja metaboličke kontrole (43, 44).

S druge strane, bolesnici se katkad u toj dobi odlučuju prijeći iz pedijatrijske skrbi adultnom dijabetologu. U toj tranziciji mogu određeno vrijeme izostajati s redovitim kontrola, što uz pogoršanje suradljivosti i samokontrole bolesti čini faktore rizika od razvoja mikrovaskularnih komplikacija u toj dobi (45).

Jedan od načina intervencije dijabetološkog tima u adolescenciji jest edukacija adolescenata s osvrtom na specifičnosti zbrinjavanja bolesti u tom razdoblju. To uključuje objašnjenja o hormonskim zbivanjima i njihovu utjecaju na kontrolu glikemije te o promjenama u ponašanju naglašavajući pritom sklonost rizičnim ponašanjima, kao i moguće posljedice takvog ponašanja, na konačan ishod bolesti. Također, stručni tim mora upozoriti na važnost sudjelovanja roditelja u kontroli bolesti adolescenata te ustrajati na njihovoj uključenosti. Naime, uočeno je da adolescenti čiji roditelji i dalje dijelom sudjeluju u donošenju odluka vezanih za zbrinjavanje bolesti te služe kao potpora svojoj djeci i nadgledaju ih, imaju bolju metaboličku kontrolu (46, 47).

S druge strane, valja imati na umu da upletanje roditelja u kontrolu bolesti adolescenata može značajno utjecati na njihov međusobni odnos, a konflikt između djece i roditelja

lja može se negativno odraziti na zbrinjavanje bolesti dovodeći do pogoršanja metaboličke kontrole (47, 48). Velik je izazov stoga naći idealan stupanj roditeljske uključenosti u brigu o bolesti bez bojazni da će doći do pogoršanja kontrole bolesti bilo zbog njihove pretjerane ili pak nedovoljne uključenosti.

U tom razdoblju dijabetološki bi tim trebao imati bitnu ulogu u pomoći adolescentima i njihovim roditeljima kako bi što lakše prebrodili ovaj period konflikata i nesigurnosti na putu do potpune samostalnosti.

### *Praćenje djece s dijabetesom melitusom tipa 1 tijekom puberteta i adolescencije*

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 (tablica 3). 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.

### *Dijabetes melitus tipa 2 u djece i adolescenata*

Dijabetes melitus tipa 2 postaje sve veći problem u dječjoj i adolescentnoj dobi jer uz epidemiju pretilosti dolazi i do značajnog porasta njegove incidencije.

Usprkos bogatstvu iskustva i znanja o epidemiologiji, patofiziologiji i zbrinjavanju dijabetesa melitusa tipa 2 u odraslih, i dalje se relativno malo zna o toj bolesti u djece.

### **Patofiziologija dijabetesa melitusa tipa 2 u djece i adolescenata**

Dijabetes melitus tipa 2 je kompleksan metabolički poremećaj heterogene etiologije u kojem uz genetsku predispoziciju važnu ulogu imaju okolišni faktori.

Poznato je da homeostaza glukoze u organizmu ovisi o lučenju inzulina, ali i o njegovu djelovanju. Za razvoj hiperglikemije obično nije dovoljna sama rezistencija na inzulin, već ona mora biti praćena i neodgovarajućim lučenjem inzulina. Smatra se da je smanjena osjetljivost na inzulin inicijalni poremećaj praćen kasnije zatajenjem funkcije beta-stanica što vodi razvoju dijabetesa melitusa tipa 2 (49). Istodobno kronična hiperglikemija može dodatno pogoršati i osjetljivost na inzulin i njegovo lučenje i sama podupirati povišenu razinu glukoze u krvi.

Poznato je da pubertet ima ulogu u razvoju dijabetesa melitusa tipa 2 u djece ponajprije zbog pogoršanja inzulinske rezistencije u tom životnom razdoblju uzrokovanog promjenom hormonske homeostaze, u prvom redu hipersekrecijom hormona rasta. Stoga ne iznenađuje činjenica da je to doba kada se ovaj oblik dijabetesa u djece najčešće razvija.

### **Dijagnoza dijabetesa melitusa tipa 2 u djece i adolescenata**

Dijagnoza dijabetesa melitusa tipa 2 u djece se postavlja na temelju rezultata probira u djece s prepoznatim faktorima rizika od njegova razvoja ili na temelju simptoma (50, 51). Glavnim faktorima rizika od razvoja ovog oblika bolesti smatraju se pretilost, pozitivna obiteljska anamneza, znakovi inzulinske rezistencije te pripadnost određenim rasama (američki Crnci, američki Indijanci, Hispanci, Azijci) (52) (tablica 4). 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. Ta djeca prilikom postavljanja dijagnoze obično imaju glukozuriju bez ketonurije, uz blago izražene simptome poliurije i polidipsije te s malim ili nikakvim gubitkom tjelesne težine (50). Istodobno, duga asimptomatska faza bolesti razlog je postojanja velikog broja djece s neprepoznatom bolešću.

Tablica 3. Preporuke za probir (screening) na kronične komplikacije dijabetesa u adolescenata (40)

| 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<br>Od 10. god. života |
| Polineuropatija  | Pregled stopala (inspekcija, ispitivanje percepcije vibracije, dodira, refleks Ahilove tetive) | Godišnje              | Nije određeno   |

Tablica 4. Faktori rizika od razvoja dijabetesa melitusa tipa 2 u djece i adolescenata (52)

- Pozitivna obiteljska anamneza
- BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>; težina u odnosu na visinu > 85. percentile; > 120% idealne tjelesne težine
- $\geq 10$  godina života (pubertet)
- Rase: američki Crnci, Hispanci, Azijci, američki Indijanci
- Akantozna nigrikans (u 41-92%)
- Znakovi inzulinske rezistencije: hipertenzija, hiperlipidemija, PCOS

Legenda: BMI – indeks tjelesne mase (BMI - body mass index), PCOS – sindrom policističnih ovarija

Tablica 5. Diferencijalna dijagnoza dijabetesa melitusa tipa 1 i tipa 2 u djece i adolescenata (51)

| Dijabetes melitus tipa 1  | Dijabetes melitus tipa 2   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolesnici obično nisu pretili (iako je gotovo 1/4 novootkrivenih bolesnika prekomjerne tjelesne težine)</li> <li>• Početak bolesti u djetinjstvu, vrhunac incidencije kod polaska u školu i u pubertetu, rijedak nakon 20. god.</li> <li>• Početak bolesti obično brz, uz razvoj tipičnih simptoma</li> <li>• Gubitak tjelesne težine uoči dijagnoze</li> <li>• Obiteljska anamneza pozitivna u oko 5% slučajeva</li> <li>• Niske koncentracije endogenog inzulina</li> <li>• Niske koncentracije C-peptida</li> <li>• Pozitivna antitijela na inulin i pankreasne antigene**</li> <li>• Visoke koncentracije ketona kod dijagnoze (25-40% novootkrivenih bolesnika ima DKA)</li> <li>• Obavezno liječenje inzulinom</li> <li>• Moguće udružene autoimunske bolesti</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolesnici su pretili/prekomjerne tjelesne težine</li> <li>• Od puberteta, odrasla dob</li> <li>• Polagan početak bolesti, obično asimptomatski ili su simptomi blagi i dugo traju</li> <li>• Obično nema gubitka na tjelesnoj težini</li> <li>• Obiteljska anamneza pozitivna u 74-100% bolesnika (rođak u prvom ili drugom koljenu s dijabetesom)</li> <li>• Visoke koncentracije endogenog inzulina*</li> <li>• Visoke koncentracije C-peptida*</li> <li>• Negativna antitijela</li> <li>• Niske razine ketona (&lt; 33% novootkrivenih bolesnika ima ketonuriju, 5-25% ima DKA)</li> <li>• Liječenje djetom, oralnim hipoglikemicima i/ili inzulinom</li> <li>• Nema udruženih autoimunskih bolesti</li> </ul> |

Legenda: \*mogu biti suprimirane 2 do 3 mjeseca nakon dijagnoze; \*\*ICA, GAD-antitijela; DKA – dijabetička ketoacidoza

Za razliku od dijabetesa melitusa tipa 1 bolest se u te djece nerijetko otkriva bez ikakva udruženog poremećaja kakav su primjerice stres, akutna infekcija ili druga interkurantna bolest. Obično u obitelji postoji osoba s istom bolešću. U mladih s dijabetesom melitusom tipa 2 često nalazimo akantozu nigrikans, sindrom policističnih ovarija i druge poremećaje udružene s inzulinskom rezistencijom i pretižnošću, a nerijetko se dokaže da imaju i hiperlipidemiju i hipertenziju (50). Dijabetes melitus tipa 2 obično se dijagnosticira u djece starije od 10 godina, najčešće tijekom puberteta, no kako raste broj pretile djece, valja očekivati njegovu pojavu i u ranijoj životnoj dobi.

Razlike između dijabetesa melitusa tipa 1 i tipa 2 prikazane su na tablici 5 (51).

Kao metode probira najčešće se rabe određivanje razine glukoze u krvi natašte i oralni test tolerancije glukoze, a preporučuje se provoditi ih u djece s prepoznatim rizikom svake druge godine počevši od desete godine života, tj. od početka pubertetskog razvoja ako on započne ranije (52) (tablica 6).

Za razliku od preporuka vezanih za praćenje bolesnika s dijabetesom melitusom tipa 1, u djece i adolescenata s dijabetesom melitusom tipa 2 s traganjem za kroničnim komplikacijama bolesti te za dislipidemijom treba početi odmah nakon postavljanja dijagnoze (52).

Tablica 6. Preporuke ADA-e za provođenje skrininga na dijabetes melitus tipa 2 u djece i adolescenata (52)

- Kriteriji\*
  - Prekomjerna tjelesna težina (BMI > 85. percentile za dob i spol, tjelesna težina s obzirom na visinu > 85. percentile ili tjelesna težina > 120% od idealne tjelesne težine)
  - +
  - Bilo koja dva od sljedećih faktora rizika:
    - Pozitivna obiteljska anamneza (osoba s dijabetesom melitusom tipa 2 u prvom ili drugom koljenu)
    - Rasa/etnička pripadnost (američki Crnci, američki Indijanci, Hispanci, Azijci)
    - Znakovi inzulinske rezistencije (akantozna nigrikans, hipertenzija, dislipidemija, PCOS)
  - Početak traganja za dijabetesom melitusom tipa 2: s 10 godina ili s početkom puberteta ako pubertet počne ranije
  - Frekvencija testiranja: svake 2 godine
  - Način testiranja: mjerenje razine glukoze u plazmi natašte
- \* ako bolesnik s rizikom od razvoja dijabetesa melitusa tipa 2 ne zadovoljava sve kriterije, za odluku o provođenju testiranja potrebna je klinička procjena.

Legenda: ADA – American Diabetes Association, BMI – indeks tjelesne mase (body mass index)

## Literatura

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of glycaemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of DCCT. *Diabetes* 1996;45:1289-98.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: DCCT. *J Pediatr* 1994;125:177-88.
4. Scottish Study Group for the Care of the Young Diabetic. Factors influencing glycaemic control in young people with type 1 diabetes in Scotland: a population-based study (DI-ABAUD2). *Diabetes Care* 2001;24:239-44.
5. CARDWELL CR, P.C., ALLEN M, CARSON DJ. Northern Ireland Paediatric Diabetes Study Group. Diabetes care provision and glycaemic control in Northern Ireland: a UK regional audit. *Arch Dis Child* 2005;90: 468-73.
6. VANELLI M, C.F., CHIARELLI F, LORINI R, MESCHI F. MCD-Italy Group. Nationwide cross-sectional survey of 3560 children and adolescents with diabetes in Italy. *J Endocrinol Invest* 2005;28:692-9.
7. PRESS M, TAMBORLANE WV, SHERWIN RS. Importance of raised growth hormone levels in mediating the metabolic derangements of diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:810-15.
8. ACERINI CL, CHEETHAM TD, EDGE JA, DUNGER DB. Both insulin sensitivity and insulin clearance in children and young adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes vary with growth hormone concentrations and with age. *Diabetologia* 2000;43:61-8.
9. The DCCT Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1988;11:567-73.
10. JOVANOVIĆ L. Advances in diabetes for the Millennium: Diabetes in Women. *Med Gen Med* 2004;6(3 Suppl):3.
11. CHIARELLI F, GIANNINILI C, MOHN A. Growth, growth factors and diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2004;151 (Suppl 3):U109-17.
12. DONAGHUE KC, KORDONOURI O, CHAN A, SILINK M. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Arch Dis Child* 2003;88:151-4.
13. LEBL J, SCHÖBER E, ZIDEK T i sur. Growth data in large series of 587 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Regul* 2003;37:153-61.
14. ACERINI CL, WILLIAMS RM, DUNGER DB. Metabolic impact of puberty on the course of type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2001;27:S19-25.
15. EDGE JA, DUNGER DB, MATTHEWS DR, GILBERT JP, SMITH CP. Increased overnight growth hormone concentrations in diabetic compared with normal adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 Nov;71:1356-62.
16. BATCH JA, WERTHER GA. Changes in growth hormone concentrations during puberty in adolescents with insulin dependent diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36:411-6.
17. BATCH JA, BAXTER RC, WERTHER G. Abnormal regulation of insulin-like growth factor binding proteins in adolescents with insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:964-8.
18. CLAYTON KL, HOLLY JM, CARLSSON LM i sur. Loss of the normal relationships between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor-I in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:517-24.
19. BRISMAR K, FERNQVIST-FORBES E, WAHREN J, HALL K. Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:872-8.
20. COTTERILL AM, DALY F, HOLLY JM i sur. The 'dawn phenomenon' in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: possible contribution of insulin-like growth factor binding protein-1. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:567-74.
21. ISMAIL IS, SCANLON MF, PETERS JR. Cholinergic control of growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone in insulin dependent diabetics: evidence for attenuated hypothalamic somatostatinergic tone and decreased GH autocrine feedback. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:149-57.
22. ISMAIL IS, SCANLON MF, PETERS JR. Effects of ambient glycaemic state on growth hormone responsiveness in insulin-dependent diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:499-504.
23. SAUKKONEN T, AMIN R, WILLIAMS RM i sur. Dose-dependent effects of recombinant human insulin-like growth factor (IGF)-I/IGF binding protein-3 complex on overnight growth hormone secretion and insulin sensitivity in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4634-41.
24. ARSLANIAN S, HEIL B, BECKER D, DRASH AL. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:920-6.
25. PERRIELLO G, DE FEO P, TORLONE E i sur. Nocturnal spikes of growth hormone secretion cause the dawn phenomenon in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus by decreasing hepatic (and extrahepatic) sensitivity to insulin in the absence of insulin waning. *Diabetologia* 1990;33:52-9.
26. COTTERILL AM, DALY F, HOLLY JM i sur. The 'dawn phenomenon' in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: possible contribution of insulin-like growth factor binding protein-1. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:567-74.
27. EDGE JA, HARRIS DA, PHILLIPS PE, PAL BR, MATTHEWS DR, DUNGER DB. Evidence for a role for insulin and growth hormone in overnight regulation of 3-hydroxybutyrate in normal and diabetic adolescents. *Diabetes Care* 1993;16:1011-8.
28. MOHAMED-ALI V, PINKNEY J. Therapeutic potential of insulin-like growth factor-1 in patients with diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2002;1:399-410.
29. SAUKKONEN T, AMIN R, WILLIAMS RM i sur. Dose-dependent effects of recombinant human insulin-like growth factor (IGF)-I/IGF binding protein-3 complex on overnight growth hormone secretion and insulin sensitivity in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4634-41.

30. SCHRIOCK EA, WINTER RJ, TRAISMAN HS. Diabetes mellitus and its effects on menarche. *J Adolesc Health Care* 1984;5:101-4.
31. KJAER K, HAGEN C, SANDO SH, ESHOJ O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:524-9.
32. CODNER E, CASSORLA F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 2009;71:12-21.
33. CHUMLEA WC, SCHUBERT CM, ROCHE AF i sur. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics.* 2003;111:110-3.
34. SALONIA A, LANZI R, SCAVINI M i sur. Sexual function and endocrine profile in fertile women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:312-6.
35. STROTMAYER ES, STEENKISTE AR, FOLEY TP JR, BERGA SL, DORMAN JS. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1016-21.
36. MEYER K, DEUTSCHER J, ANIL M, BERTHOLD A, BARTSCH M, KIESS W. Serum androgen levels in adolescents with type 1 diabetes: relationship to pubertal stage and metabolic control. *J Endocrinol Invest* 2000;23:362-8.
37. ESCOBAR-MORREALE HF, ROLDAN B i sur. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4182-7.
38. PUGAT M, COUSIN P, BARET C, LEJEUNE H, FOREST MG. Sex hormone-binding globulin during puberty in normal and hyperandrogenic girls. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 5:1277-9.
39. CODNER E, IÑIGUEZ G, VILLARROEL C i sur. Hormonal profile in women with polycystic ovarian syndrome with or without type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4742-6.
40. SILVERSTEIN J i sur. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:186-212.
41. WYSOCKI T, TAYLOR A, HOUGH BS, LINSCHIED TR, YEATES KO, NAGLIERI JA. Deviation from developmentally appropriate self-care autonomy. Association with diabetes outcomes. *Diabetes Care* 1996;19:119-25.
42. KAKLEAS K, KANDYLA B, KARAYIANNI C, KARAVANAKI K. Psychosocial problems in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2009;35:339-50.
43. ANDERSON B, HO J, BRACKETT J, FINKELSTEIN D, LAFFEL L. Parental involvement in diabetes management tasks: relationships to blood glucose monitoring adherence and metabolic control in young adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997;130:257-65.
44. ANDERSON BJ, VANGSNESS L, CONNELL A, BUTLER D, GOEBEL-FABBRI A, LAFFEL LM. Family conflict, adherence, and glycaemic control in youth with short duration Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002;19 :635-42.
45. JACOBSON AM, HAUSER ST, WILLETT J, WOLFSDORF JI, HERMAN L. Consequences of irregular versus continuous medical follow-up in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr.* 1997;131:727-33.
46. GREY M, BOLAND EA, YU C, SULLIVAN-BOLYAI S, TAMBORLANE WV. Personal and family factors associated with quality of life in adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:909-14.
47. BUTLER DA, ZUEHLKE JB, TOVAR A, VOLKENING LK, ANDERSON BJ, LAFFEL LM. The impact of modifiable family factors on glycemic control among youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008;9:373-81.
48. ANDERSON BJ, VANGSNESS L, CONNELL A, BUTLER D, GOEBEL-FABBRI A, LAFFEL LM. Family conflict, adherence, and glycaemic control in youth with short duration Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002;19:635-42.
49. ARSLANIAN S. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. *Horm Res.* 2002;57 (Suppl 1):19-28.
50. REINEHR T, ANDLER W, KAPELLEN T i sur. Clinical characteristics of type 2 diabetes mellitus in overweight European caucasian adolescents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:167-70.
51. ZDRAVKOVIC V, DANEMAN D, HAMILTON J. Presentation and course of Type 2 diabetes in youth in a large multi-ethnic city. *Diabet Med* 2004;21:1144-8.
52. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Pediatrics* 2000;105:671-80.

**Adresa za dopisivanje:**

Anita Špehar Uroić, dr. med.  
 Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta  
 Sveučilišta u Zagrebu  
 KBC Zagreb  
 10000 Zagreb, Kišpatičeva 12  
 e-mail adresa: anspehar@inet.hr

**Primljeno / Received**

25. 01. 2010.  
 January 25, 2010

**Prihvaćeno / Accepted**

18. 02. 2010.  
 February 18, 2010