

# Evaluacija rasta i razvoja djece oboljele od dijabetesa tipa 1 na Klinici za dječje bolesti, KBC Split u razdoblju od 2007. do 2014. godine

---

**Grbavac, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:109063>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-05**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Grbavac**

**EVALUACIJA RASTA I RAZVOJA DJECE OBOLJELE OD DIJABETESA TIP 1  
NA KLINICI ZA DJEČJE BOLESTI, KBC SPLIT U RAZDOBLJU  
OD 2007. DO 2014. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2014./2015.**

**Mentor:**

**Doc.dr.sc. Ivana Unić Šabašov, dr.med.**

**Split, srpanj 2015.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 ŠEĆERNA BOLEST TIP 1</b> .....	<b>2</b>
<i>1.1.1 Klasifikacija šećerne bolesti u djece i adolescenata</i> .....	2
<i>1.1.2 Etiologija</i> .....	3
<i>1.1.3 Epidemiologija</i> .....	3
<i>1.1.4 Patofiziologija</i> .....	4
<i>1.1.5 Klinička slika i laboratorijska dijagnoza</i> .....	6
<i>1.1.6 Terapija</i> .....	6
<i>1.1.7 Anaboličko djelovanje inzulina</i> .....	7
<i>1.1.8 Utjecaj ŠBT1 na rast i razvoj</i> .....	8
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>11</b>
<b>3. MATERIJAL I METODE</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1 USTROJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	14
<b>3.2 METODE PRIKUPLJANJA PODATAKA</b> .....	14
<b>3.3 OBRADA PODATAKA</b> .....	15
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>16</b>
<b>5. RASPRAVA</b> .....	<b>23</b>
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>28</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE</b> .....	<b>30</b>
<b>8. SAŽETAK</b> .....	<b>34</b>
<b>9. SUMMARY</b> .....	<b>37</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>40</b>

## **1. UVOD**

## 1.1 Šećerna bolest tipa 1

Šećerna bolest (lat. *Diabetes mellitus*) predstavlja složeni poremećaj metabolizma karakteriziran kroničnom hiperglikemijom koja proizlazi iz poremećaja u inzulinskoj sekreciji, djelovanju inzulina ili je posljedica oba uzroka. Neprimjerena sekrecija inzulina i/ili smanjeni odgovor tkiva na inzulin rezultira izostankom ili smanjenim djelovanjem inzulina na ciljna tkiva, što dovodi do poremećaja u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Glavno obilježje šećerne bolesti tipa 1 (ŠBT1) je potpuni izostanak inzulinske sekrecije koja nastaje kao posljedica autoimunosne destrukcije beta-stanica gušterače.<sup>1</sup>

### 1.1.1 Klasifikacija šećerne bolesti u djece i adolescenata

ŠBT1 je najčešći oblik ŠB u djece i adolescenata (90% slučajeva), a sljedeća po učestalosti je ŠBT2 te ostali oblici bolesti, uključujući oblike inducirane lijekovima, hormonima i toksinima.

Etiološka klasifikacija prema smjernicama Američkog dijabetološkog udruženja (engl. American Diabetes Association, ADA) dijeli ŠB u četiri skupine poremećaja:

- 1) ŠBT1 - glavna karakteristika je uništenje beta-stanica gušterače koje obično vodi u potpuni nedostatak inzulina.
- 2) ŠBT2 - koja uključuje poremećaje koji su pretežno uzrokovani rezistencijom tkiva na djelovanje inzulina udruženim s relativnim nedostatkom inzulina do poremećaja s dominantno poremećenom sekrecijom inzulina s ili bez rezistencije tkiva na djelovanje inzulina.
- 3) Ostali specifični oblici ŠB - tu ubrajamo poremećaje uzrokovane: genetičkim defektom funkcije beta-stanica, genetičkim defektom u djelovanju inzulina, bolestima egzokrine funkcije gušterače, endokrinopatijama, lijekovima ili različitim kemikalijama, infekcijama te različitim genetičkim sindromima. U tu skupinu se ubrajaju i rijetki oblici imunološki posredovane ŠB kao što su Stiff-man sindrom, IPEX i ostali.
- 4) Gestacijski dijabetes melitus.<sup>1</sup>

### 1.1.2 Etiologija

ŠBT1 je autoimunosna bolest za koju postoji genetska predispozicija, a njen nastanak može biti potaknut provocirajućim čimbenicima iz okoliša. Drugim riječima, u genski sklonih osoba dolazi do autoimunosne upale i razaranja beta-stanica Langerhansovih otočića, kao odgovor na utjecaj iz okoliša.<sup>2</sup>

Genski biljezi za ŠBT1 se nalaze na kratkom kraku 6. kromosoma i smješteni su unutar glavnog kompleksa tkivne kompatibilnosti. Povećan rizik od pojave ŠBT1 postoji u krvnih srodnika pa je tako rizik u HLA-identičnih srodnika 20% veći nego kod osoba s negativnom obiteljskom anamnezom, a u HLA –haploidnih srodnika (roditelji, djeca) 5% veći nego u osoba s negativnom obiteljskom anamnezom.<sup>3</sup> Približno 90-95% oboljelih od ŠBT1 su nosioci humanog leukocitnog antigena HLA-DR3 i HLA-DR4, odnosno nosioci su biljega koji povećavaju primljivost za ŠBT1.<sup>2</sup> Smatra se da HLA-DR2 i HLA-DR5 imaju zaštitnu ulogu za nastanak ŠB.

Iako je ŠBT1 genski predodređena to nije nasljedna bolest po tipu autosomno-dominantnog i/ili recesivnog nasljeđivanja, već veliki broj gena sudjeluje u pojačanoj osjetljivosti međusobno aditivnim i interaktivnim učincima.<sup>3</sup> Rizik za dijete da oboli od ŠBT1 je različit, ovisno o tome koji roditelj boluje od ŠBT1. Ukoliko majka boluje od ŠBT1, rizik da će njeno dijete razviti bolest je 2-3%, a ukoliko otac boluje od ŠBT1 rizik iznosi 5-6%. Ako oba roditelja boluju od ŠB, onda taj rizik raste na čak 30%. Rizik od ŠBT1 za djecu je i veći ukoliko su njihovi roditelji oboljeli prije jedanaeste godine života.<sup>4</sup>

Čimbenici iz okoliša koji mogu potencirati imunosno razaranje beta-stanica gušterače su virusne infekcije (npr. enterovirusi, virus mumpsa, rubela virus, coxsackievirus, citomegalovirus), toksične kemikalije, sastojci hrane (izloženost kravljem mlijeku u dojenačkoj dobi, nitrozamin), stres i lijekovi.<sup>5</sup> Optimalan unos vitamina D u ranoj životnoj dobi se pokazao zaštitnim faktorom, što bi značilo da nedostatak vitamina D može povećati rizik od nastanka ŠBT1.<sup>6</sup>

### 1.1.3 Epidemiologija

U većini zapadnih zemalja, ŠBT1 u 90% slučajeva zahvaća djecu i adolescente, udio odraslih u ukupnom broju oboljelih je između 5 i 10%. Procjenjuje se da godišnje u svijetu od ŠBT1 oboli 80 000 djece ispod 15 godina.<sup>1</sup>

Incidencija ŠBT1 uvelike varira između različitih zemalja, unutar iste zemlje i između različitih etničkih populacija. Najveća incidencija bolesti zabilježena je u Finskoj, Sjevernoj Europi i Kanadi.

Procjenjuje se da danas približno 500 000 djece živi s ovom bolesti, njih 26% je iz Europe, 22% iz Sjeverne Amerike i područja Karipskog otočja. Na području azijskog kontinenta incidencija ŠBT1 je vrlo niska, u Japanu približno 2 slučaja na 100 000 stanovnika; Kina (Šangaj) 3.1 slučaj na 100 000 stanovnika; Taiwan 5 slučaja na 100 000 stanovnika. Sezonske varijacije ŠBT1 su čest predmet istraživanja. Po nekim istraživanjima navodi se vršna incidencija bolesti u zimskim mjesecima, dok druga istraživanja govore o većoj učestalosti u ljetnim mjesecima ili o različitim varijacijama iz godine u godinu. Za razliku od većine autoimunih bolesti, ŠBT1 u većini populacija zahvaća podjednako muški i ženski spol. Računa se da se u 10% slučajeva ŠBT1 radi o obiteljski vezanoj bolesti, a ako se uzme u obzir šira obitelj onda se taj postotak penje i do 20%.<sup>1</sup>

Incidencija ŠBT1 u Republici Hrvatskoj (RH) u razdoblju od 1995 – 2003 godine iznosila je 8.87 slučaja na 100 000 stanovnika u jednoj godini, uz godišnji porast broja novooboljelih od 9%, što je svrstavalo Republiku Hrvatsku među zemlje s umjerenim rizikom oboljenja od ŠBT1.<sup>7</sup> Incidencija u Republici Hrvatskoj prema zadnjem istraživanju iz 2014. godine iznosi 17.23 slučaja na 100 000 stanovnika u jednoj godini, bez razlike u učestalosti među različitim spolovima. U grupi između 5 i 9 godina porast broja novooboljelih iznosi 6.82%, a u grupi između 10 i 14 godina 7.47%. U najmlađoj grupi od 0 do 4 godine, godišnji porast je manji (2.43%) i nije statistički značajan. Incidencija ŠBT1 u Republici Hrvatskoj je u velikom porastu, a kao posljedica toga, Republika Hrvatska se danas ubraja u zemlje visokog rizika oboljenja od ŠBT1. Godišnji porast incidencije bolesti od 5.87% je veći od prosjeka Europe, koji iznosi 3.9%.<sup>8</sup>

#### **1.1.4 Patofiziologija**

Glavni hormon odgovoran za sva događanja u ŠBT1 je inzulin. Inzulin sintetiziraju beta-stanice gušterače, a glavni poticaj za njegovo izlučivanje je povišena koncentracija glukoze u plazmi (GUP). Tek kad je uništeno 70-90% beta-stanica pojavljuju se simptomi ŠBT1.

Rezultat nedostatka inzulina u organizmu je smanjeno iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima i povećano stvaranje u jetri zbog glikogenolize i aktiviranja

glukoneogeneze. Posljedica svih tih procesa je hiperglikemija, odnosno povećana razina GUP. Hiperglikemija je prvi i vodeći biokemijski simptom ŠBT1.

Kao izravna posljedica nedostatka inzulina nastaje teški metabolički poremećaj u organizmu. Kada razina GUP prijeđe bubrežni prag za reapsorpciju glukoze (10 mmol/L) pojavljuje se glukozurija, koja postaje odgovorna za niz klasičnih simptoma bolesti. Zbog jake osmotske diureze pojavljuje se poliurija, koja uzrokuje polidipsiju. Ako se unosom tekućine ne kompenzira njezin veliki gubitak, nastaje dehidracija. Polifagija je odraz nastojanja da se nadoknadi gubitak kalorija koji nastaje zbog glukozurije.<sup>9</sup>

Zbog nemogućnosti iskorištavanja glukoze kao izvora energije pojačava se iskorištavanje masti, što može dovesti do metaboličke acidoze. Zbog nedostatka inzulina dolazi također do poremećaja u metabolizmu bjelančevina, smanjena je sinteza i pojačana razgradnja do aminokiselina potrebnih u procesu glukoneogeneze. Ovi katabolički procesi uzrok su usporenju rasta, gubitku težine pa čak i pojavi kaheksije.<sup>10</sup>

U svom razvoju ŠBT1 prolazi nekoliko faza:

- 1) PREDIJABETES - koji uvjetno možemo podijeliti u tri stadija:
  - a) RANI predijabetes tijekom kojega osoba ima povišena protutijela, ali prva faza inzulinskog odgovora je uredna.
  - b) POODMAKAO predijabetes tijekom kojeg osoba ima povišena protutijela i blaže oštećenu prvu fazu inzulinskog odgovora (najmanje 40% beta-stanične mase je uništeno). Metabolizam glukoze poremećen je samo u slučaju infekcije, napora i ozljede.
  - c) KASNI predijabetes tijekom kojeg osoba ima pozitivna protutijela, teško oštećenu prvu fazu inzulinskog odgovora, poremećenu toleranciju glukoze, a pri tome je uništeno najmanje 65% beta-stanične mase. Bolesnici su u ovoj fazi još bez simptoma, ali se pojavljuje hiperglikemija nakon obroka i nakon oralnog opterećenje glukozom.
- 2) MANIFESTNA ŠB - znakovi bolesti su prisutni, no njihov nastup je nerijetko provociran infekcijom, ozljedom ili operacijom djeteta.
- 3) REMISIJA/OPORAVAK - liječenjem se postiže faza oporavka u kojoj bolesnik održava dobru regulaciju glikemije primjenom male količine inzulina (djelomična remisija) ili ako inzulin uopće ne prima govori se o kompletnoj remisiji.



- 4) TOTALNA ŠB - nastavkom destrukcije beta-stanica bolest ulazi u fazu apsolutnog nedostatka inzulina koji je u većine bolesnika prisutan nakon godine dana od početka bolesti.<sup>9</sup>

### **1.1.5 Klinička slika i laboratorijska dijagnoza**

Klasična simptomatologija dijabetesa podrazumijeva trijas simptoma, tj. poliuriju, polidipsiju i polifagiju. Ovaj je trijas simptoma gotovo uvijek tipičan za pojavu ŠBT1.<sup>11</sup>

Hiperglikemija je prvi i vodeći biokemijski simptom. Nakon što razina glukoze u krvi prijeđe renalni prag izlučivanja (10 mmol/l) javlja se i glukozurija koja uzrokuje jaku osmotsku diurezu. Stalna diureza dovodi do dehidracije koja se očituje suhoćom kože i sluznica, crvenilom obraza i upalim očnim jabučicama.<sup>2</sup>

ŠBT1 može započeti akutnim komplikacijama kao što je dijabetička ketoacidoza (DKA).<sup>11</sup> U oko 3% pacijenata oboljelih od ŠBT1 DKA je prva manifestacija bolesti. U slučaju jače DKA javlja se hiperpneja (Kussmalovo disanje), mučnina, povraćanje, kao i bolovi u trbuhu praćeni napetošću trbušne stjenke.<sup>2</sup> Dehidracija organizma, acidoza, elektrolitski poremećaji i narkotično djelovanje ketonskih tijela u konačnici mogu prouzročiti komu.<sup>9</sup>

Kriteriji za postavljanje dijagnoze:

1 Klasični simptomi ŠBT1, s koncentracijom GUP  $\geq 11.1$  mmol/L ili

2 GUP natašte  $\geq 7.0$  mmol/L. Natašte se definira kao izostanak unosa hrane najmanje 8 sati ili

3 GUP dva sata nakon obroka  $\geq 11.1$  mmol/L tijekom OGTT. Ispitivanje treba izvesti korištenjem opterećenja od 1.75 g glukoze otopljene u vodi po kilogramu tjelesne težine, maksimalno 75 g. ili

4 Glikacijski hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)  $> 6.5\%$ .<sup>1</sup>

### **1.1.6 Terapija**

Temelj svakog liječenja ŠB je zdrava prehrana, tjelovježba i zdrav način života. Uz to, u ŠBT1 nužna je nadoknada inzulina. Postoji više oblika inzulinske terapije, a izbor najboljeg ovisi o mnogim čimbenicima, uključujući: dob bolesnika, trajanje bolesti, stil života, željena razina metaboličke kontrole, individualne ambicije bolesnika, itd.<sup>12</sup>

Najčešće korišteni terapijski oblici:

*Intenzivirano inzulinsko liječenje* (bazal-bolus liječenje) je oblik liječenja subkutanom inzulinskim injekcijama gdje je potrebna dnevna doza inzulina podijeljena tako da oko 40-60% dnevne doze sačinjava inzulini dugog djelovanja, a ostatak inzulini kratkog djelovanja ili brzo-djelujući inzulini. Injekcija inzulina kratkog djelovanja uzima se 20-30 minuta prije svakog glavnog obroka (doručak, ručak, večera) u dozi koja je prilagođena razini glikemije, sadržaju obroka i dnevnoj aktivnosti. Inzulini srednje-dugog djelovanja ili dugo-djelujući analog može se uzeti jedan put dnevno, dva puta dnevno, a po potrebi i više od toga.

*Konvencionalna inzulinska terapija* je stariji oblik primjene inzulina koji se još koristi u određenom broju bolesnika (doduše rjeđe nego intenzivirano inzulinsko liječenje). Njene karakteristike su: injekcije miješanog ili regularnog inzulina dva puta dnevno, pri čemu su obroci fiksirani u određenom dijelu dana.<sup>12</sup>

*Terapija inzulinskom pumpom* smatra se najboljom terapijom ŠBT1 jer najbliže odgovara fiziološkom nadomještaju inzulina. Pumpa se programira tako da se poštuju individualne potrebe bolesnika temeljene na nalazu glukoze u krvi, pri čemu otpušta određene količine inzulina.<sup>13</sup>

### **1.1.7 Anaboličko djelovanje inzulina**

Lučenje inzulina vezano je za višak energije, odnosno inzulini ima važnu ulogu u pohranjivanju suviška energije. U slučaju suviška ugljikohidrata, oni se pohranjuju u obliku glikogena, uglavnom u jetru i mišiće. Osim toga, suvišak ugljikohidrata koji se ne može pohraniti kao glikogen prelazi pod utjecajem inzulina u masti i pohranjuje se u masnom tkivu. Što se tiče bjelančevina, inzulini izravno potiče ulazak aminokiselina u stanice i pretvorbu tih aminokiselina u bjelančevine. Također, inzulini sprječava razgradnju bjelančevina koje se već nalaze u stanicama.

Kada nema inzulina, gotovo potpuno prestaje stvaranje bjelančevinskih zaliha. Katabolizam bjelančevina se pojačava, sinteza bjelančevina prestaje, a velike količine aminokiselina prebacuju se u plazmu. Koncentracija aminokiselina u plazmi znatno se povećava, a višak aminokiselina najvećim se dijelom upotrijebi izravno za namicanje energije ili kao supstrat za glukoneogenezu. Smanjena količina bjelančevina jedna je od najtežih

posljedica teške šećerne bolesti. Zbog toga može nastati krajnja slabost organizma, a mogu se poremetiti i mnoge funkcije organa.

Budući da je potreban za sintezu bjelančevina, inzulin je za rast jednako važan kao i hormon rasta. Čini se da ti hormoni potiču rast sinergistički, ali svaki od njih obavlja svoju posebnu, specifičnu funkciju.<sup>10</sup>

### **1.1.8 Utjecaj ŠBT1 na rast i razvoj**

Poznato je da kronična bolest pa tako i ŠBT1 može utjecati na rast i razvoj djeteta. Iako je Mauriacov sindrom (zaostatak rasta i spolnog razvoja, pretilost i hepatomegalija),<sup>14</sup> jedan od najupečatljivijih primjera zaostatka u rastu koji je posljedica nedostatka inzulina, danas je izuzetno rijedak. Zahvaljujući suvremenom načinu liječenja, rast djece oboljele od ŠBT1 je znatno poboljšan. Međutim, postoje studije koje govore i u prilog smanjenog rasta u djece oboljele od ŠBT1 i to ponajprije u onih bolesnika koji su loše metabolički kontrolirani.<sup>15</sup>

Govoreći o utjecaju ŠBT1 na rast djece moramo spomenuti da je inzulin važan promotor rasta dugih kostiju. Utjecaj inzulina na rast dugih kostiju je posredan, odnosno inzulin regulira ekspresiju receptora za hormon rasta (HR) u jetri. Na taj način inzulin posredno potiče sintezu glavnog proteina koji veže faktor rasta sličan inzulinu (engl. insulin like growth factor binding protein, IGFBP), koji je odgovoran za regulaciju bioraspoložljivosti faktora rasta sličnog inzulinu (engl. insulin like growth factor, IGF), a glavna uloga IGF je poticanje rasta dugih kostiju. Da bi cijeli sustav funkcionirao potrebno je lučenje inzulina u odgovarajućoj koncentraciji i zadovoljavajuća razina inzulina u portalnoj cirkulaciji. Budući da je glavna karakteristika ŠBT1 nedostatak inzulina razumljivo je stoga da bi ŠBT1 mogla negativno utjecati na rast oboljele djece.<sup>16</sup>

Studije također pokazuju da je brzina rasta različito pogođena ovisno o dobi pacijenta u vrijeme postavljanja dijagnoze ŠBT1, kao i o duljini trajanja bolesti. Pokazano je da je konačna visina djece u koje je dijagnoza postavljena prije puberteta niža nego visina djece u koje je bolest počela u pubertetu.<sup>17,18</sup>

Osim što utjecaj ŠBT1 na rast i razvoj djece ovisi o dobi kad je dijagnoza postavljena i o trajanju bolesti, ovisi i o vrsti inzulinske terapije. Neki autori sugeriraju da učinak ŠBT1 na rast nije više relevantan problem u razvijenim državama zbog dobre kontrole bolesti i uspješne terapije inzulinom.<sup>19</sup> Ipak, postoje razlike u debljini djece obzirom da li se

primjenjuje konvencionalna ili intenzivirana inzulinska terapija.<sup>20</sup> Povećana tjelesna masa češće se pojavljuje kod bolesnika na intenziviranoj inzulinskoj terapiji. Smatra se da je povećanje tjelesne mase kod bolesnika na intenziviranoj inzulinskoj terapiji posljedica češće pojave hipoglikemije u tih bolesnika, što zahtjeva uzimanje dodatnih količina ugljikohidrata. Povećanju tjelesne mase bolesnika koji se nalaze na intenziviranoj inzulinskoj terapiji pridonosi i veća sloboda u uzimanju hrane, s obzirom da bolesnici na tom obliku terapije ne moraju nužno slijediti strogi prehrambeni plan.<sup>21</sup>

Ono što bi također moglo utjecati na rast i razvoj djece oboljele od ŠBT1 su poremećene prehrambene navike vezane uz ovu bolest. Poremećaj prehrane češći je u djece oboljele od ŠBT1 nego u njihovih zdravih vršnjaka.<sup>22</sup> Praćenjem oboljele djece, ponajprije preadolescenata i adolescenata, zabilježeni su slučajevi izbjegavanja inzulinske terapije u svrhu kontrole tjelesne mase. Ovakva pojava može biti uzrokovana prekomjernom zaokupljenošću i brigom o tjelesnoj masi u toj osjetljivoj dobi, ali isto tako u podlozi mogu biti i dodatni emocionalni poremećaji. Poremećaj prehrane u djece i adolescenata oboljelih od ŠBT1 povezan je s lošom metaboličkom kontrolom i češćim komplikacijama bolesti.<sup>23</sup>

Veliki izazov u održavanju metaboličke kontrole predstavlja, kao neovisni čimbenik, i razdoblje puberteta. Hormonsko okružje u pubertetu odgovorno je za razvoj inzulinske rezistencije što opravdava znatno veće potrebe za inzulinom tijekom tog razdoblja. To je ujedno vrijeme velikih promjena u ponašanju kada bolesnici nerijetko imaju teškoća u tome da ustraju u pridržavanju preporuka o kontroli bolesti. Želja za samostalnošću koja se javlja u tom razdoblju života uz nedovoljnu suradljivost i povećane potrebe za inzulinom nerijetko dovode do pogoršanja metaboličke kontrole. Zbog navedenoga moguće su veće oscilacije tjelesne mase, a bolest može odgoditi i spolni razvoj.<sup>15</sup>

Uz dobru kontrolu glikemije, početak puberteta i progresija spolnog sazrijevanja u adolescenata s dijabetesom su normalni ili tek minimalno odgođeni. Tako je prosječna dob nastupa menarhe kod oboljelih djevojaka oko 13,5 godina, dok je u djevojaka bez dijabetesa to obično između 12,8 i 13 godina.<sup>15</sup>

Zaključak dosadašnjih istraživanja je da su u zadnjih 50 godina rast i razvoj djece sa dijagnozom ŠBT1 značajno poboljšani. Tome su pridonijeli i novi oblici inzulinske terapije te posljedično slobodnija prehrana bolesnika.

Prema posljednjem istraživanju o utjecaju ŠBT1 na rast i razvoj oboljele djece u Hrvatskoj, provedenom 2006 godine, pronađeno je da su djeca s novootkrivenom bolešću u prosjeku viša od svojih vršnjaka, osobito grupa bolesnika između 4 i 9,5 godina. Djeca s novootkrivenom bolešću nisu se razlikovala masom od svojih vršnjaka, no uzimajući u obzir samo oboljele u pubertetu imali su bitno nižu tjelesnu masu u usporedbi sa zdravim vršnjacima. Također, indeks tjelesne mase (ITM) je bio niži u skupini novootkrivenih promatranoj u cjelini i u pubertetu. U ovom istraživanju Stipančić i suradnici su tijekom 5 godina pratili antropometrijske značajke oboljelih. U tom periodu djeca oboljela u predpubertetu značajno su zaostajala u rastu, za razliku od djece oboljele u pubertetu, uz napomenu da je zaostatak u rastu bio veći uz lošiju metaboličku kontrolu bolesti. Nadalje tjelesna masa je bila veća od prosjeka za dob kod oboljele djece koja su bila u pubertetu, dok kod oboljele djece u predpubertetu razlika nije bila značajna. Za razliku od tjelesne visine, tjelesna masa nije ovisila o kvaliteti metaboličke kontrole. Zaključak tog istraživanja je da postoje značajne razlike u antropometrijskim obilježjima između oboljelih od ŠBT1 i njihovih zdravih vršnjaka, pri čemu te razlike uvelike ovise o dobi u kojoj je bolest započela.<sup>24</sup>

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je utvrditi utječe li ŠBT1 na rast i razvoj djece oboljele od ŠBT1. Također se želi utvrditi utječe li kvaliteta metaboličke kontrole, izražena vrijednostima HbA<sub>1c</sub>, na rast i razvoj djece oboljele od ŠBT1.

### **3. MATERIЈAL I METODE**



### 3.1 Ustroj istraživanja

Istraživanje je koncipirano kao retrospektivno istraživanje. U istraživanje su uključena djeca u dobi od 0-18 godina oboljela od ŠBT1, dijagnosticirana na Klinici za dječje bolesti, KBC Split od siječnja 2007. do prosinca 2008. godine. Oboljela djeca su praćena u vremenskom periodu od sedam godina. Naime, na svakoj ambulantnoj kontroli praćen je rast i razvoj oboljelih kao i metabolička kontrola bolesti izražena putem HbA<sub>1c</sub>. Odlučili smo se za praćenje grupe dijagnosticirane 2007. i 2008. godine zbog najvećeg broja oboljelih u proteklom 15-godišnjem periodu, kao i zbog duljine vremenskog praćenja.

### 3.2 Metode prikupljanja podataka

Svi podaci su prikupljeni iz povijesti bolesti i druge dostupne medicinske dokumentacije na Klinici za dječje bolesti, KBC Split u razdoblju od siječnja 2007. do prosinca 2014. godine. Ispitanike smo podijelili u šest skupina na osnovu više različitih kriterija. S obzirom na stadij spolnog razvoja u kojem su bolesnici bili u vrijeme pojave bolesti podijeljeni su u dvije skupine: jednu skupinu čine djeca koja su se u vrijeme postavljanja dijagnoze ŠBT1 bila u predpubertetu (Tanner 1), a drugu skupinu djeca u pubertetu (Tanner 2-5). Ovisno o dobi bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: djeca kojima je bolest dijagnosticirana prije 8. godine života i druga skupina djeca kojima je bolest dijagnosticirana nakon 8. godine života. Ovisno o metaboličkoj kontroli bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: skupina s prosječnim HbA<sub>1c</sub><8% i skupina s HbA<sub>1c</sub>>8%. U svakoj pojedinoj skupini oboljeli su posebno promatrani prema spolu.

Ukupno dijagnosticiranih u navedenom razdoblju je 53 djece. Od 53 dijagnosticiranih, 21 dijete smo isključili iz istraživanja zbog sljedećih razloga: jedno dijete je isključeno zbog popratne dijagnoze Downova sindroma, dvoje djece zbog popratne dijagnoze glutenske enteropatije, dvoje djece zbog prelaska na liječenje u drugu ustanovu i 16 djece zbog nepotpunih podataka.

Svakom ispitaniku analizirane su sljedeće varijable: kronološka dob, spol, indeks standardne devijacije tjelesne visine (engl. height standard deviation score, HSDS), standardni devijacijski zbroj indeksa tjelesne mase (ITM-SDS), a od laboratorijskih parametara HbA<sub>1c</sub>. Spolni razvoj ispitanika praćen je po Tanneru.<sup>25,26</sup>

### **3.3 Obrada podataka**

Svi prikupljeni podaci uneseni su u Microsoft Office Excell program za Windows. Podaci su obrađeni deskriptivnim (standardnim) statističkim metodama, tablično i grafički. Razliku HSDS-a i ITM-SDS-a između skupine bolje i lošije metabolički kontroliranih pacijenata obradili smo koristeći Mann-Whitney U-test (neparametrijsku inačicu t-testa). Pri tome smo vrijednost  $p < 0,05$  uzeli kao granicu statističke značajnosti.

#### **4. RESULTATI**

Ovim istraživanjem koje je provedeno na Klinici za dječje bolesti, KBC Split u razdoblju od siječnja 2007. do prosinca 2014. godine, obuhvaćeno je 32 djece u dobi 0 – 18 godina koji su oboljeli od ŠBT1 u 2007. i 2008. godini. Od ukupno 32 uključene djece, 17 (53.12%) ih je bilo ženskog spola, a 15 (46.87%) muškog spola. U vrijeme postavljanja dijagnoze 20 (62.5%) oboljelih bilo je mlađe od osam godina, a 12 (37.5%) starijih od osam godina. Od 32 bolesnika, šest (18.75%) ih je imalo pubertetske oznake, a 26 (81.25%) ih je bilo bez pubertetskih oznaka u vrijeme postavljanja dijagnoze. Od 26 oboljelih koji su u vrijeme postavljanja dijagnoze bili bez pubertetskih oznaka, 15 (46.87%) ih je za vrijeme praćenja razvilo pubertetske oznake. U Tablici 1 prikazana je podjela oboljelih po dobi uzimajući u obzir spol oboljelih, a u Tablici 2 podjela po spolnom razvoju uzimajući u obzir spol oboljelih.

**Tablica 1.** Podjela bolesnika po dobi u vrijeme postavljanja dijagnoze ŠBT1 i spolu (N=32)

Parametri	Ženski spol	Muški spol	Ukupno
Dob<8 god.	10 (31.25%)	10 (31.25%)	20 (62.5%)
Dob>8 god.	7 (21.87%)	5 (15.62%)	12 (37.5%)

**Tablica 2.** Podjela bolesnika po spolnom razvoju u vrijeme postavljanja dijagnoze ŠBT1 i spolu (N=32)

Parametri	Ženski spol	Muški spol	Ukupno
Predpubertet	11 (34.37%)	15 (46.87%)	26 (81.25%)
Pubertet	6 (18.75%)	0 (0%)	6 (18.75%)

Svi bolesnici liječeni su intenziviranom inzulinskom terapijom, a za vrijeme liječenja sedam ih je prešlo na liječenje inzulinskom pumpom. Prosječna dob bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze bila je 6.56 godina, najmanja dob u vrijeme postavljanja dijagnoze bila je 1.18 godina, a najviša 11.56 godina. U vrijeme postavljanja dijagnoze prosječni HbA<sub>1c</sub>, za sve bolesnike, bio je 11%.

Prosječni HbA<sub>1c</sub> tijekom sedam godina praćenja, za sve bolesnike, iznosi 7.97%. Nakon podjele bolesnika na osnovi kvalitete metaboličke kontrole, u skupini bolje metabolički kontroliranih pratimo 18 (56.25%) bolesnika, a u skupini lošije metabolički kontroliranih 14 (43.75%) bolesnika. Podjela na osnovi kvalitete metaboličke kontrole, odnosno razine HbA<sub>1c</sub>, uzimajući u obzir spol oboljelih prikazana je u Tablici 3.

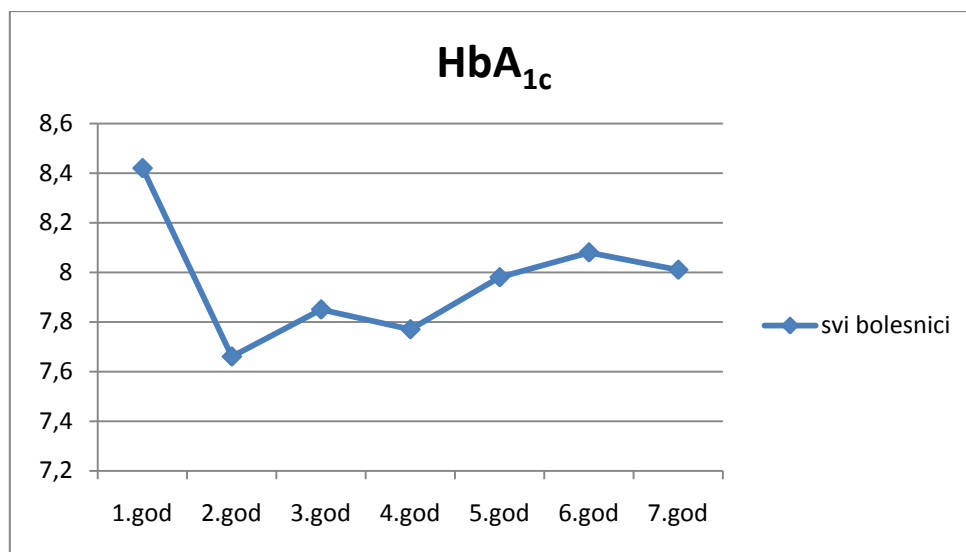
**Tablica 3.** Podjela bolesnika na osnovi kvalitete metaboličke kontrole, odnosno razine HbA<sub>1c</sub>, uzimajući u obzir spol oboljelih (N=32)

Parametri	Ženski spol	Muški spol	Ukupno
HbA <sub>1c</sub> <8%	11 (34.37%)	7 (21.87%)	18 (56.25%)
HbA <sub>1c</sub> >8%	6 (18.75%)	8 (25%)	14 (43.75%)

Prosječna dob u vrijeme postavljanja dijagnoze ŠBT1 kod bolje metabolički kontroliranih bolesnika iznosila je 6.74 godine, a kod lošije metabolički kontroliranih 6.32 godine. U skupini bolje metabolički kontroliranih bolesnika četiri bolesnika su u vrijeme dijagnoze imala pubertetske oznake, 14 ih je bilo bez pubertetskih oznaka, a od toga ih je devet za vrijeme praćenja razvilo pubertetske oznake. U skupini lošije metabolički kontroliranih bolesnika dva su bolesnika u vrijeme dijagnoze imala pubertetske oznake, 12 ih je bilo bez pubertetskih oznaka, a od toga ih je sedam za vrijeme praćenja razvilo pubertetske oznake. Prosječna dob prelaska iz predpuberteta u pubertet kod bolesnika s boljom metaboličkom kontrolom bila je 10.53 godine, dok su oni s lošijom metaboličkom kontrolom u pubertet stupali kasnije, odnosno u prosjeku s 10.74 godine. Uzimajući u obzir spol bolesnika, bolesnici muškog spola s boljom metaboličkom kontrolom bolesti stupali su u pubertet u prosječnoj dobi od 11.02 godine, a bolesnici muškog spola s lošijom metaboličkom kontrolom bolesti u prosječnoj dobi od 11.27 godina. Bolesnice ženskog spola s boljom metaboličkom kontrolom bolesti u prosjeku su stupale u pubertet s 10.04 godina, a one s lošijom metaboličkom kontrolom bolesti s 10.74 godine (samo 1 bolesnica). Prosječna dob menarhe naših ispitanica, uzimajući u obzir sve ispitanice koje su do kraja 7-godišnjeg praćenja imale menarhu, bila je 12.95 godina.

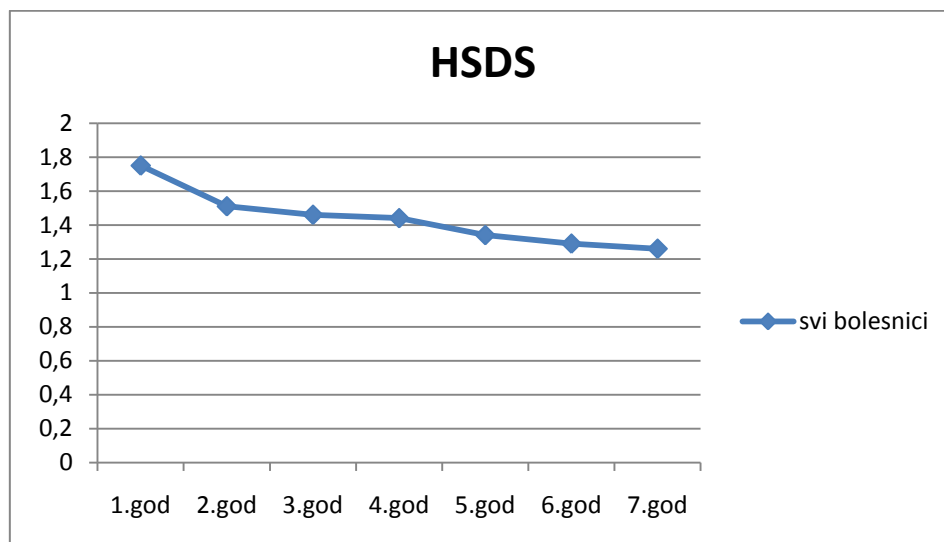
Na Slici 1 prikazana je prosječna razina HbA<sub>1c</sub> za svaku godinu praćenja, za sve bolesnike uključene u istraživanje. Najviša razina HbA<sub>1c</sub> za sve bolesnike je u vrijeme

postavljanja dijagnoze ŠBT1, nakon toga je niža i onda ponovno raste na kraju 7-godišnjeg praćenja.



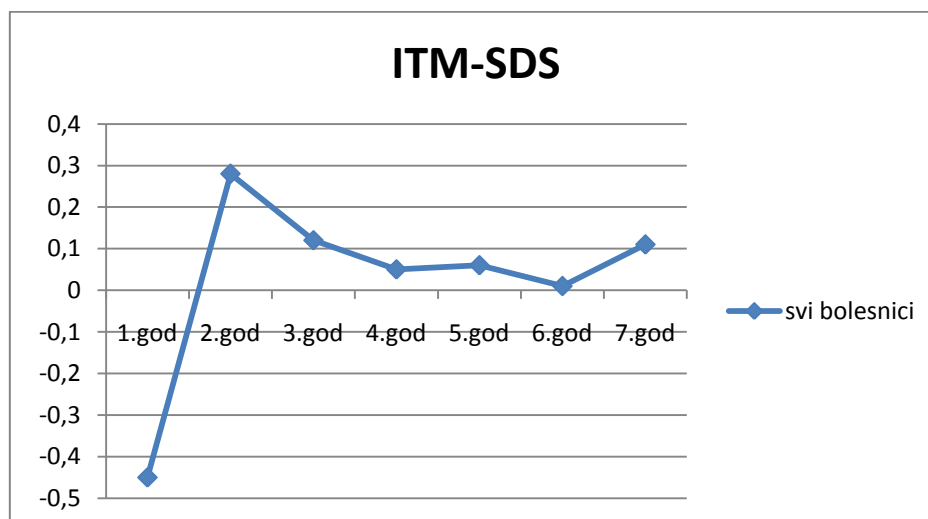
**Slika 1.** Promjena HbA1c tijekom sedam godina praćenja svih bolesnika (N=32) oboljelih od ŠBT1

Kao pokazatelj obrasca rasta djece oboljele od ŠBT1 koristili smo HSDS. Prosječne vrijednosti HSDS-a za svaku godinu praćenja, za sve bolesnike uključene u istraživanje, prikazane su na Slici 2. HSDS se s godinama praćenja bolesti smanjuje.



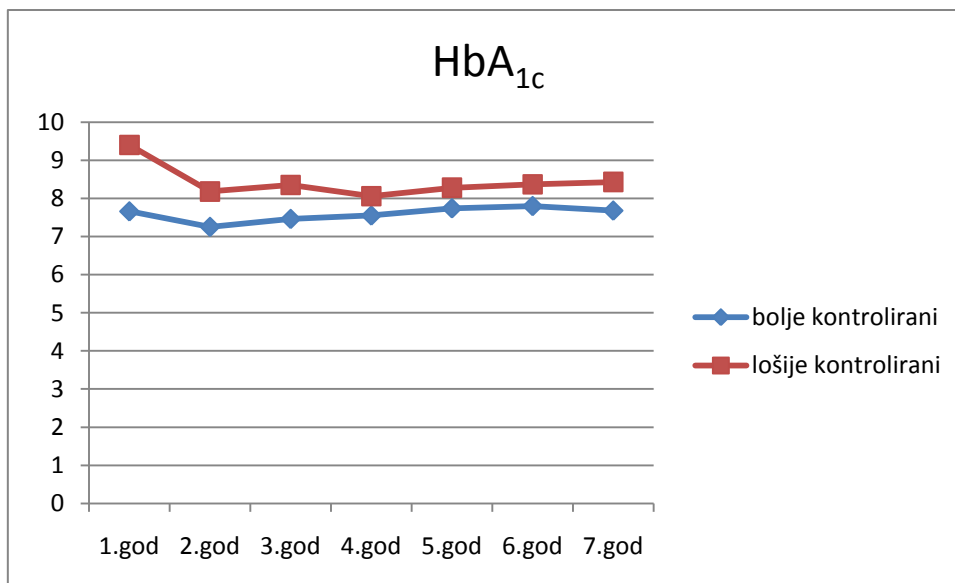
**Slika 2.** Promjena HSDS-a tijekom sedam godina praćenja svih bolesnika (N=32) oboljelih od ŠBT1

Prosječne vrijednosti ITM-SDS po godinama praćenja, za sve bolesnike uključene u istraživanje, prikazane su na Slici 3. Najniži ITM-SDS je u vrijeme postavljanja dijagnoze ŠBT1, nakon toga raste i najviše vrijednosti doseže na kraju prve godine praćenja, tijekom slijedećih godina praćenja njegova vrijednost varira i ostaje viša od vrijednosti u vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti.



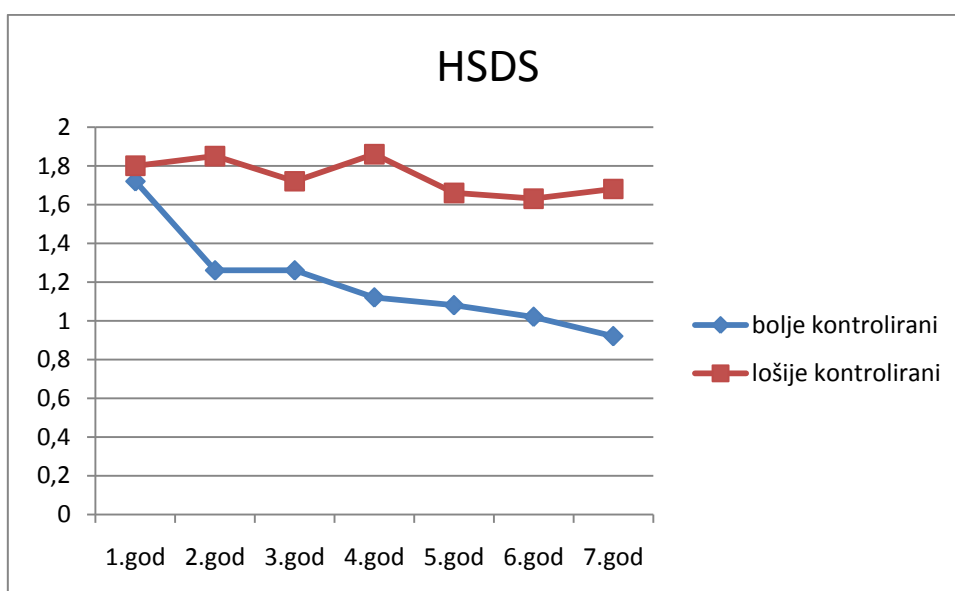
**Slika 3.** Promjena ITM-SDS tijekom sedam godina praćenja svih bolesnika oboljelih od ŠBT1

Na Slici 4 prikazane su vrijednosti HbA<sub>1c</sub> kroz 7 godina praćenja za skupinu lošije i bolje metabolički kontroliranih bolesnika. U skupini bolje metabolički kontroliranih bolesnika HbA<sub>1c</sub> tijekom praćenja varira i viši je pred kraj praćenja. U skupini lošije metabolički kontroliranih bolesnika prosječni HbA<sub>1c</sub> je najviši u prvoj godini praćenja.



**Slika 4.** Promjena HbA<sub>1c</sub> tijekom sedam godina praćenja djece oboljele od ŠBT1, podijeljenih u dvije skupine, na bolesnike s lošijom i boljom metaboličkom kontrolom

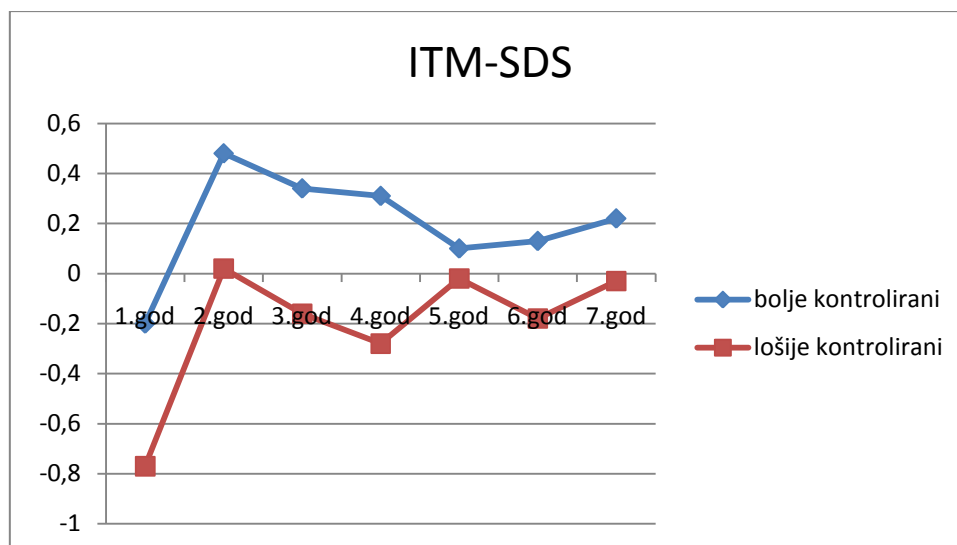
Razlika HSDS-a između skupine bolje i lošije metabolički kontroliranih bolesnika nije statistički značajna (Slika 5), uz napomenu da je HSDS statistički značajno niži u skupini bolje metabolički kontroliranih bolesnika u dva perioda praćenja (u 4. godini praćenja,  $p=0,031$ ; u 7. godini,  $p=0,03$ ).



**Slika 5.** Promjena HSDS-a tijekom sedam godina praćenja djece oboljele od ŠBT1, podijeljene u dvije skupine, na bolesnike s lošijom i boljom metaboličkom kontrolom.



ITM-SDS se statistički značajno ne razlikuje između skupine bolje i lošije metabolički kontroliranih bolesnika (Slika 6).



**Slika 6.** Promjena ITM-SDS-a tijekom sedam godina praćenja djece oboljele od ŠBT1, podijeljenih u dvije skupine, na bolesnike s lošijom i boljom metaboličkom kontrolom.

## **5. RASPRAVA**

ŠBT1 je veliki zdravstveni problem kako u svijetu tako i u RH. Ono što je zabrinjavajuće za našu zemlju je porast učestalosti bolesti, a kao posljedica toga RH se prema zadnjem istraživanju ubraja u zemlje visokog rizika oboljenja od ŠBT1.<sup>8</sup> U ovome radu nas je zanimalo utječe li ŠBT1 na rast i razvoj oboljelih i, ako da, na koji način. Dosad je objavljeno mnogo radova na ovu ili sličnu temu i rezultati se uvelike razlikuju.

U ovom diplomskom radu pratimo skupinu od 32 oboljele djece (17 ženskih i 15 muških) čija je prosječna dob u vrijeme postavljanja dijagnoze bila 6.56 godina. Od 32 pacijenta 20 ih je oboljelo od ŠBT1 prije osme godine života, a 26 ih je bilo u predpubertetu u vrijeme postavljanja dijagnoze. Za relativno mladu dob obolijevanja naše skupine ispitanika možemo reći da se podudara sa izvještajem Međunarodnog Društva za Pedijatrijski i Adolescentni Dijabetes (eng. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes - ISPAD), prema kojem zemlje u razvoju i tranzicijske zemlje u novije vrijeme imaju nerazmjerno veći porast incidencije ŠBT1 u djece mlađe životne dobi nego u starije djece.<sup>1</sup> Osim toga posljednje istraživanje o incidenciji ŠBT1 u RH izvještava o značajnom porastu incidencije ŠBT1 u skupini djece dobi od 5 - 9 godina, koja odgovara prosječnoj dobi naših ispitanika. Prosječni HbA<sub>1c</sub> za promatranu skupinu pacijenata iznosio je 7.97%, dok je prosječni HbA<sub>1c</sub> u vrijeme postavljanja dijagnoze bio očekivano viši, 11%. Prema ISPAD smjernicama iz 2014. godine vrijednosti HbA<sub>1c</sub> niže od 7.5% se preporučuju za sve pacijente mlađe od 18 godina, što znači da se naša skupina bolesnika nalazi iznad preporučenih vrijednosti, odnosno da su naši bolesnici lošije metabolički regulirani nego što spomenute smjernice preporučuju.<sup>1</sup> Ako u obzir uzmemo ADA smjernice za vrijednosti HbA<sub>1c</sub> po godinama oboljelih, onda je po tim smjernicama preporučena vrijednost HbA<sub>1c</sub><8.5% za djecu mlađu od 6 godina, HbA<sub>1c</sub><8% za djecu od 6 - 12 godina, a HbA<sub>1c</sub><7.5% za djecu od 13-19 godina.<sup>27</sup> Budući da je prosječna dob naše skupine bolesnika 6.56 godina možemo je svrstati u skupinu od 6 – 12 godina. Za tu dob ADA preporučuje vrijednost HbA<sub>1c</sub><8%, što znači da je prema ADA smjernicama naša skupina pacijenata u okviru preporučenih vrijednosti HbA<sub>1c</sub>. U našem istraživanju odlučili smo se za graničnu vrijednost HbA<sub>1c</sub> od 8% zbog mlađe životne dobi naših ispitanika. Spomenutu vrijednost HbA<sub>1c</sub> smatramo opravdanom iz više razloga. Poznato je da je metabolička regulacija u djece mlađe dobi nepredvidljiva, kao što je nepredvidljiva i apsorpcija inzulina, hrane, te fizička aktivnost. Napominjemo i to da u djece mlađe dobi postoji veći rizik od hipoglikemije ukoliko se nastoji održavati razina HbA<sub>1c</sub> u okviru preporučenih vrijednosti. Na osnovu spomenute vrijednosti HbA<sub>1c</sub> bolesnike smo podijelili u dvije skupine; skupinu bolje metabolički kontroliranih

(HbA<sub>1c</sub><8%) i skupinu lošije metabolički kontroliranih bolesnika (HbA<sub>1c</sub>>8%). U skupinu bolje metabolički kontroliranih bilo je 18 bolesnika (7 muških i 11 ženskih), a u skupini lošije metabolički kontroliranih 14 bolesnika (8 muških i 6 ženskih). Uspoređujući ove skupine zapažene su sljedeće značajke. Bolesnici koji su oboljeli u ranijoj životnoj dobi su imali lošiju metaboličku kontrolu bolesti nego oni koji su oboljeli u kasnijoj životnoj dobi. To možemo objasniti činjenicom da je u mlađih bolesnika veći izazov u regulaciji bolesti, a time je bilo teže postići ciljne vrijednosti HbA<sub>1c</sub>. Kod oboljele djece koja su u vrijeme 7-godišnjeg praćenja prešli iz predpuberteta u pubertet taj prelazak zabilježen je kasnije kod lošije metabolički kontroliranih bolesnika, promatrajući bolesnike u cjelini i po spolu. Iz navedenog bi mogli zaključiti da je lošija metabolička kontrola bolesti mogla dovesti do odgode ulaska u pubertet. Takav zaključak se podudara s Njemačkom studijom o spolnom razvoju djece oboljele od ŠBT1. Spomenuta studija izvještava o značajnoj odgodi početka puberteta i dobi pojave menarhe kod djece oboljele od ŠBT1 u odnosu na zdravu populaciju, iako navode da se u konačnici dob postizanja potpune spolne zrelosti (Tanner stadij 5) ne razlikuje od zdrave populacije. Također navode da je odgoda puberteta veća što je veći HbA<sub>1c</sub>, što je duže trajanje bolesti prije puberteta i što je veći ITM.<sup>28</sup> Moramo naglasiti da unatoč činjenici da su u našem istraživanju lošije metabolički kontrolirani bolesnici kasnije stupali u pubertet nego bolje metabolički kontrolirani i jedni i drugi su u pubertet stupili unutar intervala od 8 – 13 godina koji se smatra normalnim intervalom ulaska u pubertet.<sup>29</sup> Također, prosječna dob menarhe naših ispitanica iznosi 12.95 godina što se podudara sa istraživanjem provedenim u RH, u kojem Bralić i suradnici izvještavaju da prosječnoj dob menarhe ispitanica kod 2127 zdravih ispitanica iznosi 12.83 godine.<sup>30</sup> Promatrajući oboljelu djecu po spolu, djeca ženskog spola su stupala ranije u pubertet nego djeca muškog spola što se podudara sa zdravom populacijom.

Tijekom 7-godišnjeg praćenja oboljele djece pratili smo HSDS kao glavnu varijablu koja će nam prikazati dinamiku rasta bolesnika. Primijetili smo da se prosječni HSDS bolesnika smanjuje s godinama praćenja. Pad vrijednosti HSDS, tijekom godina praćenja, primjećujemo kad bolesnike promatramo u cijelosti i po skupinama bolje i lošije metabolički kontroliranih bolesnika. Uspoređujući HSDS između skupine bolje i lošije metabolički kontroliranih bolesnika, statističkom obradom smo došli do rezultata da razlika HSDS između skupine bolje i lošije metabolički kontroliranih bolesnika nije statistički značajna, uz izuzetak u 4. i 7. godini praćenja kad je HSDS bio statistički značajno niži u skupini bolje metabolički kontroliranih bolesnika u odnosu na skupinu lošije metabolički kontroliranih bolesnika. Takav

rezultat nije očekivan. Tijekom pisanja ovog rada naišli smo na nekoliko podataka koji govore da bi manjak inzulina kod osoba oboljelih od ŠBT1 mogao negativno utjecati na rast tih osoba budući da inzulin sudjeluje u regulaciji osi HR/IGF1.<sup>15,16</sup> Za očekivati je da pacijenti s lošijom metaboličkom kontrolom imaju manju razinu inzulina u krvi pa bi se moglo zaključiti suprotno, da će lošije metabolički kontrolirani bolesnici zaostajati u rastu za bolje metabolički kontroliranim bolesnicima. Ovakav rezultat našeg istraživanja zahtjeva daljnja promatranja i analize.

U svrhu praćenja tjelesne mase oboljele djece kao glavnu varijablu koristili smo ITM-SDS. ITM-SDS je najniži u vrijeme postavljanja dijagnoze ŠBT1, a nakon toga primjećujemo porast vrijednosti ITM-SDS-a u prvoj godini praćenja. Tijekom sljedećih godina praćenja vrijednosti ITM-SDS-a neznatno variraju. Ovakvo kretanje vrijednosti ITM-SDS-a možemo objasniti činjenicom da bolesnici u vrijeme dijagnoze ŠBT1 mršave iscrpljeni simptomima bolesti, a nakon započinjanja liječenja inzulinskom terapijom „vraćaju“ se na svoju tjelesnu masu.

Istraživanje slično našem provedeno je u Turskoj 2010 godine na 101 pacijentu. Autori tog istraživanja su prikazali da se prosječni HSDS njihovih ispitanika nije značajno mijenjao tijekom godina praćenja bolesnika, a ITM-SDS nije pokazivao veće promjene tijekom trajanja bolesti, osim značajnog porasta na kraju prve godine trajanja bolesti u odnosu na vrijednosti ITM-SDS-a u vrijeme postavljanja dijagnoze.<sup>31</sup> Ovo istraživanje se podudara s našim u kretanjima vrijednosti ITM-SDS-a. Kako u njihovom, tako i u našem istraživanju najveći porast ITM-SDS-a se bilježi nakon prve godine trajanja bolesti, a tijekom sljedećih godina vrijednosti ITM-SDS-a podložne su malim varijacijama. Kako smo već naveli, u našem istraživanju smo primijetili da se prosječni HSDS bolesnika smanjuje tijekom godina praćenja. Budući da smo primjenjivali drugačije metode obrade podataka ne možemo reći je li pad vrijednosti HSDS-a u našoj skupini bolesnika značajan.

Budući da je naše istraživanje provedeno u RH i svi ispitanici su Hrvatskog podrijetla smatrali smo da je prikladno usporediti ga s nekim drugim istraživanjem na ovu temu provedenim u RH. Zadnje istraživanje na ovu temu u RH je istraživanje provedeno 2006 godine. U tom istraživanju oboljeli od ŠBT1 su praćeni tijekom pet godina, počevši od vremena postavljanja dijagnoze bolesti, i uspoređivani su s kontrolnom skupinom koju su činili zdravi vršnjaci promatranih pacijenata. Stipančić i suradnici su pronašli da oboljeli značajno zaostaju rastom za svojim vršnjacima, posebno oboljeli u predpubertetu.<sup>24</sup> To se

djelomično podudara s našim istraživanjem jer iako nismo uspoređivali pacijente s njihovim zdravim vršnjacima primijetili smo da im se HSDS smanjuje s godinama trajanja bolesti, što znači da pacijenti nisu pratili predmnijevanu krivulju rasta. Ono što je različito u ova dva istraživanja je da u istraživanju Stipančića i suradnika pronađeno da je zaostatak u rastu veći uz lošu metaboličku kontrolu bolesti dok u našem istraživanju razlika između lošije i bolje metabolički kontroliranih bolesnika nije statistički značajna ( $p = 0.05 - 0.816$ ).<sup>24</sup> Tu razliku bi mogli objasniti činjenicom da se kriteriji u razlikovanju dobre i loše metaboličke kontrole uvelike razlikuju između ova dva istraživanja. U istraživanju iz 2006 godine kao granica između dobro i loše metabolički kontroliranih pacijenata uzeta je vrijednost HbA1c od 10%, a u našem istraživanju vrijednost HbA1c od 8%. Također u navedenom istraživanju autori su pronašli značajan porast tjelesne mase kod oboljelih u usporedbi s kontrolnom skupinom, a metabolička kontrola nije imala utjecaja na te promjene.<sup>24</sup> To se poklapa s našim istraživanjem, gdje je pronađen porast ITM-SDS-a kroz godine praćenja, dok razlika te vrijednosti između bolje i lošije metabolički kontroliranih nije bila statistički značajna. Naši kriteriji su stroži u odnosu na kriterije Stipančića i suradnika, ali ipak trebalo bi nastaviti daljnja istraživanja i prilagoditi razinu HbA1c ISPAD smjernicama, uključiti još veći broj ispitanika, te ih promatrati u odnosu na zdrave kontrole i u relaciji s pubertetskim stupnjem razvoja.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Djeca koja su oboljela od ŠBT1 u ranijoj životnoj dobi su imala lošiju metaboličku kontrolu u odnosu na djecu koja su oboljela u kasnijoj životnoj dobi.
2. Djeca koja su kasnije pokazivala znakove puberteta su imala lošiju metaboličku kontrolu u odnosu na djecu koja su ranije pokazivala znakove puberteta.
3. Prosječni HSDS, promatrajući sve bolesnike uključene u istraživanje, se smanjivao s godinama praćenja.
4. Prosječni HSDS se nije statistički značajno razlikovao između skupine bolje i lošije metabolički kontroliranih bolesnika.
5. Prosječni ITM-SDS, promatrajući sve bolesnike uključene u istraživanje, rastao je tijekom prve godine praćenja, tijekom sljedećih godina praćenja njegove vrijednosti se nisu uvelike mijenjale.
6. Prosječni ITM-SDS se nije statistički značajno razlikovao između skupine bolje i lošije metabolički kontroliranih bolesnika.



## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(20):4-7.
2. Dumić M. Bolesti endokrinog sustava. U: Mardešić D i sur. *Pedijatrija*, 7. dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 2003;621-33.
3. Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. *MEDIX* 2009; 15(80/81):82-8.
4. Borchers AT, Uibo R, Gershwin ME. The geoepidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev*. 2010; 9(5):355-65.
5. Yeung WC, Rawlison WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* 2011;342:35-44.
6. Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G on behalf of EURODIAB Study Group. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*. 2007;8(6):6-14.
7. Stipancic G, La Grasta Sabolic L, Malenica M, Radica A, Skrabic V, Kujunzic Tijak M. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes in Croatia from 1995 to 2003. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(1):122-7.
8. Rojnic Putarek N, Ille J, Spehar Uroic A, Skrabic V, Stipancic G, Krnic N, et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus in 0 to 14-yr-old children in Croatia - 2004 to 2012 study. *Pediatr Diabetes*. 2014 Jul 31. doi: 10.1111/pedi.12197.
9. Škrabić V. Patofiziologija šećerne bolesti tipa 1. U: Tičinović Kurir T i sur. *Patofiziologija endokrinopatija*. Split: Redak, 2013;49-61.
10. Guyton C, Hall JE. Inzulin, glukagon i šećerna bolest. U: Guyton C, Hall JE. *Medicinska fiziologija*, 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2012;939–55.
11. Heljić B i sur. Diabetes mellitus: klinički aspekti. Sarajevo: Jež, 2002;50-4.
12. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15(20):115-34.
13. Nolte MS. Hormoni štitnjače i lijekovi za liječenje šećerne bolesti. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*, 11. Izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2011;727-52.

14. Madhu SV, Jain R, Kant S, Prakash V. Mauriac syndrome: A rare complication of type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(4):764–5.
15. Dumić M, Špehar Uroić A. Šećerna bolest u adolescenata. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, i sur. *Dijabetes u žena.* Zagreb: Medicinska naklada, 2009;128-53.
16. Giannini C, Mohn A, Chiarelli F. Growth Abnormalities in Children with Type 1 Diabetes, Juvenile Chronic Arthritis and Asthma. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:265954. doi: 10.1155/2014/265954. Epub 2014 Feb 4.
17. Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care.* 1997;20(5):281-5.
18. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2006; 20(4):252-6.
19. Khadilkar VV, Parthasarathy LS, Mallade BB, Khadilkar AV, Chiplonkar SA, Borade AB. Growth status of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(6):1057-80.
20. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla PS, Hofer SE, Schober E, Holl RW. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child.* 2014; 99(8):738-43.
21. Dumić M, Špehar Uroić A. Skrb djece sa šećernom bolešću. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, i suradnici. *Dijabetes u žena.* Zagreb: Medicinska naklada, 2009;128-53.
22. Jones J, Lawson M, Daneman D, Olmsted M, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross-sectional study. *Br Med J.* 2000; 320:1563-6.
23. Smart CE, Annan F, Bruno LPC, Higgins LA, Acerini CL. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014; 15(20):135-53.
24. Stipančić G, Sabolić G, Jurčić Z. Growth Disorders in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Coll Antropol.* 2006; 2:297–304.
25. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45(239):13-23.
26. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44(235):291-303.

27. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL, on behalf of the Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2014;37:2034-54.
28. Rohrer T, Stierkorb E, Heger S, Karges B, Raile K, Schwab KO, et al. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: Cross-sectional analysis of recent data DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:647-53.
29. Radaković B. Funkcionalno sazrijevanje spolnoga sustava. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đemliš J i sur. *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;41-4.
30. Bralić I, Tahirović H, Matanić D, Vrdoljak O, Stojanović-Spehar S, Kovacić V, et al. Association of early menarche age and overweight/obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1-2):57-62.
31. Demir K, Altıncık A, Abacı A, Büyükgebiz A, Böber E. Growth of Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(2):72-7.

## **8. SAŽETAK**

## **Cilj istraživanja**

Utvrđiti utječe li ŠBT1 i kvaliteta metaboličke kontrole ŠBT1 (izražena vrijednostima HbA<sub>1c</sub>) na rast i razvoj djece oboljele od ŠBT1, liječene na Klinici za dječje bolesti, KBC Split.

## **Materijal i metode**

U istraživanje su uključena djeca oboljela od ŠBT1 u razdoblju od siječnja 2007. godine do prosinca 2008. godine, koju smo pratili tijekom sedam godina i koji nisu bolovali od drugih popratnih bolesti koje bi mogle utjecati na rast i razvoj. Svakom bolesniku su analizirane sljedeće varijable: kronološka dob, spol, HSDS, ITM-SDS, a od laboratorijskih parametara HbA<sub>1c</sub>. Spolni razvoj ispitanika praćen je po Tanneru. Bolesnike smo podijelili na osnovu spolnog razvoja: na skupinu bolesnika koji su u vrijeme postavljanja dijagnoze bili u predpubertetu i skupinu bolesnika koji su u vrijeme postavljanja dijagnoze bili u pubertetu, na osnovu dobi: na skupinu bolesnika kojima je bolest dijagnosticirana prije 8 godine života i skupinu bolesnika kojima je bolest dijagnosticirana nakon 8 godine života, na osnovu metaboličke kontrole: na skupinu s lošijom metaboličkom kontrolom (HbA<sub>1c</sub><8%) i skupinu s boljom metaboličkom kontrolom (HbA<sub>1c</sub>>8%) bolesti. Prikupljene podatke smo obradili deskriptivnim (standardnim) statističkim metodama, tablično i grafički, a dio podataka koristeći Mann-Whitney U-test (neparametrijska inačicu t-testa).

## **Rezultati**

U naše istraživanja uključeno je 32 djece oboljele od ŠBT1. Prosječne dob u vrijeme obolijevanja od ŠBT1 je bila 6.56 godina, a prosječnom vrijednosti HbA<sub>1c</sub> 7.97% tijekom sedam godina praćenja. Prosječna dob obolijevanja u skupinu bolje metabolički kontroliranih bolesnika bila je 6.74 godine, a u skupini lošije metabolički kontroliranih bolesnika 6.32 godine. Prosječna dob prelaska iz predpuberteta u pubertet u skupini bolje metabolički kontroliranih bolesnika bila je 10.53 godine, a u skupini lošije metabolički kontroliranih 10.74. Uzimajući u obzir spol bolesnika, bolesnici muškog spola s boljom metaboličkom kontrolom bolesti stupali su u pubertet u prosječnoj dobi od 11.02 godine, a bolesnici muškog spola s lošijom metaboličkom kontrolom bolesti u prosječnoj dobi od 11.27 godina. Bolesnice ženskog spola s boljom metaboličkom kontrolom bolesti u prosjeku su stupale u pubertet s 10.04 godine, a one s lošijom metaboličkom bolesti s 10.74 godine. Prosječna vrijednost HSDS-a za sve bolesnike tijekom sedam godina praćenja se smanjuju, ali razlika HSDS-a

između skupine bolje i lošije metabolički kontroliranih bolesnika nije statistički značajna. Najniže vrijednosti ITM-SDS-a za sve bolesnike su u vrijeme postavljanja dijagnoze ŠBT1, a najviše vrijednosti doseže na kraju prve godine praćenja. Razlika ITM-SDS-a između skupine bolje i lošije metabolički kontroliranih bolesnika nije statistički značajna.

## **Zaključci**

Bolesnici koji su oboljeli u ranijoj dobi od ŠBT1 su postizali lošiju metaboličku kontrolu nego oni koji su oboljeli u kasnijoj dobi. Dob nastupa puberteta je u skladu s dobi nastupa puberteta osoba koje ne boluju od ŠBT1 iako su se pubertetske oznake kasnije razvijale u bolesnika s lošijom metaboličkom kontrolom nego u bolesnika koji su imali bolju metaboličku kontrolu bolesti. HSDS oboljelih se smanjivao s godinama praćenja, ali se nije statistički razlikovao između skupine bolje i lošije metabolički kontroliranih bolesnika. ITM-SDS oboljelih je rastao u prvoj godini praćenja. Razlika ITM-SDS-a između skupine bolje i lošije metabolički kontroliranih bolesnika nije bila statistički značajna.

## **9. SUMMARY**



## **Diploma Thesis Title**

The Evaluation of Growth and Development of Children with Type 1 Diabetes at the Department of Pediatrics, University Hospital Split during the period from 2007 to 2014 years.

## **Objectives**

To establish if diabetes mellitus type 1 and the quality of metabolic control of diabetes mellitus type 1 (expressed as HbA1c) influenced the growth and development of children diagnosed with diabetes mellitus type 1 during the period from January 2007 to December 2008 and treated at the Department of Pediatrics, University Hospital Split.

## **Material and Methods**

We included children who were diagnosed with diabetes mellitus type 1 during the period from January 2007 to December 2008, followed for 7 years and who did not suffer from other coexisting disorders that could affect growth and development. Each patient was analyzed using the following variables: age, gender, HSDS, BMI-SDS, and laboratory parameter HbA1c. Sexual development of patients was followed according to Tanner. The patients were divided based on sexual development: in a group of patients who were prepubertal at the time of diagnosis and in a group of patients who were pubertal at the time of diagnosis, based on age: in a group of patients who were diagnosed before 8 years of age and patients diagnosed after 8 years of age, and on the basis of metabolic control: in a group with worse metabolic control (HbA1c <8%) and in a group with better metabolic control (HbA1c > 8%) of disease. Variables were analyzed by descriptive (standard) statistical methods, tables and graphics, and part of the variables were analyzed using the Mann-Whitney U-test (non-parametric t-test).

## **Results**

Our study included 32 children diagnosed with diabetes mellitus type 1, with the average age of 6.56 years at the onset of disease and with an average HbA1c of 7.97% during the 7 years of follow up. The average age of onset of disease was 6.74 in the group of patients with better metabolic control and the average age in the group with poorer metabolic control was 6.32. The average age of transition from pre-puberty to puberty in the group with better metabolic control was 10.53 and the average age of transition in the group with poorer

metabolic control was 10.74. When taking gender in consideration, our result show that male patients with better metabolic control of disease entered puberty at the age of 11.02 and male patients with poorer metabolic control entered puberty at the age of 11.27. Female patients with better metabolic control entered puberty at the age of 10.04 and females with poorer metabolic control entered puberty at the age of 10.74. In average, the value of HSDS decreased in all patients during the seven years of follow up, but the value of HSDS does not differ significantly between those with better and those with poorer metabolic control. In all patients, the lowest values of BMI-SDS were observed at the time of diagnosis of diabetes mellitus type 1, and BMI-SDS reached maximum value at the end of the first year of follow up. In comparison between patients with better and poorer metabolic control, there was no statistically significant differences in BMI-SDS.

## **Conclusion**

Patients diagnosed with type 1 diabetes mellitus at an earlier age, reached poorer metabolic control compared to those who were diagnosed at later age. The age of onset of puberty in our patients is in accordance with the age of onset of puberty of general population children who are not suffering from diabetes mellitus type 1. However, patients with poorer metabolic control entered puberty later than patients with better metabolic control. The value of HSDS decreased during the years of monitoring, but there was no statistically significant difference in the value of HSDS between patients with better and patients with poorer metabolic control. Furthermore, the value of BMI-SDS increased in the first year of monitoring. Finally, there was no statistically significant difference in the value of BMI-SDS between group with better and those with poorer metabolic control.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

Ime i prezime: Ivana Grbavac

Datum rođenja: 08. 03. 1991.

Mjesto rođenja: Imotski, Hrvatska

Državljanstvo: Republike Hrvatske

Adresa: Put Jezerina 5, 21264 Proložac D, Hrvatska

Kontakt: [ivanagrbavac83@gmail.com](mailto:ivanagrbavac83@gmail.com)

**Obrazovanje:**

1997.- 2005. Osnovna škola „Ivan Leko“

2005.- 2009. Gimnazija Dr. Mate Ujevića Imotski

2009.- 2015. Medicinski fakultet Split

**Ostale aktivnosti:**

2013. studentska razmjena u Poljskoj, odjel Nefrologije

2014.- 2015. Škola stranih jezika „Jantar“

**Vještine:**

Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom, a pasivno španjolskim jezikom.