

ISPAD

Съдържание

Въведение в българския превод

Както ще прочетете в това ръководство, което по-нататък ще наричаме „Гайдлайни“, децата с диабет по света се увеличават непрестанно. У нас последните официално публикувани данни (1) за периода 1989-1998 г. съобщават стандартизирана годишна заболяемост от 8.2 на 100 000 деца от 0 до 15 г. (95%CI 7,5 – 8,9), като още тогава сред градското население тя надминава 15 на 100 000. В последните години заболяемостта неизменно се увеличава и макар и не точно известен, броят на децата и юношите с диабет у нас е вероятно около 2500. Успоредно с това се увеличават нашите познания и възможности за отлагане, даже избягване на хроничните усложнения, удължаване на живота на засегнатите от диабет млади хора и подобряване на качеството му. Разрастващата се информираност на обществото ни води до все по-добро възприемане от околните и интеграция на децата с диабет. Преди 20 години събития като организираната и проведена през пролетта на 2010 г. от Националната асоциация на децата с диабет (НАДД) широка акция за обучение на медицински сестрите по проблемите на децата с диабет в детската градина и училище, нямаше да имат толкова широк отзвук и да възбудят такъв интерес. В последните години непрекъснато се намалява процентът на инициална диабетна кетоацидоза, особено след националната информационна акция, организирана под егидата на Международната диабетна федерация (IDF) и спонсорирана от Ново Нордиск България. Макар че много е постигнато и смъртността от детски диабет е силно снижена, тя все пак остава по-висока от общата детска смъртност у нас и доста по-висока от тази в повечето европейски страни (3) – факт, който се надяваме да се промени в положителна посока, ако настоящите Гайдлайни успеят да намерят подбавящо място в набора от ръководства на българските лекари. Така ще отговорим и на повишаващата се нужда от стандартизиране на работата на българските здравни специалисти. У нас достигнаха и се разпространиха, но само на английски език, Насоките за лечение на детски диабет от 2000 г. (ISPAD Clinical Consensus

Guidelines 2000). Те се отразиха значително в посока подобряване на практиките в областта на детския и юношеския диабет, най-вече в увеличаване на относителния дял на пациентите на интензифицирано инсулиново лечение (многожествени дневни инжекции). Преводът на български език на настоящите Гайдлайни според нас е навременен – само 1 година след официалното публикуване и належащ, тъй като отговаря на все по-големите изисквания на обществото към здравните професионалисти по отношение лечението на хроничните заболявания. Този превод е с уредени авторски права, официален и разрешен както от издателя (Wiley-Blackwell), така и от ISPAD (International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes). Така отговаряме и на необходимостта от ограничаване на плагиатството у нас, както и на стремежа към цялостна реформа в научната практика. Официалният превод и широкият достъп до документа, вкл. чрез интернет сайтовете на спонсора и Националната асоциация на децата с диабет ще го направи лесно достъпен до всички – лекари и пациенти.

Настоящите Гайдлайни, макар и насочени преди всичко към конкретно занимаващите се с детски диабет специалисти ендокринолози, са подходящи за педиатри, общопрактикуващи лекари, лекари в интензивни детски отделения и в бърза и неотложна помощ, сестри, психолози и диетолози от диабетните екипи – с една дума – към всички, които биха могли да се срещнат с деца и юноши с диабет. Предпочитаме да ги наричаме с оригиналното им име, без превод. Освен че е придобило гражданственост и у нас, „Гайдлайн“ е по-широко понятие както от насоки, така и от ръководство. Това название подчертава смисъла на документа като едновременно насочващ и осигуряващ съвременна практика за тези, които се придържат към него.

Тъй като границата за педиатрична помощ от 18 години е твърде условна, това ръководство е подходящо и за всички, които имат досег с млади хора с диабет. То съдържа съвременна и напълно разбираема информация за всички видове диабет и за всички свързани с него проблеми, подкрепени с достатъчно много цитати от литературата. Нещо повече, всички твърдения са степенувани според доказателствената си стойност – нещо високо ценено в ерата на все по-голям стремеж към медицината на доказателствата. Изключителната ценност на текстовете се базира на факта, че от създаването на ISPAD досега това е най-демократичният и уникален документ – всяка глава е съставена от голяма група специалисти, след което е подложена на широко

обсъждане и забележки от цялата членска маса. Решението да бъде преведен на български език и редактиран от професионалисти в областта на детската диабетология е естествено продължение на този факт. Освен че част от колектива, извършил превода, е участвал в създаването на документа, това решение е продиктувано и от необходимостта текстът да е напълно разбираем и професионалното му съдържание да не се променя по никакъв начин при превода. Над това могат да надграждат само клиничната практика и индивидуалното лекарско изкуство и опит.

Спонсорът на настоящото издание - фармацевтичната компания Ново Нордиск, получава искрената ни благодарност за специалните грижи, които полага за подобряване на подготовката на българските лекари с ясно очертана цел - по-голяма ефективност в борбата с диабетните усложнения и подобряване качеството на живот на малките ни пациенти и техните семейства.

Пожелаваме ви приятна среща с текста и радост от възможността да се възползвате от такива лесно приложими и актуални поне през следващото десетилетие клинични гайдлайни.

**С уважение,
доц. Виолета Йотова, редактор**

Книгопис

1. The DIAMOND project group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006 Aug;23(8): 857-66
2. Patterson C., G. Dahlquist, V. Harjutsalo, G. Joner, R.G. Feltbower, J. Svensson, E. Schober, E. Gyürüs, C. Castell, B. Urbonaité, J. Rosenbauer, V. Iotova, A.V. Thorsson, G. Soltész. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia* 2007 Sep 28; [Epub ahead of print]

Въведение

Този сапълмент към Pediatric Diabetes представлява компендиум от отделните насоки, публикувани през 2006 – 2008 г. като статии в Pediatric Diabetes, достъпни на сайта на ISPAD. Насоките (гайдлайните) са променени и обновени, за да отразяват най-важните нови данни, публикувани след първата поява на Гайдлайните.

През 2007 г. общото детско население (0-14 г.) в света се изчислява на 1.8 милиарда, от които 0.02% имат диабет. Това означава, че приблизително 440 000 деца по света имат диабет и 70 000 нови случая се диагностицират всяка година (1). Проучвания по места, обаче, насочват към възможността някои данни от отделни страни (особено в Африка) да са силно преувеличени. Тази много голяма бройка деца се нуждае от помощ за оцеляването си с инжекции инсулин, за да живеят пълноценен живот без ограничения, инвалидизиращи усложнения и без да бъдат дискриминирани заради диабета си.

Дори и днес, повече от век след откриването на инсулина, най-честата причина за смърт на дете с диабет в глобален мащаб е липсата на достъп до инсулин (2). Много деца умират преди да се диагностицира диабетът им. Следователно от най-голямо значение е всички сили да се обединят, за да не умира нито едно дете от диабет. Обещаваща е инициативата, подета от Световната диабетна федерация/Живот за едно дете (IDF/Life for a Child, www.lifeforachild.org) в сътрудничество с ISPAD и други организации (Access to Essential Diabetes Medicines for Children in the Developing World=Достъп до жизненоважни диабетни лекарства за децата от развиващите се страни). Няколко основни компании, които произвеждат инсулин и други диабетни принадлежности са декларирали своята подкрепа и броят на снабдените с инсулин деца според плановите ще се увеличи до приблизително 12 000 през 2010 г. и 30 000 до 2015 г. ISPAD допринася със структурна подкрепа и подпомагане на обучението на педиатрите и здравните професионалисти по детски и юношески диабет чрез мрежата на своите членове.

През 1993 г. членовете на Международното Дружество по Детски и Юношески Диабет (ISPAD) формулираха Декларацията от Кос, прокламираща тяхната решимост да „промотират оптимално здраве, социална подкрепа и качество на живот за децата с диабет по целия свят до 2000 година“. Въпреки че целите и идеалите на Декларацията от Кос не са достигнати до 2000 г., ние чувстваме, че бавно, с малки крачки, грижата за децата с диабет по света се подобрява.

ISPAD публикува своя първи свитък с насоки през 1995 г. (3) и втория - през 2000 г. (4). От тогава възприемането на интензифицираната терапия, също и за много малките деца, се увеличи по целия свят. Употребата на инсулинови помпи се увеличи във всички възрастови групи в страни, които могат да си позволят този начин на лечение. За да е успешна, интензивната терапия изисква по-добро и достъпно обучение.

Консенсусните гайдлайни на ISPAD 2000 са преведени на 11 езика, което показва необходимостта от наистина международен документ. През 2003-2005 г. бяха публикувани национални насоки за лечение на диабета: Австралийските насоки за Клинична Практика от Националния Медицински и Научен Съвет (Председател на Комитета по съставянето, Мартин Силинк) (5); в Обединеното Кралство, Клиничните насоки на Националния Институт за Клинично Съвършенство (NICE) (Ръководител на групата, Стивън Грийн) (6). И двете публикации са наистина базирани на доказателствата в това, че боравят с обема от доказателства на базата на систематичен подход с определяне тежестта на всяко посочено проучване и извеждане на всяка препоръка. През 2003 г. Канадската диабетна асоциация публикува Насоките за клинична практика с глави както за тип 1, така и за тип 2 диабет при деца и юноши (7). През 2005 г. Американската диабетна асоциация (ADA) публикува своето становище относно лечението на деца и юноши с тип 1 диабет (8).

Това обновено трето издание на Консенсусните насоки на ISPAD, сега Консенсусни насоки за клинична практика е много по-голямо и е обогатено със споменатите по-горе национални гайдлайни. Във Въведението към Насоките от 2000 г. е отбелязано намерението следващите Насоки да са със съответните препратки към литературата. Ние сме използвали системата за степенуване на доказателствата на ADA (9). Където е възможно, е включена препратката за съответно твърдение или препоръка, но както ще види читателят, по-

голямата част от препоръките и предложенията са със степен Е (Експертен консенсус или клиничен опит).

Обновените гайдлайни от 2009 г. се базират на широк консенсус на клинично практикуващите. Те са съставени от интернационални екипи, модифицирани са от експерти от различни специалности от много страни, обсъдени са на годишните срещи на ISPAD през 2005-2008 г. от членовете на дружеството и са допълнително редактирани чрез Интернет и сайта на ISPAD.

Въведение

Системата за степенуване на доказателствата на Американската диабетна асоциация относно препоръки за клиничната практика, е както следва:

Ниво на доказателственост. Описание

А Ясни доказателства от добре проведени, общовалидни, рандомизирани, контролирани проучвания с адекватна статистическа сила, вкл.:

- Мултицентрови проучвания
- Мета-анализ с включени оценки на качеството на проучванията
- Убедителни не-експериментални доказателства (по правилото „всичко-или-нищо“), разработени от Центъра по медицина, базирана на доказателствата в Оксфорд*
- Добре проведени проучвания от единични центрове

В Подкрепящи доказателства от добре проведени кохортни проучвания, включващи:

- Проспективни кохортни проучвания или регистър
- Мета-анализ на кохортни проучвания

Подкрепящи доказателства от добре проведени проучвания случай-контрола.

С Подкрепящи доказателства от лошо контролирани или неконтролирани проучвания, включващи:

- Рандомизирани клинични проучвания с един основен или три по-малки методологични недостатъка, които биха могли да обезсилят резултатите
- Наблюдателни проучвания с висок потенциал за байъс ("изкривяване" на резултатите)
- Серији от случаи или съобщаване на единични случаи

Противоречиви доказателства с по-голяма тежест на доказателствата, подкрепящи препоръката.

Е Експертен консенсус или клиничен опит.

* Или всички пациенти преди въвеждането на лечението са умирали, а поне някои са оцелели с него; или някои пациенти са умирали без терапията, а всички са оцелели с нея (напр. употребата на инсулин при лечението на диабетна ацидоза)

Важният индивидуален принос на отделни хора е отбелязан, доколкото е възможно. Големи благодарности към големия брой хора, които имат принос, но чиито имена не можеха да бъдат включени.

Както и насоките от 2000 г., гайдлайна от 2006-2008 г. и Компендиумът от 2009 г. поставя **обучението** в центъра на клиничните грижи. Обучението е средството за оптималните лични грижи, ключът към успеха. Нови глави са добавени върху тип 2 диабет при деца и юноши, моногенен диабет, физическа активност и свързания с кистичната фиброза диабет.

Следователно ние се надяваме, че Насоките ще бъдат в помощ на широк кръг хора и ще бъдат използвани за:

- подобряване на отношението на правителства, здравни власти и обществото за тежките хронични последици от лошо контролирания диабет и за жизнено важните ресурси, необходими за оптималните грижи
- да се подпомогнат отделните осигуряващи грижи за децата и юношите с диабет специалисти по бърз, безопасен, устойчив, равностоеен, стандартизиран начин, в унисон с настоящите схващания на експертите в тази област.

Както и тези от 2000 г., „Гайдлайните не са стриктен протокол, нито са последна дума“. Индивидуалната клинична преценка и решенията изискват също така да се вземат предвид семейните ценности и очаквания, за да се постигнат най-добрите възможни резултати чрез консенсус.

**Ragnar Hanas,
Kim C. Donaghue, Georgeanna**

**Klingensmith, Peter G.F. Swift Редактори на
2006 - 2008 и 2009 ISPAD Консенсусните
Насоки за Клинична Практика**

Конфликт на интереси: редакторите не са декларирали конфликт на интереси.

Книгопис

1. IDF. Incidence of diabetes. Diabetes Atlas 2006:2.
2. GALE EA. Dying of diabetes. Lancet 2006: 368(9548): 1626 – 8.
3. LARON Z. Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (type 1) diabetes (IDDM) in childhood and adolescence. London: Freund Publishing House;1995.
4. SWIFT PGF. (Ed.). ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Zeist, Netherlands: Medforum; 2000.
5. APEG. (Australasian Paediatric Endocrine Group). Australian Clinical Practice Guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents: Australian Government: National Health and Medical Research Council; 2005.
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people. London: RCOG Press; 2004.
7. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diab 2003: 27(suppl2): S84 – 93.
8. SILVERSTEIN J, KLINGENSMITH G, COPELAND K, PLOTNICK L, KAUFMAN F, LAFFEL L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005: 28(1): 186 – 212.
9. Summary of revisions for the 2006 Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 2006;29 Suppl 1:S3. 2. Pediatric Diabetes 2009: 10 (Suppl. 12): 1 – 2

Определение, епидемиология и класификация на диабета при децата и юношите

Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 3–12.

Maria E. Craiga, Andrew Hattersleyb and Kim C. Donaghuеc; University of NSW, University of Sydney, The Children's Hospital at Westmead, Australia; Institute of Biomedical and Clinical Sciences, Peninsula Medical School, Exeter, UK; University of Sydney, The Children's Hospital at Westmead, NSW, Australia

Автор за кореспонденция:

Assoc. Prof. Maria Craig Institute of Endocrinology and Diabetes, The Children's Hospital at Westmead Locked Bag 4001 Westmead NSW 2145, Australia
Tel: 02 9113 3637; fax: 02 9113 3810;
e-mail: m.craig@unsw.edu.au

Благодарности към: Denis Daneman, Zvi Laron, Shin Amemiya, Shigetaka Sugihara, Tatsuhiko Urakami, Gun Forsander.

Конфликт на интереси: The authors have declared no conflicts of interest.

Editors of the ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith, and Peter Swift.

Тази статия е глава от ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Пълният комплект на ръководството може да намерите на адрес: www.ispad.org. Системата за степенуване на доказателства, използвана в ISPAD Guidelines, е използваната от Американската Диабетна Асоциация (American Diabetes Association). Виж стр. 2 (Въведение в *Pediatric Diabetes* 2009; 10(Suppl.12): 1–2.).

Определение

Захарният диабет представлява група метаболитни болести, характеризиращи се с хронична хипергликемия. Той е резултат от дефект в инсулиновата секреция, инсулиновото действие или и двете. Отклоненията във въглехидратния, мастния и белтъчния метаболизъм, които се установяват при диабетиците, са резултат от пониженото действие на инсулина върху таргентните тъкани. Кетоацидозата може да се развие бързо, поради което се налага спешно лечение при наличие на кетони в кръвта или урината.

Диагностични критерии за диабет при децата и младежите.

Диагностичните критерии за диабет се базират на измерванията на кръвната глюкоза, независимо от наличието или отсъствието на симптоми (Е) (4; 86). Възможни са три начина за диагностициране на диабета и при отсъствието на явна хипергликемия, всеки един от тях трябва да бъде потвърден в по-нататъшен етап чрез един от трите начина, посочени в табл. 1

- Диабетът при децата обикновено се представя с характерни симптоми като полиурия, полидипсия, замъглено зрение и загуба на тегло, при наличието на глюкозурия и кетонурия.
- В своята най-тежка форма, кетоацидозата или по-рядко, некетогенното хиперосмоларно състояние може да доведат до ступор, кома и при отсъствие на ефективно лечение, до смърт.
- Диагнозата обикновено бързо се потвърждава чрез регистриране на значително повишаване на нивото на кръвната глюкоза. В тези случаи, при наличието на кетони в кръвта или урината, лечението е спешно. Отлагането за следващ ден на потвърждаването на хипергликемията може да бъде опасно поради възможността от бързо развитие на кетоацидоза.
- При отсъствието на симптоми за диабет или при наличието на малко такива, откритата случайно хипергликемия или в условията на остра инфекция, травма, сърдечно-съдови или други стресови състояния, може да бъде преходна и не трябва да бъде считана като диагностична за диабет. Диагнозата на диабета не трябва да се основава на еднократно измерено увеличение на плазмената глюкоза. Поставянето на диагноза може да изисква по-нататъшни наблюдения с измерване на кръвната глю-

коза на гладно и/или на втория час след нахранване и/или при орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ).

- ОГТТ не трябва да се извършва, ако диабетът може да бъде диагностициран чрез измерване на кръвната глюкоза на гладно, след нахранване или при случайно измерване, защото в противен случай може да доведе до екстремна хипергликемия. За

диагностициране на диабета при децата и подрастващите този метод се прилага рядко (Е) (86).

- При съмнение за диабет е необходимо периодично да се повтарят тестовете до изясняване на диагнозата.

Таблица 1. Критерии за диагностициране на захарния диабет (4; 86) (Е).

1. Симптомите на диабет плюс случайна концентрация на плазмената глюкоза ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl)*. **Случайна** означава по което и да е време на деня, без значение от времето на хранене.

или

2. Концентрация на плазмената глюкоза на гладно ≥ 7.0 mmol/l (≥ 126 mg/dl).† **На гладно** означава, че поне 8 часа преди измерването не е имало калориен внос.

или

3. Два часа след ОГТТ концентрация на плазмената глюкоза ≥ 11.1 mmol/l (≥ 200 mg/dl).

Тестът трябва да бъде извършен както е описано по СЗО (86) чрез глюкозно натоварване, съдържащо еквивалента на 75 грама суха глюкоза, разтворена във вода или 1.75 гр/кг телесна маса, но да не се превишават 75 грама общо количество (65).

*Съответстващите стойности в (mmol/L) са съответно: ≥ 10.0 за венозна кръв, ≥ 11.1 за капилярна и ≥ 6.3 за венозна и капилярна.

Нарушен глюкозен толеранс (IGT) и нарушена гликемия на гладно (IFG)

- IGT и IFG са междинни етапи от естествения ход на нарушения въглехидратен метаболизъм от нормалната хомеостаза до захарния диабет (Е) (11; 65).
- IFG и IGT не са взаимозаменяеми и представляват различни нарушения на глюкозната регулация. IFG е мярка за нарушен въглехидратен метаболизъм в основно състояние, докато IGT е динамично измерване на въглехидратната непоносимост след стандартното глюкозно натоварване.
- Пациентите с IFG и/или IGT понастоящем се причисляват към „предиабет“-а и носят относително висок риск за развитие на захарен диабет (А) (33; 38).
- Те могат да се наблюдават във всички междинни етапи от заболяването, представени в таблица 2.
- IFG и IGT могат да бъдат свързани с метаболитния синдром, който включва затлъстяване (особено в областта на талията или висцерално затлъстяване), дислипидемия с повишени триглицериди и/или ниско ниво на HDL-холестерола и хипертония.

- Пациентите, които отговарят на критериите за IFG и IGT, могат да бъдат еугликемични в нормалното ежедневие, доказано чрез нормални или близки до нормалните стойности на гликирания хемоглобин и при тези с нарушен глюкозен толеранс може да се отчита хипергликемия само при провеждане на ОГТТ.

Категориите на плазмената концентрация на глюкозата се дефинират както следва:

- FPG $< 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) = нормална глюкоза на гладно
- FPG 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl) = IFG
- FPG $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) = работна диагноза **захарен диабет** (диагнозата трябва да бъде потвърдена според описанието в „Диагностичните критерии“)

Съответните категории при приложение на ОГТТ са следните:

- два часа след глюкозното натоварване $< 7,8$ mmol/l (140 mg/dl) = нормален глюкозен толеранс; два часа след глюкозното натоварване 7,8–11,1 mmol/l (140–199 mg/dl) = IGT
- два часа след глюкозното натоварване $> 11,1$

mmol/l (200 mg/dl) = работна диагноза **захарен диабет** (трябва да се потвърди как-то е описано по-горе)

Патогенеза на захарния диабет тип 1

- Засегнатите имат абсолютен недостиг на инсулин и са склонни да развият кетоацидоза.
- Повечето случаи са преди всичко резултат от Т-клетъчно медирана панкреато-островна деструкция на бета-клетките, която се проявява в различна степен и се изразява клинично, когато приблизително 90% от бета-клетките са унищожени (C) (25).
- Серумните маркери на автоимунния патологичен процес, включващи антиостровно клетъчните, GAD, IA-2, IAA, IA-2 β се установяват в 85-90% от индивидите, когато се открие хипергликемия на гладно (B) (68; 82).
- Възприемчивостта към автоимунния захарен диабет тип 1 се определя от множество гени; в последните метаанализи повече от 40 различни геномни локуса предоставят доказателства за връзки с T1D (7). HLA гените са с най-силната известна асоциация. Съществува връзка със специфични комбинации от алелите на DRB1, DQA1 и DQB1 локуси, които са възприемчиви или защитни хаплотипове (21; 45) (B).
- Хората, които са с повишен риск за развитието на захарен диабет тип 1, могат да бъдат идентифицирани чрез измерването на свързаните с диабета антитела, генетични маркери и венозния глюкозотолерансен тест (B) (44; 51; 73; 81).
- Отключващите фактори от околната среда (химични и/или вирусни), които предизвикват унищожаването на бета клетките в панкреаса, остават неизвестни в повечето случаи, но процесът обикновено започва месеци до години преди появата на клиничните симптоми (B) (73; 81). Ентеровирусната инфекция е свързана с развитието на свързани с диабета антитела в някои популации (48; 69) и ентеровируси са откривани в островите на индивиди с диабет (16; 67; 88).
- В географските области, където диабет тип 1 се среща с по-ниска честота, има по-голяма честота на диабетна кетоацидоза (ДКА) при диагнозата (18; 47).
- Когато клиничната картина е характерна за диабет тип 1 (често асоцииран с ДКА), но липсват антитела, тогава диабетът се класифицира като диабет 1B (идиопатичен). В повечето случаи се касае за хора с африкански или азиатски произход, но трябва да бъдат предмет на обсъждане и другите типове диабет, показани в таблица 2.

Епидемиология на захарен диабет тип 1

Таблица 2. Етиологична класификация на нарушенията в гликемията.

I. Тип 1

В - клетъчна деструкция, водеща обикновено до абсолютен инсулинов дефицит
А. Имунно медирана
Б. Идиопатична

II. Тип 2

Може да варира от преобладаваща инсулинова резистентост с релативен инсулинов дефицит до преобладаващ секреторен дефект със или без инсулинова резистентност.

III. Други специфични типове

А. Генетични дефекти на В - клетъчната функция

1. Хромозома 12, HNF-1 α (MODY3)
2. Хромозома 7, глюкокиназа (MODY2)
3. Хромозома 20, HNF-4 α (MODY1)
4. Хромозома 13, инсулин промотор фактор (IPF-1; MODY4)
5. Хромозома 17, HNF-1 β (MODY5)
6. Хромозома 2, NeuroD1 (MODY6)
7. Митохондриална ДНК мутация
8. Хромозома 7, KCNJ11 (Kir6.2)
9. Други

Б. Генетични дефекти в инсулиново действие

1. Тип А инсулинова резистентост
2. Лепрехаунизъм
3. Синдром на Rabson-Mendenhall
4. Липоатрофичен диабет
5. Други

В. Заболявания на екзокринния панкреас

1. Панкреатит
2. Травма/панкреатектомия
3. Неоплазма
4. Кистична фиброза
5. Хемохроматоза
6. Фиброкалкулозна панкреатопатия
7. Други

Г. Ендокринопатии

1. Акромегалия
2. Синдром на Кушинг
3. Глюкагоном
4. Феохромоцитом
5. Хипертиреозидизъм
6. Соматостатином
7. Алдостероном
8. Други

Д. Лекарствено или химично предизвикани

1. N-3-пиридилметил N'-p-нитрофенил уреа
2. Пентамидин
3. Никотинова киселина
4. Глюкокортикоиди
5. Хормони на щитовидната жлеза
6. Диазоксид
7. β - адренергични агонисти
8. Тиазиди
9. Дилантин
10. α – интерферон
11. Други

Е. Инфекции

1. Вродена рубеола
2. Цитомегаловирус
3. Други

Ж. Редки форми на имуномедиран диабет

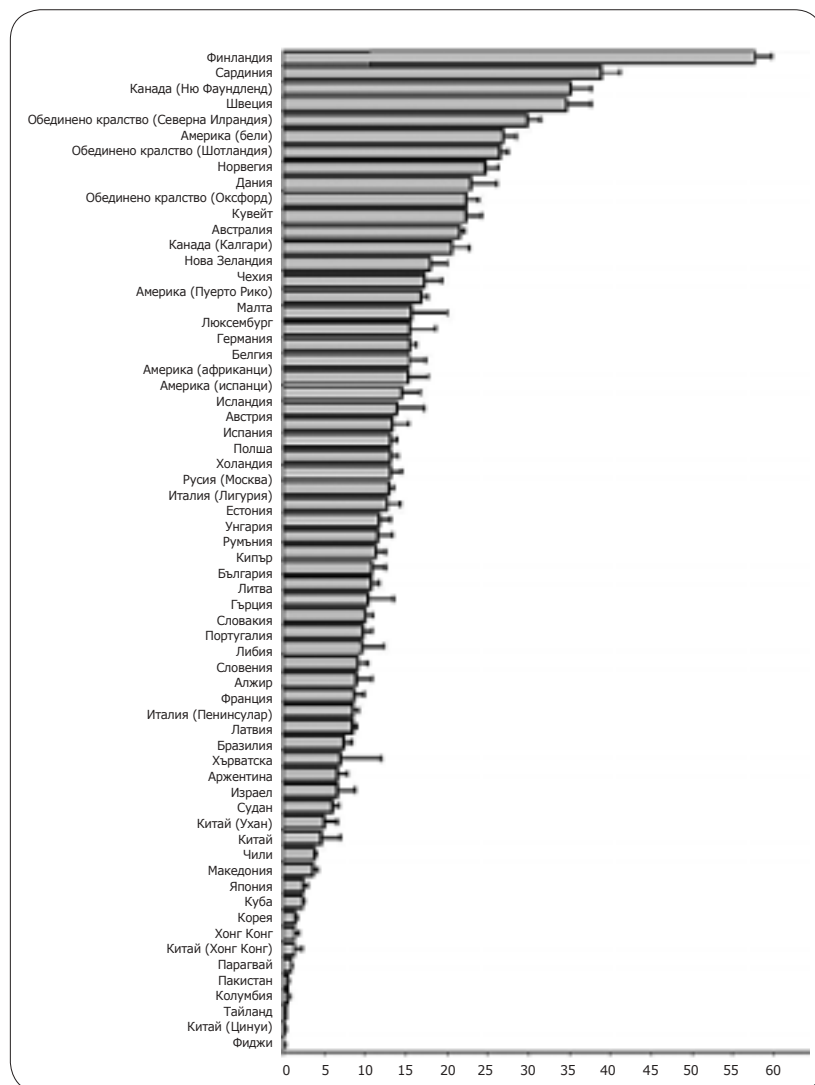
1. Синдром „Stiff man“
2. Антиинсулин-рецепторни антитела
3. Други
4. Автоимунни полиендокринни синдроми I и II

З. Други генетични синдроми, при които понякога се среща диабет

1. Синдром на Даун
2. Синдром на Клайнфелтер
3. Синдром на Търнър
4. Синдром на Волфрам, наречен DIDMOAD (захарен диабет, безвкусен диабет, атрофия на зрителния нерв и глухота)
5. Хорея на Хънтингтон
6. Синдром на Лаурънс-Муун-Бийдъл
7. Миотонична дистрофия
8. Порфирия
9. Синдром на Прадер-Вили
10. Други

IV. Гестационен диабет

Фигура 1.



- В повечето западни страни, диабет тип 1 представлява над 90% от диабета в детска и зряла възраст, въпреки че по-малко от половината пациенти със захарен диабет тип 1 са диагностицирани преди 15 годишна възраст (75; 79) (В). Диабет тип 2 се среща все по-често и е значителна част от диабета, започнал в детско-юношеска възраст сред определени популации (В) (63).
- Епидемиологичните проучвания определят „началото на диабет тип 1“ от датата на първата инсулинова инжекция поради вариабилното време между изявата на първите симптоми на диабета и поставянето на диагнозата (В) (3).
- Разпространението на диабет тип 1 показва огромни вариации между различните държави, в самите държави и между различните етнически популации (В). Сравнението на средната годишна честота за диабет тип 1 в детската възраст (0-14 години) между различните страни в света е дадено на фигура 1. (от 0,1 до 57,6 за 100 000) (3; 32; 41; 62).

- В Европа разпространението показва тясна корелация с честотата на HLA възприемчивите гени в общата популация (В) (14; 26; 40; 43).
- В Азия появата на диабет тип 1 е изключително рядко срещана: в Китай 0,1 на 100 000 (3), в Япония 2,4 на 100 000 (42) и демонстрира различна и уникална HLA асоциация в сравнение с кавказката раса (39). В допълнение, съществува определена бавно прогресираща форма на диабет тип 1 в Япония, която представлява около една трета от случаите с диабет тип 1 (76).
- Зачестяването на диабет тип 1 асоциира с повишен относителен дял на индивиди с нисък HLA риск в някои популации (23; 26).
- Разлики по пол са намалени при някои, но не при всички популации (В) (3; 10; 24; 85).
- В много страни е добре документирано зачестяване на случаите с новооткрит диабет. Някои източници посочват диспропорционално по-значимо увеличение при децата под 5 годишна възраст (В) (3; 62).
- Сезонни вариации в новооткрития диабет с пик през зимните месеци е добре описан (В) (29; 46; 85).
- Въпреки фамилната агрегация, която е налице при приблизително 10% от случаите с диабет тип 1 (34), няма разпознаваем модел на унаследяване. При еднородните близнаци, ако единият е с диабет тип 1, то рискът за другия близък е около 36% (В) (60); при братята и сестрите рискът е приблизително 4% до 20 години (В) (31; 74) и 9,6 %

до 60 години (В) (49). За сравнение, общият популационен риск е 0.5%. Рискът при братята и сестрите е по-висок, когато заболяният е диагностициран в по-малка възраст (В) (27; 74).

- Диабет тип 1 се среща 2-3 пъти по-често в поколението на мъжете с диабет (3,6 – 8,5%) в сравнение с жените (1.3 – 3.6%) (В) (1; 15; 20; 27; 50; 74; 84).

Класификация:

Етиологичната класификация, препоръчана от Американската Диабетна Асоциация (Е) (4) и експертния състав на СЗО по класификацията и диагнозата на диабета (Е) (86) е показана в таблица 2 с минимална модификация.

Класификация на типовете диабет:

Разграничаването между тип 1, тип 2 и моногенния диабет е от съществено значение за терапевтичното поведение и подхода при обучението. Независимо от вида на диабета, обаче, дете, което е с признаци на тежка хипергликемия, метаболитни отклонения и кетонемия, изисква инсулинова терапия за преодоляване на метаболитните отклонения (72).

- Изследването на свързаните с диабета маркерни антитела като ICA, GAD, IA2, IAA и/или HbA_{1c} може да бъде от полза в някои ситуации. В момента, обаче, няма достатъчно доказателства, които да подкрепят рутинната употреба на HbA_{1c} (A_{1c})

за диагноза на диабета (Е) (4).

- Измерването на инсулина или С-пептида на гладно може да бъде полезно при диагностицирането на диабет тип 2 при деца. На гладно стойностите на инсулина и С-пептида са в норма или леко повишени, въпреки че повишението не е такова, каквото е нормално да се очаква според степента на хипергликемията (Е) (2). Ако пациентите вече са на инсулин, измерването при достатъчно високо ниво на КЗ (>8 mmol/l), за да стимулира секреция на С-пептид, може да покаже дали все още съществува ендогенна секреция. Това се случва рядко извън „медения месец“ (2-3 години) при децата с диабет тип 1 (Е).

Вероятността за други типове диабет следва да бъде обсъждана при деца, които имат:

- автозомно доминантно предаване на диабета във фамилната анамнеза
- състояния, асоциирани с диабета като глухота, атрофия на оптичния нерв или стигми на определени синдроми
- изразена инсулинова резистентност или минимална или липсваща необходимост от инсулин извън фазата на частична ремисия
- анамнестични данни за експозиция на медикаменти, за които се знае, че са токсични за бета клетките или предизвикват инсулинова резистентност

Характерните белези за диабет тип 1 с начало в детството в сравнение с диабет тип 2 и моногенния диабет са изложени в таблица 3.

Таблица 3.

Клинични характеристики на диабет тип 1, тип 2 и моногенния диабет при деца и юноши.

Характеристика	Тип 1	Тип 2	Моногенен
Унаследяване	Полигенно	Полигенно	Моногенно
Възраст на изява	От 6 месечна до младежка	Обикновено по време на пубертета (или по-късно)	Често след пубертета, с изключение на глюкокиназата и неонаталния диабет
Клинично протичане	Много често остро, бързо	Вариабилно; от бавно, меко начало (често незабелязано) до тежко	Вариабилно (може да бъде едва забележимо при глюкокиназата)

Характеристика	Тип 1	Тип 2	Моногенен
Унаследяване	Полигенно	Полигенно	Моногенно
Асоциации с:			
Автоимунитет	Да	Не	Не
Кетоацидоза	Често	Рядко	Често при неонаталния диабет, рядко при другите форми
Затлъстяване	Като средната честота на популацията	Повишена честота	Като средната честота на популацията
Акантоза	Не	Да	Не
Честота (% от диабета при младите хора)	Обикновено 90%+	В повечето страни <10% (в Япония 60-80%)	? 1-3%
Родител с диабет	2-4%	80%	90%

Моногенен диабет

Генетичният дефект в β -клетъчната функция или инсулинова секреция, наричан преди „Диабет на възрастните с ранна изява“ 'Maturity onset diabetes of the young'- (MODY). Първоначално е описан като отклонение в следните характеристики: некетогенен захарен диабет с начало преди 25 годишна възраст и автозомно-доминантно унаследяване (22; 57; 61).

Това класическо определение, дадено за MODY, вече не го характеризира точно, защото диабет тип 2 при децата често отговаря на тези критерии (В,С) (6). В допълнение, определянето на точната им молекулярна генетика показва, че има съществени разлики между генетичните подгрупи в рамките на тези стари общи категории. Поради това е по-подходящо да се използват генетичните подгрупи - подход, приет от Американската Диабетна Асоциация и СЗО в техните насоки за класификация (Е) (табл. 2). Съществува голяма вариабилност в степента на хипергликемия, нуждата от инсулин и риска от бъдещи усложнения (В) (19).

Неонатален диабет

Изискващата инсулиново лечение хипергликемия през първите три месеца след раждането се нарича неонатален захарен диабет.

- Това рядко състояние (1 от 400 000 новородени) може да бъде свързано с интраутеринна ретардация в растежа (С) (54; 83). Прибли-

жително половината от случаите са преходни и са резултат от бащина изодизомия и други дефекти в импринтинга на 6 хромозома (В, С) (35; 54). При пациентите с преходен неонатален захарен диабет, постоянен диабет може да се изяви по-късно през живота (С) (28).

- Перманентните случаи на диабет са свързани с аплазия на панкреаса; активиращи мутации на гена KCNJ11, който кодира АТФ-чувствителната субединица на калиевите канали Kir6.2 (7p15-p13) (28; 53); мутации на инсулиновия промоторен фактор-1 (хромозома 7), при които има аплазия на панкреаса; пълен глюकोкиназен дефицит (хромозома 7) (С) (58); мутации на FOXP3 гена (Т-клетъчен регулаторен ген като част от т. нар. IPEX синдром (С) (8).

Митохондриален диабет

Митохондриалният диабет често се съчетава със сензонеурална глухота и се характеризира с прогресивна неавтоимунна деструкция на бета-клетките.

- Унаследяването на мутирала майчина митохондриална ДНК (mtDNA) може да се прояви като диабет, унаследен по майчина линия. Въпреки че са описани няколко възможни мутации, най-сигурните доказателства са свързани с точкова замяна в нуклеотидната позиция 3243 (аденин с гуанин) в митохондриалния tRNA (Ileu(UUR) ген (В) (66; 78).

Кистична фиброза и диабет

Дибетът, свързан с кистичната фиброза (ДСКФ), е преди всичко резултат от инсулинов дефицит, но остри заболявания, вторични инфекции и медикаменти (бронходилататори и глюкокортикоиди) също могат да допринесат за нарушения глюकोзен толеранс и диабет.

- ДСКФ възниква в по-късен стадий на болестта, обикновено по време на юношеството и началото на зрялата възраст. Цироза, ако съществува, може също да допринесе за инсулинова резистентност. Изявата на ДСКФ е лош прогностичен белег и се свързва с повишена заболяемост и смъртност (55). Лошо контролираният диабет се намесва в имунния отговор към инфекции и засилва катаболизма (Е) (56; 87).
- Препоръките за скрининг варират от измерване на случайна кръвна глюкоза веднъж годишно на децата с кистична фиброза над 14 годишна възраст до извършване на ОГТТ веднъж годишно на всички болели деца над 10 годишна възраст (56; 87). Конвенционалните изследвания като венозен глюकोзотолерансен тест, орален глюкозотолерансен тест и HbA_{1c} може да не се окажат най-подходящите методи за диагностика на диабета при децата с кистична фиброза (В) (13).
- Започването на инсулиновото лечение в началото може да бъде необходимо само при респираторните инфекции, които настъпват в резултат на остри или хронични инфекциозни епизоди, но с времето инсулиново лечение често се оказва необходимо. Първоначалните инсулинови дози са малки (по-скоро като допълнителен инсулин, отколкото като тотална заместителна терапия). При някои пациенти ранното започване на инсулинова терапия преди симптомите на хипергликемия може да окаже положителен метаболитен ефект по отношение на растежа, теглото и белодробната функция (12; 59) (В).

Лекарствено-индуциран диабет

- Големите дози дексаметазон често се използват в неврохирургията за превенция на мозъчния оток (напр. дексаметазон 24 мг дневно). В допълнение, стресът от хирургическата интервенция може да се добави към лекарствено индуцираната инсулинова резистентност и да предизвика относителен инсулинов дефицит, който от своя страна да доведе до транзиторен диабет. Това състояние може да се усложни в случаите, когато се правят инфузии на глюкоза в големи дози

при безвкусен диабет. Венозният инсулин е оптимален вариант за контрол на хипергликемията, която обикновено е преходна.

- В онкологията протоколите, включващи L-аспарагиназа, високи дози кортикостероиди, циклоспорин или такролимус (FK506), могат да доведат до диабет. L-аспарагиназата обикновено предизвиква преходен диабет (В) (64), докато такролимусът и циклоспоринът може да предизвикат перманентен диабет, най-вероятно поради разрушаване на островните клетки (С) (17). Често диабетът е цикличен и съвпада с периодите на химиотерапията, особено ако е комбинирана с високи дози глюкокортикоиди
- След трансплантации диабетът най-често възниква при употребата на високи дози стероиди и такролимус. Рискът се повишава при пациенти с предшестващо затлъстяване (5; 52) (В).
- Диабетът също така може да бъде предизвикан чрез употребата на атипични антипсихотици, вкл. оланзапин (Zyprexa), рисперидол (Risperdal), кветиапин (Seroquel) и зипрасидон (Geodon) в комбинация с наддаване на тегло (30).

Хипергликемия, предизвикана от стрес

Хипергликемия, предизвикана от стрес е докладвана в повече от 5% от децата, посетили спешните кабинети. Остро заболяване или нараняване, травми, фебрилни гърчове и повишена телесна температура (>39 градуса) са причините, най-често водещи до стрес хипергликемия (77).

- Докладваната честота на прогресия до явен диабет варира от 0% до 32% (В, С) (9; 36; 37; 70; 71; 80). Децата с инцидентна хипергликемия без едновременно протичащо сериозно заболяване са демонстрирали по-голяма вероятност да развият диабет в сравнение с децата със сериозно заболяване (37). Антиостровноклетъчните антитела и инсулиновите автоантитела имат висока позитивна и негативна предричаща стойност за диабет тип 1 при децата със стрес хипергликемия (37).

Препоръки:

- Тежка хипергликемия, регистрирана при условия на остра инфекция, травма, хирургическа интервенция, респираторен дистрес, циркулаторен или друг стрес, може да бъде преходна и изисква лечение, но не трябва сама по себе си да се счита като диагностич-

на за диабет (E).

- Скрининг за свързаните с диабета антитела може да бъде полезен при определени пациенти със стрес хипергликемия (E).

Книгопис

1. 1998. Familial risk of type I diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 41: 1151–1156.
2. 2000. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Pediatrics* 105: 671–680.
3. 2006. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med* 23: 857–866.
4. 2009. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 32: S62–S67.
5. AL UZRI A, STABLEIN DM, COHN A. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation* 2001; 72: 1020–1024.
6. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2000; 23: 381–389.
7. BARRETT JC, CLAYTON DG, CONCANNON P, AKOLKAR B, COOPER JD, ERLICH HA, JULIER C, MORAHAH G, NERUP J, NIERRAS C, PLAGNOL V, POCIOT F, SCHUILENBURG H, SMYTH DJ, STEVENS H, TODD JA, WALKER NM, RICH SS. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009.
8. BENNETT CL, CHRISTIE J, RAMSDELL F, BRUNKOW ME, FERGUSON PJ, WHITESELL L, KELLY TE, SAULSBURY FT, CHANCE PF, OCHS HD. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001; 27: 20–21.
9. BHISITKUL DM, VINIK AI, MORROW AL, SHE JX, SHULTS J, POWERS AC, MACLAREN NK. Prediabetic markers in children with stress hyperglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 936–941.
10. CUCCA F, GOY JV, KAWAGUCHI Y, ESPOSITO L, MERRIMAN ME, WILSON AJ, CORDELL HJ, BAIN SC, TODD JA. 1998A male-female bias in type 1 diabetes and linkage to chromosome Xp in MHC HLA-DR3-positive patients. *Nature Genetics* 19: 301–302.
11. DAHLQUIST GG, FORSBERG J, HAGENFELDT L, BOMAN J, JUTO P. Increased prevalence of enteroviral RNA in blood spots from newborn children who later developed type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 2004; 27: 285–286.
12. DOBSON L, HATTERSLEY AT, TILEY S, ELWORTHY S, OADES PJ, SHELDON CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child* 2002; 87: 430–431.
13. DOBSON L, SHELDON CD, HATTERSLEY AT. Conventional measures underestimate glycemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med* 2004; 21: 691–696.
14. DORMANJS, BUNKER CH. HLA-DQ locus of the human leukocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus: a HuGE review. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 218–227.
15. DORMAN JS, STEENKISTE AR, O'LEARY LA, MCCARTHY BJ, LORENZEN T, FOLEY TP. Type 1 diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the tip of an autoimmune iceberg? *Pediatr Diabetes* 2000; 1: 17–22.
16. DOTTA F, CENSINI S, VAN HALTEREN AG, MARSELLI L, MASINI M, DIONISI S, MOSCA F, BOGGI U, MUDA AO, PRATO SD, ELLIOTT JF, COVACCI A, RAPPUOLI R, ROEP BO, MARCHETTI P. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 5115–5120.
17. DRACHENBERG CB, KLASSEN DK, WEIR MR, WILAND A, FINK JC, BARTLETT ST, CANGRO CB, BLAHUT S, PAPADIMITRIOU JC. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999; 68: 396–402.
18. DUNGER DB, SPERLING MA, ACERINI CL, BOHN DJ, DANEMAN D, DANNE TP, GLASER NS, HANAS R, HINTZ RL, LEVITSKY LL, SAVAGE MO, TASKER RC, WOLFSDORF JJ. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113: e133–e140.
19. EHTISHAM S, HATTERSLEY AT, DUNGER DB, BARRETT TG. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 2004; 89: 526–529.
20. EL HASHIMY M, ANGELICO MC, MARTIN BC, KROLEWSKI AS, WARRAM JH. Factors modifying the risk of IDDM in offspring of an IDDM parent. *Diabetes* 1995; 44: 295–299.
21. ERLICH H, VALDES AM, NOBLE J, CARLSON JA, VARNEY M, CONCANNON P, MYCHALECKY JC, TODD JA, BONELLA P, FEAR AL, LAVANT E, LOUEY A, MOONSAMY P. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008; 57: 1084–1092.
22. FAJANS SS, BELL GI, POLONSKY KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345: 971–980.
23. FOURLANOS S, VARNEY MD, TAIT BD, MORAHAH G, HONEYMAN MC, COLMAN PG, HARRISON LC. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1546–1549.
24. GALE EA, GILLESPIE KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001; 44: 3–15.
25. GEPTS W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1965; 14: 619–633.
26. GILLESPIE KM, BAIN SC, BARNETT AH, BINGLEY PJ, CHRISTIE MR, GILL GV, GALE EA. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 2004; 364: 1699–1700.
27. GILLESPIE KM, GALE EA, BINGLEY PJ. High familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 210–214.
28. GLOYN AL, PEARSON ER, ANTCLIFF JF, PROKS P, BRUNING GJ, SLINGERLAND AS, HOWARD N, SRINIVASAN S, SILVA JM, MOLNES J, EDGHILL EL, FRAYLING TM, TEMPLE IK, MACKAY D, SHIELD JP, SUMNIK Z, VAN RHIJN A, WALES JK, CLARK P, GORMAN S, AISENBERG J, ELLARD S, NJOLSTAD PR, ASHCROFT FM, HATTERSLEY AT. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1838–1849.
29. GREEN A, BRUTTI G, PATTERSON CC, DAHLQUIST G, SOLTESZ G, SCHOBERT E, WEETS I, VANDEVALLE C,

- GORUS F, COECKELBERGHS M, DU CM, CHRISTOV V, TZANEVA V, IOTOVA V, ROGLIC G, VAVRINEC J, OLSEN BS, SVENDSEN AJ, KREUTZFELDT J, LUND E, POODAR T, TUOMILEHTO J, KARVONEN M, LEVYMARCHAL C, CZERNICHOW P. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355: 873-876.
30. GUO JJ, KECK PE Jr, COREY-LISLE PK, LI H, JIANG D, JANG R, L'ITALIEN GJ. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: A retrospective, population-based, case-control study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1055-1061.
 31. HARJUTSALO V, PODAR T, TUOMILEHTO J. Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 563-569.
 32. HARJUTSALO V, SJOBERG L, TUOMILEHTO J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008; 371: 1777-1782.
 33. HARRIS R, DONAHUE K, RATHORE SS, FRAME P, WOOLF SH, LOHR KN. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 138: 215-229.
 34. HEMMINKI K, LI X, SUNDQUIST J, SUNDQUIST K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia*.
 35. HERMANN R, LAINE AP, JOHANSSON C, NIEDERLAND T, TOKARSKA L, DZIATKOWIAK H, ILONEN J, SOLTESZ G. Transient but not permanent neonatal diabetes mellitus is associated with paternal uniparental isodisomy of chromosome 6. *Pediatrics* 2000; 105: 49-52.
 36. HERSKOWITZ RD, WOLFSDORF JI, RICKER AT, VARDI P, DIB S, SOELDNER JS, EISENBARTH GS. Transient hyperglycemia in childhood: identification of a subgroup with imminent diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1988; 9:161-167.
 37. HERSKOWITZ-DUMONT R, WOLFSDORF JI, JACKSON RA, EISENBARTH GS. Distinction between transient hyperglycemia and early insulin-dependent diabetes mellitus in childhood: a prospective study of incidence and prognostic factors. *J Pediatr* 1993; 123: 347-354.
 38. HOERGER TJ, HARRIS R, HICKS KA, DONAHUE K, SORENSEN S, ENGELGAU M. Screening for type 2 diabetes mellitus: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 689-699.
 39. IKEGAMI H, FUJISAWA T, KAWABATA Y, NOSO S, OGIHARA T. Genetics of type 1 diabetes: similarities and differences between Asian and Caucasian populations. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1079: 51-59.
 40. ILONEN J, REIJONEN H, GREEN A, REUNANEN A, KNIP M, SIMELL O, AKERBLOM HK. Geographical differences within finland in the frequency of HLA-DQ genotypes associated with type 1 diabetes susceptibility. *Eur J Immunogenet* 2000; 27: 225-230.
 41. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. Second. Ref Type: Serial (Book, Monograph) 2003.
 42. KAWASAKI E, MATSUURA N, EGUCHI K. Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia* 2006; 49: 828-836.
 43. KUKKO M, VIRTANEN SM, TOIVONEN A, SIMELL S, KORHONEN S, ILONEN J, SIMEL O, KNIP M. Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-cell autoimmunity in a high-incidence country. *Diabetes Care* 2004; 27: 676-681.
 44. KULMALA P, SAVOLA K, REIJONEN H, VEIJOLA R, VAHASALO P, KARJALAINEN J, TUOMILEHTO-WOLF E, ILONEN J, TUOMILEHTO J, AKERBLOM HK, KNIP M. Genetic markers, humoral autoimmunity, and prediction of type 1 diabetes in siblings of affected children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes* 2000; 49: 48-58.
 45. LAMBERT AP, GILLESPIE KM, THOMSON G, CORDELL HJ, TODD JA, GALE EA, BINGLEY PJ. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4037-4043.
 46. LEVY-MARCHAL C, PATTERSON C, GREEN A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group. *Diabetologia* 1995; 38: 823-830.
 47. LEVY-MARCHAL C, PATTERSON CC, GREEN A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes*. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 3): B75-B80.
 48. LONNROT M, SALMINEN K, KNIP M, SAVOLA K, KULMALA P, LEINIKKI P, HYYPIA T, AKERBLOM HK, HYOTY H. Enterovirus RNA in serum is a risk factor for beta-cell autoimmunity and clinical type 1 diabetes: a prospective study. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *J Med Virol* 2000; 61: 214-220.
 49. LORENZEN T, POCIOT F, HOUGAARD P, NERUP J. Long-term risk of IDDM in first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetologia* 1994; 37: 321-327.
 50. LORENZEN T, POCIOT F, STILGREN L, KRISTIANSEN OP, JOHANNESSEN J, OLSEN PB, WALMAR A, LARSEN A, ALBRECHTSEN NC, ESKILDSEN PC, ANDERSEN OO, NERUP J. Predictors of IDDM recurrence risk in offspring of Danish IDDM patients. Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group. *Diabetologia* 1998; 41: 666-673.
 51. MACLAREN N, LAN M, COUTANT R, SCHATZ D, SILVERSTEIN J, MUIR A, CLARE-SALZER M, SHE JX, MALONE J, CROCKETT S, SCHWARTZ S, QUATTRIN T, DESILVA M, VANDER VP, NOTKINS A, KRISCHER J. Only multiple autoantibodies to islet cells (ICA), insulin, GAD65, IA-2 and IA-2beta predict immune-mediated (Type 1) diabetes in relatives. *J Autoimmun* 1999; 12: 279-287.
 52. MAES BD, KUYPERS D, MESSIAEN T, EVENEPOEL P, MATHIEU C, COOSEMANS W, PIRENNE J, VANDERBERGHEM YF. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001; 72: 1655-1661.
 53. MASSA O, IAFUSCO D, D'AMATO E, GLOYN AL, HATTERSLEY AT, PASQUINO B, TONINI G, DAMMACCO F, ZANETTE G, MESCHI F, PORZIO O, BOTTAZZO G, CRINO A, LORINI R, CERUTTI F, VANELLI M, BARBETTI F. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2005; 25: 22-27.
 54. METZ C, CAVE H, BERTRAND AM, DEFFERT C, GUEGUEN-GIROUX B, CZERNICHOW P, POLAK M. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases. *J Pediatr* 2002; 141: 483-489.
 55. MORAN A, DUNITZ J, NATHAN B, SAEED A, HOLME B, THOMAS W. Cystic Fibrosis Related Diabetes: Current Trends in Prevalence, Incidence and Mortality. *Diabetes Care*.
 56. MORAN A, HARDIN D, RODMAN D, ALLEN HF, BEALL RJ, BOROWITZ D, BRUNZELL C, CAMPBELL PW III, CHES-ROWN SE, DUCHOW C, FINK RJ, FITZSIMMONS SC, HAMILTON N, HIRSCH I, HOWENSTINE MS, KLEIN DJ, MADHUN Z, PENCHARZ PB, QUITTNER AL, ROBBINS MK, SCHINDLER T, SCHISSEL K, SCHWARZENBERG SJ, STALLINGS VA, ZIPF WB. Diagnosis, screening and

- management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 45: 61–73.
57. MURPHY R, ELLARD S, HATTERSLEY AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic β -cell diabetes. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* 2008; 4: 200.
 58. NJOLSTAD PR, SOVIK O, CUESTA-MUNOZ A, BJORKHAUG L, MASSA O, BARBETTI F, UNDLIEN DE, SHIOTA C, MAGNUSON MA, MOLVEN A, MATSCHINSKY FM, BELL GI. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001; 344: 1588–1592.
 59. NOUSIA-ARVANITAKIS S, GALLI-TSINOPOULOU A, KARAMOZIS M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta paediatr* 2001; 90: 515–519.
 60. OLMOS P, A'HERN R, HEATON DA, MILLWARD BA, RISLEY D, PYKE DA, LESLIE RD. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1988; 31: 747–750.
 61. OWEN K, HATTERSLEY AT. Maturity-onset diabetes of the young: from clinical description to molecular genetic characterization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 309–323.
 62. PATTERSON CC, DAHLQUIST GG, GYURUS E, GREEN A, SOLTESZ G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027–2033.
 63. PINHAS-HAMIEL O, ZEITLER P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 146: 693–700.
 64. PUI CH, BURGHEN GA, BOWMAN WP, AUR RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 1981; 99: 46–50.
 65. RASILAINEN S, YLIPAASSTO P, ROIVAINEN M, BOUWENS L, LAPATTO R, HOVI T, OTONKOSKI T. Mechanisms of beta cell death during restricted and unrestricted enterovirus infection. *J Med Virol* 2004; 72: 451–461.
 66. REARDON W, ROSS RJ, SWEENEY MG, LUXON LM, PEMBREY ME, HARDING AE, TREMBATH RC. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1376–1379.
 67. RICHARDSON SJ, WILLCOX A, BONE AJ, FOULIS AK, MORGAN NG. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1143–1151.
 68. SABBAAH E, SAVOLA K, EBELING T, KULMALA P, VAHASALO P, ILONEN J, SALMELA PI, KNIP M. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1326–1332.
 69. SADEHARJU K, HAMALAINEN AM, KNIP M, LONNROT M, KOSKELA P, VIRTANEN SM, ILONEN J, AKERBLOM HK, HYOTY H. Enterovirus infections as a risk factor for type I diabetes: virus analyses in a dietary intervention trial. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 271–277.
 70. SCHATZDA, KOWAH, WINTERWE, RILEY WJ. Natural history of incidental hyperglycemia and glycosuria of childhood. *J Pediatr* 1989; 115: 676–680.
 71. SHEHADEH N, ON A, KESSEL I, PERLMAN R, EVEN L, NAVEH T, SOLOVEICHIK L, ETZIONI A. Stress hyperglycemia and the risk for the development of type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 283–286.
 72. SILVERSTEIN J, KLINGENSMITH G, COPELAND K, PLOTNICK L, KAUFMAN F, LAFFEL L, DEEB L, GREY M, ANDERSON B, HOLZMEISTER LA, CLARK N. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 186–212.
 73. SKYLER JS, KRISCHER JP, WOLFSDORF J, COWIE C, PALMER JP, GREENBAUM C, CUTHBERTSON D, RAFKIN-MERVIS LE, CHASE HP, LESCHEK E. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2005; 28: 1068–1076.
 74. STECK AK, BARRIGA KJ, EMERY LM, FIALLOSCHARER RV, GOTTLIEB PA, REWERS MJ. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care* 2005; 28: 296–300.
 75. THUNANDER M, PETERSSON C, JONZON K, FORNANDER J, OSSIANSSON B, TORN C, EDVARDSSON S, LANDIN-OLSSON M. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82: 247–255.
 76. URAKAMI T, SUZUKI J, YOSHIDA A, SAITO H, MUGISHIMA H. Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo Metropolitan Area. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80: 473–476.
 77. VALERIO G, FRANZESE A, CARLIN E, PECILE P, PERINI R, TENORE A. High prevalence of stress hyperglycemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr* 2001; 90: 618–622.
 78. VAN DEN OUWELAND JM, LEMKES HH, RUITENBEEK W, SANDKUIJL LA, DE VIJLDER MF, STRUYVENBERG PA, VAN DE KAMP JJ, MAASSEN JA. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992; 1: 368–371.
 79. VANDEWALLE CL, COECKELBERGHS MI, DE L, DU ICM, SCHUIT FC, PIPELEERS DG, GORUS FK. Epidemiology, clinical aspects, and biology of IDDM patients under age 40 years. Comparison of data from Antwerp with complete ascertainment with data from Belgium with 40% ascertainment. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care* 1997; 20: 1556–1561.
 80. VARDI P, SHEHADE N, ETZIONI A, HERSKOVITS T, SOLOVEIZIK L, SHMUEL Z, GOLAN D, BARZILAI D, BENDERLY A. Stress hyperglycemia in childhood: a very high risk group for the development of type I diabetes. *J Pediatr* 1990; 117: 75–77.
 81. VERGE CF, GIANANI R, KAWASAKI E, YU L, PIETROPAOLO M, JACKSON RA, CHASE HP, EISENBARTH GS. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45: 926–933.
 82. VERGE CF, STENGER D, BONIFACIO E, COLMAN PG, PILCHER C, BINGLEY PJ, EISENBARTH GS. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes* 1998; 47: 1857–1866.
 83. VON MUHLEND AHL KE, HERKENHOFF H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995; 333: 704–708.
 84. WARRAM JH, KROLEWSKI AS, GOTTLIEB MS, KAHN CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* 1984; 311: 149–152.
 85. WEETS I, KAUFMAN L, VAN DER AB, CRENIER L, ROOMAN RP, DE BLOCK C, CASTEELS K, WEBER E, COECKELBERGHS M, LARON Z, PIPELEERS DG, GORUS

FK. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negativemales,which explains themale to female excess in incidence. *Diabetologia* 2004; 47: 614-621.

86. World Health Organisation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva. Ref Type: Report. 1999.
87. YANKASKAS JR, MARSHALL BC, SUFIAN B, SIMON RH, RODMAN D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125: 1S-39S.
88. YOON JW, AUSTIN M, ONODERA T, NOTKINS AL. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979; 300: 1173-1179.

Фази на диабета при деца и юноши

Клиничната еволюция на тип 1 диабет се характеризира със следните фази:

- Предклиничен диабет
- Начална клинична изява на диабета
- Фаза на частична ремисия или "меден месец на диабета"
- Хронична фаза на доживотна зависимост от екзогенен инсулин

Предклиничен диабет

Предклиничният диабет се отнася за месеците или години, предхождащи клиничната изява на диабет тип 1, когато някои антитела могат да бъдат открити като маркер на бета клетъчния аутоимунитет:

- Островно-клетъчни аутоантитела
- Glutamic acid decarboxylase (GAD) – аутоантитела предимно срещу изоформа 65K GAD, биосинтезиращия ензим на гамта-аминомаслена киселина (GABA), който се открива в мозъка и бета-клетката.
- IA-2 (protein tyrosine phosphatase-2) - аутоантитела (известен също като ICA 512 - цитоплазматични антиостровни антитела)
- Инсулинови аутоантитела

В допълнение към тези имунологични и генетични маркери (HLA генотип и INS генотип), рискът за развитие на тип 1 диабет може да бъде оценен и чрез измерване на инсулиновата секреция в отговор на интравенозно натоварване с глюкоза (IVGTT).

Генетичните маркери, определящи повишен или намален риск за развитие на диабет, включват:

- a)** HLA DR3-DQA1* 0501-DQB1* 0201 (рисков генотип)
- b)** HLA DR4-DQA1* 0301-DQB1* 0302 (рисков генотип)
- c)** HLA DR2-DQA1* 0102-DQB1* 0602 (предпазващ генотип)

Бета-клетъчният аутоимунитет може да бъде преходен и с повишение само на един вид антигено, което се счита за белег с малка прогностична стойност (1-3).

Ако индивидът е под 45 години и не е носител на HLA DR2-DQA1* 0102-DQB1* 0602, тогава:

- Нарушената първа фаза на инсулинова секреция по време на IVGTT (дефинирана като инсулинов отговор по-малък от 10-ти персентил спрямо съответните контроли по възраст и пол) дава 60% риск за развитие на диабет през следващите 5 години (4).
- Наличието на два и повече вида антитела, насочени срещу бета клетката във високи титри, без нарушение в първата фаза на инсулиновата секреция, дава 25-50% риск за следващите 5 години (5, 6).

Скрининг сред някои популации, както и намеса в предклиничната фаза на диабета, следва да се извършват само в рамките на определени клинични проучвания (7).

Лица, които са скринирани положително за генетични или имунологични маркери на диабет тип 1, трябва да имат възможност за консултиране в специализирани центрове, където се извършват подобни интервенции и изследвания.

Интервенционалните проучвания трябва да бъдат регистрирани като част от международна мрежа за клинични проучвания с достъпна информация за текущите изследвания и резултати (7, 8).

Единственият фактор от околната среда с доказано значение за развитие на диабет тип 1 е вродената рубеола (9, 10). Други потенциални екзогенни фактори са ентеровирусните инфекции (11), казеинът (12), зърнените храни (с глютен или без глютен) (13, 14). Ниските нива и дефицитът на витамин D през първите месеци от живота също могат да бъдат рисков фактор (15). Съществува концепция за ускорена бета-клетъчна деструкция от претоварване на клетката с рискови фактори. Такива могат да бъдат бързият растеж и интензивният теловен прираст в началото на живота, което дава правдоподобна хипотеза за нарастващата честота на диабета в детството и все по-малката възраст за неговата изява (16). Чрез международни мрежи за проследяване на децата с повишен генетичен риск от раждането понастоящем се извършват проучвания за ролята и значението на отключващите и защитните фактори (8).

Клинична изява на тип 1 диабет

Проспективното проследяване на високо-рискови индивиди показва, че диабет тип 1 може да се диагностицира и при липса на симптоматика в голяма част от случаите (4). Едно от проучванията за профилактика на диабета - Diabetes Prevention Trial (DPT) с проследяване на високо рискови лица установява, че 73% от участниците в него са били с новодиагностиран диабет и асимптоматични (4).

При децата диабетът се изявява с класическа анамнеза за полиурия, полидипсия и загуба на тегло за период около 2 до 6 седмици, което представя ясно диагнозата. Възможно е в някои случаи презентацията на диабета да е нетипична и това да доведе до късното му диагностициране. При част от децата има бърза поява на симптомите и за няколко дни се развива диабетна кетоацидоза, а при други началото е бавно в продължение на няколко месеца.

Изследването на урината с тест-ленти за глюкозурия и кетонурия осигурява лесен и чувствителен начин за изключване на диабет при нетипичната му изява. Измерването на кръвната глюкоза (плазмена глюкоза $>11.1 \text{ mmol/l}$) потвърждава диагнозата. Това измерване трябва да става в клинична лаборатория, а не с глюкомер в домашни условия или при леглото на болния.

Клиничното представяне на диабета може да варира от неспешно състояние (например полидипсия, полиурия, загуба на тегло, енуреза) до тежка дехидратация, шок и диабетна кетоацидоза (17, 18) (Е).

Неспешна клинична изява

Неспешната клинична изява на диабета включва:

- Появата на вторична енуреза при дете, което вече е обучено да ползва тоалетна. Това може да бъде погрешно диагностицирано като инфекция на пикочните пътища или в резултат на прекомерен прием на течности.
- Вагинална кандидоза, особено в предпубертетни момичета.
- Гадене, което може да бъде погрешно диагностицирано като гастроентероколит.
- Хронична загуба на тегло или недостатъчен тегловен прираст у растящо дете.
- Раздразнителност и влошен успех в училище.
- Рецидивиращи инфекции на кожата.

Спешна клинична изява на диабета

Спешната клинична изява при децата и юношите обикновено е чрез диабетна кетоацидоза, която включва следните симптоми:

- Тежка дехидратация
- Многократно повръщане
- Продължаваща полиурия, независимо от състоянието на дехидратация
- Загуба на тегло в резултат на загуба на вода, на мускулна и мастна маса
- Рубеоза на бузите, дължаща се на кетоацидозата
- Ацетонов дъх
- Хипервентилация от диабетната кетоацидоза (Кусмаулово дишане), характеризираща се с тахипнея и увеличение на дихателния обем при всяко вдишване, което дава възможност за по-качествено издишване
- Неврологични отклонения (дезориентираност, нарушено съзнание, по-рядко кома)
- Шок (учестен повърхностен пулс, нарушена периферна циркулация с периферна цианоза)
- Хипотония (късен и рядък симптом при деца с диабетна кетоацидоза)

Диагностични затруднения, водещи до късно диагностициране на диабета

При следващите състояния диагнозата на диабетната кетоацидоза може да се забави:

- При много малки деца клиничната изява на диабета може да бъде с тежка кетоацидоза поради по-бързо развитие на инсулиновия дефицит (19) и несвоевременно разпознаване на диагнозата.
- Хипервентилацията при кетоацидоза може да бъде погрешно диагностицирана като пневмония или астма (кашлищата и диспнеята разграничават това състояние от диабетната кетоацидоза).
- Коремна болка, съчетана с кетоацидоза може да симулира остър хирургичен корем и да наложи консултация с хирург.
- Полиурията и енурезата могат да бъдат погрешно диагностицирани като инфекция на пикочните пътища.
- Полидипсията може да се приеме за психогенна.
- Повръщането да се счита като симптом на гастроентероколит или сепсис.
- Ако диабетът бъде диагностициран въз основа на изявени симптоми, незабавно следва детето да се насочи към център с опит в лече-

нието на детския диабет и това е изключително важно за предотвратяване на бързата прогресия до кетоацидоза. Нелекувана тежка кетоацидоза може да завърши фатално. Лечението изисква спешност и насочването към специализирано здравно заведение е от съществено значение (Е).

Диференциране между тип 1 и тип 2 диабет при диагнозата

Клиничните симптоми, насочващи повече към тип 2 диабет, отколкото към тип 1 при диагнозата са:

- Затлъстяване
- Възраст над 10 години
- Сигурна фамилна анамнеза за тип 2 диабет
- Акантозис нигриканс
- Високорискова расова и етническа принадлежност
- Липса на панкреасни автоантитела
- Нормални или повишени С-пептидни нива

Фаза на частична ремисия или "меден месец" на тип 1 диабет

При приблизително 80% от децата и юношите, инсулиновите нужди временно намаляват след започване на инсулиновото лечение (22). Дефиницията на частичната ремисия не е ясно определена, но напоследък се приема, че това е фазата, когато инсулиновите нужди на пациента са по-малки от 0,5 единици инсулин на килограм телесно тегло дневно, при стойности на гликирания хемоглобин $A_{1c} < 7\%$ (22).

Фазата на частична ремисия настъпва в рамките на дни или седмици от началото на инсулиновата терапия и може да продължи от няколко седмици до няколко месеца. През тази фаза стойностите на кръвната глюкоза по-често са стабилни и в нормални граници, независимо от вариациите в диетата и физическата активност. Важно е семейството да бъде информирано за преходния характер на частичната ремисия, за да се избегнат фалшиви надежди за спонтанно изчезване на диабета. Редица проучвания показват, че интензифицираната инсулинова терапия съхранява С-пептида, води до по-добър контрол (оценен чрез хемоглобин A_{1c}) и често до редуциране на инсулиновата доза (18, 23). Интервенционалните проучвания, започващи от диагнозата на диабета, се увеличават и са част от международна мрежа за изследвания с цел съхраняване на бета-клетъчната функция по време на предклиничната фаза и след диагнозата (8).

При малко деца и юноши инсулиновите нужди могат да намалеят до такава степен, че да наложат временно спиране на инсулиновата терапия и да се поддържа нормогликемия. Тъй като с малки дози подкожно приложен инсулин не може да се удължи остатъчната бета-клетъчна функция по време на предклиничната фаза, малко вероятно е продължаването на инсулина ежедневно да има други предимства, освен придържане към наложените практики при диабет у децата.

Кетоацидозата при клиничната изява на диабета (17) и малката възраст (14) намаляват възможността за фаза на ремисия.

Родителите и децата с тип 1 диабет трябва да бъдат информирани, че фазата на ремисия е преходна и не означава пълно подобрение на диабета (18) (Е).

Хронична фаза на доживотна зависимост от инсулин

Прогресирането от фазата на частична ремисия до фазата на доживотна зависимост от инсулин обикновено е процес на постепенно намаляване на остатъчната бета-клетъчна функция, но може да протече и ускорено от интеркурентните инфекции.

Понастоящем заместването с екзогенен инсулин остава единствената форма за лечение на децата и юношите с диабет тип 1, въпреки провеждането на някои експериментални терапии, които са в процес на проучване.

Трансплантация

Островно-клетъчната трансплантация стана успешна след въвеждането на по-малко токсични бета-клетъчни имunosупресори и рафинирани техники за добив на достатъчен брой жизнеспособни бета-клетки (24). Броят на пациентите, които остават инсулин-независими, стръмно намалява при проследяването им и няколко панкреасни донора са необходими за осигуряване на адекватен брой бета-клетки в трансплантата (25). В момента нейната основна индикация е да се овладеят безсимптомните хипогликемии, неподдаващи се на други мерки при непрекъснатата подкожна инфузия с инсулин (помпа) у възрастни пациенти с тип 1 диабет. Тъй като има риск от нефротоксичност от имunosупресивните медикаменти, повечето програми включват само пациенти над 18 години, чийто диабет тип 1 е с достатъчна давност, за да се оцени предиспозицията към диабетна нефропатия. Постигането

на имунологичен толеранс без необходимост от хронична имunosупресивна терапия, като главна цел, както и възможността чрез лечение с хемопоеични стволови клетки да се постигне толерантност и регенерация на островни клетки *in vivo* и *in vitro* неогенеза, са бързо развиващи се научни направления (26).

Панкреасната трансплантация осигурява висока степен на преживяемост на присадката до 1 година, но съществува значим хирургичен риск и изисквания за дълготрайна имunosупресия, поради което е неприложима при деца и юноши без едновременно бъбречна трансплантация.

Профилактика на диабета - доказателствата

Резултатите от интервенционалните проучвания за забавяне или отлагане началото на диабет тип 1 са следните:

- European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) - това многонационално полурандомизирано плацебо-контролирано, двойно слъпо интервенционално проучване показва, че Никотинамид (Vit B3) не води до забавяне или отлагане началото на диабет тип 1 при високо рискови деца - родственици от първа степен (27) (A).
- The National Institute of Health Diabetes Prevention Trials (DPT) демонстрира при рандомизирани и контролирани проучвания, че нито приложението на ниска подкожна доза, нито пероралната инсулинова терапия забавя или предпазва от клинична изява на диабета високорискови индивиди - родственици от първа степен (4, 28) (A).

Профилактика - препоръки и принципи

- Медицинските специалисти трябва да осъзнават, че не съществуват интервенции за забавяне и отлагане началото на диабет тип 1.
- Нито скрининг на някои популации, нито интервенции следва да се извършват извън рамките на дадено клинично проучване (7) (E).

Книгопис

1. COLMAN PG, STEELE C, COUPER JJ et al. Islet autoimmunity in infants with a Type I diabetic relative is common but is frequently restricted to one autoantibody. *Diabetologia* 2000; 43: 203 - 209.
2. KIMPIMAKI T, KULMALA P, SAVOLA K et al. Natural history

of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87: 4572 - 4579.

3. KNIP M. Natural course of preclinical type 1 diabetes. *Hormone Research* 2002; 57: 6 - 11.
4. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. Effects of Insulin in Relatives of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* 2002; 346: 1685 - 1691.
5. BINGLEY PJ, CHRISTIE MR, BONIFACIO E et al. Combined analysis of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody-positive relatives. *Diabetes* 1994; 43: 1304 - 1310.
6. VERGE CF, GIANANI R, KAWASAKI E et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45: 926 - 933.
7. American Diabetes Association. Prevention of Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 140.
8. <http://www.diabetestrialnet.org>. 2006.: Ref Type: Internet Communication
9. GINSBERG-FELLNER F, WITT ME, FEDUN B et al. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Reviews of Infectious Diseases* 1985; 7(Suppl 1): S170 - S176.
10. MCINTOSH ED, MENSER MA. A fifty-year follow-up of congenital rubella. *Lancet* 1992; 340: 414 - 415.
11. HYOTY H, HILTUNEN M, KNIP M et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes* 1995;44: 652 - 657.
12. AKERBLOM HK, VIRTANEN SM, ILONEN J et al. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia* 2005; 48: 829 - 837.
13. NORRIS JM, BARRIGA K, KLINGENSMITH G et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003; 290: 1713 - 1720.
14. ZIEGLER AG, SCHMID S, HUBER D, HUMMEL M, BONIFACIO E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003;290: 1721 - 1728.
15. HYPONEN E, LAARA E, REUNANEN A, JARVELIN MR, VIRTANEN SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500 - 3.
16. COUPER JJ, BERESFORD S, HIRTE C, BAGHURST PA, POLLARD A, TAIT BD, HARRISON LC, COLMAN PG. Weight gain in early life predicts risk of islet autoimmunity in children with a first degree relative with type 1 diabetes *Diabetes Care* 2009; 32: 94 - 9
17. BOBER E, DUNDAR B, BUYUKGEBIZ A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2001; 14:435 - 441.
18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128:517 - 523.
19. KESKINEN PK. First-phase insulin response in young healthy children at genetic and immunological risk for Type I diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 1639 - 1648.
20. American Diabetes Association. Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2000; 105:671 - 680.
21. American Diabetes Association. Screening for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 21 - 24.
22. LOMBARDO F, VALENZISE M, WASNIEWSKA M et al. Two-

- year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes, Nutrition & Metabolism — Clinical & Experimental* 2002; 15: 246 – 251.
23. DE BEAUFORT CE. HOUTZAGERS CM. BRUINING GJ. AARSEN RS. DEN BOER NC. GROSE WF. VAN STRIK R. DE VISSER JJ. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabetic Medicine* 1989; 6: 766 – 771.
 24. SHAPIRO AM, LAKEY JR, RYAN EA et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *New England Journal of Medicine* 2000; 343:230 – 238.
 25. RYAN EA, LAKEY JR, PATY BW et al. Successful islet transplantation: continued insulin reserve provides long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51:2148 – 2157.
 26. VIJA L, FARGE D, GAUTIER JF, VEXIAU P, DUMITRA-CHE C, BOURGARIT A, VERRECCHIA F, LARGHERO J. Mesenchymal stem cells : Stem Cell therapy perspectives for type 1 diabetes *Diabetes Metab* 2009; 35:85–93
 27. GALE EA. BINGLEY PJ. EMMETT CL. COLLIER T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 925 – 931.
 28. SKYLER JS, KRISCHER JP, WOLFSDORF J, COWIE C, PALMER JP, GREENBAUM C, CUTHBERTSON D, RAFKIN-MERVIS LE, CHASE HP, LESCHEK E. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the Diabetes Prevention Trial - Type1 *Diabetes Care* 2005; 28: 1068 – 76.

Захарен диабет тип 2 при деца и юноши

Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith, G Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 17 – 32.

Въведение

Захарният диабет тип 2 (ЗД тип 2) при деца и юноши се превръща във важен обществен-здравен въпрос с нарастващо значение по целия свят (1 – 17). Поради относително скорошното разпознаване на проблема в тази възрастова група, много деца с новооткрит ЗД тип 2 могат да бъдат неправилно класифицирани като имащи ЗД тип 1. Обратно, със затлъстяването на населението, юношите с наднормено тегло и аутоимунен диабет могат да бъдат неправилно диагностицирани със ЗД тип 2. Последният често се асоциира с рисковите фактори за сърдечно-съдови заболявания, които могат вече да са налице по време на поставяне на диагнозата, правейки нормализирането на нивата на кръвната глюкоза, диагнозата и лечението на хипертонията и дислипидемията много важни (18).

Дефиниция и класификация на не-тип 1 ЗД (неавтоимунно медиран)

Захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2). ЗД тип 2 настъпва, когато инсулиновата секреция не съответства на повишените нужди на организма, обусловени от инсулинова резистентност (19). По този начин той се асоциира обикновено с други прояви на синдрома на инсулинова резистентност [хиперлипидемия, хипертония, акантозис нигриканс, хиперандрогенизъм от яйчников произход, неалкохолна мастна чернодробна болест (НМЧБ)] (20). Инсулиновата секреция зависи от състоянието и давността на заболяването и може да варира от отговор на глюкозно обременяване, до напълно изчерпана секреция (19). Възрастните индивиди с налични симптоми имат 50% намаление на инсулиновата секреция по време на поставяне на диагнозата и могат да станат инсулинозависими в рамките на няколко години (21).

ЗД тип 2 се среща:

- в млада възраст, най-често през втората декада на живота, със средна възраст на диагностициране на заболяването около 13,5 години. Това съвпада с пика на физиологичната инсулинова резистентност по време на пубертетното развитие, което може да доведе до началото на клинично изявен диабет сред компенсираните преди това юноши.
- сред всички раси, но с много по-висока честота сред небялата европеидна раса, т. е. онези от африкански произход, местните северно-американци, испано-американци (особено мексиканци), азиатци, южно-азиатци (Индийски полуостров) и коренните жители на Тихоокеанските острови. Популяционното проучване за диабет в млада възраст SEARCH откри, че съотношението на диагностициран ЗД тип 2 сред 10-19 годишните младежи в САЩ варира значително в зависимост от етноса: 6% сред белите, 22% сред испанците, 33% при чернокожите, 40% сред азиатците/жители на Тихоокеанските острови и 76% сред местните американци (8). В Хонг Конг >90% от случаите на диабет с начало в юношеска възраст са ЗД тип 2 (10), в Тайван те са 50% (11) и почти 60% в Япония (Огава и съавт., лична кореспонденция).
- при > 75% от случаите в млада възраст в САЩ се среща роднина от първа или втора генерация със ЗД тип 2.
- сред младежите в САЩ и Европа с индекс на телесна маса (ИТМ) над 85-и персентил по възраст и пол. В Япония, обаче, около 30% от младежите със ЗД тип 2 не са затлъстели (17), половината от азиатските индийски градски деца със ЗД тип 2 имат нормално тегло (<120% от идеалната телесна маса спрямо ръста) (12), а половината от тайванските деца със ЗД тип 2 не са затлъстели (11).
- сред някои безсимптомни индивиди от високорискови популации по време на медицински, училищни или спортни прегледи (22, 23).
- при наличие на кетоза/кетоацидоза, една трета или повече от новодиагностицираните пациенти (24). Такова начало е отговорно за неправилното диагностициране на пациенти със ЗД тип 2 като такива с тип 1 диабет.
- понякога с тежка дехидратация (хиперосмоларна, хипергликемична кома, хипокалиемия) по време на представянето, което може да бъде фатално (24, 25).
- с полово съотношение (мъже:жени), което варира от 1:4 – 1:6 сред местните северно-американци до 1:1 сред азиатците и либийските араби.

- без асоциирани HLA особености.
- без свързан островноклетъчен автоимунитет (виж автоимунен ЗД тип 2).

Автоимунен ЗД тип 2

- Патофизиологията на "автоимунния" ЗД тип 2 е неясна. Той най-вероятно представлява автоимунен тип 1 ЗД при наднормени или затлъстели индивиди с подлежаща инсулинова резистентност. Предполага се, че затлъстяването и инсулиновата резистентност могат да предизвикат възпалителен отговор спрямо антигенното представяне, предизвикано от апоптозата на бета-клетките (26).
- Младежи и възрастни от САЩ и Европа с клинично диагностициран диабет тип 2 имат ЗД тип 1-асоциирани автоантитела в 15–40% от случаите, включително и многото пациенти, които не са получавали инсулин една година след поставяне на диагнозата (27 – 30).
- Антитяло-положителните млади възрастни с фенотип на ЗД тип 2 са значително по-млади и с по-малко наднормено тегло в сравнение с антитяло-негативните пациенти (21, 27).
- Концентрациите на хемоглобина (HbA_{1c}) са значимо по-високи при млади възрастни със ЗД тип 2, които са антитяло-позитивни в сравнение с тези, които са антитяло-негативни (27).
- β -клетъчната функция е значително по-намалена при антитяло-позитивните индивиди, с най-драматична разлика, съобщавана при по-младите пациенти (25 – 34 години), което води до по-бързо развитие на инсулинова зависимост, обикновено за период от 3 години (27, 30).
- Наличието на островно-клетъчни антитела (ICA) и антитела към декарбоксилазата на глутаминовата киселина при възрастни с клиничен ЗД тип 2 се определя като латентен автоимунен диабет при възрастните (27, 31). Нито автоимунитетът, нито диабетът са латентни, обаче (26).

Атипичен захарен диабет или "Flatbush" диабет (32, 33)

- Атипичният захарен диабет (АЗД) се среща през цялото детство, но рядко започва след 40 години. Описан е само сред млади хора от африкански произход.
- Има силна фамилна обремененост и се среща в много поколения с автозомно-доминантен начин на унаследяване, но неправилно полово съотношение ($M : Ж = 1 : 3$).

- АЗД не е свързан с HLA особености и островно-клетъчен автоимунитет не се среща.
- Кетозата или кетоацидозата са характерна изява в началото.
- Налице е инсулинова секреция, но тя е намалена, без дълготрайно влошаване във функцията. Интересно е, че инсулинът често не е жизнено необходим след първоначалното лечение на остро метаболитно нарушение, въпреки че диабетният контрол може да се влоши и кетоацидозата да се повтори без инсулин, напр. при остро заболяване или бременност.
- АЗД не се асоциира с налично затлъстяване отвъд това в общата популация и не е свързан с наличие на инсулинова резистентност.

Моногенен диабет (в миналото определян като възрастов тип диабет в млада възраст или MODY диабет) За по-подробна информация виж главата в ръководството на ISPAD Clinical Consensus за моногенен диабет (34).

- Открива се в семейства с наличие на диабет в много поколения, включително и сред асимптомни индивиди, открити посредством изследване на членове на семейството.
- Моногенният диабет не се асоциира с налично затлъстяване отвъд това в общата популация и не е свързан с наличие на инсулинова резистентност.

Несигурности при класификацията

Различаване на ЗД тип 2 от тип 1 ЗД или моногенен диабет

Клиницистът е длъжен да прецени внимателно данните при всеки отделен пациент, за да различи тип 1 от тип 2 ЗД. Причините за тази главоблъсканица са:

- с нарастване на затлъстяването в детска възраст, 15–25% от новодиагностицираните пациенти с тип 1 ЗД (или моногенен диабет) могат да са със затлъстяване.
- значителен брой от педиатричните пациенти със ЗД тип 2 демонстрират кетонурия или кетоацидоза при поставяне на диагнозата (2).
- ЗД тип 2 е чест сред общата възрастна популация, с фамилна обремененост от ~ 15% или по-голяма сред някои малцинства, което намалява специфичността на положителната фамилна обремененост за диагнозата.
- положителната фамилна обремененост за ЗД тип 2 е повишена при пациенти с тип 1 диабет с до 3 пъти повече спрямо недиабетната

популация, а ЗД тип 1 е по-чест сред роднини на пациенти с тип 2 диабет (35, 36).

- Съществува значимо препокриване в нивата на инсулин или С-пептид при ЗД тип 1, ЗД тип 2 и MODY диабет в началото на заболяването и през първата година. Това се дължи на възстановяващата фаза на аутоимунно-медиацията ЗД тип 1 (меден месец) и степента на глюкозо-/липотоксичност, увреждащи инсулиновата секреция по време на изследването както при ЗД тип 1, така и при диабет тип 2. В допълнение инсулиновата резистентност при затлъстяване повишава нивата на остатъчния С-пептид при затлъстели юноши с диабет тип 1. Така подобни измервания са относително без стойност през острата фаза.

[Ролята на С-пептида може да е по-полезна при установен диабет, като персистиращото му повишение над нормалните нива би било необичайно при тип 1 диабет след 12-24 месеца.]

Диагноза на диабет тип 2

Критериите и класификацията на диабета са представени в по-големи детайли в ръководството на ISPAD Clinical Practice Consensus: Дефиниция, епидемиология, диагноза и класификация на диабета (37).

Диагностични критерии за диабет тип 2 в детска и юношеска възраст. Диагностичните критерии за диабет се базират на измервания на кръвната глюкоза и на наличието или липсата на симптоми (Е) (38,39).

Възможни са три начина на диагностициране на диабета и всеки един от тях, при липса на недвусмислена хипергликемия, трябва да бъде потвърден на следващия ден чрез някой от трите метода, дадени по-долу.

Диабетът е диагностициран, когато:

- плазмената глюкоза на гладно (ПГГ) е ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl) или
- плазмената глюкоза след обременяване е > 11.1 mmol/l (200 mg/dl)
- проведено както е описано от Световната Здравна Организация (39), използвайки глюкозен разтвор, съдържащ еквивалент на 75 гр. суха глюкоза, разтворена във вода. или
- при симптоми на диабет и случайна плазмена глюкоза ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L).

- "Случаен" се дефинира като всяко време на деня без значение от времето след последното хранене. Класическите симптоми на диабета включват полиурия, полидипсия и необяснима загуба на тегло.
- Диабетът при деца, включително ЗД тип 2, обикновено се проявява с характерните симптоми като полиурия, полидипсия, замъглено зрение и загуба на тегло, във връзка с глюкозурия и в някои случаи кетонурия.
- При неговите най-тежки форми може да се развият кетоацидоза или хипергликемично хиперосмоларно състояние и да се стигне до ступор, кома, а при липса на ефективно лечение и до смърт.
- Диагнозата обикновено се потвърждава бързо при симптомните пациенти чрез измерване на подчертано повишени нива на кръвната глюкоза (КГ). В този случай, при наличие на кетони в кръвта или урината, лечението е спешно. Изчакването няколко дни да се потвърди наличието на хипергликемия може да бъде опасно, тъй като позволява разгръщането на кетоацидоза или хиперосмоларитет.
- При липса или при наличие на леки симптоми на диабета, хипергликемията, регистрирана инцидентно или по време на остро инфекциозно, травматично, циркулаторно състояние или друг стрес може да бъде преходна и сама по себе си не би трябвало да се счита за проява на диабет. Диагностицирането на диабета при липса на симптоматика не би трябвало да се базира на една единствена плазмена глюкозна концентрация. Диагнозата може да изисква продължително наблюдение с измерване на нивата на КГ на гладно и/или постпрандиалната КГ 2 часа след нахранване и/или след провеждане на орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ).
- ОГТТ не би трябвало да се провежда в случаите, когато диабетът може да се диагностицира посредством КГ на гладно, случайно измерените и/или постпрандиални нива, поради риска от развитие на експресивна хипергликемия в тези случаи. (Е).
- Ако съмнението остане, се провеждат периферични изследвания докато диагнозата се потвърди или отхвърли.

Диагностични критерии за нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно. Има хора, чиито нива на КГ не покриват критериите за диабет, но са твърде високи, за да се приемат за нормални.

- Нарушеният глюкозен толеранс (НГТ) и нарушената гликемия на гладно (НГГ) са меж-

динни етапи от развитието на нарушен въглеродният метаболизъм между нормалната глюкозна хомеостаза и диабета (Е).

- НГТ и НГГ не са равностойни и представляват различни нарушения на глюкозната регулация. НГГ е мерило за нарушен въглеродният метаболизъм в базално състояние, докато НГТ е динамична мярка на въглеродният интолеранс след стандартно глюкозно натоварване.
- Пациенти с НГТ и/или НГГ понастоящем се определят като имащи 'преддиабет', показвайки относително висок риск за развитие на диабет при тях (38).
- НГТ и НГГ могат да бъдат асоциирани с наличието на метаболитен синдром (МС), който включва затлъстяване (особено абдоминално или висцерално затлъстяване), дислипидемия с повишени триглицериди и/или понижен HDL-холестерол, и хипертония.
- Индивиди, които покриват критериите за НГТ или НГГ могат да са еугликемични в ежедневието с нормални или почти нормални нива на гликирания хемоглобин, а тези с НГТ могат да проявяват наличието на хипергликемия само след обременяване с ОГТТ.

Категориите на плазмената глюкоза на гладно (ПГГ) се определят както следва:

- ПГГ < 5.6 mmol/L (100 mg/dL) = нормална глюкоза на гладно.
- ПГГ 5.6 – 6.9 mmol/L (100 – 125 mg/dL) = НГГ.
- ПГГ ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) = условна диагноза на диабет (диагнозата трябва да се потвърди както е описано по-горе в 'Диагностични критерии за диабет тип 2').

Съответните категории за НГТ, когато се прилага ОГТТ са както следва:

- глюкоза 2 часа след обременяване < 7.8 mmol/l (140 mg/dl) = нормален глюкозен толеранс.
- глюкоза 2 часа след обременяване 7.8 – 11.1 mmol/l (140 – 199 mg/dl) = нарушен глюкозен толеранс (НГТ).
- глюкоза 2 часа след обременяване > 11.1 mmol/l (200 mg/dl) = условна диагноза на диабет (диагнозата трябва да се потвърди с допълнителни изследвания, както е описано по-горе).

След като диагнозата на диабета се потвърди, трябва да се обмисли изследване на автоантителата при диагностицирането и лечението на ЗД

тип 2. То трябва да се обсъди при всички педиатрични пациенти с клинична диагноза на ЗД тип 2 поради високата честота на островноклетъчен автоимунитет при иначе "типичния" ЗД тип 2. Антителата ще насочат към по-ранна нужда от инсулин, както и необходимостта да се мониторира за тиреоиден автоимунитет, и да се обмислят други автоимунни заболявания, асоциирани с диабет тип 1. (Е)

Изследване на автоантитела при диабет трябва да се обмисли и при деца с наднормено тегло/затлъстяване на възраст >13 години с клинична картина на ЗД тип 1 (загуба на тегло, кетоза/кетонацидоза), някои от които могат да имат ЗД тип 2 (Е).

ЗД тип 2 и синдром на инсулинова резистентност

Инсулиновата резистентност е нарушен отговор към физиологичните ефекти на инсулина, включващи ефект върху глюкозията, липиден и белтъчен метаболизъм, и върху съдовата ендотелна функция. Инсулиновата резистентност настъпва в повечето тъкани като черен дроб, мускули и мастна тъкан, и е повлияна от пола, възрастта, расата/етноса, стадия на полово съзряване и общия адипозитет. Докато висцералното затлъстяване е от значение за инсулиновата резистентност при възрастни, специфичният му принос към инсулиновата резистентност за детската популация остава несигурен.

Няколко събития по време на развитието могат да се асоциират с повишен риск от поява на синдрома на инсулинова резистентност. Те включват прематурно адренархе при момичета (поява на пубисно окосмяване преди 8 годишна възраст) и раждане на дете, малко за гестационната възраст. Момичета с анамнеза за прематурно адренархе са с повишен риск за яйчников хиперандрогенизъм и синдром на яйчникова поликистоза (СЯП), и по този начин и за инсулинова резистентност (40). Децата, родени малки за гестационната възраст са с повишен риск за инсулинова резистентност, свързан с намален интраутеринен растеж (41), а също така са и с повишен риск за прематурно адренархе.

Диабетът е само една от изявите на синдрома на инсулинова резистентност или метаболитен синдром (МС) (22, 42 – 50).

Другите асоциации включват:

(i) **Затлъстяване:** затлъстяването има вредни асоциации със заболяемостта и сърдечно-съдовия риск, независимо от ефектите, свързани с инсулиновата резистентност и диабета (51 – 54).

(ii) **Нефропатия:** Албуминурия (микро- или макро-) е налице при значителен брой юноши със ЗД тип 2 по време на диагнозата, като честотата ѝ нараства с давността на диабета (24). Протеинурия и фокално-сегментна гломерулосклероза също се съобщават сред афро-американски тийнейджъри с тежко затлъстяване, при липсата на диабет (55).

(iii) **Хипертония:** Хипертонията съставлява 35 – 75% от усложненията на диабета, както микро-, така и макроваскуларни (56). Диабетът или НГТ удвояват риска за развитие на хипертония (57). Нещо повече, при ЗД тип 2 има вероятно генетично предразположение към хипертония, свързано с генотипа на асоциирания ангиотензин конвертиращ ензим (58). Хипертонията при ЗД тип 2 се дължи на увеличение на съдовия обем и повишена съдова резистентност (59), свързани с понижена (NO)-медирана вазодилатация и повишена активност на ренин-ангиотензиновата система.

(iv) **Дислипидемия:** Хипертриглицеридемията и пониженият HDL-холестерол са отличителните характеристики на дислипидемията при ЗД тип 2. Допълнително се откриват повишен много нископлътен липопротеин (VLDL), повишен LDL-холестерол, повишен липопротеин (a) и малки плътни LDL-частици. Понижената активност на липопротеин липазата, повишеното гликиране на липопротеините и повишеното им окисление прави липопротеините по-атерогенни. (60,61)

(v) **Яйчников хиперандрогенизъм и према-турно адrenaрхе (62):** СЯП все повече се открива сред девойките като част от синдрома на инсулинова резистентност. Тийнейджърките със СЯП имат ~40% намаление на инсулин-стимулираната глюкозно усвояване в сравнение със съответстващите по тегло нехиперандрогенни контроли (59). Намалването на инсулиновата резистентност може да подобри яйчниковата функция и да увеличи фертилитета.

(vi) **НМЧБ:** Чернодробна стеатоза е налице при 25 – 45% от юношите с тип 2 ЗД, а по-напредналите форми на НМЧБ като неалкохолна стеатохепатит са все по-чести и се асоциират с прогресиране до цироза. (24, 64). НМЧБ понастоящем представлява най-честата причина за развитие на цироза при деца и за чернодробна трансплантация при възрастни в САЩ.

(vii) **Системно възпаление:** повишените С-реактивен протеин, възпалителни цитокини и левкоцитен брой при затлъстели юноши се

свързва с повишен риск от сърдечносъдови заболявания в зряла възраст (54).

Други здравни проблеми, свързани със затлъстяването, са обструктивната сънна апнея (ОСА), асоциирана с белодробна хипертония (65), ортопедични проблеми, водещи до понижена физическа активност (66, 67), панкреатит, холецистит и псевдотумор церебри.

При възрастни се открива строга зависимост между степента на хипергликемия и повишения риск от макроваскуларни заболявания. Хипергликемията, дислипидемията и хипертонията допринасят за напредване на атеросклерозата при ЗД тип 2 заедно с оксидативния стрес, гликирането на съдовите протеини и нарушенията във функцията на тромбоцитите и коагулацията. Нарушената ендотел-зависима вазодилатация е допълнителен фактор, ускоряващ атеросклерозата при тип 2 ЗД. Тя е ранен белег за повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, предсказва риска от сърдечно-съдови инциденти (68) (B) и се среща при затлъстели деца, в съответствие със степента на затлъстяване и инсулинова резистентност (69) (B).

Съвкупността от рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания при наличието на инсулинова резистентност и диабет може да доведе до висок риск от съдови инциденти и повишена смъртност в ранна зряла възраст (A)

Изследване за съпътстващи заболявания и усложнения. Съпътстващите заболявания, характерни за синдрома на инсулинова резистентност обикновено са налице при диагнозата или се появяват рано в хода на ЗД тип 2 и трябва да се търсят по-рано в сравнение с тип 1 ЗД, където тези нарушения са по-скоро усложнения на диабета, отколкото коморбидни състояния (70, 71) (B). По-подробно обсъждане на изследванията на усложненията/коморбидностите е представено в ръководството на ISPAD Clinical Practice за макроваскуларни и макроваскуларни усложнения (72).

Характерните усложнения са по-чести при тип 2 диабет и изискват специално внимание.

- Както микро-, така и макроалбуминурия може да е налице по време на поставяне на диагнозата, като тя трябва да се изследва при диагностицирането и всяка година след това (55, 72) (E). По същия начин хипертонията може да се установи по време или преди диагностицирането на диабета като

всеки индивид трябва да се изследва за хипертония при всяка визита. Дислипидемията е по-честа при диабет тип 2 и сред други членове на семейството, (60,61) и трябва да се изследва при достигане на метаболитна стабилност. Изследването за НМЧБ трябва да се направи при поставяне на диагнозата и всяка година след това (24)(Е). Изследванията относно пубертета, менструалните нарушения и ОСА трябва да се направят при диагнозата и редовно след това (65)(Е).

Лечение на съпътстващите заболявания/усложнения

Допълнителна информация е налице в ISPAD ръководството относно усложненията (72).

Дислипидемията, хипертонията и албинурията са по-чести при тип 2 диабет в сравнение с тип 1, могат да са налице при диагнозата и трябва да се преоценят след оптимизиране на кръвноглюкозната контрол.

Хипертония и албинурия

- Доказаната хипертония (АН>95% за съответния пол, възраст и ръст) или албинурия трябва да се лекуват с АСЕ-инхибитор или с блокатор на ангиотензиновия рецептор при липса на толеранс към първия (Е).
- Комбинирана терапия може да е необходима, ако хипертонията или албинурията не се нормализират от лечението с 1 медикамент (Е).

(а) странични ефекти са кашлица, хиперкалиемия, главоболие и импотентност (73). В допълнение значими/големи врождени малформации са съобщени при експозиция на АСЕ-инхибитори през първия триместър, но не и при употреба на други антихипертензивни средства при жени-недиабетици (74).

Дислипидемия

Изследването за дислипидемия трябва да се проведе скоро след поставяне на диагнозата при постигнат контрол на КГ и ежегодно след това (60, 61) (Е).

- цел е LDL-холестерол да е < 2.6 mmol (100 mg/dl) (68).
- ако LDL-холестерол е граничен (2.6-3.4 mmol; 100 – 129 mg/dl) или ≥ (3.4 mmol; 130 mg/dl), повторно изследване на липидния профил трябва да се проведе след 6 месеца и да се започне хранителен режим за пони-

жаване на общия холестерол и наситените мазнини.

- Ако LDL-холестеролът се запази повишен 3-6 месеца след опитите за оптимизиране на контрола на КГ и диетата, е оправдано включване на медикаментозно лечение (72).
- Доказано е, че лечението със статини е безопасно и ефективно при деца и възрастни, и трябва да е първи медикаментозен избор (72), въпреки че липсват данни за дългосрочна безопасност. Особено внимание трябва да се обърне на симптоми, свързани с мускулите и съединителната тъкан, тъй като има повишен риск от рабдомиолиза (72,75).

Лечение на ЗД тип 2

Лечебни разлики между тип 2 и тип 1 диабет. Появата на ЗД тип 2 при деца и юноши изисква специалистите, познаващи терапията на тип 1 диабет в детско-юношеска възраст, да познават големите разлики в лечебните предизвикателства на тези две заболявания.

- По-нисък социално-икономически статус. Докато тип 1 ЗД се разпределя в цялата популация пропорционално на социално-икономическото разпределение, ЗД тип 2 в Северна Америка и Европа засяга неравномерно онези от тях с по-малки възможности, като по-нисък доход, по-ниско образование, родители, по-малки здравни осигуровки. Такава социалноикономическа разлика не се описва при диабет тип 2 сред азиатците.
- По-голяма възраст. Тип 1 ЗД се среща в детска възраст, когато родителското влияние е доминиращо, докато тип 2 диабет е характерен за юношеската възраст, когато влиянието на връстниците преобладава.
- По-голям семеен опит. Едва около 5% от семействата с дете с диабет тип 1 имат семеен опит със заболяването, докато 75% и повече от семействата на дете със ЗД тип 2 имат подобни познания. Неуспехът на тези членове на семейството да контролират телното и гликемията е чест, с възникване на последващи усложнения при тях и с чувство на безпомощност и примирение у детето.
- Различни терапевтични приоритети. При повечето случаи на диабет тип 1 промяната в начина на живот, наред с приложението на инсулин и мониториране на КГ, е необходима единствено за онези индивиди, които са с наднормено тегло и физически неактивни. При всички младежи със ЗД тип 2 се набляга на промените в начина на живот и вторично, на глюкозното мониториране и медикаментозно лечение.

- Отрицателни ефекти на технологията. Техническият напредък промени коренно лечението на ЗД тип 1 (пречистени инсулини и системи за приложение, мониторинг на КГ, инсулинови аналози). Обратно, техническият напредък в обслужването, средствата за ограничаване на физическия труд, транспорта, заедно с икономическата среда, осигуряваща нарастващ достъп до висококалорийни, желани и евтини храни доведе до възникване на ЗД тип 2 при деца и до усложнение в неговото лечение.

Цели на лечение. Общи цели

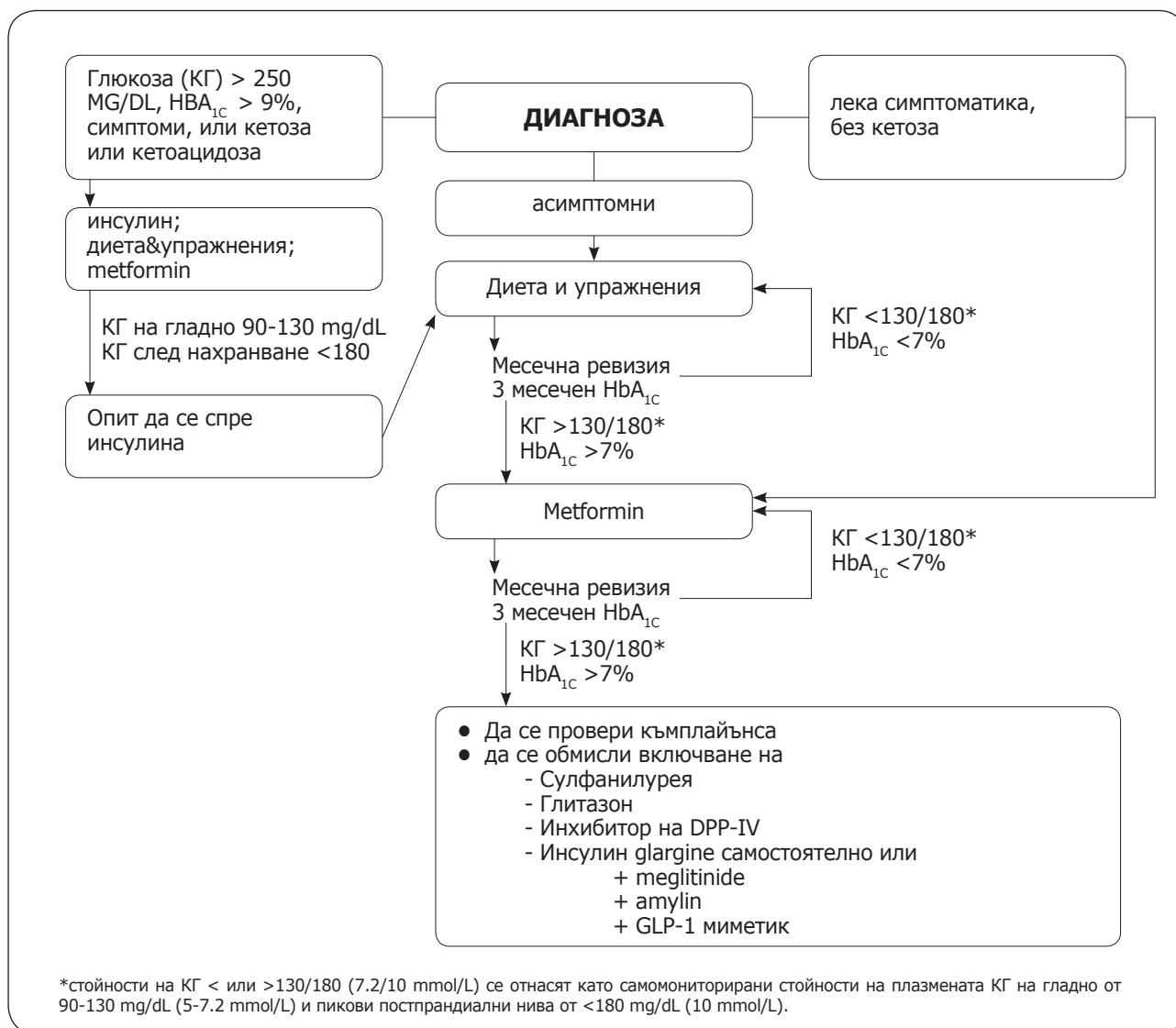
- Редукция на телесна маса
- Повишен физически капацитет
- Нормализиране на гликемията
- Контрол на съпътстващите заболявания,

включващи хипертония, дислипидемия, нефропатия или чернодробна стеатоза

Намаляването на размера на усложненията може да изисква по-строг контрол на инсулинорезистентния ЗД тип 2 в сравнение с тип 1 диабета, както и особено усърдно внимание към съпътстващите заболявания, както се предлага от Проспективното Диабетно Проучване на Обединеното Кралство - UKPDS (21).

Обучение. Виж също ISPAD ръководството за обучение при диабет (76).

Обучението на пациента и семейството за младежи с тип 2 диабет е толкова важно, колкото и при тип 1 диабет. Началното и последващо обучение за ЗД тип 2 се фокусира върху необходимостта от поведенчески промени (диета и



физическа активност). Обучението за инсулиноterapia и хипогликемията може да не бъде необходимо първоначално.

- Обучението при ЗД тип 2 набляга по-силно върху поведенческите, хранителни и двигателни промени, отколкото като цяло се изисква при ЗД тип 1.
- Обучението трябва да се провежда от членовете на екип със специализиран опит и познания относно хранителните, двигателни и психологични нужди на младежи със ЗД тип 2.
- Обучението трябва да се осъществи посредством съответстващ на културата и възрастта подход.
- Тъй като болшинството от младежите с диабет тип 2 са юноши, главата от Ръководството на ISPAD за грижи в юношеска възраст е подходяща за обучение на младежи и семейства със ЗД тип 2.
- Цялото семейство се нуждае от обучение, за да разбере принципите за лечение на ЗД тип 2 и критичното значение на промените в начина на живот, необходими за справяне с диабета.
- Осигуряващите грижа трябва да знаят, че първоначалната несигурност в диагнозата т.е. тип 1 срещу тип 2 диабет при малка част от пациентите може да бъде объркваща и да предизвика безпокойство в младежите и семейството. Тревогата може да бъде сведена до минимум чрез подчертаване на важността от нормализиране на метаболизма на КГ, прилагайки терапия, съответстваща на метаболитното състояние на конкретния индивид, независимо от "типа" на диабета.

Поведенческа промяна

Промяната в начина на живот е крайъгълен камък в лечението на ЗД тип 2.

- Семейството и детето трябва да разберат медицинската връзка между затлъстяването и ЗД тип 2.
- Клиницистите трябва да се отнасят с разбиране към здравните убеждения и поведение на семейството/обществото, за да изградят ефективен поведенчески план.
- Промените трябва да стават постепенно (чрез малки достижими победи) и с нагласата, че тези промени трябва да са постоянни.
- Пациентът и семейството трябва да бъдат обучени да контролират количеството и качеството на храната, хранителните навици и физическата активност.
- Както при всяка поведенческа промяна, една

устойчива и изменяща се наградна система е крайно необходима за постигане на успех.

- Екипът за обучение и лечение на ЗД тип 2 в най-добрия случай трябва да включва специалист по хранене, психолог и/или социален работник (77).

Хранителен режим. Необходимо е насочването на децата със ЗД тип 2 към хранителен специалист/диетолог с познания и опит в хранителното им лечение. Диетичните препоръки трябва да съответстват на културата и възможностите на семейството, и да бъдат предоставени на всички полагащи грижа лица (78, 79). Семейството трябва да се насърчава да прави хранителни промени в съответствие с препоръките за здравословно хранене, включващи индивидуално консултиране за редуция на теглото, намален прием на общ холестерол и наситени мазнини, повишен внос на фибри и повишена физическа активност (80). По-специфични хранителни препоръки са представени в ISPAD ръководството за хранително лечение (81).

Диетичното лечение трябва да включва:

- Първоначален фокус върху премахване вноса на подсладените газирани напитки и сокове в големи количества.
- Пълното изключване на тези напитки и заместването им с вода, диетични газирани напитки и изкуствени подсладителни може да доведе до значителна загуба на тегло и е една от най-важните диетични/поведенчески промени за успешно редуциране на теглото.
- Промяна в начина на живот (диета и активност) за цялото семейство и пациента по подходящ за възрастта начин, включвайки упътване за здравословни хранителни и двигателни навици.
- Очертаване на приетите здравословни модели, свързани с храненето и активността посредством обучение в здравословни навици на родителите, при избягване на прекомерно стриктното гладуване и използването на храната като награда.
- Препоръчване храната да се консумира в определен час, на определено място, без други занимания (телевизия, учене, четене, играене), за предпочитане заедно с цялото семейство.
- Контрол на порцията. Храната и закуските трябва да се сервират в чиния или купа и да не се ядат директно от кутията или консервата.

- Ограничаване на наличието на мазни, висококалорийни храни и напитки в дома, четене на етикетите и контрол на покупките.
- Подкрепяне на позитивното влияние на малките успехи (т. напр. липсващо или минимално наддаване на тегло, намаление на висококалорийните напитки) и избягване на чувството за вина при неуспех.
- Поддържане на дневник за храненето и физическата активност е от полза за повишаване на вниманието към проблемите, свързани с тях и за проследяване на прогреса.

Физическа активност. Специфични, договорени и забавни предписания за физически упражнения трябва да се изработят за всеки пациент и семейство в съответствие с неговите финансови възможности и среда, и трябва да се предоставят на всички лица, свързани с отглеждането. Трябва да се определи член от семейството или приятел, който да е на разположение да участва във физическата активност на пациента. Пedomетрите могат да са мотивиращи за пациента и неговото семейство.

Важно за успеха на програмата е честото проследяване за наличието на успех в хранителните и физически промени.

Контролът върху физическата активност трябва да включва:

- Създаването и стимулирането на една осъществима дневна програма за упражнения е от съществено значение, за да се прекъсне порочния кръг от повишено тегло - повишена неподвижност - намалена активност - повишено тегло. Подходите, целящи преди всичко да се намали заседналият начин на живот като изключване на телевизора и намаляване на времето, прекарано пред компютъра, може да са най-ефективни отначало (82) (A).
- Физическата активност трябва да бъде организирана за цялото семейство. Това включва ежедневни усилия да бъдем физически по-активни, като използване на стълби вместо асансьор, ходене пеш или каране на колело до училище или на пазар, вършене на домашната или дворна работа (E).
- Обучете родителите на здравословно поведение, научете ги до окуражават и хвалят физическата активност, вкл. повишаването на дневните занимания (E).

Гликемичен мониторинг

(i) Самостоятелното мониториране на СМКЗ трябва да се провежда редовно. Честотата му трябва да е строго индивидуална и включва комбинация от измервания на КГ на гладно и след нахранване. Веднъж след като гликемичните цели са били постигнати, достатъчно е измерването на няколко стойности на гладно през седмицата и на ежедневните постпрандиални стойности след най-обилното хранене, докато те остават в рамките на нормата (E). Ако стойностите се повишат в обхвата на НГТ, се препоръчва по-често изследване за нагласяване на терапията. По време на остро заболяване и при настъпване на симптоми на хипер- или хипогликемия, пациентите трябва да провеждат по-често изследване и да са в контакт с диабетния си екип за съвет (E). Пациенти на инсулин или СУП трябва да се мониторира за асимптомна хипогликемия (E).

(ii) Концентрацията на HbA_{1c} трябва да се определя поне два пъти годишно и на всяко тримесечие, ако се прилага инсулин или при незадоволителен метаболитен контрол.

Медикаментозно лечение. Промяната в начина на живот трябва да продължи в допълнение на медикаментозната терапия (Фиг. 1). Целта на последната е да намали инсулиновата резистентност, да повиши инсулиновата секреция или да забави постпрандиалната глюкозна абсорбция. Първият използван медикамент трябва да бъде Метформин. Той има предимство пред СУП при сходно понижение на HbA_{1c} без риск от хипогликемия. Нещо повече, теглото е или намалено или остава стабилно, а концентрациите на LDL-хол. и триглицеридите намаляват по време на лечението.

Неуспехът на монотерапията с Метформин в продължение на 3 месеца показва нуждата от добавяне на Glitazone, СУП или инсулин самостоятелно или в комбинация с Меглитинид, амилин, GLP-1 миметик или инхибитор на DPP-IV (Фиг. 1).

- Пациентите с риск от забременяване трябва да бъдат посъветвани относно ефектите на диабета и оралните препарати върху зачеването и феталното развитие. Никакви орални средства не трябва да се употребяват по време на бременност.
- В болшинството страни единствено метформин и инсулин са одобрени за употреба при деца/юноши. СУП са одобрени за употреба при деца в някои страни; други орални ме-

дикаменти са описани по-долу с разбирането, че някои юноши могат да имат полза от тяхната употреба.

- Тиазолидиндионите могат да се прилагат при по-големите юноши, но не са разрешени при онези на възраст под 18 години. Комбинираните терапии могат да подобрят къмплайнса при тези по-възрастни пациенти.

Налични хипогликемизиращи средства.

Бигваниди. Метформинът действа върху инсулиновите рецептори в черния дроб, мускулите и мастната тъкан с преобладаващ ефект върху черния дроб.

- Чернодробната глюкозна продукция е намалена чрез понижаване на глюконеогенезата.
- Инсулинстимулираното глюкозно усвояване е повишено в мускулите и мастната тъкан.
- Първоначалният анорексигенен ефект може да доведе до загуба на тегло.
- Продължителната употреба е свързана с понижение на HbA_{1c} с 1-2%.
- Може да настъпят чревни странични ефекти (преходна коремна болка, диария, гадене). Те могат да бъдат отстранени при повечето пациенти чрез бавно титриране на дозата за 3-4 седмици, и инструктиране винаги да се приема медикамента с храна. Страничните ефекти могат да бъдат намалени чрез използването на бавно освобождаващи се форми.
- Рискът от лактатна ацидоза поради употребата на метформин е изключително нисък. Метформин не бива да се дава на пациенти с бъбречна увреда, чернодробно заболяване, сърдечна или белодробна недостатъчност, или на такива, които получават рентгенографски контрастни вещества. Метформинът трябва временно да се спре по време на стомашно-чревно заболяване (А).
- Метформинът може да нормализира овулаторните нарушения при момичета със синдром на яйчникова поликистоза (СЯП) и да повиши риска от забременяване (А).

Инсулин. Въпреки хиперинсулинемията и инсулиновата резистентност, относително малките дози допълнителен инсулин често са ефективни. В случай че не се постига добър гликемичен контрол от оралните медикаменти, дългодействащ инсулинов аналог без пиково действие може да осигури задоволителна терапия, несвързана с храненето. Метформинът трябва да се продължи, за да се подобри инсулиновата чувствителност. Тиазолидиндионите не се препоръчват в комби-

нация с инсулин поради повишения риск от задръжка на течности.

- Ако настъпи постпрандиална хипергликемия, добър начален избор е меглитинид преди хранене. Ако хипергликемията след хранене се запази, може да се добави бърз или краткодействащ инсулин.
- Страничните ефекти на инсулина са хипогликемия, която не е честа при ЗД тип 2, лекуван с инсулин, и напълняване, което е значителен проблем за тази популация, ако няма съпътстващи диетични мерки.
- При възрастни с недобре контролиран ЗД тип 2 от много центрове в Европа и Австралия, единична дневна инжекция с инсулин гларжин, един дългодействащ (24 часа) аналог с малък или липсващ пиков ефект, е почти толкова ефективен, колкото и приложението на бърз инсулинов аналог три пъти дневно (83).
- Повишават инсулиновата секреция; най-полезни са при наличие на остатъчна β -клетъчна функция.
- СУП се свързват с рецепторите на K⁺/АТР канален комплекс, предизвиквайки затваряне на K⁺ канали и последваща инсулинова секреция
- Меглитинидът и репаглинидът се свързват на определено място към K⁺ /АТР каналния комплекс
- местата за свързване на СУП се освобождават бавно и свързването се запазва за дълъг период; така че традиционните СУП имат продължителни ефекти
- Меглитинидът/репаглинидът имат междинно по продължителност свързване и по този начин се използват за бързо покачване на инсулиновата секреция, т.е. преди хранене
- Водещите странични ефекти на СУП са хипогликемията, която може да бъде продължителна и наддаването на тегло.

Тиазолидиндиони (ТЗД), одобрени за употреба само при възрастни. Клинични проучвания с този клас лекарства са били или се провеждат при деца.

- ТЗД повишават инсулиновата чувствителност в мускулите, мастната и чернодробна тъкан, с по-голям ефект върху мускулното глюкозно усвояване от бигванидите.
- ТЗД се свързват към ядрените протеини, активирайки PPAR-гама рецепторите, които са повсеместни свободни стероидни рецептори, особено изобилстващи в адипоцитите. Това активиране в основата си повишава образу-

ването на протеини, участващи в действията на инсулина на ядрено ниво, включващи клетъчния растеж, диференциране на мастните клетки, регулиране на активността на инсулиновите рецептори и глюкозния транспорт в клетката. Свързването на ТЗД към PPAR-гама рецепторите се среща навсякъде, засягайки растежа на мускулните клетки и миграцията в отговор на растежни фактори, включвайки гладките мускули на артериалните стени.

- Продължителното лечение при възрастни е свързано с понижаване на HbA_{1c} с 0.5 – 1.3%.
- ТЗД имат разнообразни ефекти върху липидния профил.
- Страничните ефекти включват оток, наддаване на тегло, анемия и вероятен повишен риск от сърдечно заболяване при възрастни (84, 85).
- Повишение на чернодробните ензими са открити при около 1% от приемащите първия представител на тази група, троглитазон, със смъртни случаи довели до неговото изтегляне. По-новите ТЗД (розиглитазон и пиоглитазон) изглежда нямат хепатотоксичност при възрастните.

α-глюкозидазните инхибитори (акарбоза, миглитол) понижават абсорбцията на въглехидрати в горния отдел на тънкото черво чрез инхибиране на разцепването на олигозахаридите, следователно забавят абсорбцията им в долния отдел на тънкото черво. Това намалява постпрандиалното покачване на плазмената глюкоза.

- Продължителното лечение е свързано с понижаване на HbA_{1c} с 0,5-1%(86).
- Честият страничен ефект от флатуленция прави тези средства неприемливи за повечето юноши.

Амилин (не е одобрен при възраст под 18 години, одобрен е за употреба само в САЩ при пациенти със ЗД тип 1 и ЗД тип 2, които са на инсулин)

- Амилинът се прилага чрез подкожно инжектиране преди хранене.
- Амилиновият пептид се секретира заедно с инсулина от β-клетките на панкреаса в отговор на храна. Той понижава КГ чрез намаляване на глюкагоновата секреция, забавяне на стомашното изпразване и понижаване на хранителния прием. Най-важните неблагоприятни ефекти са хипогликемията и гаденето, подтикващи производителя да препоръчва понижаване на

инсулиновата доза с 50%, в случаите когато се започне лечение с амилин (87).

- Лечението води до леко понижаване на HbA_{1c}.
- В повечето случаи при лечение с амилин се среща умерена загуба на тегло или неговото стабилизиране.
- Има съобщено проучване за употреба на амилин при деца със ЗД тип 1 (88).

Инкретинови миметици (агонисти на рецепторите на глюкагон-подобния пептид-1) (exenatide) (89) (тези лекарства са одобрени за употреба само при възрастни)

- Инкретиновите миметици се прилагат под формата на еднократни или двукратни дневни подкожни инжекции, обикновено по време на закуска и вечеря. При нормална физиология GLP-1 се секретира бързо от L-клетките на тънкото черво в кръвообръщението в отговор на храна, повишавайки инсулиновата секреция пропорционално на концентрациите на КГ, потиска глюкагона, удължава стомашното изпразване и води до ситост. Те бързо се разграждат от дипептидил-пептаза-IV (DPP-IV); както естественият GLP-1, така и инжектираният миметик имат полуживот от 2 минути.
- Клиничните проучвания при възрастни показват понижена КГ на гладно и след хранене, загуба на тегло и по-нисък HbA_{1c}. Неблагоприятните ефекти включват гадене, повръщане, диария, като гадене се среща при до 44% от пациентите; редки са виене на свят, главоболие и диспепсия. Гаденето намалява с времето.

DPP-IV инхибитори (89) (тези лекарства са одобрени за употреба само при възрастни)

- DPP-IV инхибиторите блокират ензима, който унищожава GLP-1, водейки до по-високи концентрации на същия като предизвиква сходни ефекти на тези на GLP-1 миметиците.
- За разлика от GLP-1 миметиците, те нямат ефект върху стомашното изпразване, засищането или загубата на тегло.
- Прилагат се перорално с метформин или ТЗД веднъж дневно.

Начално медикаментозно лечение:

Изборът на началното лечение се определя от симптомите, тежестта на хипергликемията и наличието или липсата на кетоза/кетацидоза. Както при ЗД тип 1, онези пациенти със симп-

томи, особено повръщане, могат да се влошат бързо и се нуждаят от спешна оценка на състоянието и лечение (Е)

1. Ако пациентът е метаболитно стабилен, метформинът е лечението на избор (Е)

а. Започнете с 250 mg дневно за 3-4 дни, и ако се понася добре, повишете на 250 mg два пъти дневно, като се титрира по този начин за 3-4 седмици до достигане на максимална доза от 1000 mg два пъти дневно.

2. За метаболитно стабилизиране може да е необходим инсулин (А)

3. Преминаването от инсулин на метформин обикновено може да се направи за 2-6 седмици, започвайки при достигане на метаболитна стабилност, обикновено 1-2 седмици след поставяне на диагнозата (Е)

4. Преходът обикновено може да се осъществи безопасно чрез титриране на метформина както в т. 1 по-горе. Инсулинът може да се намалява с 10 – 20% всеки път, когато метформинът се повиши с цел да се спре инсулиновата терапия (Е)

5. Измерването на КГ може да се намали на 2 пъти дневно, на гладно и 2-3 часа след най-обилното хранене, когато инсулинът е спрял (Е)

6. Ако по време на намаляване на инсулина, стойностите на КГ се повишат до обхвата на НГТ, намаляването на дозата трябва да се забави, докато стойностите се стабилизират. Ако глюкозните нива са в диабетния обхват, диагнозата на ЗД тип 2 трябва да се преоцени и да се подсилят промените в начина на живот (Е)

Стомашна хирургия

- Бариатричната хирургия може да се обсъжда при юноши със свързани със затлъстяването съпътстващи заболявания, вкл. ЗД тип 2 (90).
- Стомашният байпас, традиционна хирургическа процедура за редукция на тегло, може да има значими усложнения като хранителна малабсорбция и дори смърт. По-новите техники, които изглеждат са по-безопасни, включват стомашен бандинг и стимулатори на вагусовия нерв. Едно шведско проучване от над 2000 индивида, подложени на разнообразие от процедури на бариатричната хирургия открива запазване на загубата на тегло след 10 години и намалена смъртност в сравнение с конвенционално лекуваните

затлъстели пациенти (91).

- Рандомизирано контролирано проучване на стомашния бандинг срещу конвенционалното лечение при новооткрит ЗД тип 2 сред малка популация от затлъстели индивиди от Австралия постига 73% ремисия, която корелира със загубата на тегло и по-нисък базален HbA_{1c} , без сериозни усложнения (92).
- Въпреки че размера на заболяемостта и смъртността сред възрастни е намаляла през последните 5 години, това лечение все още е рядко при деца и трябва да се провежда само в центрове с утвърдена програма, проектирана да събира данни за крайните резултати (Е).

Изследване

(откриване на случаи) за ЗД тип 2

Основание за откриване на случаи в рисковата популация (93):

- Състоянието, за което се изследва е достатъчно често, за да оправдае инвестицията. Голяма скринингова програма е идентифицирала едва <1% от високорисковите деца с тип 2 диабет (22). (В) Все още е неясно дали той е достатъчно чест сред юношите, за да оправдае тестването на онези с високорисков етнос или фамилна анамнеза (Е).
- Състоянието, за което се изследва, е сериозно от гледна точка на заболяемостта и смъртността. Безспорно вярно за ЗД тип 2 при юноши поради връзката с повишени кардиоваскуларни рискови фактори и бъбречна дисфункция.
- Състоянието, за което се изследва, има дълъг латентен период без симптоми, по време на който могат да се установят нарушения. НГТ в млада възраст е бил установен при асимптомни юноши, но албуминурия и дислипидемия могат вече да са налице и да са показателни за период на дисметаболизъм и потенциално дълъг латентен период до явен тип 2 диабет, както при възрастни.
- Наличен е тест, който е чувствителен (малко фалшиво отрицателни) и точен с приемлива специфичност (минимален брой на фалшиво положителните резултати). Плазмента глюкоза на гладно и 2 часа след нахранване са били прилагани при високорискови популации и са изключително чувствителни и специфични. Случайните глюкозни измервания могат да бъдат уместни и е вероятно да бъдат чувствителни. Цената за това ако процентът е нисък, трябва да се обсъжда при всяка скринингова програма.

- Интервенция е налице, за да предотврати или забави началото на заболяването, или да третира по-ефективно състоянието, открито в латентната фаза.

На фона на видимо бързото покачване на тип 2 диабет сред американските младежи, Американската Диабетна Асоциация публикува консенсусно становище през 2000 г, препоръчвайки скриниране на младежите за ЗД тип 2, базирано най-общо на известни рискови фактори (2) (Е). Изразена е загриженост относно тези препоръки, тъй като от времето на тази публикация е натрупана повече информация.

Притесненията за тези критерии са:

- те са били установени без база данни и следователно не са базирани на доказателства.
- въпреки че плазмената глюкоза на гладно е била предпочетена поради по-ниската цена и по-голямото удобство, чувствителността е компроментирана, тъй като плазмената глюкоза 2 часа след нахранване се повишава порано в хода на развитие на ЗД тип 2.
- макар че някои етноси могат да бъдат свръх-представени сред популациите на засегнатите индивиди, това да не си член на подобна група, не е протективно и следователно може да бъде недостоверна база за избор на индивидите, които да бъдат изследвани.

Изследванията през 7-те години след публикуването на тези критерии от Европа, САЩ, Япония, Тайван, Индия и Израел са осигурили база данни за усъвършенстване на препоръките при търсене на случаи (11, 22, 23, 43 – 49, 94) (С)

- Тези изследвания подчертават недостатъците на определянето на глюкозата на гладно за търсене на тип 2 ЗД при затлъстели младежи.
- Проучвания на голям брой ученици в Япония и Тайван, използвайки уринни тестове за начален скрининг, показват много ниско ниво (Около 0.02%) на диабета и неоправдано съотношение цена-полза в повечето популации (11, 93).
- Някои проучвания демонстрират относително ниско ниво на идентифицирани индивиди дори и във високо-рискови популации, използвайки ОГТТ, 0,1% са открити с КГ >200 mg/dl (11 mmol/l) на 2-я час в преди всичко небяла, главно наднорменотегловна американска популация (22) и 0,4% от популацията на местните американци са имали диабет

(23). В тези проучвания 2-3% са били с НГТ или НГГ.

- Няколко изследвания, включващи всички етноси, също са отбелязали високата честота на регистриране на негликемични характеристики на синдрома на инсулинова резистентност при деца и юноши с ИТМ, по-голям от 85-и перцентил (95).

Тези нови данни показват, че скринингът за идентифициране на диабет сред асимптомни младежи има нисък успех и по-нататъшни проучвания са необходими за определяне на оптималната стратегия за тестване, вкл. честотата на изследванията. (С/Е) В популации с висока заболяемост от ЗД тип 2, при налични ресурси, понастоящем някои клиницисти подкрепят скрининга, докато чакат повече информация за оптималните скринингови стратегии. Все пак в повечето популации скрининг извън научно-изследователски проект не е икономически ефективен.

Тъй като абнормен глюкозен толеранс може да е налице при 2-3% от високорисковите групи, както и да са налице допълнителни данни за инсулинова резистентност преди появата на явния диабет, трябва да се поддържа висока степен на съмнение и децата в риск да се съветват за подходите за превенция на ЗД тип 2 (виж по-долу). Децата в риск за ЗД тип 2 и метаболитен синдром включват (С/Е):

- Децата с ИТМ между 85 – 95и перцентил
- пряка фамилна обремененост със ЗД тип 2, ранно ССЗ или
- ако има белези на инсулинова резистентност (акантозис нигриканс, дислипидемия, хипертония, СЯП).

Азиатски деца, независимо от ИТМ, ако има данни за абнормно ниско или високо тегло при раждане (89), или фамилна анамнеза за диабет (90).

Децата с ИТМ>95и перцентил, независимо от фамилната анамнеза или асоциираните характеристики.

Превенция на ЗД тип 2

- В целия свят затлъстяването нараства сред всички групи от населението. Епидемията от затлъстяване и неговите усложнения наброява значителен и нарастващ дял от преките и вторични здравни разходи. Превенцията на ЗД тип 2 изисква превенция на затлъстяването сред онези, които не са с наднормено тегло и лечение на затлъстяването при тези

с ИТМ > 85и персентил (или дори по-нисък сред неевропейските популации) (11, 95). (А)

- Първичната превенция на ЗД тип 2 е насочена към пандемията от затлъстяване и включва промяна в храненето и дейностите у дома, на училище и в обществото, довели до ексцесивен калориен внос и подчертано намаление на разхода на енергия при деца и възрастни; оптимизиране на феталната среда при бременност; и промоция на естественото хранене при кърмачетата.
- Проучвания са показали, че относително минимална загуба на тегло може да понижи нивото на диабета сред рисковите популации (96, 97) (А,С).
- Интервенциите сред възрастните показват трудностите пред промяната в начина на живот и хранителните навици (98).
- Огромно е предизвикателството да се противопоставим на тенденциите в храненето и забавленията, които осигуряват популярен социален статус и са много атрактивни, повсеместни и силно промотирани (Е).
- Необходимите социални промени са от толкова значение, че е нужно огромно обществено и правителствено ангажиране (Е).

Препоръки:

Изследване на автоантитела при диагностициране и лечение на ЗД тип 2:

- Изследване на диабетни автоантитела трябва да се обмисля при всички деца с клинична диагноза ЗД тип 2 поради високата честота на островноклетъчен автоимунитет при иначе "типичния" ЗД тип 2:
- Антителата ще посочат по-ранната нужда от инсулин. (Е)
- Антителата ще открият необходимостта да се провери за тиреоиден автоимунитет и да се имат предвид други асоциирани автоимунни заболявания. (Е)
- Изследването на диабетни автоантитела трябва да се обмисли при наднормени/затлъстели деца на възраст >13 години с клиничната картина на ЗД тип 1 (отслабване, кетоза/кетацидоза), някои от които може да имат ЗД тип 2 (Е)
- Измервания на С-пептид трябва да се обмисли при наднормени/затлъстели деца на възраст >13 години, които имат влошаващи се показатели на контрол на оралните медикаменти, за да се открият онези от тях, изискващи инсулинова терапия и да се преразгледа диабетната диагноза.(Е)

- Поради множеството от кардиоваскуларни рискови фактори, свързани с инсулиновата резистентност, ЗД тип 2 е вероятно да се асоциира с по-ранни тежки усложнения в детска възраст, отколкото ЗД тип 1 (Е).
- Скритото начало при по-голяма част от ЗД тип 2, нарушения липиден метаболизъм и неизвестната продължителност на НГТ, предшестваш диагнозата може, както при възрастни, да бъде свързано с микро- и макроваскуларно заболяване, което вече да е налице при поставяне на диагнозата (Е).

Препоръки за начално лечение на тип 2 диабет* (98):

* Предпубертетните деца е малко вероятно да имат ЗД тип 2, дори ако са затлъстели (8).

* При диагнозата на наднормено тегловните юноши трябва да се обмислят както ЗД тип 1, така и ЗД тип 2 (4, 8).

* Установяването на антителата е единственият начин окончателно да се установи наличието на автоимунен диабет (ЗД тип 1).

Характерът на началното лечение се определя от симптомите, тежестта на хипергликемията и наличието или липсата на кетоза/кетацидоза. Както при ЗД тип 1, пациентите със симптоми, особено повръщане, може да се влошат бързо и се нуждаят от спешна оценка и адекватно лечение. (Е).

Промените в начина на живот по отношение на диетата и двигателната активност са основни и трябва да се препоръчат на всички индивиди със ЗД тип 2.

Изследване за усложнения, специфични за ЗД тип 2 при млади хора:

- Изследване за микро- или макроалбинурия трябва да се проведе по време на диагностицирането, както и ежегодно след това (55, 72) (Е).
 - Повишени нива на албумин в урината трябва да се докажат в 2 от 3 проби
- Артериалното налягане трябва да се мониторира при всяко посещение според стандартизираните техники, специфични за деца (72) (Е). Online инструкциите са на разположение на: www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_ped.pdf.
 - Повишеното АН трябва да се потвърди в 2 последователни дни. Хипертонията се дефинира като средно систолно или диастолно АН≥95 персентил за възраст, пол или ръст,

с високо нормално АН между 90 и 95-и персентил.

- Нормалните стойности на АН за възраст, пол и ръст са налице на посочения по-горе уебсайт.

- Изследване за дислипидемия трябва да се проведе скоро след диагнозата, когато се постигне контрол на КГ и ежегодно след това (60, 61) (Е).
- Оценка за НМЧБ трябва да се направи по време на диагнозата и ежегодно след това (24) (Е).
- Събирането на сведения относно пубертета, менструални нарушения и обструктивна сънна апнея трябва да се осъществи при диагнозата и редовно след това (65)(Е).
- Изследване/преглед за ретинопатия трябва да се проведе при диагнозата и всяка година след това (Е).

Препоръки за откриване на случаи:

- Откриването на случаи за изследователски цели трябва да определя абнормен глюкозен толеранс, НГГ и НГГ по стандартизиран метод чрез определяне на нивата на КГ на гладно преди обременяване с глюкоза от 1,75 г/кг телесна маса до 75 г., и 2 часа след поглъщане на глюкозата (Е).
- За лонгитудинални научно-изследователски цели, честотата на изследване на рисковите индивиди може да бъде ежегодна (Е).
- Клиничната диагноза на ЗД тип 2 при асимптомни индивиди изисква поне 2 абнормни стойности на глюкозата, диагностични за диабет, в 2 отделни дни (Е).

Препоръки за превенция:

- Обществените, семейни, общностни и лични ресурси, необходими да предотвратят или забавят развитието на ЗД тип 2 и други сериозни прояви на синдрома на инсулинова резистентност са обезкуражаващи и трябва да бъдат преразгледани (Е).

Книгопис

1. ROSENBLOOM AL, JOE JR, YOUNG RS, WINTER WE. The emerging epidemic of type 2 diabetes mellitus in youth. *Diabetes Care* 1999; 22: 345 – 54.
2. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents: Consensus conference report. *Diabetes Care* 2000; 23: 381 – 389.
3. DUNCAN GE. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 – 2002. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 523 – 528.

4. PINHAS-HAMIEL O, ZEITLER P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 146: 693 – 700.
5. DRAKE AJ, SMITH A, BETTS PR, CROWNE EC, SHIELD JP. Type 2 diabetes in obese white children. *Arch Dis Child* 2002; 86: 207 – 208.
6. KITAGAWA T, OWADA M, URAKAMI T, YAMAUCHI K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr* 1998; 37: 111 – 115.
7. EHTISHAM S, HATTERSLEY AT, DUNGER DB, BAR-RETT TG. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 2004; 89: 526 – 529.
8. The Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297: 2716 – 2724.
9. KADIKI OA, REDDY MR, MARZOUK AA. Incidence of insulin-dependent diabetes (IDDM) and non-insulin-dependent diabetes (NLDDM) (0-34 years at onset) in Benghazi, Libya. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 32: 165 – 173.
10. CHAN JC, CHEUNG CK, SWAMINATHAN R, NICHOLLS MG, COCKRAM CS. Obesity albumin-uria, and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Postgrad Med J* 1993; 69: 204 – 210.
11. WEI JN, SUNG FC, LI CY, CHANG CH, LIN RS, LIN CC, CHIANG CC, CHUANG LM. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care* 2003; 26: 343 – 348.
12. RAMACHANDRAN A, SNEHALATHA C, SATYAVANI K, SIVASANKARI S, VIJAY V. Type 2 diabetes in Asian-Indian urban children. *Diabetes Care* 2003; 26: 1022 – 1023.
13. SAYEED MA, HUNSAIN MZ, BANU A, RURNI MAK, AZAD KHAN AK. Prevalence of diabetes in a suburban population of Bangladesh. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 34: 149 – 155.
14. BRAUN B, ZIMMERMAN MB, KRETCHMER N, SPARGO RM, SMITH RM, GRACEY M. Risk factors for diabetes and cardiovascular disease in young Australian aborigines: a 5-year follow-up study. *Diabetes Care* 1996; 19: 472 – 479.
15. MCGRATH NM, PARKER GN, DAWSON P. Early pre-sentation of type 2 diabetes mellitus in young New Zealand Maori. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 205 – 209.
16. EPPENS MC, CRAIG ME, JONES TW, SILINK M, ONG S, PING YJ on behalf of the International Diabetes Federation Western Pacific Region Steering Committee. Type 2 diabetes in youth from the Western Pacific region: glycemic control, diabetes care and complications. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1013 – 1020.
17. SUGIHARA S, SASAKI N, KOHNO H, AMEMIYA S, TANAKA T, MATSURA N. The Committee for Medical Treatment of Childhood-onset Type 2 Diabetes mellitus, The Japanese Society for Pediatric Endocrinology. Survey of current medical treatments for childhood-onset Type 2 diabetes mellitus in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* 2005; 14(2): 65 – 75.
18. WEISS R, DUFOUR S, TAKSALI SE, TAMBORLANE WV, PETERSEN KF, BONADONNA RC, BOSELLI L, BAR-BETTA G, ALLEN K, RIFE F, SAVOYE M, DZIURA J, SHERWIN R, SHULMAN GI, CAPRIO S. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003; 362: 951 – 957.
19. DRUET C, TUBIANA-RUFI N, CHEVENNE D, RIGAL O, POLAK M, LEVY-MARCHAL C. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. *J.*

- Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 401 – 404.
20. MILLER J, SILVERSTEIN JH, ROSENBLOOM AL. Type 2 diabetes in the child and adolescent. In: LIFSHITZ F (ed) *Pediatric Endocrinology: fifth edition, volume 1*. New York: Marcel Dekker 2007: pp 169 – 188.
 21. UKPDS Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998; 352: 837 – 853.
 22. MORALES A, ROSENBLOOM AL. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr* 2004; 144: 270 – 273.
 23. PINHAS-HAMIEL O, ZEITLER P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369: 1823 – 1831.
 24. ROSENBLOOM AL. Obesity, insulin resistance, beta cell autoimmunity, and the changing clinical epidemiology of childhood diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2954 – 2956.
 25. TURNER R, STRATTON I, HORTON V, MANLEY S, ZIMMET P, MACKAY IR, SHATTOCK M, BOTTAZZO GF, HOLMAN R, for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 25: Autoantibodies to islet cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997; 350: 1288 – 93.
 26. HATHOUT EH, THOMAS W, EL-SHAHAWY et al. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107: e102.
 27. UMPAICHITRA V, BANERJI MA, CASTELLS S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 525 – 30.
 28. REINHARD T, SCHÖBER E, WIEGAND S, THON A, HOLL R; on behalf of the DPV-Weiss Study Group. β -cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child* 2006; 91: 473-4 77.
 29. LANDIN-OLSSON M. Latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Science* 2002; 958: 112 – 116.
 30. WINTER WE, MACLAREN NK, RILEY WJ, CLARKE DW, KAPPY MS, SPILLAR RP. Maturity onset diabetes of youth in black Americans. *N Engl J Med* 1987; 316: 285 – 291.
 31. BANERJI MA. Diabetes in African Americans: unique pathophysiological features. *Curr Diab Rep* 2004; 4:219 – 23.
 32. HATTERSLEY A, BRUINING J, SHIELD J, NJOLSTAD P, DONAGHUE K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006 – 2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 352 – 360.
 33. GOTTLIEB MS. Diabetes in offspring and siblings of juvenile- and maturity-onset-type diabetics. *J Chronic Dis* 1980; 33: 331 – 339.
 34. DAHLQUIST G, BLOM L, TUVEMO T, NYSTROM L, SANDSTROM A, WALL S. The Swedish childhood diabetes study – results from a nine year case register and a one year case-referent study indicating that type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with both type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders. *Diabetologia* 1989; 32: 2 – 6.
 35. BANERJEE S, RAGHAVAN S, WASSERMAN EJ, LIN DER BL, SAENDER P, DIMARTINO-NARDI J. Hormonal findings in African American and Caribbean Hispanic girls with premature adrenarche: implications for polycystic ovarian syndrome. *Pediatrics* 1998; 102: E35.
 36. IBANEZ L, POTAU N, MARCOS MV, DEZEGHER F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4739 – 4741.
 37. PLOURDE G. Impact of obesity on glucose and lipid profiles in adolescents at different age groups in relation to adulthood. *BMC Family Practice* 2002; 3: 18, [<http://www.biomedcentral.com/1471-2296/3/18>].
 38. INVITTI C, GUZZALONI G, GILARDINI L, MORBITO F, VIBERTI G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2003; 26(118-1): 24.
 39. TRESACO B, BUENO G, MORENO A, GARAGORRI JM, BUENO M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2003; 59: 217 – 224.
 40. MISRA A, VIKRAM NK, ARYA S, PANDEY RM, DHINGA V, CHATTERJEE A, DWIVEDI M, SHARMA R, LUTHRA K, GULERIA R, TALWAR KK. High prevalence of insulin resistance in postpubertal Asian Indian children is associated with adverse truncal body fat partitioning, abdominal adiposity and excess body fat. *Int J Obesity* 2004; 28: 1217 – 1226.
 41. WABITSCH M, HAUNER H, HERTRAMPF M, MUCHE R, HAY B, MATTER H, KRATZER W, DEBATIN K-M, HEINZE E. Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obesity* 2004; 28:307 – 313.
 42. WIEGAND S, MAIKOWSKI U, BLANKENSTEIN O, BIEBERMANN, TARNOW P, GRUNERTS A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity—a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004;151: 199 – 206.
 43. SHALITIN S, ABRAHAMI M, LILOS P, PHILLIP M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary care center in Israel. *Int J Obesity* 2005; 29: 571 – 578.
 44. The STOPP-T2D Prevention Study Group. Presence of diabetes risk factors in a large US eighth-grade cohort. *Diabetes Care* 2006; 29: 212 – 217.
 45. GORAN MI, BERGMAN RN, AVILA Q, WATKINS M, BALL GDC, SHAI BI GQ, WEIGENBERG MJ, CRUZ ML. Impaired glucose tolerance and reduced β -cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(200): 7 – 212.
 46. LEE S, BACHA F, GUNGOR N, ARSLANIAN SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 2006; 148: 188 – 194.
 47. FREEDMAN DS, KHAN LK, DIETZ WH, SRINIVASAN SR, BERENSON GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa heart study. *Pediatrics* 2001; 108: 712 – 718.
 48. BERENSON GS, SRINIVASAN SR. Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging: the Bogalusa Heart Study. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 303 – 307.
 49. JUONALA M, JARVISALO MJ, MAKI-TORKKO N, KAHONEN M, VIIKARI JS, RAITAKARI OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2005; 112: 1486 – 1493.
 50. VISSER M, BOUTER LM, MCQUILLAN GM, WENER MH, HARRIS TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001; 107: e13.
 51. ADELMAN RD, RESTAINO IG, ALON US, BLOWEY DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 481 – 485.
 52. GRESS TW, NIETO FJ, SHAHAR E, WOFFORD MR, BRANCATI FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Community Study. *N Engl J Med* 2000; 342: 905 – 912.

53. SALOMAA VV, STRANDBERG TE, VANHANEN H, NAUKKARINEN V, SARNA S, MIETTINEN TA. Glucose tolerance and blood pressure: long-term follow-up in middle-age men. *BMJ* 1991; 302: 493 – 496.
54. WIERZBICKI AS, NIMMO L, FEHER MD, COX A, FOX- TON J, LANT AF. Association of angiotensin-converting enzyme DD genotype with hypertension in diabetes. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 671 – 673.
55. KIRPICHNIKOV D, SOWERS JR. Diabetes mellitus and diabetes-associated vascular disease. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 225 – 230.
56. LAAKSO M. Lipids in type 2 diabetes. *Semin Vasc Med* 2002; 2: 59 – 66.
57. GOLDBERG IJ. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 965 – 971.
58. LEWY VD, DANADIAN K, WITCHEL SF, ARSLANIAN S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr* 2001; 138: 38 – 44.
59. NORMAN RJ, DEWAILLY D, LEGRO RS, HICKEY TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370(9588): 685 – 697.
60. STRAUSS RS, BARLOW SE, DIETZ WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000; 136: 727 – 733.
61. SMITH JC, FIELD C, BRADEN DS, GAYMES CH, KASTNER J. Coexisting health problems in obese children and adolescents that might require special treatment considerations. *Clin Pediatr* 1999; 38: 305 – 307.
62. DIETZ WH, GROSS WL, KIRKPATRICK JA. Blount disease (tibia vara): another skeletal disorder associated with childhood obesity. *Pediatr* 1982; 101: 735 – 737.
63. LODER RT, ARONSON DD, GREENFIELD ML. The epidemiology of bilateral slipped capital femoral epiphysis. A study of children in Michigan. *J Bone Joint Surg* 1993;75: 1141 – 1147.
64. POREDOS P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 274 – 7.
65. TOUNIAN P, AGGOUN Y, DUBERN B, VARILLE V, GUYGRAND B, SIDI D, GIRARDET JP, BONNET D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 1400 – 1404.
66. EPPENS MC, CRAIG ME, CUSUMANO J, HING S, CHAN AK, HOWARD NJ, SILINK M, DONAGHUE KC. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1300 – 1306.
67. KERSHNER AK, DANIELS SR, IMPERATORE G, PALLA SL, PETITTI DB, PETTITT DJ, MARCOVINA S, DOLAN LM, HAMMAN RF, LIESE AD, PIHOKER C, RODRIGUEZ BL. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2006; 149: 314 – 319.
68. DONAGHUE KC, CHIARELLI F, TROTTA D, ALL- GROVE J, DOHL-JORGENSEN K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006 – 2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes* 2007;8:163 – 170.
69. STRIPPOLI GF, CRAIG M, DEEKS JJ, SCHENA FP, CRAIG JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329(7470): 828.
70. COOPER WO, HERNANDEZ-DIAZ S, ARBOGAST PG, DUDLEY JA, DYER S, GIDEON PS, HALL K, RAY WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N.Engl.J.Med* 2006; 354:2443 – 2451.
71. GRAHAM DJ, STAFFA JA, SHATIN D, ANDRADE SE, SCHECH SD, LA GRENADE L, GURWITZ JH, CHAN KA, GOODMAN MJ, PLATT R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585 – 2590.
72. SWIFT PG. Diabetes education. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006 – 2007. *Pediatr Diabetes* 2007;8: 103 – 109.
73. DELAMATER AM. Psychological care of children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006 – 2007. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 340 – 348.
74. WALDRON S, HANAS R, PALMVIG B. How do we educate young people to balance carbohydrate intake with adjustments of insulin? *Horm Res* 2002; 57(Suppl. 1):62 – 65.
75. JOE JR. Perceptions of diabetes by Indian adolescents. In: JOE JR, YOUNG RS, eds. *Diabetes as a Disease of Civilization: the Impact of Culture Change on Indigenous Peoples*. Mouton de Gruyter: Berlin, 1994: pp. 329 – 356.
76. LEVINE MD, RINGHAM RM, KALARCHIAN MA, WISNIEWSKI L, MARCUS MD. Is family based behavioral weight control appropriate for severe pediatric obesity? *Int J Eat Disord* 2001; 30: 318 – 328.
77. Ellen Aslander-van Vliet, Carmel Smart and Sheridan Waldron. Nutritional management in childhood and adolescent diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006 – 2007. *Pediatric Diabetes* 2007; 8:323 – 339.
78. ROBINSON TM. Reducing children's television viewing to prevent obesity. A randomized controlled trial. *JAMA*1999; 82: 1561 – 1567.
79. BRETZEL RG, NUBER U, LANDGRAF W, OWENS DR, BRADLEY C, LINN T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1073 – 1084.
80. LINCOFF AM, WOLSKI K, NICHOLLS SJ, NISSEN SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180 – 1188.
81. SINGH S, LOKE YK, FURBERG CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: A Meta- analysis. *JAMA* 2007; 298: 1189 – 1195.
82. CHIASSEON J, JOSSE R, HUNT J, PALMASON C, RODGER NW, ROSS SA, RYAN EA, TAN MH, WOLEVER TM. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Int Med* 1994; 121: 928 – 935.
83. RYAN GJ, JOBE LJ, MARTIN R. Pramlintide in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2005; 27: 1500 – 1512.
84. RODRIGUEZ LM, MASON KJ, HAYMOND MW, HEP- TULLA RA. The role of prandial pramlintide in the treatment of adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Res* 2007; 62: 746 – 749.
85. RIDDLE MC, DRUCKER DJ. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care* 2006; 29: 435 – 449.
86. INGE TH, ZELLER M, GARCIA VF, DANIELS SR. Surgical approach to adolescent obesity. *Adolesc Med Clin* 2004; 15: 429 – 453.
87. SJOSTROM L, NARBRO K, SJOSTROM D et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741 – 752.
88. DIXON JB, O'BRIEN PE, PLAYFAIR J, CHAPMAN L, SCHACHTER LM, SKINNER S, PROIETTO J, BAILEY M, ANDERSON M. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2008; 299: 316 – 323.

89. SACKETT DL, HOLLAND WW. Controversy in detection of disease. *Lancet* 1965; ii: 357 – 359.
90. URAKAMI T, MORIMOTO S, NITADORI Y et al. Urine glucose screening program at schools in Japan to detect children with diabetes and its outcome-Incidence and clinical characteristics of childhood type 2 diabetes in Japan. *Pediatr Res* 2007; 61: 141 – 145.
91. COOK S, WEITZMAN M, AUINGER P, NGUYEN M, DIETZ WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 – 1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821 – 827.
92. WEI JN, SUNG FC, LI CY et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care* 2003; 26: 343 – 348.
93. KNOWLER WC, BARRETT-CONNOR E, FOWLER SE, HAMMAN RF, LACHIN JM, WALKER EA, NATHAN DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393 – 403.
94. URAKAMI T, OWADA M, KITAGAWA T. Recent trend toward decrease in the incidence of childhood type 2 diabetes in Tokyo. *Diabetes Care* 2006; 29: 2176 – 2177.
95. JEFFREY RW. Community programs for obesity prevention: The Minnesota Heart Health Program. *Obesity Res* 1995; 3(Suppl. 2): 283S – 288S.
96. CRAIG M, HATTERSLEY A, DONAGHUE K. Definition, epidemiology, diagnosis and classification. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines* 2006 – 2007. *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 343 – 51.
97. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2008; 31: S55–S60.
98. World Health Organization. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. 1999: Geneva: WHO/NCD/NCS/99.2.

Диагноза и лечение на моногенен диабет при деца и подрастващи

Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 33–42.

Andrew Hattersleya, Jan Bruiningb, Julian Shieldc, Pal Njolstadd и Kim C Donaghuee

Institute of Biomedical and Clinical Sciences, Peninsula Medical School, Exeter, UK; Sophia Children's Hospital, Rotterdam, the Netherlands; Department of Child Health, University of Bristol, Bristol, UK; Department of Child Health, University of Bergen, Bergen, Norway; The Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, NSW, Australia

Автор за кореспонденция:

Andrew Hattersley
Professor of Molecular Medicine, Peninsula Medical School, Barrack Road, Exeter, EX2 5DW.
e-mail: andrew.hattersley@PMS.ac.uk

Конфликт на интереси: Авторите не са декларирали наличие на конфликт на интереси.

Редактори на ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith и Peter Swift.

Тази статия представлява раздел в ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Пълният набор от ръководства може да бъде намерен на www.ispad.org. Системата за класифициране на доказателствата използвана в ISPAD Guidelines е същата, която се използва от American Diabetes Association. Виж страница 2 (Въведение в *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 1–2).

Определение

Моногенният диабет е резултат от унаследява-

не на мутация или мутации в един-единствен ген. Може да се унаследява доминантно или рецесивно или да бъде de novo мутация и по този начин да е спонтанна изява. При деца почти всички случаи на моногенен диабет са резултат от мутации в гените, които регулират бета-клетъчната функция, макар че рядко диабетът може да е резултат от мутации, предизвикващи много тежка инсулинова резистентност (C) (1).

Диагноза

Защо е необходимо да се поставя диагнозата моногенен диабет?

Повечето от пациентите с генетично доказан моногенен диабет първоначално погрешно са диагностицирани като пациенти с диабет тип 1 или тип 2 (2) (C). Важно е да бъде поставена правилната диагноза моногенен диабет, тъй като това може да предскаже клиничния ход на заболяването, да обясни други свързани с него клинични прояви, но най-важното - да насочи към най-подходящото лечение. Освен това поставянето на диагнозата може да окаже влияние и върху други членове на семейството, като се коригира тяхната диагноза и лечение, както и ще даде възможност за подходяща генетична консултация.

Клинични прояви на моногенния диабет

Клиничните прояви при деца, при които би трябвало да се обсъжда възможността за наличие на моногенен диабет включват:

1. Неонатален диабет и диабет, диагностициран през първите 6 месеца от живота.
2. Фамилен диабет със засегнат родител
3. Леко изразена (5.5–8.5 mmol/l) хипергликемия на гладно, особено при млад пациент или при фамилен диабет
4. Диабет, свързан с извън панкреасни прояви

Кога може да се предполага, че диагнозата захарен диабет тип 1 при дете може да не е правилна?

Проявите при децата, за които първоначално се е считало, че имат диабет тип 1 и които трябва да насочат към възможна диагноза моногенен диабет са представени по-долу. Нито една от тези прояви не е абсолютна, поради което всяка една трябва да се разглежда по-скоро комплексно, а не изолирано (C) (3).

i) Диагностициране на диабет преди 6-месечна възраст (B) (при тип 1: <1% (4))

ii) Фамилна анамнеза за диабет със засегнат родител (C) (при тип 1: 2–4% (5))

iii) Данни за налична ендегенна продукция на инсулин извън фазата на 'медения месец' (3 години след поставяне на диагнозата) с установими нива на C пептид ($> 200 \text{ pmol/l}$) при стойности на кръвната захар $> 8 \text{ mmol/l}$ (E) (при захарен диабет тип 1: 1–5%).

iv) При липса на панкреасни островно-клетъчни автоантитела, особено ако са изследвани при поставяне на диагнозата (C) (при тип 1: 3–30% (6–8)). Големите вариации в честотата на автоантителата в публикуваните проучвания вероятно отразяват различия в използваните методики и означават, че е трудно да се прилагат директно в клиничната практика. Липсата на антитела би трябвало да доведе по-скоро до провеждане на други изследвания /обсъждане, а не директно до генетични изследвания (E).

Кога да предположим, че диагнозата захарен диабет тип 2 при дете може да не е правилна?

Проявите, които трябва да насочат към вероятна диагноза моногенен диабет при деца, на които първоначално е поставена диагноза диабет тип 2 са представени по-долу. Забележете, че повечето случаи на диабет тип 2 при младежи ще отговарят на предшестващата класификация за MODY (поставяне на диагнозата преди 25-годишна възраст, автозомно-доминантно унаследяване и липса на инсулинова зависимост (C) (9–12)).

i) Липса на тежко затлъстяване или наличие на членове от семейството с диабет, които са с нормална телесна маса (при диабет тип 2: 20% (12))

ii) Не се установява acanthosis nigricans (при тип 2: 10% (9))

iii) Етническата принадлежност е с малка честота на диабет тип 2, напр. европейци от кавказката раса (при тип 2: 0–45%)

iv) Липсват данни за инсулинова резистентност, като стойностите на C-пептид на гладно са в границите на нормата (при тип 2: 0–20% (9–12))

Поставяне на диагнозата моногенен диабет

Така както са налице клинични прояви, които не са типични за диабет тип 1 и диабет тип 2, пациентите с диагноза моногенен диабет също така трябва да имат прояви на специфичните генетични подвидове на моногенния диабет (E). Проявите на по-честите форми на моногенен диабет са представени по долу.

Докато при диабет тип 1 и тип 2 не съществува един-единствен диагностичен тест, то при моногенния диабет в $> 80\%$ от случаите молекулярно генетична диагноза би могла да бъде направена посредством изследване на ДНК (C). Молекулярно генетично изследване се предлага в повечето държави в Европа и в САЩ, но много от лабораториите биха изследвали пациенти от други държави (например www.diabetesgenes.org и www.mody.no). Тези изследвания са скъпи (до €500/\$600), но биха могли да имат голямо влияние върху лечението на пробанда и другите членове на семейството, което би било по-евтино, при положение че мутацията е известна (€100/\$120). Изследването на някои описани наскоро гени на моногенния диабет, като Kir6.2, при пациенти, на които диагнозата е поставена преди не повече от 6 месеца може да са на разположение за изследователски цели и не е необходимо да бъдат заплащани (виж на www.diabetesgenes.org). Когато е приложимо, е необходимо да се получи одобрение от застрахователната компания на пациента преди изпращане на ДНК материала.

Като се имат предвид ограничените средства, от изключително значение е тези тестове да се използват в ситуации, когато е налице вероятност да бъдат положителни и да повлияят върху лечението. Това включва внимателен клиничен подбор на пациентите и извършване на физиологични тестове като изследване на C-пептид, автоантитела, както и изследване на други членове на семейството преди провеждане на молекулярно генетични тестове (E).

Специфични подтипове моногенен диабет и тяхното лечение

Неонатален диабет и диабет, диагностициран през първите 6 месеца от живота

Налице са достатъчно данни, според които диабет, диагностициран в първите 6 месеца от

живота не е диабет тип 1, тъй като рядко са налице автоантитела, а HLA - генотипът при тези пациенти всъщност е протективен за диабет тип 1 (В) (4). Неонаталният диабет е друга област, която бързо се прехвърля от клинична към молекулярно генетична класификация (13, 14).

Неонаталният диабет е инсулинозависим диабет, който обичайно се диагностицира през първите три месеца от живота. Клинично се разграничават две подгрупи: транзиторен неонатален захарен диабет (TNDM), който преминава средно в рамките на 12 седмици и след това не изисква никакво лечение, макар че в около 50% от случаите се наблюдава рецидив (В) (15, 16); за разлика от него перманентният неонатален захарен диабет (PNDM) изисква постоянно лечение още от поставянето на диагнозата. При повечето пациенти и с двата типа неонатален диабет молекулярната етиология понастоящем може да бъде определена. По-голяма част от пациентите с TNDM имат нарушения в импринтинга на гените ZAC и HYMAI върху хромозома 6q (В) (14, 15), докато най-честата известна причина за PNDM са мутациите в гена KCNJ11 кодиращ Kir6.2 субединицата на бета-клетъчния KATP канал (В) (17, 18). Ако и двамата родители имат на-

рушен въглехидратен толеранс, най-чести са хомозиготните или хетерозиготни мутации в глюкокиназата (19, 20).

Диференциална диагноза

Когато диабетът се диагностицира в неонаталния период е трудно да се определи дали ще бъде транзиторен или перманентен, макар че посочените в Таблица 1 характерни черти биха могли да помогнат за разграничаване на възможните различни подвидове, както и да дадат насока на молекулярното генетично изследване.

Таблица 1. Характеристики на диабета изявен през първите 6 месеца от живота (Модифицирано по Slingerland AS (13))

Ген/ унаследяване на клиничния синдром	PNDM/ TNDM	% при кръвно- родствени бракове или изолирани популации	средно тегло при раждане (SDS)	Възраст при поставяне на диагнозата в седмици. Средно (диапазон)	Вид на панкреаса	Други прояви
ZAC/HYAMI импринтинг дефект върху 6q24	TNDM	рядко	2100g (2,94)	0,5 (0-4)	Нормален	Макроглия (23%)
Kir6.2 (KCNJ11)	PNDM TNDM (10%)	рядко	2580 g (1,73)	6 (0-260)	Нормален	Изоставане в развитието (20%) Епилепсия (6%) ДКА (30%)
SUR1(ABCC8)	PNDM TNDM (78%)	рядко	2600g (1,7)	6 (0-17)	Нормален	Забавяне в развитието

Ген/ унаследяване на клиничния синдром	PNDM/ TNDM	% при кръвно- родствени бракове или изолирани популации	средно тегло при раждане (SDS)	Възраст при поставяне на диагноза в седмици. Средно (диапазон)	Вид на панкреаса	Други прояви
EIF2AK3 синдром на Wolcott- Rallison рецесивно	PNDM	90%	3000 g (1,0)	13 (6-65)	Атрофия на панкреаса (?), екзокринна дисфункция (25%)	Епифизарна дисплазия (90%) Остеопения (50%), остра чернодробна недостатъчност(75%), изоставане в развитието (80%), хипотиреоидизъм (25%)
INS	PNDM	Рядко	2600 g (1,7)	9 (0-26)	Нормален	Липсват
FOXP3	PNDM	Рядко	2860 g (1,2)	6 (0-30)	?	Засягат се само момчета
IPEX синдром X-свързан	PNDM					Хронична диария с вилозна атрофия (95%) Панкреасни и тиреоидни автоантитела (75%) Тироидит (20%), екзема (50%); анемия (30%) често умират млади /1-та година/
GCK (глюкокиназа) рецесивно	PNDM	85%	1720 g (2,75)		Нормален	Родителите имат хипергликемия на гладно като хетерозиготи
IPF1 рецесивно	PNDM	50%	2140 g (2,97)		Липсва	Родителите могат да имат диабет с ранно начало като хетерозиготи
HNF-1 β доминантно (60%), спонтанно	TNDM	2 рядко	1900 g (3,21)		Атрофия	Нарушения в развитието на бъбреците
PTF1A рецесивен	PNDM	100%	1390 g (3,8)		Атрофия	Тежка неврологична дисфункция и церебеларна хипоплазия

Неонатален диабет в резултат от нарушения на импринтинга върху 6q24

Нарушенията на импринтинга в локуса 6q24, включващи гените ZAC и HYAM1, са най-честите причини за неонатален диабет и водят до TNDM (B) (14, 15, 21). Най-честите 6q24 аномалии са унаследени бащински дупликации или бащинска едно-родителска /унипарентна/ дизомия, макар че по-често се идентифицират аномалиите в метилирането (E) (16). Асоциираният с това диабет типично се диагностицира през първата седмица и преминава за около 12 седмици (B) (15). При приблизително 50% от случаите диабетът рецидивира в рамките на детството (B) (15). С изключение на макроглюсията, която се наблюдава при 23% от случаите, не се установяват извънпанкреасни прояви (B) (15).

Първоначалните стойности на кръвната захар могат да бъдат много високи (в диапазона 12-57 mmol/l) и следователно още от самото начало се прилага инсулин, макар че дозата би могла бързо да бъде понижена. След настъпване на рецидив пациентите трябва да бъдат проследявани ежегодно поради риск от рецидив на диабета. При настъпването на рецидив пациентите не са инсулинозависими и първоначално могат да бъдат лекувани само с диета, макар че в последствие често се нуждаят от инсулин (E) (14). Отговорът към перорално лечение като сулфанилурейни препарати или метформин е несигурен.

Перманентен неонатален диабет, транзитен неонатален диабет и диабет, диагностициран през първите 6 месеца от живота, дължащ се на мутации в АТФ-чувствителните калиеви канали

Стимулираната от глюкоза инсулинова секреция изисква затваряне на АТФ-чувствителния калиев канал на бета-клетката. Този канал се състои от четири субединици на калиевия канал (Kir6.2) и четири сулфанилурейни рецепторни субединици. Активиращи мутации на гените, кодиращи тези субединици поддържат каналите отворени, като спират секрецията на инсулина и така причиняват неонатален диабет. Kir6.2 мутациите са втората най-честа причина от мутациите при пациентите с диабет, диагностициран през първите 6 месеца от живота (B) (17, 18). Докато някои от тях (10%) имат ремитираща форма на диабет, която по-късно може да рецидивира, по-голямата част имат перманентен неонатален диабет (C) (22). Повечето пациенти имат изолиран диабет, макар че неврологични прояви се наблюдават при 20% от пациентите.

Въпреки че е хетерозиготна мутация, повечето пациенти нямат фамилен анамнез, тъй като в 90% от случаите се касае за спонтанни мутации. Най-тежкото нарушение представлява много изразено изоставане в двигателното развитие и социалната адаптация и генерализирана епилепсия, често с хипсаритмия, подобна на тази при синдрома на West (C) (17). Това състояние се означава като: developmental delay (забавяне в развитието), epilepsy (епилепсия) и neonatal diabetes (неонатален диабет) (DEND) синдром (18). По-често се среща интермедиерен DEND синдром, при който пациентите имат не толкова тежко изразено изоставане в развитието и нямат епилепсия (18).

Пациентите с Kir6.2 мутации имат всички клинични белези на инсулинова зависимост, като 30% се изявяват с кетоацидоза и обичайно нямат установими нива на С пептид и следователно провеждат лечение с инсулин (C) (18). Наскоро беше показано, че тези пациенти биха могли не само успешно да провеждат лечение с перорални сулфанилурейни средства, но също така биха могли да имат по-добър гликемичен контрол без зачестяване на хипогликемиите. Необходимите дози са високи, когато се определят на база на телесното тегло в сравнение с възрастните, като пациентите обичайно се нуждаят от 0.5 mg/kg/глибенкламид/дневно, макар че някои могат да имат нужда от 1 mg/kg/дневно (C) (23-29). С времето много от пациентите могат да понижат дозата на сулфанилурейните препарати и да продължат да поддържат отличен гликемичен контрол (E).

SUR1 мутациите предизвикват 12% от неонаталния диабет и често причиняват преходен диабет (30, 31).

Синдром на Wolcott-Rallison

Синдромът на Wolcott-Rallison е рядко автозомно рецесивно състояние, характеризиращо се с ранно начало на диабет, епифизарна дисплазия, бъбречно увреждане, остра чернодробна недостатъчност и изоставане в развитието (B) (32, 33). Асоциира се с мутации в EIF2AK3 (34). Диабетът обичайно се изявява през ранното детство, но може и по-късно и се свързва със загуба на β -клетки, което води до инсулинов дефицит, без автоимунна патология. Необходимо е лечение с инсулин. Синдромът на Wolcott-Rallison трябва да се обсъжда при всеки пациент с диабет, диагностициран през първите 3 години от живота, които имат дисплазия на епифизите или остра тежка чернодробна недостатъчност (C, E) (32).

Други причини за неонатален диабет

В таблица 1 са описани клиничните характеристики на другите причини за неонатален диабет. Най-честите други причини са INS мутации, които нямат извън панкреасни прояви (35). Най-полезните изследвания, които могат да се направят преди да се вземе решение за провеждане на молекулярно-генетично изследване са сканиране на панкреаса за определяне на наличието му и неговата големина, изследване на екзокринната функция на панкреаса и наличието на панкреасни автоантитела (които се установяват при IPeX синдрома) (Е). Всички останали причини трябва да бъдат лекувани с инсулин. Някои педиатри считат, че тези пациенти се повлияват по-лесно при приложение на подкожни

инсулинови помпи. При пациенти с аплазия на панкреаса е необходимо заместително лечение на екзокринната панкреасна функция.

Фамилен диабет

Най-честите причини за фамилен диабет или фамилна хипергликемия са представени в Таблица 2 по долу:

Таблица 1. Характеристики на често срещани форми на моногенен диабет и хипергликемия

	Унаследяване	Брой идентифицирани семейства във Великобритания	Обичайна възраст при изява в детска клиника (диапазон)	Обичайни стойности на кр. захар при изява (диапазон) mmol/l	Други клинични характеристики
	Доминантно	197	14 (4-18)	17 (11-26)	Голямо нарастване при ОГТТ (2ч-0ч обичайно >5 mmol/l) Нисък бъбречен праг Прогресираща с възрастта хипергликемия Чувствителен на СУП
HNF-4a (MODY1)	Доминантно	22	17 (5-18)	15 (9-20)	Сходни с HNF-1a, бъбречният праг обаче е нормален. Макрозомията е много честа и 20% имат продължителна неонатална хипергликемия
Глюкокиназа (MODY2)	Доминантно (може да остане недиагностициран при родителите, тъй като е леко изразен)	152	10 (0-18)	11 (5,5-16)	Обичайно е случайна находка при диагнозата. Кр. глюкоза на гладно между 5.5 – 8 mmol/l. Малко повишаване при ОГТТ (2 ч. -0ч. обичайно под 3.5 mmol/l) Слабо повишаване на гликемията с възрастта

Деца и млади хора с диабет и изразена фамилна обремененост за диабет: мутации в гена на хепатоцитния нуклеарен фактор 1 алфа (HNF-1α) (MODY3)

Възможността за моногенен диабет трябва да се има предвид винаги, когато един от родителите има диабет, дори да се приема за диабет тип 1 или тип 2 (E). Най-честата форма на моногенен диабет, която води до фамилен диабет (в миналото известен като maturity-onset diabetes of the young – възрастов тип диабет при млади хора (MODY)) са HNF-1α мутациите (B) (36). Клиничните характеристики на пациентите с HNF-1α мутации са:

i) Диабет започнал в млада възраст, който не показва характеристики на инсулинова зависимост т.е. при липса на инсулин не се развива кетоацидоза, добър гликемичен контрол при малка доза инсулин или установими нива на С-пептид, определени на фона на лечение с инсулин при стойности на кръвната захар > 8 mmol/l извън рамките на нормално очаквания период на медения месец (3 години) (E).

ii) Фамилна анамнеза за диабет. Лечението може да е с инсулин и да се счита, че е "тип 1" диабет. Той обикновено се диагностицира през второто, третото или четвъртото десетилетие. Също така може да има засегнат баба или дядо, макар че те често биват диагностицирани след 45-та година (C).

iii) Оралният глюкозо-толерантен тест в ранните етапи има тенденция да показва много изразено покачване на стойностите на кръвната захар обикновено > 5 mmol/l (33). Някои лица могат да имат нормални стойности на гладно, но на 2ри час да навлязат в диабетния диапазон (33) (B).

iv) При тези пациенти често се наблюдава глюкозурия при относително нормални нива на кръвната захар, тъй като те имат нисък бъбречен праг (B) (33).

v) Изразена чувствителност към сулфилурейни препарати, което води до хипогликемия въпреки лошия гликемичен контрол преди започване на лечението със СУП (C) (34, 36).

Лечение

Пациентите с HNF-1α генни мутации могат първоначално да бъдат лекувани с диета, макар че те имат подчертана постпрандиална хипергликемия след прием на храна с високо съдържание на въглехидрати, тъй като бета-клетъчният дефект

води до недостатъчно нарастване на инсулиновата секреция при хипергликемия (37).

Повечето пациенти имат нужда от фармакологично лечение, тъй като показват прогресивно влошаване на гликемичния контрол през годините и са изложени на риск от значими микро-и макросъдови усложнения (B,C) (38).

Първият метод на лечение, който трябва да се прилага при деца, които не провеждат лечение с инсулин трябва да е ниска доза СУП, което води до 4 пъти по-изразено понижаване на кръвната захар в сравнение с метформин (A) (39). Тези пациенти са изключително чувствителни към действието на СУП и докато нямат проблеми с хипогликемии, могат да поддържат лечението си с тях за много десетилетия (C) (34). Гликемичният контрол на фона на СУП често е по-добър от постигания с инсулин, особено при деца и млади възрастни (40). Дозата на СУП в началото трябва да бъде ниска (1/4 от обичайната начална доза за възрастни), за да се избегнат епизодите на хипогликемия (E). Ако има епизоди на хипогликемия, въпреки титриране на дозата на СУП приеман веднъж или два пъти дневно, като Gliclazide, може да се обсъди приложението на препарат със забавено освобождаване или приложение при всяко хранене на препарати с кратко действие, като nateglinide (C) (4).

Деца и млади възрастни с диабет и изразена фамилна анамнеза за диабет: мутации в гена на хепатоцитния нуклеарен фактор 4 алфа (HNF-4α) (MODY1)

Диабет дължащ се на мутации на HNF-4α гена е значително по-рядко срещан (Таблица 2) в сравнение със случаите на диабет, дължащ се на мутация на HNF-1α гена, но има сходни характеристики с изключение на това, че липсва нисък бъбречен праг и възрастта при поставяне на диагнозата може да е по-късна (C) (45). HNF-4α мутации трябва да се имат предвид, когато HNF-1α секвенирането е негативно, обаче клиничните белези силно насочват към HNF-1α (45). Пациентите често са чувствителни към СУП (C) (46)

Други причини за фамилен диабет

Малък брой семейства с автозомно доминантен неинсулинозависим диабет са описани с мутации в IPF1 (MODY4) (47), NeuroD1 (MODY6) (48, 49) и напоследък в гена за карбоксил естер липазата (CEL) (MODY7) (50), но те са толкова редки, че не е необходимо децата да бъдат изследвани за тях, освен в изследователски цен-

трове (Е) или при наличие на допълнителни фенотипни прояви, като панкреасна екзокринна дисфункция (50).

Леко изразена хипергликемия на гладно: резултат от мутации на глюкокиназата (MODY2)

Установяването на повишени стойности на кръвната захар на гладно в рамките на 5.5 – 8.5 mmol/l е необичайно при деца и млади възрастни. Това винаги повдига съмнението, че има вероятност да развият диабет тип 1 или че пациентът има диабет тип 2. Значителна част от тези пациенти с персистираща хипергликемия на гладно, обаче имат хетерозиготна мутация в гена на глюкокиназата. Фенотипа свързан с мутациите на глюкокиназата е забележително сходен за всички мутации. Следващите характеристики предполагат диагностициране на мутация на глюкокиназата:

i) Хипергликемията на гладно е трайна и стабилна за период от месеци или години (37)

ii) Стойностите на HbA_{1c} обичайно са точно под или малко над горната граница на нормата (5.5–5.7%)

iii) При провеждане на орален глюкозотолерантен тест повишаването (кръвна глюкоза на 2ри час спрямо кръвна глюкоза на гладно) е малко (типично < 3.5 mmol/l), макар че поради вариабилността на оралния глюкозотолерансен тест това не трябва да се възприема като абсолютен критерий (37).

iv) Родителите могат да имат "диабет тип 2" или може да нямат диабет. При изследване единият от родителите ще има леко повишени стойности на кръвната захар на гладно, в диапазона на 5.5–8.5 mmol/l, тъй като това е автозомно-доминантно състояние (С) (37). Изследването на кръвната глюкоза на гладно на очевидно незасегнати родители е важно, когато се обсъжда диагностициране на мутация на глюкокиназата (Е).

Лечение

Хипергликемията на гладно не се влошава значително и кръвната глюкоза се регулира на повисоко ниво (37). Това рядко води до каквито и да било микросъдови или макросъдови усложнения, дори когато не се прилага никакво лечение през целия живот (С) (51).

Важен момент е, че тези пациенти не се нуждаят от лечение, докато са в детска възраст. Отгово-

рът, ако изобщо има такъв, е много малък както към перорални противодиабетни средства така и към инсулин (Е). Екзогенният инсулин води до намаляване на ендогенната инсулинова секреция и поради това нивото на гликемията ще се задържи, което обяснява защо тези деца биха могли да бъдат лекувани с инсулин без значима хипогликемия.

Генетични синдроми, свързани с диабет

Когато диабетът при дете се асоциира с друго мултисистемно заболяване, трябва да се има предвид възможността за наличие на моногенен синдром, който да обясни всички прояви.

Уебсайтът Online Mendelian inheritance in Man (OMIM) (достъп през уебсайта на NCBI <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) може да окаже помощ по отношение на клиничните прояви и да предостави информация дали генът е идентифициран и дали е възможно провеждането на молекулярно-генетично изследване. За описани и неописани до сега синдроми може да бъде получена помощ от колекцията на ISPAD за редки случаи на диабет (можете да се свържете посредством линка на уеб страницата на ISPAD или през www.diabetesgenes.org). Най-честите генетични синдроми, които включват и диабет са изброени по-долу:

Diabetes insipidus (Безвкусен диабет), diabetes mellitus (захарен диабет), optic atrophy (атрофия на n. opticus), глухота (DIDMOAD) синдром

Синдром на Wolfram

Синдромът на Wolfram е автозомно-рецесивен синдром, при който е диагностична асоциацията на диабет с прогресираща атрофия на оптичния нерв при лица под 16-годишна възраст (52). Синдромът се среща по-често при расите, при които са чести кръвно родствениите бракове. Други прояви са двустранна сензорно-неврална глухота, безвкусен диабет, разширение на пикочните пътища и трункусна атаксия или по-разнообразни неврологични признаци, като пълният фенотип се наблюдава при 75% от пациентите. Честотата му нараства с възрастта. Редът на поява на неврологичните симптоми може да варира дори в рамките на едно семейство. Средната продължителност на живота при синдрома на Wolfram е 30 години (52). Мутации в гена за синдрома на Wolfram (WFS1) са налице при поне 90% от пациентите с клинично изявен синдром на Wolfram (53–55).

Диабетът не е автоимунен и има инсулинов дефицит, изявява се средно на около шестгодишна възраст (52). Пациентите се нуждаят от лечение с инсулин от поставянето на диагнозата, анти-тела не се установяват (C) (52).

Чувствителна на тиамин мегалобластна анемия (синдром на Roger)

Чувствителна на тиамин мегалобластна анемия (TRMA) е рядък, рецесивен генетичен синдром с мегалобластна анемия (която отговаря на тиамин) с ранно начало и която се асоциира с диабет и сензорно-неврална глухота. Той произлиза от мутации в гена SLC19A2 (56). Диабетът, който по естество е с дефицит на инсулин, при някои пациенти отговаря на тиамин, макар че вероятно при всички настъпва нужда от инсулин в дългосрочен план (C) (57). Глухотата не се повлиява от приложение на тиамин.

Синдром на бъбречни кисти и диабет в резултат от мутация в чернодробния нуклеарен фактор 1-β

Макар че първоначално е описван като подгрупа на фамилния диабет (MODY5) понастоящем е ясно, че пациентите с мутации на HNF-1β рядко се представят с изолиран диабет (58). Нарушения на бъбречното развитие, особено бъбречни кисти и бъбречна дисплазия са налице при почти всички пациенти с мутации или генна делеция (59), могат да бъдат диагностицирани втребно и да предшестват диагнозата на диабета (B). Други прояви, които биха могли да се установят при децата са аномалии в развитието на матката и гениталиите, хиперурикемия, подагра и патологични стойности на чернодробните показатели (58). Поставяне на диагноза HNF-1β трябва да се има в при всяко дете с диабет, което също така има бъбречно заболяване несвързано с диабета.

Пациентите с мутации на HNF-1β, за разлика от пациентите с мутации на HNF-1α, не са чувствителни към СУП и следователно обичайно се нуждаят от лечение с инсулин (60).

Размерите на панкреаса са намалени, което отразява намаляване на размерите както на ендокринния, така и на екзокринния панкреас и при повечето пациенти е налице суб-клиничен екзокринен дефицит (61), не е ясно обаче дали ако този дефицит е безсимптомен, би следвало да се лекува.

Митохондриален диабет

Предадената от майката мутирала или липсваща митохондриална ДНК (mtDNA) може да доведе до унаследяван по майчина линия диабет, макар че, това обичайно не става в детска възраст. Макар че се намесват няколко мутации и делеции най-силните доказателства се отнасят до точкова субституция на нуклеотидна позиция 3243 (A вместо G) в гена за митохондриалната tRNA (leu(UUR)) (B) (62). Идентична мутация настъпва при синдрома MELAS (mitochondrial myopathy (митохондриална миопатия), encephalopathy (енцефалопатия), lactic acidosis (лактатна ацидоза) и stroke-like syndrome (подобен на инсулт синдром)); възможно е да има известно припокриване между тези синдроми при членовете на семейството. Митохондриалният диабет често се асоциира със сензорно-неврална глухота и нисък ръст. Диабетът се характеризира с прогресивна неавтоимунна бета-клетъчна недостатъчност и може бързо да прогресира до необходимост от започване на лечение с инсулин.

Синдроми на инсулинова резистентност: Тип А инсулинова резистентност, лепреханизъм, синдром на Rabson-Mendenhall и липодистрофия

Ключови характеристики на всички синдроми на инсулинова резистентност са acanthosis nigricans, излишък от андрогени и силно повишени концентрации на инсулин при липса на затлъстяване (1).

Таблица 3. Характеристики на чести синдроми с инсулинова резистентост

Синдром	Начало	Клинични характеристики	Acanthosis nigricans	Излишък на андро -гени и хипертрихоза	Инсулинови нива	Генетична predisposition
Лепрехау-низъм	Вроден	Абнормен фациес, Големи гениталии, SGA и изоставане в растежа Рядко преживяват ранната детска възраст	Да-изразена	^^^ PCO	^^^	Инсулинов рецептор обичайно е рецесивен
Rabson-Mendenhall	Вроден	Изразено изоставане на растежа Патологична дентития	Да-изразена	^^^ PCO	^^^	Инсулинов рецептор обичайно рецесивен
Тип А	Юношество	Инсулинова резистентност при липса на затлъстяване	Да-изразена	^^^	^^^ PCO	Инсулинов рецептор обичайно рецесивен
Липодистрофия	Вродена или през юношеството	Загуба на подкожна мазнина-частична или тотална	Да - може да е изразена	^^ PCO+/-	^^	Тотална: Seipin & AGPAT2 (рецесивен) Частична: Lamin AC & PPARG (доминантен)

Колкото по-тежка е инсулиновата резистентост и колкото по-ранно е началото, толкова вероятността от развитие на диабет е по-голяма (С) (1). Обобщение на някои от основните клинични белези е представено в табл. 3 (адаптирано по Musso и сътр. (1)).

Лечението на тежката инсулинова резистентост е много трудно и повечето пациенти с диабет имат недобър гликемичен контрол и при тях често настъпват дългосрочни усложнения (С) (1). Използваните подходи включват приложението на инсулиновите очувствители метформин и глитазони, но тяхната роля е ограничена при тежка инсулинова резистентост. Инсулинът е основно-

то лечение и обичайно са необходими 500Е инсулин и инсулинови помпи (1). При частична липодистрофия би могло да има полза от метформина и в ранните етапи от болестта не е необходим инсулин (С) (63). При тоталната липодистрофия отговорът на диабета към рекомбинантен лептин (64) може да бъде драматичен, но е на разположение само за проучвания.

Препоръки

Напредъкът в молекулярната генетика доведе до идентифициране на гените, свързани с много клинично идентифицирани подгрупи диабет. Идентифицирането на гените обясни клиничната

хетерогенност при състояния, дефинирани въз основа на това кога са диагностицирани, напр. неонатален диабет и MODY. Сега молекулярната генетика се използва като диагностичен тест, който може да помогне за дефиниране на диагнозата и лечението при деца с диабет. Поради високата им цена, генетичните тестове трябва да бъдат ограничени до тези случаи, при които въз основа на клиничната картина има вероятност да бъдат положителни (Е).

Книгопис

- MUSO C, COCHRAN E, MORAN SA, SKARULIS MC, ORAL EA, TAYLOR S, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson- Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(4): 209 – 22.
- MOLLER AM, DALGAARD LT, POCIOT F, NERUP J, HANSEN T, PEDERSEN O. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in Caucasian families originally classified as having Type I diabetes. *Diabetologia* 1998; 41: 1528 – 31.
- LAMBERT AP, ELLARD S, ALLEN LI, GALLAN IW, GILLESPIE KM, BINGLEY PJ, et al. Identifying hepatic nuclear factor 1alpha mutations in children and young adults with a clinical diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(2): 333 – 7.
- IAFUSCO D, STAZI MA, COTICHINI R, COTELLESA M, MARTINUCCI ME, MAZZELLA M, et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia* 2002; 45(6): 798 – 804.
- TILLIL H, KOBBERLING J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987; 36(1): 93 – 9.
- HATHOUT EH, SHARKEY J, RACINE M, THOMAS W, NAHAB F, EL-SHAHAWY M, et al. Diabetic autoimmunity in infants and pre-schoolers with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2000; 1(3): 131 – 4.
- BORG H, MARCUS C, SJOBLAD S, FERNLUND P, SUND-KVIST G. Insulin autoantibodies are of less value compared with islet antibodies in the clinical diagnosis of autoimmune type 1 diabetes in children older than 3 yr of age. *Pediatr Diabetes* 2002; 3(3): 149 – 54.
- SABBAH E, SAVOLA K, KULMALA P, VEIJOLA R, VAHASALO P, KARJALAINEN J, et al. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes In Finland Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5): 1534 – 9.
- GUNGOR N, HANNON T, LIBMAN I, BACHA F, ARSLANIAN S. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(6): 1579 – 609.
- EHTISHAM S, BARRETT TG, SHAW NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children – an emerging problem. *Diabet Med* 2000; 17(12): 867 – 71.
- EHTISHAM S, HATTERSLEY AT, DUNGER DB, BARRETT TG. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 2004; 89(6): 526 – 9.
- American Diabetes Association. Type 2 diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381–9.
- SLINGERLAND AS, HATTERSLEY AT. Mutations in the Kir6.2 subunit of the KATP channel and permanent neonatal diabetes: new insights and new treatment. *Ann Med* 2005; 37(3): 186 – 95.
- POLAK M, SHIELD J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Semin Neonatol* 2004; 9(1): 59 – 65.
- TEMPLE IK, GARDNER RJ, MACKAY DJ, BARBER JC, ROBINSON DO, SHIELD JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49(8): 1359 – 66.
- GARDNER RJ, MACKAY DJ, MUNGALL AJ, POLY-CHRONAKOS C, SIEBERT R, SHIELD JP, et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Mol Genet* 2000; 9(4): 589 – 96.
- GLOYN AL, PEARSON ER, ANTCLIFF JF, PROKS P, BRUINING GJ, SLINGERLAND AS, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350(18): 1838 – 49.
- HATTERSLEY AT, ASHCROFT FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005; 54(9): 2503 – 13.
- NJOLSTAD P, SOVIK O, CUESTA-MUNOZ A, BJORKHAUG L, MASSA O, BARBETTI F, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *NEJM* 2001; 344: 1588 – 1592.
- NJOLSTAD PR, SAGEN JV, BJORKHAUG L, ODILI S, SHEHADEH N, BAKRY D, et al. Permanent neonatal diabetes mellitus due to glucokinase deficiency- an inborn error of glucose-insulin signalling pathway. *Diabetes* 2003; 52(11): 2854 – 2860.
- MACKAY DJ, COUPE AM, SHIELD JP, STORR JN, TEMPLE IK, ROBINSON DO. Relaxation of imprinted expression of ZAC and HYMAI in a patient with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Genet* 2002; 110(2): 139 – 44.
- GLOYN AL, REIMANN F, GIRARD C, EDGHILL EL, PROKS P, PEARSON ER, et al. Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. *Hum Mol Genet* 2005.
- INAGAKI N, GONOI T, IV JPC. Reconstitution of IK- ATP: an inward rectifier subunit plus the sulphonylurea receptor. *Science* 1995; 270: 1166 – 1170.
- SAGEN JV, RAEDER H, HATHOUT E, SHEHADEH N, GUDMUNDSSON K, BAEVRE H, et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53(10): 2713 – 8.
- CODNER E, FLANAGAN S, ELLARD S, GARCIA H, HATTERSLEY AT. High-Dose Glibenclamide Can Replace Insulin Therapy Despite Transitory Diarrhea in Early-Onset Diabetes Caused by a Novel R201L Kir6.2 Mutation. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 758 – 9.
- MASSA O, IAFUSCO D, D'AMATO E, GLOYN AL, HATTERSLEY AT, PASQUINO B, et al. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2005; 25(1): 22 – 7.
- HATTERSLEY AT. Molecular genetics goes to the diabetes clinic. *Clin Med* 2005; 5(5): 476 – 81.
- ZUNG A, GLASER B, NIMRI R, ZADIK Z. Glibenclamide Treatment in Permanent Neonatal Diabetes Mellitus due to an Activating Mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5504 – 7.
- PEARSON ER, FLECHTNER I, NJOLSTAD PR, MALECKI MT, FLANAGAN SE, LARKIN B, ASHCROFT FM, KLIMES I, CODNER E, IOTOVA V, SLINGERLAND AS, SHIELD J, ROBERT JJ, HOLST JJ, CLARK PM, ELLARD S, SOVIK O, POLAK M, HATTERSLEY AT. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *New England Journal of Medicine* 2006; 355(5): 467 – 77.
- PROKS P, ARNOLD AL, BRUINING J, GIRARD C, FLANA-

- GAN SE, LARKIN B, COLCLOUGH K, HATTERSLEY AT, ASHCROFT FM, ELLARD S. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Human Molecular Genetics* 2006; 15(11): 1793 – 800.
31. BABENKO AP, POLAK M, CAVE H, BUSIAH K, CZERNICHOW P, SCHARFMANN R, BRYAN J, AGUILAR- BRYAN L, VAXILLAIRE M, FROGUEL P. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 2006; 355(5): 456 – 66.
 32. IYER S, KORADA M, RAINBOW L, KIRK J, BROWN RM, SHAW N, et al. Wolcott-Rallison syndrome: a clinical and genetic study of three children, novel mutation in EIF2AK3 and a review of the literature. *Acta Paediatr* 2004; 93(9): 1195 – 201.
 33. SENEV V, VATTEM KM, DELEPINE M, RAINBOW LA, HATON C, LECOQ A, et al. Wolcott-Rallison Syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. *Diabetes* 2004; 53(7): 1876 – 83.
 34. DELEPINE M, NICOLINO M, BARRETT T, GOLAMAULLY M, LATHROP GM, JULIER C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* 2000; 25(4): 406 – 9.
 35. STØY J, EDGHILL EL, FLANAGAN SE, YE H, PAZ VP, PLUZHNIKOV A, et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15040 – 4.
 36. STRIDE A, HATTERSLEY AT. Different genes, different diabetes: lessons from maturity-onset diabetes of the young. *Ann Med* 2002; 34(3): 207 – 16.
 37. STRIDE A, VAXILLAIRE M, TUOMI T, BARBETTI F, NJOLSTAD PR, HANSEN T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002; 45(3): 427 – 35.
 38. PEARSON ER, LIDDELL WG, SHEPHERD M, CORRALL RJ, HATTERSLEY AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diab Med* 2000; 17: 543 – 5.
 39. PEARSON ER, STARKEY BJ, POWELL RJ, GRIBBLE FM, CLARK PM, HATTERSLEY AT. Genetic aetiology of hyperglycaemia determines response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362(9392): 1275 – 1281.
 40. BYRNE MM, STURIS J, MENZEL S, YAMAGATA K, FAJANS SS, DRONSFIELD MJ, et al. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on Chromosome 12. *Diabetes* 1996; 45: 1503 – 1510.
 41. ISOMAA B, HENRICSSON M, LEHTO M, FORSBLOM C, KARANKO S, SARELIN L, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41(4): 467 – 73.
 42. PEARSON ER, STARKEY BJ, POWELL RJ, GRIBBLE FM, CLARK PM, HATTERSLEY AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362(9392): 1275 – 81.
 43. SHEPHERD M, PEARSON ER, HOUGHTON J, SALT G, ELLARD S, HATTERSLEY AT. No deterioration in glycemic control in HNF-1alpha maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3191 – 2.
 44. TUOMI T, HONKANEN EH, ISOMAA B, SARELIN L, GROOP LC. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 189 – 94.
 45. PEARSON ER, PRUHOVA S, TACK CJ, JOHANSEN A, CASTLEDEN HA, LUMB PJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia* 2005; 48(5): 878 – 85.
 46. FAJANS SS, BROWN MB. Administration of sulphonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 1993; 16(9): 1254 – 61.
 47. STOFFERS DA, FERRER J, CLARKE WL, HABENER JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nature Genetics* 1997; 17: 138 – 139.
 48. MALECKI MT, JHALA US, ANTONELLIS A, FIELDS L, DORIA A, ORBAN T, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of Type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics* 1999; 23(3): 323 – 328.
 49. KRISTINSSON SY, THOROLFSODOTTIR ET, TALSETH B, STEINGRIMSSON E, THORSSON AV, HELGASON T, et al. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1alpha and a novel mutation in NeuroD1. *Diabetologia* 2001; 44(11): 2098 – 103.
 50. RAEDER H, JOHANSSON S, HOLM PI, HALDORSEN IS, MAS E, SBARRA V, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 2006; 38(1): 54 – 62.
 51. VELHO G, BLANCHE H, VAXILLAIRE M, BELLANNE-CHANTELOT C, PARDINI VC, TIMSIT J, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997; 40: 217 – 224.
 52. BARRETT TG, BUNDEY SE, MACLEOD AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *The Lancet* 1995; 346: 1458 – 1463.
 53. STROM TM, HORTNAGEL K, HOFMANN S, GEKELER F, SCHARFE C, RABL W, et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet* 1998; 7(13): 2021 – 8.
 54. INOUE H, TANIZAWA Y, WASSON J, BEHN P, KALIDAS K, BERNAL-MIZRACHI E, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998; 20(2): 143 – 8.
 55. HARDY C, KHANIM F, TORRES R, SCOTT-BROWN M, SELLER A, POULTON J, et al. Clinical and Molecular Genetic Analysis of 19 Wolfram Syndrome Kindreds Demonstrating a Wide Spectrum of Mutations in WFS1. *Am.J.Hum.Genet.* 1999; 65: 1279 – 1290.
 56. LABAY V, RAZ T, BARON D, MANDEL H, WILLIAMS H, BARRETT T, et al. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1999; 22(3): 300 – 4.
 57. OZDEMIR MA, AKCAKUS M, KURTOGLU S, GUNES T, TORUN YA. TRMA syndrome (thiamine-responsive megaloblastic anemia): a case report and review of the literature. *Pediatr Diabetes* 2002; 3(4): 205 – 9.
 58. BINGHAM C, HATTERSLEY AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1{beta}. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(11): 2703 – 2708.
 59. BELLANNE-CHANTELOT C, CLAUIN S, CHAUVEAU D, COLLIN P, DAUMONT M, DOUILLARD C, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes* 2005; 54(11): 3126 – 32.

-
60. PEARSON ER, BADMAN MK, LOCKWOOD CR, CLARK PM, ELLARD S, BINGHAM C, et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1102 – 7.
 61. BELLANNE-CHANTELOT C, CHAUVEAU D, GAUTIER JF, DUBOIS-LAFORGUE D, CLAUIN S, BEAUFILS S, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004; 140(7): 510–7.
 62. VAN DEN OUWELAND JM, LEMKES HH, RUITENBEEK W, SANDKUIJL LA, DE VIJLDER MF, STRUYVENBERG PA, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nature Genetics* 1992; 1(5): 368 – 71.
 63. OWEN KR, DONOHOE M, ELLARD S, HATTERSLEY AT. Response to treatment with rosiglitazone in familial partial lipodystrophy due to a mutation in the LMNA gene. *Diabet Med* 2003; 20(10): 823 – 7.
 64. PETERSEN KF, ORAL EA, DUFOUR S, BEFROY D, ARIYAN C, YU C, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 109(10): 1345 – 50.

Поведение при диабета, свързан с кистичната фиброза при децата и юношите

O'Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC and Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents.

Pediatric Diabetes 2009; 10 (Suppl. 12): 43–50.
Stephen MP O'Riordana, Paul D Robinsonb, Kim C Donaghuec and Antoinette Morand

The Developmental Endocrinology Research Group, The Institute of Child Health, University College London, London, UK; Department of Respiratory Medicine, the Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Australia; Institute of Endocrinology and Diabetes, The Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Australia; The Department of Pediatrics, University of Minnesota Children's Hospital, Minneapolis, USA

Автор за кореспонденция:

Dr. Stephen MP O'Riordan MRCP, MD
The Developmental Endocrinology and Research Group
The Department of Clinical and Molecular Genetics
The Institute of Child Health, University College London, 30 Guilford Street, London WC1N 1EH.
Tel: +44-020-7242-9789, ext. 0732;
fax: +44-020-7404-6191;
e-mail: s.oriordan@ich.ucl.ac.uk

Acknowledgments: Peter Hindmarsh, Mehul Dattani, Hilary Hoey and Nicola Bridges.

Конфликт на интереси:

Авторите не декларират конфликт на интереси

Guidelines 2009 Compendium:

Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingsmith, and Peter Swift.

Тази статия е глава от ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Пълният комплект на ръководството може да намерите на адрес: www.ispad.org. Системата за степенуване

на доказателства, използвана в ISPAD Guidelines, е използваната от Американската Диабетна Асоциация (American Diabetes Association). Виж стр. 2 (Въведение в Pediatric Diabetes 2009; 10(Suppl.12): 1–2).

Въведение

Кистичната фиброза (КФ) е най-често срещаното летално генетично автозомно рецесивно заболяване при кавказката раса с честота по света 1 на 2500 новородени. Дибетът, свързан с кистичната фиброза (ДСКФ), се очертава като най-честото съпровождащо КФ заболяване (1, 2). Има съществени разлики между ДСКФ и двата основни типа диабет – тип 1 и тип 2, което изисква различен подход при диагностицирането и поведението (табл. 1).

Определения

Модифицираните ОГТТ категории са разработени през 1998 година от Северноамериканския консенсусен комитет по ДСКФ с въвеждане на две категории ДСКФ – със и без хипергликемия на гладно (съответно с концентрация на ПГ на гладно ≥ 7.0 ммол/л (126 мг/дл) или < 7 ммол/л) и на втория час ≥ 11.1 ммол/л (200 мг/дл)), въз основа на предположението, че прогнозата при двете групи може да е различна (2) (Е). ДСКФ попада в единия край на спектъра на нарушенията в глюкозния толеранс. Единични пациенти с КФ имат абсолютно нормални стойности на кръвната глюкоза през цялото време. Най-ранната промяна е променлива, непостоянна постпрандиална хипергликемия, следвана от нарушен глюкозен толеранс (НГТ), следвани от диабет без хипергликемия на гладно и най-накрая, диабет с хипергликемия на гладно. Диганозата „нормален“ глюкозен толеранс при ОГТТ не изключва отклонения в постпрандиалната глюкоза в къщи (където могат да бъдат консумирани далеч над 75 гр въглехидрати) (2) (В).

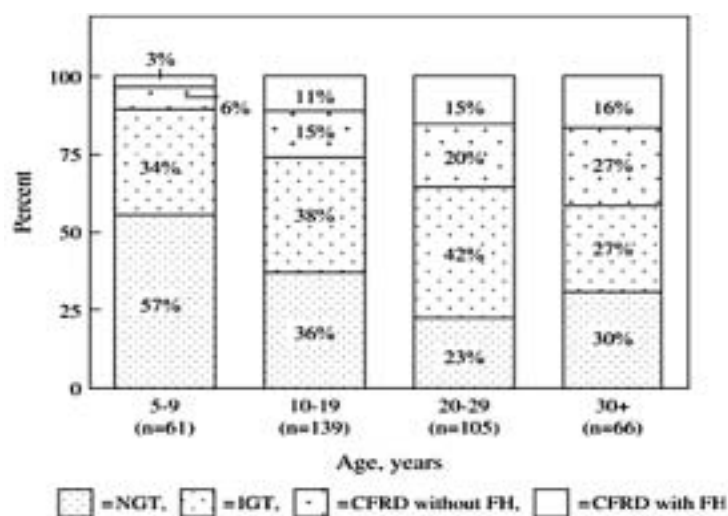
Категоризирането на пациентите с КФ в специфична диагностична категория се усложнява от факта, че глюкозният толеранс и инсулиновата резистентност в дадения човек са често променливи. Специфичните за КФ фактори, които предизвикват флуктуации в глюкозния метаболизъм, са: респираторни инфекции и възпаления, увеличени енергиен разход, недोхранване, дефицит на глюкагон и гастроинтестинални нарушения (малабсорбция, променена скорост на изпразване на стомашното съдържимо и променен чревен мотилитет, както и заболявания на черния дроб).

Таблица 1. Сравнение между диабет тип 1, диабет тип 2 и ДСКФ

	Диабет тип 1	Диабет тип 2	ДСКФ
Начало	Остро	Подостро	Подостро
Възрастов пик на начало	Деца и подрастващи	Възрастни	18-24 години
Антитела (+)	ДА	НЕ	Вероятно НЕ
Инсулинова секреция	Накрая липсва	Понижена	Силно понижена, но не липсваща
Инсулинова чувствителност	В известна степен понижена	Значително понижена	В известна степен чувств. понижена*
Лечение	Инсулин	Диета, орални медикаменти, инсулин	Инсулин
Микроваскуларни усложнения	ДА	ДА	ДА, но в по-лека степен
Макроваскуларни усложнения	ДА	ДА	НЕ
Причина за смърт	Сърдечно-съдови болести, нефропатия	Сърдечно-съдови болести	Белодробни болести

*Инсулиновата чувствителност значително намалява по време на остри заболявания.

Фиг. 1. Категориите глюкозен толеранс при пациенти с КФ в университета на Минесота, представени като процентно разпространение в рамките на възрастовите групи, n =общия брой пациенти, проучени в тази възрастова група (справка 3).



Разпространение

Докладваното разпространение на ДСКФ варира в зависимост от използваните скринингови и диагностични критерии. Честотата може да е подценена в центровете, където не се прилага повсеместен скрининг. ДСКФ може да се прояви във всяка възраст, но се забелязва увеличаване на честотата с възрастта: 9% сред 5-9 годишните, 26% сред 10-20 годишните (Минесота (3)), (фиг. 1) и 50% сред 30 годишните (Дания (8)). Многократно провеждан ОГТТ показва, че глюкозният толеранс при пациентите с КФ може да варира от година на година (4) (В).

Патофизиология на ДСКФ

Генетика на ДСКФ и връзка с мутациите, отговорни за развитието на КФ

ДСКФ възниква основно при хора, унаследили най-тежките КФ мутации. Всички те са свързани с екзокринна панкреасна недостатъчност (5-7) (С). Няма връзка с известните гени за възприемчивост към Т1Д, такива като HLA клас II (8) (В) или инсулин VNTR (вариабилан набор от tandemни повторения) (5) (С), но е описана възможна връзка между ДСКФ и гени за възприемчивост към Т1Д, свързани с възпалението, като напр. тумор-некротизиращ фактор (8) (В), хийт-шок протеина (8, 9) (В, С) и гени за възприемчивост към Т2Д като калпаин 10 (10) (С).

Патология на панкреаса

Нарушената функция на хлорния канал при КФ е причина за гъстата вискозна секреция, която предизвиква обструктивни нарушения в екзокринния панкреас, прогресивна фиброза и мастна инфилтрация. В резултат на това се стига до нарушаване и унищожение на архитектурата на островните клетки, което води до загуба на ендокринните алфа, бета и панкреасните полипептидни клетки (10-13) (В). При КФ нарушената бета-клетъчна функция не е свързана с автоимунен процес, с изключение на изолирани пациенти с ДСКФ, при които са докладвани положителни антитела (14).

Ролята на инсулиновия дефицит

Първичният дефект при ДСКФ е тежък, но не абсолютен инсулинов дефицит. На практика всички пациенти с КФ с екзокринна недостатъчност със или без диабет, страдат от дисфункция на бета клетките (4, 15-17) (А). Концентрациите на инсулина на гладно и на С-пептида са нормални, но

пикът на инсулиновата секреция при стандартен ОГТТ е забавен и притъпен (8) (В). Този ефект е още по-отчетлив с влошаване на гликемичния статус (18-21) (В, С). Забавената инсулинова секреция по време на ОГТТ е резултат от загубата на първата фаза на инсулиновата секреция, която се открива дори при пациентите с КФ с нормален глюкозен толеранс (22) (В). При КФ секрецията на останалите островноклетъчни хормони също е нарушена и по-специално се наблюдава загуба на глюкагоновия отговор (18) (22) (В).

Роля на инсулиновата резистентност

При пациентите с КФ без диабет, инсулиновата чувствителност е променлива (21, 23-26) (В) (17, 27) (В). Въпреки че повечето от тези пациенти при нормално състояние са чувствителни към инсулин, инфекциите и възпалението увеличават инсулиновата резистентност (28) (В). Пациентите с КФ с диабет страдат от инсулинова резистентност в резултат на едновременно понижено периферно усвояване на глюкозата и намаленото инсулиново потискане на чернодробната глюкозна продукция (26, 27) (В). Инсулиновата резистентност може да бъде изключително тежка по време на обостряне на инфекциозните болести (Е).

Клинична картина на ДСКФ

ДСКФ се развива незабелязано и пациентите могат да не проявяват симптоми в продължение на години. Симптомите на ДСКФ са изброени в таблица 2. Диабетната кетоацидоза (ДКА) е рядко усложнение, най-вероятно поради наличието на ендогенна инсулинова секреция или поради съпътстващото нарушение в глюкагоновата секреция (22, 29, 30) (В). ДСКФ често се изяснява за първи път по време на ситуации, когато инсулиновата резистентност е увеличена като остри белодробни инфекции, тежки хронични белодробни болести, терапия с глюкокортикоиди, високо въглехидратни заместители на храна (перорални, интравенозни, назогастрални или подкожни гастростомни тръби), както и във връзка с имunosупресивен режим след трансплантации. Случаите на ДСКФ са по-чести при пациенти с КФ с чернодробни болести (31) (С). При тези пациенти хипогликемиите са по-чести и по-тежки. При отсъствие на чернодробно заболяване, хипогликемията на гладно се наблюдава основно при недохранени и много млади пациенти. Реактивната хипогликемия може да възникне при пациенти с КФ с нарушен глюкозен толеранс и може да се избегне чрез прием на въглехидрати на по-чести порции през деня (Е).

Таблица 2. Клинични симптоми, които насочват към ДСКФ (2) (Е).

• необяснима полиурия или полидипсия
• загуба на тегло или задържането му въпреки повишен калориен прием
• забавяне на растежната скорост
• забавено пубертетно развитие
• необяснимо хронично влошаване на белодробните функции

Преживяемост и прогноза

Повишена смъртност при ДСКФ

Наличието на ДСКФ е свързано с влошена белодробна функция, влошен хранителен статус и намалена преживяемост в сравнение с пациентите с КФ без диабет (31–38) (А-С). Един ретроспективен анализ на 448 пациенти с КФ, проследени за 10 години, показва 25% преживяемост с ДСКФ до 30 години в сравнение с 60% при тези без ДСКФ (32) (С). В последно време е документирана половина разлика в преживяемостта при ДСКФ със средна продължителност от 47–49 години за мъжете в сравнение със само 31 години за жените (39) (В). Тези полови различия в преживяемостта обаче, не са наблюдавани при скорошна проспективна кохорта от 237 френски деца със 17-годишно проследяване (29) (В).

Повишена заболяемост по време на преддиабетното състояние

Бавно настъпващо влошаване в клиничния статус може да възникне от 2 до 6 години преди поставянето на диагнозата ДСКФ (34–37) (32) (В). Влошаването на белодробните показатели колерира със степента на инсулиновия дефицит (41). Съществува известна връзка между белтъчния катаболизъм, недохранването и смъртността при КФ. Мощното анаболно действие на инсулина (т.е. липсващите хранителни въздействия и метаболитни ефекти, свързани с инсулиновия дефицит) може да имат по-голямо значение за КФ от метаболитното въздействие на хипергликемията (Е).

Микроваскуларни усложнения

Микроваскуларните усложнения са описани при пациенти с ДСКФ, понякога със значителна смъртност (40–42) (С). Датско проучване съобщава за честота 36% на ретинопатията при пациенти с

ДСКФ с над 10 годишна давност на заболяването (43) (В). При друга голяма група пациенти с ДСКФ с хипергликемия на гладно са установени микроалбуминурия при 14%, ретинопатия при 16%, невропатия при 55% и гастропатия при 50% при повече от 10 годишна давност на болестта. Микроваскуларните усложнения са рядко срещани преди 10 годишната давност на ДСКФ с хипергликемия на гладно. При пациенти с ДСКФ без хипергликемия на гладно не са установени микроваскуларни усложнения при давност на заболяването повече от 14 години (44). Към днешна дата не са докладвани макроваскуларни усложнения при пациенти с ДСКФ.

Тестове за ДСКФ

Важно е да се разпознаят пациентите преди началото на клиничните симптоми, понеже често ДСКФ има подмолно начало. Обсъждат се следните методи на тестване: гликиран хемоглобин (HbA_{1C}), ОГТТ, случайно измерена или кръвна глюкоза на гладно и продължителен глюкозен мониторинг. HbA_{1C} като диагностичен метод

Гликираният хемоглобин не е надежден метод в диагностицирането на ДСКФ (4, 19, 32, 45) (В). Често е нормален, независимо от степента на хипергликемия, като само 16% от пациентите с КФ по времето на поставянето на диагнозата диабет имат повишени нива на гликирания хемоглобин (4) (В).

Орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ)

В много центрове ОГТТ е стандартен тест за ДСКФ (4) (А) (46) (Е). Единственият начин да бъде разпознат диабетът, протичащ без хипергликемия на гладно, е с провеждане на ОГТТ. Измерването на концентрацията на инсулина на всеки половин час по време на ОГТТ може да бъде полезно, за да се установи степента на инсулинов дефицит (Е).

Случайно измерена кръвна глюкоза и кръвна глюкоза на гладно за диагностициране на ДСКФ

Докато хипергликемията е диагностичен критерий за диабета, нормалните стойности на глюкозата, измерена случайно или на гладно, не отхвърлят диагнозата диабет при КФ (А).

Постоянен глюкозен мониторинг

В условията на проучване постоянният глюкозен мониторинг може да регистрира нарушен глюкозен толеранс по-рано в сравнение с ОГТТ, но клиничното значение на този факт все още се проучва. Постоянният глюкозен мониторинг е разрешен за употреба от деца и възрастни с КФ (47–50, 51). Той може да подпомогне диагнозата на ДСКФ, когато се преценява заедно с резултатите от ОГТТ и клиничното протичане (16, 48, 49) (С).

Клинично подозрение за ДСКФ

Ако стойностите от ОГТТ са нормални или гранични и се подозира наличието на диабет по клинични симптоми, период на домашен глюкозен мониторинг (преди хранене, два часа след хранене и през нощта) или система за постоянен глюкозен мониторинг могат да осигурят допълнителна полезна информация (Е).

Лечение на ДСКФ

Лечебно хранене

За пациентите с КФ е важно да спазват високо калорична и богата на мазнини диета (52) (А). Калорийното ограничаване е противопоказано. На таблица 3 е сравнена диетата на пациентите с диабет с диетата на пациентите с ДСКФ.

Таблица 3. Разлики в диетата при първи и втори тип диабет и ДСКФ

	Диабет тип 1 и тип 2	ДСКФ
Калории	$\leq 100\%$ от нормалните за възрастта и пола, често се налага ограничаване на калорийния внос за предпазване от затлъстяване	Обикновено изисква 120-150% (или повече) от нормалния калориен внос за възрастта и пола за предпазване от загуба на тегло
Мазнини	30-35% от общия калориен внос	40% от общия калориен внос
Рафинирани захари	До 10% от общия калориен внос	Без ограничения
Въглехидрати	50-55% от общия калориен внос	45-50% от общия калориен внос
Фибри	Препоръчителни поради благоприятния ефект (възрастта в години + 5 мг/дневно)	Препоръчва се при пациентите с добър хранителен режим, при тези с лош такъв, компроментират енергийния внос
Белтъчини	10-15% от общия калориен внос, не повече от 1г/кг телесно тегло	200% от референтния прием
Сол	Нисък внос > 6г/дневно	Повишени нужди – повишен внос

Инсулинова терапия

За пациентите с ДСКФ инсулинът е единственото препоръчително лечение (2) (Е). Той може да подпомогне стабилизиране функциите на белия дроб и подобрява хранителния статус при пациентите с ДСКФ (34, 36, 37, 53) (С). Няма категорични дан-

ни относно ползите от инсулиновата терапия при деца и възрастни с КФ с лека форма на нарушен глюкозен толеранс, въпреки че някои публикувани серии от случаи показват сходни ползи (16, 54) (С).

Изборът на инсулинов режим зависи от индиви-

дуалните нужди и характеристики на пациента. Стандартната базал-болусна схема осигурява постоянно инсулиново ниво и продължителен анаболен ефект. Бързодействащият инсулин контролира постпрандиалните хипергликемични епизоди и осигурява гъвкавост при различни хранителни модели (55) (В). Като алтернатива на базал-болусната терапия може да се използва инсулинова помпа (56, 57) (Е).

Може да бъде използван два пъти дневно бавнодействащ инсулин със или без бързодействащ,

но това не е оптималната терапия за гъвкавост в хранителния режим, каквато е необходима при гадене, анорексия или други лечебни изисквания, особено сутрин. Изборът на подходящ инсулинов режим трябва да бъде съобразен с конкретния пациент и начина му на живот.

За пациентите с нощни закуски ще бъде необходим повече инсулин през нощта. Измерването на кръвната глюкоза по време на храненето се препоръчва, като по този начин дозировката може да бъде адекватно прецизирана (табл. 4).

Таблица 4. Основни принципи в инсулиновата терапия на ДСКФ

„Покриване“ на храненето	Обичайната начална доза е 0.5-1 единици бързо действащ инсулин на всеки 15 грама приет въглехидрат. Може да са необходими писалки, които позволяват набирането на половин единица инсулин.
Корекция на дозата	Дозата може да се коригира с увеличаване на инсулина с по половин единица на 15 грама въглехидрат до достигане на оптимални стойности на кръвната глюкоза два часа след хранене. За много малки пациенти и за такива, които не са сигурни какво ще консумират поради гадене или гастропареза, инсулинът може да бъде направен непосредствено след хранене. Корекцията между храненията може да се започне с 1 единица бързодействащ инсулин за всеки 2.8 ммол/л кръвна глюкоза, която е над 8.3 ммол/л и да се коригира според нуждите.
Базален инсулин	Базалният инсулин може да се започне с 0.25 единици на килограм за 24 часа и да се коригира до нормогликемия преди хранене.
Покриване на нощните хранения със сонда	В повечето случаи еднократна доза НРН плюс инсулин покриват нощното хранене. Бързият инсулин покрива първите 4 часа, а НРН инсулинът останалите 4. Измерването на кръвната глюкоза в края на храненето и четири часа след него се използва за коригиране на дозата.

Перорални антидиабетни средства

При ДСКФ не се препоръчват перорални антидиабетни средства (2) (Е). Скоросен обзор от базата данни Cochrane подчертава липсата на рандомизирани контролирани проучвания (58) (А). Инсулиновият секретagog репаглинид е повишил нивото на ендогенния инсулин, но се е оказал по-малко ефективен от бързодействащия аналогов инсулин в регулирането на постпрандиалната хипергликемия при експериментални проучвания (59) (В). Съществуват опасения за хипогликемия от сулфанилурейни препарати при пациенти с КФ (60) (В), (Е). Медикаментите, които понижават инсулиновата резистентност, не са подходящи

като монотерапия при ДСКФ, защото инсулиновата резистентност не е водещ етиологичен фактор. Гастроинтестиналните странични ефектни на метформина като гадене, диария и стомашен дискомфорт са неприемливи за повечето пациенти с КФ (61) (С). В последно време тиазолидиндионите се свързват с остеопороза. Забавенето стомашно изпразване при използването на инкретини ограничава употребата им при КФ.

ДСКФ без хипергликемия на гладно и КФ с нарушен глюкозен толеранс

Докато инсулиновото лечение на ДСКФ с хипергликемия на гладно е прието като стандартно ле-

чение от няколко години, лечението на по-леки отклонения от глюкозния толеранс е спорно. Резултатите от последните многоцентрови рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания показват, че инсулиновата терапия преди хранене преодолява загубата на тегло при възрастни с ДСКФ с без хипергликемия на гладно и този ефект се задържа в продължение на една година от лечението (62). Т. е. инсулиновата терапия се препоръчва при пациенти с ДСКФ с и без хипергликемия на гладно (В). Засега няма достатъчно данни за препоръки към пациенти с нарушен глюкозен толеранс или такива, които имат НГТ по време на ОГТТ, но са с непостоянна асимптоматична хипергликемия при измерване на кръвната глюкоза в къщи.

Болнично поведение на ДСКФ

По време на остро заболяване децата и юношите с КФ са с повишен риск от развитието на хипергликемия (2) (Е). Докато данни от други групи пациенти предполагат, че интензифицираната инсулинова терапия може да бъде удачна в болнична обстановка, няма проучвания относно благоприятния ефект на еугликемията при хоспитализирани пациенти. Инсулиновите нужди може да са повишени по време на остри заболявания: до четири пъти повече от обичайната инсулинова доза, от която се нуждаят пациентите с ДСКФ (Е). Когато пациентът започне да се подобрява, дозата трябва да бъде агресивно намалена, за да се избегне хипогликемията и при много пациенти с КФ кръвната глюкоза се нормализира след преминаване на болестта (2) (Е).

Препоръки

I. Диагностични критерии за ДСКФ

- КФ със и без хипергликемия имат различна прогноза (А).
- Важно е да се отбележи, че глюкозотолерантните дианалитични критерии са по-скоро относителни, от колкото абсолютни маркери за риск при КФ. Глюкозният толеранс варира в зависимост от цялостното здравословно състояние при КФ.

II. Изследвания за ДСКФ

- Рутинните годишни изследвания за диабет трябва да се проведат при пациенти с КФ с повече от 10 годишна давност на заболяването и повече по време, когато са в добро клинично състояние (в тяхното основно здравословно състояние) (Е).

- Двучасовият ОГТТ е предпочитаният тест за рутинен скрининг (Е).
- Обстоятелствата, когато е необходим по-чест глюкозен мониторинг, са следните:
- Развитие на диабетни симптоми, упоменати в таблица 2
- По време на инфекциозни обостряния
- По време на системна кортикостероидна терапия
- След започване с допълнително ентэрално хранене с тръба
- Преди и след големи хирургични интервенции
- Симптоми на хипогликемия
- Бременност, изискваща специално внимание (63) (С).

III. Лечение на ДСКФ

Решението за лечение трябва да се основава на резултатите от кръвната глюкоза и влиянието на лечението върху цялостното състояние на пациента.

ДСКФ с хипергликемия на гладно

- Препоръчителна е инсулиновата терапия (В). Инсулиновият режим трябва да бъде съобразен с индивидуалните нужди на пациента, но като цяло трябва да бъде достатъчно гъвкав, за да се осигури голямото дневно разнообразие във времето на прием и количество на въглехидратите. Трябва да се вземат предвид променените инсулинови нужди по време на остри болести, глюкокортикостероидна терапия, бременност и интензивно ентэрално или парентерално хранене (А).
- Пероралните медикаменти не се препоръчват поради недостатъчното убедителни данни за тяхната полза и поради потенциалните странични ефекти
- Висококалорийната богата на мазнини диета, използвана за осигуряване на хранителния статус, трябва да продължи (А). Инсулиновите дози трябва да бъдат нагаждани според въглехидратния внос (Е).
- Целта на лечението е да се ликвидират симптомите на хипергликемия/хипогликемия и да се осигури адекватно хранене, растеж и белодробна функция (А).
- Необходима е добра комуникация между пулмологичния и ендокринологичния екип. Важни са ясните роли, отговорностите и целите на лечението, особено по време на интеркурентни болести и болничен престой (Е).
- Правилното поведение изисква значително участие от страна на пациента или родителя/настойника. Лекуващият екип играе важна

роля в обучението, подкрепата, консултирането и мотивирането на пациента (А).

- Постоянният глюкозен мониторинг е валидиран и дава допълнителна полезна информация при децата с КФ (С).
- Пациентите подлежат на ежегоден скрининг за микроваскуларни усложнения (В).

При ДСКФ без хипергликемия на гладно, инсулинът е препоръчителната терапия понастоящем (В).

КФ с нарушен глюкозен толеранс

- Към момента инсулиновата терапия не е повсеместно препоръчвана, освен когато пациента показва белези на изоставане в растежа, невъзможност за задържане на тегло, внезапно влошаване на белодробната функция, независимо от оптимизацията в останалите медицински дейности или проявяването на други белези на диабет (Е). Някои пациенти може да се нуждаят от инсулин по време на повишената инсулинова резистентност (В).
- Пациентите с нарушен глюкозен толеранс и тези с ДСКФ без хипергликемия на гладно са със значителен риск от прогресия до ДСКФ с хипергликемия на гладно и трябва ежегодно да се мониторира чрез ОГТТ (В).
- По-чест мониторинг на кръвната глюкоза (преди хранене и два часа след нахранване или постоянен глюкозен мониторинг) трябва да се осъществява по време на периоди с повишен стрес, като напр. остри белодробни екзацербации (Е).

Книгопис

1. CFF 2001 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report In: CF Foundation Bethesda, Maryland.
2. MORAN A, HARDIN D, RODMAN D, ALLEN HF, BEALL RJ, BOROWITZ D, BRUNZELL C, CAMPBELL PW, 3rd, CHES-ROWN SE, DUCHOW C, FINK RJ, FITZSIMMONS SC, HAMILTON N, HIRSCH I, HOWENSTINE MS, KLEIN DJ, MADHUN Z, PENCHARZ PB, QUITTNER AL, ROBBINS MK, SCHINDLER T, SCHISSEL K, SCHWARZENBERG SJ, STALLINGS VA, ZIPF WB, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45: 61–73.
3. MORAN A, DOHERTY L, WANG X, THOMAS W Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 133: 10–17.
4. LANNG S, HANSEN A, THORSTEINSSON B, NERUP J, KOCH C Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ* 1995; 311: 655–659.
5. O'RIORDAN SGA, ENNIS S, GEORGE S, HAND E, COSTIGAN C, MURPHY N, ROCHE E, HOEYH Genetics of cystic fibrosis related diabetes and non diabetes. *Horm Res* 2007; 68(Suppl.1): 44–69, PO2-345 Proceedings from The European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), 2007

Helsinki 978-3-8055-8327-5:1–283.

6. ROSENECKER J, EICHLER I, KUHN L, HARMS HK, VON DER HARDT H Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 1995; 127: 441–443.
7. KOCH C, CUPPENS H, RAINISIO M, MADESSANI U, HARMS H, HODSON M, MASTELLA G, NAVARRO J, STRANDVIK B, MCKENZIE S European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 1–12.
8. LANNG S, THORSTEINSSON B, POCIOT F et al. Diabetes Mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr Scand* 1993; 82.
9. JENSEN P, JOHANSEN HK, CARMÍ P, HOIBY N, COHEN IR Autoantibodies to pancreatic hsp60 precede the development of glucose intolerance in patients with cystic fibrosis. *J Autoimmun* 2001; 17: 165–172.
10. DERBEL S, DOUMAGUET C, HUBERT D, MOSNIER PUDAR H, GRABAR S, CHELLY J, BIENVENU T Calpain 10 and development of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006; 5: 47–51.
11. COUCE M, O'BRIEN TD, MORAN A, ROCHE PC, BUTLER PC Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1267–1272.
12. LOHR M, GOERTCHEN P, NIZZE H, GOULD NS, GOULD VE, OBERHOLZER M, HEITZ PU, KLOPP G Cystic fibrosis associated islet changes may provide a basis for diabetes. An immunocytochemical and morphometrical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989; 414: 179–185.
13. IANNUCCI A, MUKAI K, JOHNSON D, BURKE B Endocrine pancreas in cystic fibrosis: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1984; 15: 278–284.
14. LANNG S, THORSTEINSSON B, POCIOT F, MARSHALL MO, MADSEN HO, SCHWARTZ M, NERUP J, KOCH C 1993: Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr* 82: 150–154.
15. DOBSON L, SHELDON CD, HATTERSLEY AT Understanding cystic-fibrosis-related diabetes: best thought of as insulin deficiency? *J R Soc Med* 2004; 97(Suppl 44):26–35. Cystic fibrosis-related diabetes
16. DOBSON L, SHELDON CD, HATTERSLEY AT Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med* 2004; 21: 691–696.
17. HOLL RW, HEINZE E, WOLF A, RANK M, TELLERWIM Reduced pancreatic insulin release and reduced peripheral insulin sensitivity contribute to hyperglycaemia in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 356–361.
18. LANNG S, THORSTEINSSON B, RØDER ME, ØRSKOV C, HOLST JJ, NERUP J, KOCH C Pancreas and gut hormone responses to oral glucose and intravenous glucagon in cystic fibrosis patients with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 207–214.
19. DE SCHEPPER J, DAB I, DERDE MP, LOEB H Oral glucose tolerance testing in cystic fibrosis: correlations with clinical parameters and glycosylated haemoglobin determinations. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 403–406.
20. HAMDI I, GREEN M, SHNEERSON JM, PALMER CR, HALES CN Proinsulin, proinsulin intermediate and insulin in cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 21–26.
21. YUNG B, NOORMOHAMED FH, KEMP M, HOOPER J, LANT AF, HODSON ME Cystic fibrosis-related diabetes: the role of peripheral insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Diabet Med* 2002; 19: 221–226.
22. MORAN A, DIEM P, KLEIN DJ, LEVITT MD, ROBERTSON RP Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991; 118: 715–723.

23. AHMAD T, NELSON R, TAYLOR R Insulin sensitivity and metabolic clearance rate of insulin in cystic fibrosis. *Metabolism* 1994; 43: 163-167.
24. CUCINOTTA D, DE LUCA F, GIGANTE A, ARRIGO T, DI BENEDETTO A, TEDESCHI A, LOMBARDO F, ROMANO G, SFERLAZZAS C No changes of insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with different degrees of glucose tolerance: an epidemiological and longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 253-258.
25. LOMBARDO F, DE LUCA F, ROSANO M, SFERLAZZAS C, LUCANTO C, ARRIGO T, MESSINA MF, CRISAFULLI G, WASNIEWSKA M, VALENZISE M, CUCINOTTA D Natural history of glucose tolerance, beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with fasting euglycemia. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 53-59.
26. MORAN AP, KL WEINREB, J KAHN, BB SMITH, SA ADAMS, KS SEAQUIST, ER Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes* 1994; 43: 1020-1026.
27. HARDIN DS, LEBLANC A, LUKENBOUGH S, SEILHEIMER DK Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997; 130: 948-956.
28. HARDIN DS, LEBLANC A, MARSHALL G, SEILHEIMER DK Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E1022-1028.
29. BISMUTH E, LABORDE K, TAUPIN P, VELHO G, RIBAUT V, JENNANE F, GRASSET E, SERMET I, DE BLIC J, LENOIR G, ROBERT JJ Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2008; 152: 540-545, 545 e541.
30. LANNG S, THORSTEINSSON B, ERICHSEN G, NERUP J, KOCH C Glucose tolerance in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 612-616.
31. MARSHALL BC, BUTLER SM, STODDARD M, MORAN AM, LIOU TG, MORGAN WJ Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005; 146: 681-687.
32. FINKELSTEIN SM, WIELINSKI CL, ELLIOTT GR, WARWICK WJ, BARBOSA J, WU SC, KLEIN DJ Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 112: 373-377.
33. KOCH C, RAINISIO M, MADESSANI U, HARMS HK, HODSON ME, MASTELLA G, MCKENZIE SG, NAVARRO J, STRANDVIK B Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 343-350.
34. LANNG S, THORSTEINSSON B, NERUP J, KOCH C Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 684-687.
35. MILLA CE, WARWICK WJ, MORAN A Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 891-895.
36. NOUSIA-ARVANITAKIS S, GALLI-TSINOPOULOU A, KARAMOZIS M Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001; 90: 515-519.
37. ROLON MA, BENALI K, MUNCK A, NAVARRO J, CLEMENT A, TUBIANA-RUFI N, CZERNICHOW P, POLAK M Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr* 2001; 90: 860-867.
38. ROSENECKER J, HOFER R, STEINKAMP G, EICHLER I, SMACZNY C, BALLMANN M, POSSELT HG, BARGON J, VON DER HARDT H Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: the impact of diabetes mellitus on pulmonary function and clinical outcome. *Eur J Med Res* 2001; 6: 345-350.
39. MILLACE, BILLINGS J, MORAN A Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2005; 28: 2141-2144.
40. SULLIVAN MM, DENNING CR Diabetic microangiopathy in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1989; 84: 642-647.
41. LANNG S, THORSTEINSSON B, LUND-ANDERSEN C, NERUP J, SCHIOTZ PO, KOCH C Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr* 1994; 83: 72-77.
42. YUNG B, LANDERS A, MATHALONE B, GYI KM, HODSON ME Diabetic retinopathy in adult patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Respir Med* 1998; 92: 871-872.
43. ANDERSEN HU, LANNG S, PRESSLER T, LAUGENSEN CS, MATHIESEN ER Cystic fibrosis-related diabetes - The presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care* 2006; 29: 2660-2663.
44. SCHWARZENBERG SJ, THOMAS W, OLSEN TW, GROVER T, WALK D, MILLA C, MORAN A Microvascular Complications in Cystic Fibrosis Related Diabetes. *Diabetes Care*.
45. DE LUCA F, ARRIGO T, CONTI NIBALI S, SFERLAZZAS C, GIGANTE A, DI CESARE E, CUCINOTTA D Insulin secretion, glycosylated haemoglobin and islet cell antibodies in cystic fibrosis children and adolescents with different degrees of glucose tolerance. *Horm Metab Res* 1991; 23: 495-498.
46. LITTLEWOOD J BN, HODSON M, et al. Management of cystic fibrosis related diabetes mellitus- Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working Group In: Cystic Fibrosis Trust.
47. JEFFERIES C, SOLOMON M, PERLMAN K, SWEEZEY N, DANEMAN D Continuous glucose monitoring in adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147: 396-398.
48. O'RIORDAN S HH, GEORGE S, COSTIGAN C. Can continuous glucose monitoring enhance the detection of CFRD in 167 cystic fibrosis children. *Diabetes* 2006.
49. O'RIORDAN S RE, GEORGE S, HOEY H, COSTIGAN C Continuous glucose monitoring enhances the detection of cystic fibrosis related diabetes in children with cystic fibrosis. *Diabetologia* (2007) 2007; 50(Suppl 1 OP 32, 0190): S1-S538.
50. DOBSON L, SHELDON CD, HATTERSLEY AT Validation of interstitial fluid continuous glucose monitoring in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1940-1941.
51. O'RIORDAN SMP, HINDMARSH P, HILL NR, MATTHEWS DR, GEORGE S, GREALLY P, CANNY G, SLATTERY D, MURPHY N, ROCHE E, COSTIGAN C, HOEY H Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis A prospective cohort study diabetes care 2009; 32: 1020-1022.
52. O'RIORDAN SMP, HINDMARSH P, HILL NR, MATTHEWS DR, GEORGE S, GREALLY P, CANNY G, SLATTERY D, MURPHY N, ROCHE E, COSTIGAN C, HOEY H. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: A prospective cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1020-1022.
53. BOROWITZ D, BAKER RD, STALLINGS V Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 246-259.
54. REISMAN J, COREY M, CANNY G, LEVISON H Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: effect on survival. *Pediatrics* 1990; 86: 374-377.
55. DOBSON L, HATTERSLEY AT, TILEY S, ELWORTHY S, OADES PJ, SHELDON CD Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child* 2002; 87: 430-431.
56. GROVER P, THOMAS W, MORAN A Glargine versus NPH insulin in cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 134-136.

57. SULLI N, BERTASI S, ZULLO S, SHASHAJ B Use of continuous subcutaneous insulin infusion in patients with cystic fibrosis related diabetes: Three case reports. *J Cyst Fibros*.
58. SULLI N, SHASHAJ B Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: Decreased HbA_{1c} with low risk of hypoglycemia. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2003;16: 393–399.
59. ONADY GM, STOLFI A Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004730.
60. MORAN A, PHILLIPS J, MILLA C Insulin and glucose excursion following premeal insulin lispro or repaglinide in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2001;24: 1706–1710.
61. SHEPPARD DN, WELSH MJ Effect of Atp-Sensitive K⁺Channel Regulators on Cystic-Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Chloride Currents. *Journal of General Physiology* 1992: 100: 573–591.
62. MORAN A, PEKOW P, GROVER P, ZORN M, SLOVIS B, PILEWSKI J, TULLIS E, LIOU TG, ALLEN H: Insulin therapy to improve BMI in Cystic fibrosis related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the CFRDT trial. *Diabetes Care* 2009, 10 July [epub].
63. ROSENECKER J, EICHLER I, BARMEIER H, VON DER HARDT H Diabetes mellitus and cystic fibrosis: comparison of clinical parameters in patients treated with insulin versus oral glucose-lowering agents. *Pediatr Pulmonol* 2001: 32: 351–355.
64. MORAN A, PEKOW P, GROVER P, ZORN M, SLOVIS B, PILEWSKI J, TULLIS E, LIOU TG, ALLEN H. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis related diabetes without fasting hyperglycemia: Results of the CFRDT trial. *Diabetes care* in press.
65. HARDIN DS, RICE J, COHEN RC, ELLIS KJ, NICK JA The metabolic effects of pregnancy in cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 2005: 106: 367–375.

Обучение на деца и юноши с диабет

Swift PGF. Diabetes education in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 51–57.

Peter GF Swift

За кореспонденция с автора:

Peter GF Swift
Childrens Hospital, Leicester Royal Infirmary,
Leicester LE1 5WW, UK
e-mail: peter.swift3@ntlworld.com

Благодарности към:

Karen Cullen, Julie Knowles, Kath Price, Sheridan Waldron

Конфликт на интереси:

Авторът декларира липса на конфликт на интереси.

Издатели на ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith and Peter Swift.

Тази статия е глава от ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Пълният комплект на ръководството може да намерите на адрес: www.ispad.org. Системата за степенуване на доказателства, използвана в ISPAD Guidelines, е използваната от Американската Диабетна Асоциация (American Diabetes Association). Виж стр. 2 (Въведение в *Pediatric Diabetes* 2009; 10(Suppl.12): 1–2).

Обучението е ключов фактор в диабетните грижи и структурираното обучение относно самоконтрола е ключът към успешен резултат. Адаптирано от (1).

Националните педиатрични ръководства подчертават важността на обучението, но не включват специални раздели, посветени на обучението и неговите принципи (2–5).

Публикации, които съдържат полезни указания относно обучението при диабет, са „Национални стандарти по обучение в диабетен самоконтрол“ (6), „Основни положения на структурираното

обучение (7), „Ръководство за използване на пациентски модели на обучение за диабет“ (8), „Международна програма за обучение на здравни специалисти в областта на диабета“ (9) и съвременно описание на обучението по диабет при деца в Германия (10). Вж. края на текста.

Предложено е определение на обучението по диабет:

„Процесът на въоръжаване на пациента със знания и умения, необходими за осъществяване на самостоятелни грижи за диабета, справяне с кризисни ситуации и извършване на промени в начина на живот за успешен контрол на заболяването“. (11)

Обучението може да бъде разглеждано като пресечна точка на клиничната практика и научните изследвания. Научното дирене в областта на диабета и методите на обучение е важно за подобряване на клиничната практика (2, 5, 6, 11, 12) и това трябва да бъде отговорност на всяка нация/държава и да бъде неин национален приоритет (7, 10, 13).

Образователните програми трябва да бъдат добре планирани, да имат специфични цели и теми за изучаване, които се обсъждат между пациентите с диабет, техните семейства и осъществяващия грижите медицински персонал (8, 10).

Остава спорно дали обучителните интервенции сами по себе си са полезни при диабетни грижи, особено при деца и юноши, тъй като „обучителните, психосоциалните и психотерапевтичните интервенции често се комбинират с цел подобряване на знанията, уменията и личната ефективност в различни аспекти на диабетния самоконтрол“ (14).

Въпреки това, систематични обзори на психологичните интервенции заключават, че те имат малък до среден положителен ефект върху гликемичния контрол (14, 15) и малко по-голям ефект върху психологичните резултати (16). Ефектът им е по-голям при деца в сравнение с възрастни (16) и те са по-ефективни, когато са съчетани с рутинните грижи, когато в тях са включени родителите, включени са принципите на увеличаване на личните възможности, когато се насърчават разрешаването на проблеми, поставянето на цели и постигането ефикасност на самоконтрола (10, 15, 17).

Проучването DCCT дава недвусмислени доказателства, че интензифицирането на лечението на-

малява микроваскуларните усложнения и че това интензифициране се нуждае от ефективен диабетен самоконтрол. Най-важното е, че ефективният самоконтрол изисква често висококачествено обучение и непрестанна подкрепа (6, 10, 11, 12, 18, 19). Към това се отнася доказателството, че ангажираните в обучението медицински специалисти, които се възприемат от младежите като "повишаващи нивото им на мотивация", могат да стимулират по-голямо придържане към терапията (20). Това високо ниво на мотивация и ентузиазъм в обучителната интервенция е възможно да подобри самите биомедицински резултати и превръща интерпретирането на проучванията върху обучението в комплексна наука (21).

Обратно, хората, които не получават обучение или не поддържат контакт с обучаващия екип, е по-вероятно да получат диабетни усложнения (6, 19, 22, 23). В. Притеснително е, обаче, че родителите и младежите често изказват удовлетворение от получените услуги (5), дори и ако са налице големи пропуски в обучението, психологичната подкрепа и техниките за самоконтрол, които са в основата на относително незадоводителния и вариабелен метаболитен контрол (24).

Общи принципи

Всеки младеж има право на подробно експертно структурирано обучение, което би следвало да даде възможност на тях и техните семейства да вземат под контрол своя диабет (1, 5, 7)

- Децата и юношите, техните родители и другите хора, които се грижат за тях - всички те трябва да имат лесен достъп до обучителния процес и да бъдат включени в него (5)
- Диабетното обучение трябва да се осъществява от здравни специалисти с ясни разбирания за специалните и променящи се нужди на младите хора и техните семейства, тъй като те се разрастват през различните стадии на живота (1)
- Диабетното обучение трябва да бъде приспособяемо и индивидуализирано, за да съответства на всяка отделна възраст, стадий на диабета, зрелостта и начина на живот на пациента, културните традиции и да се провежда с темпо, съобразено с индивидуалните потребности (1, 2, 4, 5, 10)
- Приоритетите на здравните професионалисти в диабетното обучение може да не съвпадат с тези на детето и семейството му. Затова диабетното обучение трябва да е на базата на цялостна оценка на менталитета на пациента, неговите вярвания, стил на учене,

възможност и готовност за учене, съществуващи знания и цели (1)

- Обучаващите (лекари, сестри, диетолози и други медицински специалисти) трябва да имат достъп до продължаваща специализирана подготовка по диабетно обучение и обучителни методи (2, 6, 7, 9, 11)
- Диабетното обучение трябва да бъде продължаващ и повтарящ се процес, за да бъде ефективно (2, 4, 5, 8–11)

Съдържание и организация на обучителната програма

Широко разпространено е мнението, че диабетът не може да бъде ефективно контролиран без промяна в начина на живот (25, 26). Здравните професионалисти трябва да разберат, че обучението само по себе си (*per se*,) чрез придобиването на знания, е малко вероятно да промени начина на живот, особено при индивиди, на които диабетът им се струва непреодолимо сложен. Поради това е необходима квалификация на диабетния екип не само относно принципите на преподаване и структурираното обучение, но и по отношение на контрола на промените в начина на живот, включително техниките на съветване (25–27).

Важността на структурираните обучителни (7) програми е обсъждана в различен контекст и има доказателства, главно от диабета при възрастни, че те са по-ефективни за подобряване на метаболитния контрол от неформалното неструктурирано обучение (12, 14–17, 28, 29). В детския диабет структурираните обучителни програми са по-малко публикувани и заради естеството на проблемите са фокусирани повече върху психосоциалните интервенции. Доказателствата за ефикасността на тези интервенции, почти всички от Северна Америка, са подробно разгледани в различни текстове (14–17), но други са се развили сравнително отскоро (10, 30).

Има четири ключови критерия, характеризиращи структурираната обучителна програма (7):

- (1) има структуриран и одобрен писмен план
- (2) използва квалифицирани обучители
- (3) качествено издържана е
- (4) проверена е

и за да бъде тази програма приложена на практика, се препоръчва (1–8):

- Структурираното обучение трябва да е възможно за всички хора с диабет по време на

началното диагностициране или когато е подходящо за тях, а след това е необходимо да продължи, въз основа на формална, редовна индивидуална оценка на потребностите

- Обучението трябва да се провежда от интердисциплинарен екип с подходяща подготовка – екипът трябва да има стабилно разбиране на принципите, ръководещи преподаването и ученето
- Интердисциплинарният обучаващ екип трябва да се състои най-малко от диабетна медицинска сестра и диетолог
- Сесиите трябва да се провеждат на място,

лесно достъпно за пациентите и техните семейства, независимо дали е в клиника или на друго обществено място

- Обучителните програми трябва да използват различни преподавателски техники, по възможност адаптирани да съответстват на различните нужди, личния избор, начина на учене на младежите с диабет и родителите им, както и наличните месни модели на грижа.

След обсъждане с учители и експерти за деца бяха адаптирани следните принципи на обучение (30) (Таблица 1).

Таблица 1. Принципи и практики на обучението при деца

1.	Мотивация - обучаваният трябва да има/или да придобие желание да учи
2.	Контекст - къде е обучаваният сега? - къде обучаваният иска да бъде след това?
3.	Обстановка - центрирана върху обучавания, уютна, създаваща доверие - приятна/ занимателна/ интригуваща/ "отворена"
4.	Значимост - съдържателна, важна, свързана - възнаграждения или печалби
5.	Понятия - от простото към сложното с малки стъпки (скъсено внимание)
6.	Дейност - постоянно интерактивна - практическа (съвпадаща с реалния живот) - поставяне на цели и решаване на задачи
7.	Затвърждаване - повтаряне, преглед, обобщаване
8.	Преоценка, оценяване, проверка
9.	Движение напред (продължаващо обучение)

Нещо повече, обучаващите по диабет трябва да възприемат ръководните принципи за качество в преподаването (30, 31) (Таблица 2).

Таблица 2. Качество, изисквано от УК Служба по стандарти в образованието - OFSTED (30, 31)

- Уроците трябва да бъдат съдържателни, съобразно с високите изисквания
- На обучаваните трябва да се даде възможност сами да организират собствените си дела [свърх-указанията от страна на обучаващите трябва да се избягват]
- Уроците трябва да провокират и поддържат интереса на обучаваните и да се възприемат от тях като предизвикателни и приложими
- Работата трябва да бъде добре съобразена с възможностите и образователните потребности на обучаваните
- Езикът на обучаващия трябва да бъде добре развит и богат [тук намират място уменията на обучаващия да разпитва]
- Трябва да се използват различни варианти на обучаващи дейности
- Да има добър ред и контрол, базирани най-вече на умело управление на урока от страна на обучаващия и взаимно уважение

По-специално при диабетните грижи, следващото ръководство (1) може да служи като шаблон, на базата на който да се развие съответен обучителен план и наистина, те са широко цитирани на много други места (2, 4, 5, 10)

Начално обучение (Първо ниво)

При поставяне на диагнозата:

Умения за оцеляване

1. Обяснение как е поставена диагнозата и какви са причините за симптомите
2. Просто обяснение на неясната причина за диабета. Няма причина за виновност
3. Необходимостта от незабавно приложение на инсулин и как той работи
4. Какво е глюкоза? – нормални нива на кръвна глюкоза и таргетни стойности
5. Практически умения – инжекция на инсулин, изследване на кръв и/или урина и необходимост от следенето им
6. Основни диетични съвети
7. Просто обяснение на хипогликемията
8. Диабет по време на остро заболяване. Указания да не се пропуска инсулин – предпазване от диабетна кетоацидоза
9. С диабет у дома и/или на училище, разясняване ефекта от физическата активност
10. Идентификационни карти, колиета, гривни и други материали
11. Членство в диабетни асоциации и други възможни подкрепящи служби
12. Психологична адаптация към диагнозата
13. Номера за спешни телефонни контакти.

Методите за провеждане на начално ниво на обучение и използването на образователни източници зависят от местните опит и възможности. Отначало ще преобладава индивидуалното (семеино) обучение. Здравните професионалисти трябва да се научат да съчетават и провеждат обучение, използвайки поведенчески подходи, които са съсредоточени върху обучавания и не са дидактични (25, 32, 33).

- Началното обучение трябва да бъде затвърдено чрез писмени ръководства и брошури, които трябва да са съобразени с възрастта на детето и степента му на зрялост (виж приложението с източници)
- Писмените материали за родителите трябва да използват подходящ език и стил, който е лесен за разбиране (предлага се те да са на нивото на популярни местни или "таблоидни" вестници)

Продължаващо обучение (второ ниво)

Продължаваща учебна програма:

1. Патофизиология, епидемиология, класификация и метаболизъм
 2. Инсулинова секреция, действие и физиология
 3. Инжекции на инсулин, видове инсулин, абсорбция, профили на действие, вариабилност и нагласяне на дозата
 4. Хранене – хранителни режими, съвети за количество и качество на приеманите въглехидрати, мазнини, белтъци и фибри; хранене при специални поводи и хранене извън дома; растеж и наддаване на тегло; "диабетични храни"; сладкиши и напитки
 5. Мониторинг, включително гликиран хемоглобин и ясни (договорени) цели на контрола
 6. Хипогликемия и нейното предотвратяване, разпознаване и лечение, включително глюкагон
 7. Интеркурентни заболявания, хипергликемия, кетоза и превенция на кетоацидозата
 8. Решаване на ситуационни задачи и нагласяне на лечението
 9. Поставяне на цели
 10. Микро- и макроваскуларни усложнения и тяхното предотвратяване. Необходимост от редовна оценка
 11. Физическа активност, планиране на почивка и пътуване, включително обучителни ваканции и лагери
 12. Тютюнопушене, алкохол и наркотици
 13. Училище, студентство, работа и шофиране
 14. Сексуален живот, контрацепция, бременност и раждане
 15. Запознаване с последните резултати от проучвания
- Продължаващото обучение по-често ще има място в амбулаторни условия (амбулатория, домашни условия, обществени институции) (2, 4, 5, 34). Там, където нивото на персонала, опита и местните условия не позволяват това, обучителните програми трябва да се провеждат в извънболнична среда или чрез индивидуално или групово обучение и по възможност в защитена среда, подходяща за обучение (34, 35)
 - Обучителните програми трябва да използват подходящи, съобразени с пациента, интерактивни обучителни методи за всички хора, включени в лечението на диабета, особено засегнатото дете или юноша (34).
 - По-високото ниво на диабетно обучение трябва да се основава на реалистичното схващане за самоконтрола, тъй като както

образователните, така и психосоциалните аспекти са важни определящи успеха условия (14, 30, 34).

- По-новите технологии, като видео, компактдискове, компютърни игри, текстови съобщения с информация (36), телефонни напомняния и подкрепа (37), може и да са привлекателни за младите хора, но се използват най-ефективно като интерактивни модели (5, 8, 14, 17)
- Груповото обучение може да бъде финансово по-изгодно и улеснено в група връстници (28, 29, 34) или училищни приятели (30), въпреки че има доказателства, че обучение, насочено към индивидуалните нужди, е еднакво ефективно с груповото обучение (5, 8, 38)
- Съществуват анекдотични доказателства, че може има полза от участие в организирани от различни диабетни асоциации срещи и почивки или лагери (39, 40).

Доказателствата от груповите дискусии с младежи показват, че обучението с използване на най-новите технологии е привлекателно, но има малко научни доказателства в подкрепа на широкото им използване (5). Обратно, традиционното интензивно индивидуализирано извънболнично обучение в специализирани центрове показва в някои случаи отлични резултати по отношение на гликемичния контрол (41, 42).

Когато обучението се разглежда като важен фактор за подобряване уменията и на родителите, и на юношите, то трябва да позволи на младежите да използват познанията и практическите умения за решаване на проблеми и за самостоятелна грижа за себе си, да могат да контролират поставянето на цели за подобрене на грижите и да имат влияние върху своя собствен живот чрез вземането на информирани решения за своя диабет (32, 33, 43, 44).

След въвеждането на аналоговите инсулини и инфузионните помпи съответствието и коригирането на инсулиновите профили към количеството приета храна и нивото на физическа активност станаха важна част от модерното интензифицирано лечение с многократни инжекции на инсулин. За да бъдат тези интервенции успешни, са необходими по-високо ниво на обучение и разбиране, и се изискват повече време, умения и по-големи усилия от обучаващия екип (10, 42, 45, 46).

Промяната на инсулиновия режим сама по себе си не подобрява метаболитния контрол (12, 24).

Напротив, по-вероятно е да се постигне успех чрез подобряване възможностите на общия лечебен пакет в резултат на използване на подробно структурирано обучение (6, 7, 14–19, 28, 29, 47), особено ако обучаващите са добре мотивирани (21).

Обучение и възрастови групи

Диабетното обучение трябва да бъде приспособяемо и съответстващо за всяка отделна възраст и степен на зрелост (1, 48).

Кърмачета и малки деца

- Тотална зависимост от родителите и другите обгрижващи хора за поставяне на инжекции, хранене и мониториране и необходимост от доверие и привързаност между детето и грижещите се за него хора (49)
- Майката може да чувства повишен стрес, отслабване на връзката и депресия (49, 50), но това се отнася и за много други хронични заболявания (51)
- Непредсказуемост и променливост на апетита и физическата активност
- Трудности в отличаването на нормалното поведение на детето от свързаните с диабета промени в настроението (50)
- Инжекциите и измерването на кръвна глюкоза се приемат като причиняване на болка от грижещите се хора (50)
- Хипогликемията е по-честа. Тежката хипогликемия може да нанесе по-голяма вреда (виж главата за хипогликемия). Приоритет е обучението за предпазване, разпознаване и лечение. Трябва да се обсъдят специфични за възрастта таргетни стойности на кръвната глюкоза (виж главата за мониториране).

Съществуват противоречиви доказателства за характеристиките на поведението на децата в предучилищна възраст с диабет (49, 52) и дали диабетните резултати зависят от обучението само по себе си. Но родителите съобщават за важността от обучението и безрезервната подкрепа от екипа (50, 53)

Деца в училищна възраст

- Приспособяване към промените от домашна към училищна среда, развитие на самочувствие и отношения с връстниците (48, 54)
- Приучване към помагане при поставянето на инжекции и мониторирането и придобиване на умения за самостоятелното им извършване

- Напредък в разпознаването и осъзнаването на хипогликемичните симптоми (55)
- Повишаване на разбирането и самоконтрола
- Адаптиране на диабета към училищните програми, храненето в училище, физическата активност и спорт (54)
- Включване на мониториране на нивата на кръвната глюкоза и правене на инжекции в училищни условия
- Съветване на родителите да развиват постепенно детската независимост с прогресивно постепенно оттегляне от подходящи отговорности (1, 48)

Деца в училищна възраст изразяват недоволствие от това, че медицинските специалисти говорят с родителите им, а не с тях самите (5). Съществуват доказателства, които показват, че съответстващите на възрастта обучителни интервенции са ефективни при децата и при семействата им (5, 14–17, 48, 56).

Подрастващи

(Виж главата за подрастващи за литературни източници)

- Приемане на критичната роля на продължаващия родителски контрол и едновременно с това опити за постигане на независимост, отговорност за самоконтрола, съответни на степента на зрелост и разбиране
- Разбирането, че познанията за диабета при юношите са от прогностично значение за по-добри самостоятелни грижи и (метаболически) контрол, но връзката е несъществена
- Обсъждане на емоционални и междуличностни конфликти
- Обучение в ситуационни стратегии по отношение на справяне с диетични грешки, остри заболявания, хипогликемия, спорт, тютюнопушене, алкохол, наркотици и сексуално здраве
- Договаряне на таргетни стойности, цели и приоритети и уверяване, че задачите, поети от подрастващите, са разбрани, приети и достижими за тях
- Разбиране, че пропускането на инсулин не е рядко. Трябва да се използва всяка възможност за неосъждащо обсъждане за това
- Развитие на стратегии за преминаване към амбулаторията за възрастни.

Резюме и препоръки

- Обучението е ключът към успешния контрол на диабета (1–11) (E).

- Съществуват доказателства, че обучителните интервенции в детския и юношеския диабет имат умерен полезен ефект върху гликемичния контрол и по-изразен ефект върху психосоциалните резултати (14–17) (A).
- За постигане на максимална ефективност както от конвенционалното диабетно лечение, така и в резултат на напредъка в диабетния контрол и технологиите (по-специално самостоятелното мониториране на кръвната глюкоза, аналоговите инсулини и помпи), препоръчително е качествено осигурено структурирано обучение да бъде достъпно за всички младежи с диабет и хората, грижещи се за тях (2, 4, 5, 7) (E).
- Медицинските специалисти се нуждаят от съответна специализирана подготовка относно принципите и практиката на преподаването и обучението (25, 27, 30, 31) за успешно прилагане на поведенчески подходи към обучението, целящи да дадат увереност на младежите и хората, които се грижат за тях, в подобряване на самоконтрола (25, 32, 33) (E).
- Съдържанието и провеждането на структурирано обучение се нуждае от постоянно преразглеждане, за да може да се пригоди и да удовлетвори нуждите на отделните индивиди, местните практики и промените в диабетните грижи и технологии (2, 6, 7, 10, 11, 17) (E).
- Обучителните интервенции, които са показали най-голяма ефективност, е по-вероятно да:
 - са основани на ясни теоретични психо-обучителни принципи (14–17) (E).
 - са интегрирани в рутинната клинична практика (напр. като добавка към интензивното инсулиново лечение) (14, 15, 17, 45, 46) (A).
 - включват продължаваща отговорност на родителите и другите грижещи се и през цялото юношество (4, 5, 30, 34, 56) (B).
 - използват когнитивни поведенчески техники, най-често свързани с решаване на задачи, поставяне на цели, развитие на комуникативни умения, решаване на семейни конфликти, умения за справяне и контрол на стреса (14–17) (A).
 - използват нови технологии в диабетните грижи като едно от средствата за мотивация за обучение (14, 17, 36, 37) (A).
- Оценяването на обучителните програми е задължително и то трябва да се насочи към резултатите, като постигане на самостоятелни диабетни грижи от пациента, подобряване на психосоциалната адаптация и повлияване на собствената ефикасност като допълнение към гликемичния контрол (14–17) (E).

Книгопис

1. ISPAD Consensus Guidelines 2000. The management of type 1 diabetes in children and adolescents. Ed PGF Swift. Publ Medforum, Zeist, Netherlands.
2. SILVERSTEIN J, KLINGENSMITH G, COPELAND K, PLOTNICK L, KAUFMAN F, LAFFEL L, DEEB L, GREY M, ANDERSON B, HOLZMEISTER LA, CLARK N: Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association (ADA Statement). *Diabetes Care* 2005; 28: 186–212.
3. Type 1 diabetes in children and adolescents, Canadian Diabetes Association e-guidelines: <http://www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx>
4. Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents. Australian Paediatric Endocrine Group. 2004. http://www.chw.edu.au/prof/services/endocrinology/appeg/appeg_handbook_final.pdf
5. Type 1 diabetes: Diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. National Institute for Clinical Excellence UK (NICE). 2004. <http://www.nice.org.uk/pdf/CG015NICEguideline.pdf>
6. MENSING C, BOUCHER J, CYPRESS M et al. National Standards for Diabetes Self-Management Education. *Diabetes Care* 2005; 28(suppl 1.): S72–S79.
7. Structured Patient Education in Diabetes. Report from the Patient Education Working Group. Diabetes UK and Dept of Health. 2005. www.dh.gov.uk/publications.
8. Guidance on the use of patient education models. National Institute for Clinical Excellence UK (NICE). 2003 <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA060guidance>.
9. IDF Consultative Section on Diabetes Education (DECS) 2002. International Curriculum for Diabetes Health Professional Education, International Diabetes Federation, Brussels. <http://www.idf.org>
10. LANGE K, SASSMANN H, VON SCHUTZ W, KORDONOURI O, DANNET. Prerequisites for age-appropriate education in type 1 diabetes: a model programme for paediatric diabetes education in Germany. *Pediatric Diabetes* 2007; 8(Suppl. 6): 63–71.
11. CLEMENT S. Diabetes self-management education. *Diabetes Care* 1995; 18: 1204–1214.
12. LORENZ RA, BUBB J, DAVIS D et al. Changing behavior. Practical lessons from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1996; 19: 648–652.
13. Department of Health (2003) National Framework for Diabetes: delivery strategy www.dh.gov.uk/publicationsandstatistics/fs/en
14. MURPHY HR, RAYMAN G, SKINNER TC. Psychoeducational interventions for children and young people with Type 1 diabetes. *Diabetic Med* 2006; 23: 935–943.
15. HAMPSON SE, SKINNER TC, HART J et al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1–79.
16. WINKLEY K, ISMAIL K, LANDAU S et al. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2006; 333: 65–68.
17. NORTHAM EA, TODD S, CAMERON FJ. Interventions to promote optimal health in children with Type 1 diabetes—are they effective? *Diabetic Med* 2006; 23: 113–121.
18. Diabetes Control and Complications Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1994; 125: 177–88.
19. Implications of the Diabetes control and Complications Trial. ADA Position Statement. *Diabetes Care* 2003; 26: S25–S27.
20. KYNGAS H, HENTINEN M, BARLOW JH. Adolescents' perceptions of physicians, nurses, parents and friends: help or hindrance in compliance with diabetes self-care. *J Adv Nurs* 1998; 27: 760–69.
21. SKINNER TC. What does make the difference? *Diabetic Med* 2006; 23: 933–934.
22. JACOBSON AM, HAUSER ST, WILLETT J et al. Consequences of irregular versus continuous medical follow-up in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997; 131: 727–733.
23. KAUFMAN FR, HALVORSON M, CARPENTER S. Association between diabetes control and visits to a multidisciplinary pediatric diabetes clinic. *Pediatrics* 1999; 103: 948–951.
24. HOLL R, SWIFT PGF, MORTENSEN HB et al. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidovre Study Group. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 22–29.
25. DOHERTY Y, JAMES P, ROBERTS S. Stage of Change Counselling. Chapter 5 in *Psychology in Diabetes Care*. Eds SNOEK FJ, SKINNER TC. John Wiley, Chichester, England.
26. PROCHASKA JO, DICLEMENTE CC. Towards a comprehensive model of change. In MILLER WR, HEATHER N (Eds) *Treating Addictive Behaviors: Process of Change*. New York: Plenum, 1986: 1007–30.
27. COLES C. Diabetes education: letting the patient into the picture. *Practical Diabetes* 1990; 7: 110–112.
28. MUHLHAUSER I, BRUCKNER I, BERGER M et al. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 diabetes (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Dusseldorf study. *Diabetologia* 1987; 30: 681–690.
29. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *Br Med J* 2002; 325: 746–749.
30. KNOWLES JA, WALLER H, EISER C et al. The development of an innovative educational curriculum for 11–16 yr old children with type 1 diabetes (T1DM) *Pediatric Diab* 2006; 7: 322–328.
31. KYRIACOU C. *Essential Teaching Skills*. Second Edition. 1998.: Nelson Thornes Ltd. UK.
32. ANDERSON RM, FUNNELL M, CARLSON A, SALEHSTATIN N, CRADOCK S, SKINNER TC. Facilitating Selfcare through Empowerment. Chapter 4 in *Psychology in Diabetes Care*. 2000. Eds SNOEK FJ, SKINNER TC. John Wiley, Chichester, England.
33. ANDERSON RM, FUNNELL M, BUTLER P, ARNOLD MS, FITZGERALD JT, FESTE C. Patient empowerment: results of a randomised control trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 943–949.
34. VON SENGBUSCH S, MULLER-GODEFFROY E, HAGER S et al. Mobile diabetes education and care: intervention for children and young people with Type 1 diabetes in rural areas of northern Germany. *Diabetic Med* 2005; 23: 122–127.
35. FORSANDER GA, SUNDELIN J, PERSSON B. Influence of the initial management regimen and family social situation on glycemic control and medical care in children with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1462–1468.
36. FRANKLIN VL, WALLER A, PAGLIARI C, GREENE SA. A randomized controlled trial of Sweet Talk, a textmessaging system to support young people with diabetes. *Diabetic Med* 2006; 23: 1332–1338.
37. HOWELLS L, WILSON AC, SKINNER TC et al. A randomized

control trial of the effect of negotiated telephone support on glycaemic control in young people with Type 1 diabetes. *Diabetic Med* 2002; 19: 643–648.

38. RICKHEIM PL, WEAVER TW, FLADER JL, KENDALL DM. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. *Diabetes Care*. 2002;25(2): 269–74.
39. SWIFT PGF, WALDRON S. Have diabetes, will travel. *Practical Diabetes*. 1990; 7(3): 101–104.
40. VYAS S, MULLEE MA, KINMONTH A-L. British Diabetic Association. Holidays—what are they worth? *Diabetic Med* 1987; 5: 89–92.
41. DORCHY H. Insulin regimens and insulin adjustments in young diabetic children, adolescents and young adults: personal experience. *Diabetes & Metab (Paris)* 2000; 26: 500–507.
42. NORDFELDT S, LUDVIGSSON J. Severe hypoglycemia in children with IDDM: a prospective population study. *Diabetes Care* 1997; 20: 497–503.
43. WILLIAMS GC, FREEDMAN ZR, DECI EL. Supporting autonomy to motivate patients with diabetes for glucose control. *Diabetes Care* 1998; 21: 1644–1651.
44. ANDERSON RM, FITZGERALD JT, FUNNELL M, FESTE C. Diabetes Empowerment Scale (DES): a measure of psychosocial efficacy. *Diabetes* 1997; 46: 269A.
45. GREY M, BOLAND EA, DAVIDSON Met al. Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. *J Pediatr* 2000; 137: 107–113.
46. BOLAND EA, GREY M, OESTERLE A et al. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779–1784.
47. DEAKIN TA, CADE JE, WILLIAMS R et al. Structured patient education: the diabetes X-PERT Programme makes a difference. *Diabetic Med* 2006; 23:944–954.
48. FOLLANSBEE DS. Assuming responsibility for diabetes management: what age? What price? *Diabet Educ* 1989;15: 347–352.
49. WYSOCKI T, HUXTABLE K, LINSCHIED TR, WAYNE W. Adjustment to diabetes mellitus in preschoolers and their mothers. *Diabetes Care* 1989; 12: 524–529.
50. HATTON DL, CANAM C, THORNE S, HUGHES AM. Parents' perception of caring for an infant or toddler with diabetes. *J Adv Nurs* 1995; 22: 569–577.
51. EISER C. *Chronic Childhood Disease: an introduction to Psychological Theory and Research*. New York Cambridge University Press, 1990.
52. NORTHAM E, ANDERSON P, ADLER R, WERTHER G, WARNE G. Psychosocial and family functioning in children with insulin-dependent diabetes at diagnosis and one year later. *J Pediatr Psychol* 1996; 21: 699–717.
53. KUSHION W, SALISBURY PJ, SEITZ KW, WILSON BE. Issues in the care of infants and toddlers with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 1991; 17:107–110.
54. Diabetes care in the school and day care setting. ADA Position Statement. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl.1):S1228.
55. GONDER-FREDERICK L, COX D, KOVATCHEV B et al. A biopsychobehavioral model of risk of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 1997; 20: 661–668.
56. LAFFEL LM, VANGSNESS L, CONNELL A et al. Impact of ambulatory, family-focused teamwork intervention on glycemic control in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 142: 409–416.

Осигуряване на амбулаторни грижи за деца и юноши с диабет

Pihoker C, Forsander G, Wolfsdorf J, Klingensmith GJ. The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 58 – 70.

Catherine Pihokeraa, Gun Forsanderb, Joseph Wolfsdorf c and Georgeanna J Klingensmithd

Department of Pediatrics, Children's Hospital, Regional Medical Center, University of Washington, Seattle, WA, USA;
Division of Diabetes, The Queen Silvia Children's Hospital, Gothenborg, Sweden;

Division of Endocrinology, Children's Hospital Boston, Harvard University, Boston, MA, USA;

Department of Pediatrics, Barbara Davis Center and The Children's Hospital, University of Colorado Denver, Aurora, CO, USA

За кореспонденция с авторите:

Georgeanna J Klingensmith
Department of Pediatrics, Barbara Davis Center and The Children's Hospital, University of Colorado Denver, Mail Stop
A140 PO Box 6511, Aurora Court, Aurora, CO, 80045, USA.
Tel: (303) 724-6769; fax: (303) 724-6779;
e-mail: georgeanna.klingensmith@ucdenver.edu

Конфликт на интереси:

Авторите декларират за липса на конфликт на интереси.

Editors of the ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium; Ragnar Hanas, Kim Donaghue,
Georgeanna Klingensmith, Peter Swift.

Въведение

Тази част от ISPAD Consensus Guidelines 2006-2008 предлага структури за диабетни амбулатор-

ни грижи и подчертава важността на структурите и процесите на осъществяване на грижите, които най-добре позволяват периодично оценяване на клиничните резултати, с основната цел да се определят структурите и процесите, които ще подобрят тези резултати. Себестойността е важна част в оценяването на диабетните грижи и се обсъжда в това ръководство, въпреки че отношението цена - ефективност на грижите при детския диабет е област, в която няма достатъчно данни и е необходимо допълнително проучване. Засегната е също важността на другите места, където се осъществяват диабетни грижи, по-специално училища и лагери. Специфични препоръки относно медицинските аспекти на диабетните грижи са представени в други секции на ръководството: за инсулиновото лечение (1), за оценка и мониториране на гликемичния контрол (2), за контрол на храненето (3), за диабетно обучение (4), за микроваскуларните и макроваскуларни усложнения (5) и са в съответствие с това Ръководство за амбулаторни грижи.

Диабетът се наблюдава главно в амбулаторни условия. Редовното амбулаторно оценяване на диабетните грижи за млади хора с диабет е задължително за поддържане на оптимален гликемичен контрол и за мониториране на рисковите фактори за остри и хронични усложнения. Съставните части на медицинските грижи са структура, процес на осъществяване и резултати от грижите (6). Оценката и преоценката на тези съставни части дава възможност за постоянно подобряване на качеството на грижите, положени за децата с диабет, като се използват наличните средства и ресурси. Тъй като диабетът е хронично заболяване, което се проследява много години, трябва предварително да се знае, че подходът към всички аспекти на медицинските грижи ще се променя с времето. Допълнителни ръководства от други организации също биха били от полза (7-11).

Структура на грижите

- Мултидисциплинарният специализиран екип за диабетни грижи за деца трябва да се състои от:
 - Педиатър - специалист по диабет или ендокринология (или лекар със специален интерес към детския и юношеския диабет).
 - Специално подготвена диабетна медицинска сестра или сестра, която може да провежда обучение по диабет
 - Диетолог (или нутриционист)
 - Детски социален работник с опит в об-

ластта на детския диабет и хроничните заболявания и/или психолог с опит в работата с деца и с познания за детския диабет и хроничните заболявания (12).

- Екипът трябва да приема семейството и детето като своя съставна част. Тяхната важност като членове на педиатричния екип за грижи трябва да бъде осъзната още от деня на поставяне на диагнозата.

Възможността да се състави мултидисциплинарен екип в районите с по-малко население, или там, където детски диабет се среща по-рядко, е малко вероятна. При това положение най-добре е грижите да се осъществяват от местния педиатър или общопрактикуващ лекар. При това тези специалисти трябва да имат постоянен достъп до средствата и съветите, давани от екипа по диабетни грижи в съответния регионален център (13-15) (С, Е).

- Основните цели на Екипа по диабетни грижи трябва да са насочени към осигуряване на:

- Експертни практически напътствия и обучение в технически умения
- Постоянно обновяване на знанията за диабета и обучение в самоконтрол
- Обновяване на съветите относно инсулиновото лечение, техниките на ежедневен гликемичен контрол и препоръките за мониториране относно съпътстващи заболявания, рисковите фактори за усложнения и за самите усложнения.
- Разумно представяне на новите възможности и технологии за лечение в хода на усъвършенстване на диабетния контрол.
- Разбиране на психологичните нужди на семейството, психологическа поддръжка и помощ в приспособяването на детето и семейството към диабета и неговото лечение.
- Актуална информация за научните изследвания в областта на диабета за пациентите и лекарите от региона.
- Непрекъснат принос в създаването на нови клинични практики чрез развитие и оценка на нови технологии и оптимално приложение на съществуващите технологии в клиничната практика.

Диабетът е състояние, изискващо качествен самоконтрол у дома и в местни условия. (Е).

- Екипът за диабетни грижи трябва да има средства за изграждане на здрави връзки, открито общуване и съвместни действия с:

- детето и семейството у дома.
- младежите в училището или колежа/университета.
- изпълнителите на първична медицинска помощ.
- други педиатри и здравни специалисти в местата с по-малко население и ниска честота на диабет.

- Организирането на Екипа за диабетни грижи, неговия размер и разположение ще зависят от географските и демографските характеристики.
- Екипите от областните или регионалните центрове може да организират подвижни клиники, ако за децата и техните семейства е трудно да пътуват до регионалните центрове, стига да има адекватно реимбурсиране на такива услуги (14, 15) (С).
- В някои райони може да се използва двустранна комуникация чрез видео-компютърни технологии и местен медицински персонал за организиране на телемедицински визити, които дават възможност за по-ефикасни и компетентни дистанционни грижи (13) (А, С).

Като цяло директната телекомуникация с пациента и неговото семейство вече е доказала ползата си.

Увеличаващите се и все по-усъвършенствани компютърни софтуерни продукти за връзка с глюкомери, постоянни глюкозни сензори, инсулинови помпи и инсулинови писалки позволяват на пациентите да контактуват пряко с Диабетния екип между визитите, което може да доведе до подобрен диабетен контрол (16-18).

- Трябва да има адекватно реимбурсиране за такива задочни услуги на Диабетния екип, за да се използват най-новите технологии по подходящ начин (13) (В, Е).

Процес на осъществяване на грижите

Общоприетите критерии за добра клинична практика за успешен контрол на деца и юноши с диабет включват следното:

При откриване на заболяването

Лесен достъп (24 ч. в денонощието) за бърза диагноза и започване на лечението по приетия писмен протокол за лечение на диабетна кетоза (ДКА) и други начални прояви на детски диабет (19, 20).

- Осигуряване на методична помощ относно грижите при диагностицирането, включително обучение, което да позволи на членовете на семейството да се чувстват сигурни в осъществяване на грижите у дома, като добре разбират патофизиологията на диабета и неговото лечение.
- Психосоциална подкрепа за детето и семейството
- Писмени материали във формат и на език, който семейството най-добре може да разбере.
- Домашен / дневен стационар / амбулаторен контрол на децата по време на диагностицирането е възможно в някои центрове със съответни ресурси, но може да се препоръча само, когато членовете на Диабетния екип са опитни в извънболнично започване на инсулинова терапия и е възможно адекватно реимбусиране на Диабетния екип за интензивен извънболничен контрол на диабета и обучение. В случай на метаболитно влошаване трябва да е възможна повторна хоспитализация.

Важността от осигуряване на "добър старт" с уверени, ясни, позитивни послания, подкрепа и съвети не бива да бъде пренебрегвана (Е).

През първите шест месеца

- Необходим е чест контакт с Диабетния екип, за да се подобри контролът на диабета при постоянно променящите се нужди в ранните му фази.
- Контактът може да бъде под формата на чести клинични прегледи, домашни посещения, телефонни обаждания или други методи на комуникация и обикновено представлява комбинация от тези методи.

Продължаващи консултации по диабетни грижи

Обичайната практика за диабетна грижа за деца и юноши е да бъдат преглеждани в амбулаторни условия най-малко 3 или 4 пъти годишно или по-често, ако са налице някои трудности в контрола над диабета или детето е много малко.

- Амбулаторните прегледи, извършени от Диабетния екип, трябва да включват оценка на:
 - Общото състояние.
 - Ръст, тегло и индекс на телесна маса (ИТМ) (нанесени и проследени на съответни растежни криви).
 - Кръвно налягане с референтни за възрастта нормални стойности.

- Щитовидната жлеза, сърдечно-съдовата система, корема (за хепатомегалия) и кожата [по-специално местата на инжектиране на инсулин и местата за самоконтрол на кръвната глюкоза (СККГ)].

- Вида на инсулина, дозите и устройствата за инжектирането му.

- Нагласяне на инсулиновите дози спрямо стойностите на глюкозата, храненето и физическата активност.

- Гликемичния контрол, включващ изследване на гликиран хемоглобин (HbA_{1c}) и анализ на записите на стойностите на кръвната глюкоза в дома.

- Анамнестичните данни за хипогликемия, също и определяне на усещанията за хипогликемия.

- Съпътстващите здравни проблеми (инфекции, увреждания, енуреза/никтурия, спешни състояния, свързани с диабета, посещения в спешни кабинети и болница и други специфични педиатрични проблеми и проблеми на развитието).

- Промени в нервно-психическото развитие, училищната успеваемост (особено бягство от училище/проблеми в училище), забавленията, спортните занимания и психосоциалния прогрес.

- Симптомите, отнасящи се до свързани коморбидни състояния, например хипотиреоидизъм и целиакия.

- Новопоявилите се здравни проблеми, включително разстройства в храненето.

- Приеманите в момента други лекарства.

- Знанията, специфични за диабета, съответни за възрастта на пациента, включително знанията на семейството за контрол на диабета през дните със заболяване и при хипогликемия, както и нейното избягване, разпознаване и лечение.

- В края на всеки преглед трябва да се направи:

- Индивидуален план за диабетни грижи, обединяващ нуждите на детето/юношата и семейството му, за да се оптимизира благоприятния изход от диабета на детето.

- Писмено копие на плана и да се даде на семейството, очертаващ всички промени, направени в лечението на диабета на тяхното дете, като се посочат постигнатите от семейството успехи.

Добра клинична практика е да се организира ГОДИШЕН ПРЕГЛЕД на грижите, който включва:

- Оценка на физическото развитие и само-

чувствието, като се обърне особено внимание на:

- растежа
- пубертетното развитие
- съпътстващите заболявания (струма/друго тиреоидно заболяване, целиакия, други автоимунни състояния, кожни проблеми или проблеми със стъпалата)

- Допълване на фамилната анамнеза с новопоявили заболявания от значение (новооткрит диабет или други ендокринни заболявания, сърдечно-съдови проблеми/диагнози)

- Преглед на целите на диабетните грижи.

- Оценка на приспособяването на детето и семейството към диабета и възрастово-специфично осъвременяване на грижите за детето/юношата.
- Определяне на пречките за успешен диабетен контрол, включително страха от инжекции.
- Преценяване дали планът за диабетни грижи е оптимално интензифициран, като при обмислянето се имат предвид по-горните оценки.

- Преглед на хранителния режим и диетичния контрол от диетолог.

- Оценка на физическата активност и приспособяване на терапията към активността.

- Оценка от обучаващата диабетна сестра на специфичните за диабета знания, съответни за възрастта на пациента, както и знанията на семейството за диабета.
- Търсене на признаци на депресия и хранителни разстройства при деца >10 години.
- Затвърждаване на съответната за възрастта информация относно шофиране, работа, тютюнопушене, секс, бременност, наркотици, алкохол.
- Преглед на приеманите в момента други лекарства, хранителни добавки (включително комплементарни и алтернативни лечения).
- Оценка на разбирането на рисковете от усложнения и изготвяне на лечебен план за минимизиране на тези рискове и осигуряване на съответна за възрастта информация.
- Скрининг за риск от усложнения при пациентите на възраст над 11 години и с продължителност на диабета повече от 2 години, който включва измерване на кръвно налягане, изследване за микроалбуминурия и

офталмологичен преглед. Скрининг на мастната обмяна през пубертета (на 12 години) и след това на всеки 5 години, ако рискът е в нормални граници, или 1 път годишно, ако е извън тези граници [повече детайли за скрининга за усложнения са дадени в (16)].

- Ако се открият рискови фактори за усложнения, може да са необходими допълнителни изследвания и лечение (5).

- Оценка на съпътстващите заболявания, особено хипотиреоидизъм (обикновено с изследване на TSH 1 път годишно) и целиакия (обикновено на всеки 2 години; а ако са налице симптоми - по-често).
- Обучение относно рутинни дентални грижи (нелекувани зъбни кариеси, пародонтоза, гингивити).

Оценяване на записите от диабетния дневник у дома - при посещение в кабинета и между посещенията.

Пациентът и неговото/нейното семейство трябва винаги да бъдат поощрявани за изследванията на кръв, които са успели да направят у дома, и записите никога не бива да бъдат използвани за критика към детето и семейството му, че не са успели да достигнат целевите стойности на кръвната глюкоза. Записите служат главно като средство за установяване на „модел“ в отклоненията на КГ и тенденции, за идентифициране и решаване на проблеми с цел обучение в по-добри умения за самоконтрол.

Съществуват много модели, които имат за цел да подобрят обмена на данни относно домашните записи на стойностите на кръвната глюкоза, дозирането на инсулина, диетата и информацията за физическата активност между децата/юношите, семейството и специалиста от Диабетния екип.

Примери за полезни клинични похвати са:

- Индивидуални собственоръчни записи, мониториращи дневници.
- Електронни записи на лични данни.
- Глюкомер с възможност за запаметяване ($\pm$ връзка с компютър/телефон).
- Инсулинови писалки и помпи с памет за инсулиновите дози/функции на помпата $\pm$ запис на кръвната глюкоза, вградени в помпата на помпата ($\pm$ връзка с компютър).
- Постоянен глюкозен сензор с възможност за запаметяване ($\pm$ връзка с компютър).

Възможността за сваляне на данни направо от глюкомерите, инсулиновите писалки, помпите и постоянните глюкозни сензори при всеки преглед осигурява много ценен поглед върху домашния контрол. Тези данни често позволяват на Диабетния екип да определи областите, в които трябва да се промени планът за диабетни грижи, и, което е по-важно, да се определят областите, в които младият пациент се нуждае от допълнителна помощ или ръководство от член на семейството или друг възрастен. Тези данни също така могат да бъдат ценен учебен инструмент за демонстрация на ефекта от ежедневното поведение и диабетните грижи върху глюкозните стойности и могат да се използват за поощряване на полезни промени в поведението. Трябва да се осъзнае, че паметта на глюкомерите и свалянето на мониторираните данни при прегледа не заместват редовното следене на записите от пациента и неговото/нейното семейство у дома.

Все по-разпространена става възможността данните от тези устройства да могат да бъдат свалени на домашния компютър или качени на уебсайта на производителя, за да бъдат разгледани от семейството и изпратени по електронен път на Диабетния екип, когато семейството се нуждае от съвет относно контрола. Това допринася за по-чест контакт между семейството и Диабетния екип чрез електронни и телефонни консултации. Макар че това може да доведе до подобряване на диабетния контрол, Диабетният екип ще трябва да определи дали ще е необходима промяна в изискванията към персонала, за да се приспособи към тези нови технологии. Освен това ще бъдат необходими и някои допълнителни механизми за реимбурсиране на тези услуги или за осигуряване на адекватен персонал, необходим за оказването им, за да могат те да станат наистина реално възможни. (E).

Грижи за зъбите

Редовните грижи за зъбите са важни, тъй като честотата на кариес сред възрастните с диабет е сравнима с тази при здравата популация, докато гингивитът и пародонтозата са по-чести (21, 22). В едно проучване е установено, че децата и юношите с по-висок гликиран хемоглобин имат по-високи нива на кръвна глюкоза в слюнката и повече кариеси (23).

Преход към амбулаторно наблюдение за възрастни

Преходът към амбулаторията за възрастни е неизбежен. Този преход се извършва на различна

възраст на различните места и няма възраст, при която преходът да е най-гладък. Този преход е труден за много младежи и може да се стигне до липса на последователни грижи в 30-40% от пациентите. Даже при тези, които продължават да получават грижи, данните за метаболитния контрол през следващите 2 години след прехода, са различни (24). Установено е, че обсъждането на прехода към друг обгрижващ екип по време на няколко посещения преди самия преход, помага на младежите да се подготвят за него. Нещо повече, предполага се, че обсъждането относно разликата в грижите, осъществявани в амбулаторията за възрастни, е полезно за юношите (25) (B, E).

- Плановият преход към диабетен екип за възрастни подобрява резултатите и спомага да не се прекъсват грижите през този критичен период (26, 27) (B).
- Възрастта на преход към амбулаторията за възрастни е различна, в зависимост от индивидуалните и местните обстоятелства и традиции (28-30) (E).
- Оптимален модел за преход към амбулаторията за възрастни може да бъде обща клиника за младежи и възрастни с двама специалисти-диабетолози: педиатър и терапевт (31, 32) (E).

Грижи за деца от малцинствата и деца на емигранти

Глобализацията и миграцията са големи предизвикателства към системата за здравни грижи в развитите и понякога и в развиващите се страни. Различни пречки пред лечението може да засегнат грижите за децата от малцинствата, а също така за децата на скорошни емигранти, които не познават диабетния екип и това може да се отрази негативно върху грижите за тях. Разпознаването на тези бариери е необходимо за оптимизиране на грижите и намирането на нови пътища за преодоляване на тези непознати културни бариери изисква съвместна работа, общуване и създаване на доверие между всички членове на екипа и семейството. Освен това, предишният, а понякога и актуалният достъп до здравни грижи на имигранти и семейства от малцинствата може да бъде различен от този за преобладаващите жители на страната. Разпознаването на тези различия изискват чувствителност към различната култура, внимателно събиране на анамнезата и познаване на социалните обстоятелства около семейството.

По отношение на различията в достъпа до диабетни грижи е задължително да се осъзнае, че правилните грижи изискват не само внимание към

обикновените медицински нужди, но също и внимание към нуждата от друга подкрепа, необходими на малцинствените и имигрантски семейства, за да се осигури достъп и оптимално използване на медицинските грижи.

- Винаги, когато е необходим превод, трябва да се използват лицензирани преводачи. Ако не е възможно да се осигури лицензиран преводач, човек, който не е член на семейството, е по-добрият вариант, детето или друг член на семейството трябва да се използва, само ако няма друга възможност.
- Трябва да бъде разработен пакет от средства съобразно културата, който да включва средства за комуникация, консултиране и поощряване на възможностите за промяна на различните предубеждения или негативни и нездравни представи за диабета.
- Задължителна част от адекватна и пълноценна диабетна грижа е помощта за самия достъп до грижите
- Познаването на семейните културни и религиозни схващания може да бъде от критично значение за осъществяването на грижите, например намалената перспектива за брак и стигмата на хронично заболяване може да забави или да откаже семейството от осигуряване на спешно или ежедневно необходимото лечение на диабета (33).

Резултати от грижите и подобрение в качеството им, включително оценка на структурата и процесите на постигането им, както и на биологичните резултати

Съхранение на записките, подобряване на качеството, управление на данните и информационни услуги

Все повече се вижда, че центровете за диабетни грижи се нуждаят от методи за оценка на качеството на диабетните услуги, които съществуват, както и на резултатите от контрола. Непрекъснато подобряване на резултатите от грижите е задължително за здравето на децата с диабет.

Резултатите, които трябва да се оценят, могат да се разделят на:

- Резултати от процесите на грижа

и

- Биологични резултати.

Като цяло подобряването на процеса на гри-

жите предхожда подобряването на биологичните резултати. При детския диабет влиянието на промените в структурата на грижите върху биологичните резултати е по-малко проучено.

Проследяването на съответните резултати е задължително за качествено подобряване на процеса. Информацията от програмите за подобрене на качеството показва, че те могат да увеличат препоръчаните процедури за грижа, като например честотата на определяне на гликирания хемоглобин и на инсулиновите инжекции, също както и да доведат до подобрене на възприемането на указанията за офталмологичен скрининг и за скрининг за бъбречна микроалбуминемия (34). Спазването на указанията за скрининг за микроалбуминурия води до по-ранно откриване на патологична албуминова екскреция; доказано е, че лечението с ACE-инхибитор или ACE-рецептор-блокатор води до обратно развитие на това отклонение с очаквано намаляване на риска от нефропатия (35, 36) (A). Също така разпознаването на ранна непролиферативна ретинопатия дава възможност да се интензифицира и подобри гликемичният контрол с очаквано намаляване на скоростта на прогресия към пролиферативна ретинопатия (37,38) (A). Редовният офталмологичен скрининг може също така да идентифицира пациентите, нуждаещи се от спешно офталмологично лечение за предотвратяване на загубата на зрение. По-малко отчетливо е влиянието на програмите за подобряване на качеството върху нивата на HbA_{1c} (39) (B).

Въпреки че за ниво на гликемичния контрол, необходим за оптимално намаляване на риска от хронични усложнения, е прието HbA_{1c} да бъде 7-8%, мултицентърното Nvideore проучване показва, че при по-голямата част от децата, особено при подрастващите, повечето центрове не могат да постигнат среден гликиран хемоглобин от 7.5% (40).

За да се съберат данни за резултатите, необходими за оценка на подобряването на качеството, трябва редовно да се използват записи на хартиен или електронен носител, за да се събере информация за сравнителен анализ с необходимото качество. За да се определи подобряване или влошаване във времето и да може да се направи промяна, ако е необходимо, анализът трябва да се провежда на 3-12-месечни интервали,.

Данни за резултатите могат да се събират чрез:

- регистър или база данни, включващи
 - единични случаи
 - преобладаващи случаи
 - клинични посещения
 - посещения в центрове за спешна помощ или хоспитализации

и

- стандартизирани клинични записи (твърди копия и компютърни бази данни), като The Basic Information Sheet for Children & Adolescents (Implementation of the St Vincent Declaration) е примерен образец, който събира най-важните еталонни данни за резултати. Този образец може да бъде използван за едноцентрово или мултицентрово събиране на клинични данни (Фиг. 1, Basic Information Scale),

или

- Компютризираните медицински записи, които включват стандартни резултати, от които могат да бъдат извлечени необходимите за сравнителния анализ резултати.

Таблица 1 дава примери за показателите относно процеса и на биологичните резултати от диабетните грижи, важни за педиатричните диабетни услуги (41).

Необходимо е адекватно използване на данните и възможностите за статистически анализи, за да се анализират данните от резултатите за оценка на подобряването на качеството.

Резултати от процеса: определяне на адекватността на структурата, необходима за осигуряването на грижи, осъществяването на обучение и достигнатите от Екипа за диабетни грижи препоръчителни маркери за резултати от грижите.

Маркерите за грижи включват:

- Състав на диабетния екип,
- Условието, осигурени за екипа и пациентите, включително средствата и пространството за осъществяване на грижи за пациента и неговото обучение,
- Провеждането и документирането на началното и продължаващото диабетно обучение, следвайки съвременните указания,
- Провеждането и документирането на еталонни практики на грижи, включително скрининг за риск от усложнения и коморбидност.

Маркерите за грижи включват също резултати от постиженията на пациента, включително:

- Средна честота на посещенията за осъществяване на диабетна грижа,
- Средна честота на самостоятелното измерване на КГ.

Биологичните резултати са резултатите от лабораторните изследвания или физикалната находка, включващи:

- Показатели на растежа
 - Ръст и неговия перцентил.
 - Тегло и неговия перцентил.
 - BMI и неговия перцентил.
 - Процентът на пациенти с тип 1 захарен диабет (T1DM) с BMI 85 перцентил.
 - Процентът на пациенти с тип 1 захарен диабет с BMI > 95 перцентил.
- Рискови фактори за хронични усложнения
 - Средни стойности на HbA_{1c} , както и средни нива за отделните възрасти.
 - Честота на микроалбуминурията.
 - Честота на абнормните липидни нива.
 - Честота на абнормните офталмологични находки.
- Честота на острите усложнения
 - Честота на тежките хипогликемични епизоди.
 - Честота на ДКА.
 - Честота на посещенията в спешно отделение и хоспитализациите.
- Доказателства за други автоимунни заболявания (щитовидни, адренални и целиакия).
- Оценка на качеството на живот (КЖ) на пациента и семейството му.
- Удовлетвореност на пациента и семейството му от грижите.

Сравняването на собствените резултати от всеки индивидуален център е важна част от подобряването на качеството

Индивидуалните центрове могат да сравнят своите резултати с:

- Публикувани ръководства.
- Други педиатрични диабетни центрове.

Консорциумът от диабетни центрове или проучвателни групи, които са съгласни да събират и

публикуват лонгитудинални данни, като Hvidovre Study Group, the German Diabetes Quality Control Initiative и групата за диабетни проучвания US SEARCH, са осигурили полезни данни за резултатите от множество педиатрични диабетни центрове.

Публикувани са също резултати от индивидуални центрове, но последователни лонгитудинални данни от индивидуални центрове са по-малко достъпни, отколкото от групи центрове в проучвания.

Мултицентровите проучвания са публикували анализи на някои процеси на грижи, които могат да се отразят на биологичните резултати, но за пълно определение на най-добрите начини за

грижа са необходими допълнителни проучвания. Въпреки това, тези бази данни ще позволят на педиатричните диабетни екипи да открият някои начини на диабетни грижи, които могат доведат до подобряване на биологичните резултати, а оттук – до подобряване качеството на грижи за децата по света.

Крайната цел е да се осигурят грижи, които ще доведат до нормален растеж и развитие, високо качество на живот /КЖ/ и възможно най-нисък риск от остри и хронични усложнения. Това може да се постигне най-добре чрез осигуряване на възможност на децата и семействата им да овладеят самоконтрола, да останат мотивирани през детството и юношеството, израствайки до независими, здрави възрастни (Е).

Фиг. 1. Алгоритъм за вземане на решение за лечение при диабет от 2 тип у деца и юноши.

Basic Information Sheet for Children and Adolescents
 International Diabetes Federation

Basic Patient Data
 Name: _____ Date of birth: ____/____/____ Sex: Male ☐ Female ☐
 Diabetes onset: ____/____/____

Reasons for Consultation/Ambulation
 Consultation ☐ or Admission ☐ Routine ☐ Newly diagnosed ☐
 Insulin ☐ Oral drugs ☐ Self-monitoring ☐ Blood glucose self-monitoring ☐ HbA1c ☐ Urine glucose self-monitoring ☐

Education on Diabetes
 Complications ☐ Self-adjustment ☐ Education given: ☐ in hospital ☐ at home ☐ at camp ☐
 Healthy eating ☐ Physical exercise ☐ Education given to: Patient ☐ Parents ☐ Grandparents ☐ Other ☐
 Psychological factors ☐ Contraception ☐ Self-monitoring ☐ Social health ☐

Measurements (from latest visit in the last 12 months)
 Weight: ____ kg Height: ____ cm Blood pressure: ____ mmHg
 Date of measurement: ____/____/____ HbA1c: ____ %
 Is your latest reference sheet available for this patient? ☐ Yes ☐ No ☐ If so, please enter: ____ %
 Is there abnormal proteinuria? ☐ No ☐ Yes ☐

Examination
 By funduscopy ☐ Fundus photograph ☐ Retinopathy analysis ☐
 Retinopathy: ☐ No ☐ Mild ☐ Moderate ☐ Severe ☐
 Visual acuity: L: ____ R: ____

Quality of Life (from last 12 months)
 Diabetes ☐ Physical activity ☐ Quality of life ☐ Hospital days ☐

Management
 Oral drugs ☐ Insulin ☐ Pump therapy ☐
 Oral drugs: ☐ Metformin ☐ Sulfonylurea ☐ Thiazolidinedione ☐ DPP-4 inhibitor ☐ SGLT2 inhibitor ☐
 Insulin: ☐ Basal ☐ Bolus ☐ Total daily insulin dose: ____ U/day

Additional Treatments
 Hypertension ☐ Dyslipidemia ☐ Thyroid disease ☐
 Celiac disease ☐ Anorexia nervosa ☐ Chronic kidney disease ☐
 Psychiatric disorders ☐ Other ☐

Prescription _____ **Signature** _____ **Date** ____/____/____

Грижа за деца в други условия

Деца с диабет в училище. Децата прекарват 40-50% от деня в училище. Диабетните грижи в училище са важна част от техния план за контрол на диабета. Училището не трябва никога да пречи или да променя плана за медицинско лечение, който диабетният екип счита за оптимален за детето. Детето има право да получава помощ от възрастен член на училищния персонал при осъществяването на диабетна грижа по време на

училищните часове, извънкласните занимания, училищни мероприятия извън територията на училището и случайни природни бедствия, случили се в училище (Е).

- Училищният персонал трябва да бъде обучен да осъществява или контролира всички диабетни грижи, предписани от диабетния екип (Е).
- Училищният персонал трябва да подкрепя диабетните грижи и да поощрява контрола на диабета през учебните часове (Е).

Таблица 1. Примери за качествени показатели, отнасящи се до процеса и резултатите от диабетните грижи, приложими за детския диабет [адаптирана от (41)]

Лечение	Качествен показател
Нормален растеж	Процент на пациентите с височина <3 перцентил
Нормално физическо развитие	Среден BMI при деца с диабет, сравнено с деца без диабет Процент на пациентите с BMI>85 перцентил
Нормално пубертетно развитие	Средна възраст на менархе у момичета с диабет
Ниска честота на остри усложнения	Честота на тежка хипогликемия във всички пациенти Честота на тежка хипогликемия във всички пациенти, по-малки от 5 години Честота на хоспитализации по повод диабетна кетоацидоза след началото на диабета
Превенция на микроваскуларните усложнения	Процент на пациентите с очен преглед през последната година Процент на пациентите с микроалбуминурия през последната година Средна стойност на HbA _{1c} на всички пациенти. Средна стойност на HbA _{1c} на деца в юношеска възраст. Процент на пациентите с продължителност на диабета под 5 години с диабетна ретинопатия. Процент на пациентите с продължителност на диабета под 5 години с диабетна нефропатия. Процент на пациентите с персистираща микроалбуминурия, които не получават ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитори (или друга интервенция за МАУ)
Превенция на сърдечно-съдовите усложнения	Процент на пациентите с изследвани липидни нива през изминалата година. Процент на пациентите с измерване на кръвното налягане през изминалата година. Процент на пациентите с хипертензия. Процент на пациентите с хиперлипидемия. Процент на пациентите с хипертензия, които не получават антихипертензивна терапия. Процент на пациентите с хипертензия, които не получават липидопонижаваща терапия. Средна стойност на HbA _{1c} на всички пациенти. Средна стойност на HbA _{1c} на пациенти в юношеска възраст
Оптимална социална адаптация	Среден брой дни, прекарани в болница. Среден брой дни, в които е пропуснато училище заради диабета. Процент на пациентите на гъвкав инсулинов режим (извън ремисия). Качество на живот на пациентите с диабет. Качество на живот на родителите на пациентите с диабет. Процент на пациентите, пропуснали назначените прегледи
Брой посещения за година	Процент на пациентите с под 3 амбулаторни посещения годишно. Брой посещения на пациент за година и среден (mean and median) брой посещения на пациент за година

BMI, body mass index; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; QoL, quality of life.

Необходимото лечение може да изисква:

- Поставяне на инсулин чрез инжекция или с инсулинова помпа.
- Измерване на КГ при малки деца или по-големи новодиагностицирани деца и юноши, докато се научат да извършват това самостоятелно.
- Разпознаване и лечение на хипогликемия - умерена или тежка.

Дори и мнозинството от тийнейджърите да са като цяло независими в контрола на диабета в училище, на всяко дете с диабет може да е необходима помощ при справянето с хипогликемия. Затова целият училищен персонал трябва да умее да разпознава симптомите на хипогликемията, да започне лечение и да знае кога да повика помощ или как да се справи с тежка хипогликемия (Е). Една скорошна публикация показва, че 75% от децата в училище преживяват епизод на хипогликемия, при който се налага помощ от училищния персонал, със средно 5 хипогликемични епизода за една учебна година (42).

Повечето национални диабетни асоциации и организации публикуват указания за училищни грижи и препоръки и програми в помощ на училищния персонал и семействата за координиране на диабетните грижи в училище (43, 44). Като част от Програмата за безопасност в училище Американската диабетна асоциация е изготвила образователна слайдова презентация, специално за училищния персонал, която може да бъде изтеглена от техния уеб-сайт, www.diabetes.org/schooltraining. През 2009 г. е направен достъпен DVD със същата информация. Международната Диабетна Федерация също така създава образователни материали, достъпни за училищния персонал. Друг пример на материал за учители може да бъде намерен на www.diabeteskidsandteens.com.au под заглавието "Учители и училища". Съобщенията показват, че училищният персонал може напълно да усвои комплекса от медицински грижи, необходими за дете с диабет (45).

Деца с диабет в организирани лагери

Много местни и национални диабетни организации управляват дневни летни лагери или такива с преспиване за деца с диабет и е изчислено, че в света 15000-20000 деца годишно посещават диабетни лагери (46). Диабетните лагери обикновено се обслужват от професионалисти и доброволци, обучени за контрол на деца с диабет. Диабетните лагери предлагат на децата и юношите възможността да се насладят на почивката в една без-

опасна среда и да живеят в условия, при които грижите за диабета са споделени с всички или повечето от лагериращите, които също имат диабет. За много деца това е една възможност да срещнат други деца с диабет и да научат как да се справят с диабета по един здравословен начин (47-51). По време на прекарването им в диабетния лагер много деца се научават как да се грижат за диабета си в лагерни условия и могат безопасно да посещават други лагери по техен избор или да прекарат приятна и безопасна почивка на къмпинг със своите семейства. Списък на сертифицирани лагери, специализирани в грижи за деца с диабет, може да бъдат намерени в Интернет.

Много национални организации имат местни бюлетени или ръководства за грижи за деца с диабет в условията на лагер. Те са ценни справочници и трябва да бъдат разгледани от медицинските директори на лагерите, за да се осигури съответствието им към националните стандарти. (46).

Лагерите, специализирани за деца с диабет, трябва да имат:

- Съответен персонал, обучен в контрол на деца с диабет (Е),
- Наличен инсулин за посрещане нуждите на децата,
- Познания за инсулиновите дози, адаптирани към повишените нива на физическа активност, които са обичайни за лагерите,
- Разбиране как да адаптират настройките и поддръжката на инсулинови помпи, ако такива се използват в лагера,
- Способност за измерване на КГ, кетони в урината или кръвта и съответни помощни средства, за да се справят с възникнало спешно състояние (Е),
- Целият персонал трябва да е запознат с хипогликемията и нейното лечение,
- Медицински персонал, опитен в разпознаването и лечението на ранна кетоза и умеещ да прецени кога да се започне лечение в медицинско звено (Е),
- Най-малко един член от персонала с познания по медицинска диетология, наясно с въглехидратното съдържание на храните и принципите за адаптиране на инсулиновите дози спрямо различното въглехидратно съдържание на храните (Е),
- План за поддържане на адекватни нива на КГ и инсулиновите дози за всеки лагерник. Стандартна практика е в края на лагера копие от този план да бъде дадено на родителя или настойника.

Повечето лагери провеждат обучение по диабетни грижи или под формата на планови организирани сесии или, по-често, помагайки на лагерниците "да учат като правят" или дискутирайки насаме или в група въпроси, отнасящи се до диабетните грижи и резултатите, в случаи на подходящи за обучение моменти. Лагерните служители трябва да осъзнаят, че главната цел на лагера е да осигури приятно прекарване за всяко дете в безопасна среда.

Други извънклинични дейности, в които Диабетният екип може да участва

Екипът за диабетни грижи може да бъде включен в организирането на:

- Местни (и национални) поддържащи групи.
- Образователни курсове за напреднали (например курс за инсулинови помпи за напреднали).
- Осигуряване на източници за информация (информационни листовки/книги, екипировка, информационни уеб-сайтове и др.)
- Хранителни игри /опити/нововъведения .
- Дискусионни групи, дни на различни дейности, посещения, лекции, празнични събития, лагери и др.

Цена на грижите и анализ цена-полза

Анализът цена-полза на диабетните грижи е важен за определянето на адекватни препоръки за грижи и при вземането на решения за здравна политика.

- За постигането на тази цел са необходими данни за голяма детска популация, включващи:
 - Данни за биологичните резултати, посочени по-горе.
 - Относителни цени на различните инсулинови режими и техните съответни здравни резултати. Относителни цени на различните техники за мониториране на КГ, включващи честотата и точността на мониториране и тяхното влияние върху здравните резултати.
 - Относителни цени за осигуряването на специализиран диабетен екип.
 - Очакваните ефекти върху общите главни носители на стойността на диабетните грижи.
- Остри усложнения, довели до посещение в спешно звено и/или хоспитализация и

- Хронични усложнения от микроваскуларни и макроваскуларни заболявания, както и получената в резултат на това загуба на трудоспособност за пациентите и членовете на семейството.

Цена на инсулиновите режими и мониторирането на КГ

Стойността на диабетните грижи нарастна драматично през последните 10 години с въвеждането на аналоговите инсулини, увеличената употреба на инсулинови помпи и препоръките за увеличаване честотата на измерване на КГ. Ако използването на постоянните глюкозни сензори нарастне, което несъмнено ще се случи, това също ще прибави към цената на ежедневните грижи. Персоналните разходи за диабетни грижи широко варират по света в зависимост от цените - твърде ограничаващи грижите в някои страни и напълно заплащани от държавата или частни здравни застраховки в други. Без значение от източника на плащане на грижите, информацията за ценовата ефективност е задължителна за вземане на информирани решения за здравни грижи.

Страните и системите за здравни грижи се адаптират различно към нарастаналите разходи за диабетни грижи. Някои страни или здравно-осигурителни системи обмислят или вече са ограничили употребата на най-новите инсулинови аналози и най-новите технологии, задължавайки тези, които изберат тези технологии, да заплатят до 100% от цената.

- Понастоящем аналоговите инсулини (и двата вида - бързодействащ и дългодействащ) са 1.3 до 4 пъти по-скъпи от рекомбинантния обикновен и NPH инсулин. И бързодействащият, и дългодействащият аналози са показали, че редуцират честотата на леката и умерена хипогликемия. Нужно е да се оценят краткосрочните разходи, за да се определи дали отдалечените ползи водят до по-ниски разходи за целия живот, като се вземат под внимание качеството на живот, отдалечените усложнения и продължителността на живот.
- Ограничената налична информация все пак позволява някаква оценка на резултатите от съвременните инсулино-аналогови режими с използване на интермитентно мониториране на капилярна КГ в едно благоденстващо общество с калкулиране на съотношението предвидени разходи към ползи през целия очакван живот на един юноша (52, 53).
- Тези доклади внушават, че базал-болусната

терапия и, напоследък, лечението с инсулинови помпи дават по-добри далечни резултати с подобрене на разходите за целия живот [съпоставяйки инжекционно лечение през целия живот с използване на режим на множествени дневни инжекции с NPH като базален инсулин срещу лечението с инсулинови помпи] (54, 55) (В).

- В ход са проучвания, които се опитват да дадат оценка на ползите от постоянното мониториране на глюкозата, vodeйки проучвания в затворена (closed loop) система, за подобряване на здравните резултати при младежи с диабет (56) (С).

Обобщен анализ на разходите за диабетни грижи и използването им

При възрастни е добре документирано, че диабетът причинява големи икономически загуби (57); но има много малко информация за разходите за диабет при децата и подрастващите, особено за тези с диабет тип 2. Все още такава информация трябва да се приема критично при оценка на икономическите щети от заболяването и икономическата ефективност от превенцията на диабета и програмите за контрол в тази популация. Arescent, популационно-базирано проучване, проведено в Швеция, показва, че в сравнение със здравата популация преките медицински разходи за деца с диабет от тип 1 на възраст между 0 и 14 години са били 7.7 пъти по-високи. Тези разходи включват разходите за здравни грижи в първичната помощ, извънболнични и болнични грижи и предписани лекарства. Допълнителните разходи за дете с диабет са били 3930 Евро (58). Необходими са допълнителни данни за разходите за диабетни грижи за деца с двата типа диабет и подход, базиран на съотношението цена-ефективност към грижите. В допълнение, липсват данни за ефекта от различните модели на грижа и практики върху отдалечените резултати. Тези данни са задължителни за вземането на адекватни решения в здравната политика.

Препоръки

Структура на диабетните грижи:

Детето или юношата с диабет и неговото семейство трябва да бъдат обгрижвани още от самото начало от екип от специалисти, всеки от които трябва да има квалификация, опит и познания в областта както на диабета, така и на педиатрията, включително за развитието на детето и подрастващия (Е). Екипът трябва да осигурява

постоянни, съвременни грижи с интегриране на съвременни технологии съобразно достъпните средства и индивидуалните нужди на детето/семеиството (Е).

Екипът за диабетни грижи трябва да възприема семейството и детето като съставна част на екипа за грижи. Тяхната важност като членове на екипа за грижи за детето трябва да се възприеме още от деня на диагнозата (Е).

Малко вероятно е да има достъпен мултидисциплинарен екип в районите с малка плътност на населението, където рядко има пациенти с детски диабет. В това обкръжение най-вероятно грижите ще се осъществяват от местния педиатър/лекар. Тези практикуващи лекари трябва да имат лесен достъп до средства и съвети, осигурени от Екипа за диабетни грижи в регионалния център (13-15) (С, Е).

Екипът за диабетни грижи трябва да осигурява:

- Специализирани болнични медицински грижи.
- Експертни всестранны амбулаторни грижи за диабета и други асоциирани педиатрични състояния.
- Разумно представяне на нови видове лечение и технологии за контрол на диабета, които се развиват
- Компетентни съвети по въпроси, отнасящи се до диабета, като спортни занимания, пътуване и др.
- Съвети за грижата в училище, на лагер и други места, където децата с диабет се нуждаят от грижи, когато са далеч от дома.
- Скрининг за усложнения, риска от усложнения и коморбидни състояния.
- Спешна телефонна или друга поддръжка 24 часа на ден за пациентите и семействата им.
- Съвети и подкрепа за лекарите и медицинските специалисти, осъществяващи диабетни грижи в райони с ниска плътност на населението, където не е възможен незабавен достъп до Екипа за диабетни грижи.

Процесът на диабетни грижи трябва да включва:

- Преглед на всеки 3 месеца за преоценка на диабетния контрол и разглеждане на домашните записи за контрола
- Годишен преглед с по-голямо внимание към оценката на храненето, лабораторен скри-

нинг, осъвременяване на знанията и психологичните потребности, както и скрининг за късни усложнения и скрининг за коморбидност

- Планов преход към амбулатория за диабетни грижи за възрастни, което подобрява резултатите и допринася за обезпечаване на непрекъснати грижи през този критичен период (26, 27) (В). Възрастта на прехвърляне към терапевтична клиника варира в зависимост от индивидуалните и местни особености.
- Да осигурява специално внимание към децата от малцинствата и децата на скорошни имигранти
- Общуване съобразно културата, консултиране и подкрепа за промяна на предубежденията или негативните и нездравни представи за диабета (33).
- Помощ за достъп до грижи

Грижите трябва да бъдат подпомогнати чрез електронни или хартиени средства като клинични информационни досиета (Е) за проследяване прогреса на всяко дете и разработване на клинични еталони за сравнение с регионалните и националните/международни еталони за подобряване на грижите (Е).

Резултат от грижите:

Екипът за диабетни грижи трябва да мониторира резултатите, за да идентифицира областите от структурата и процеса на грижите, които се нуждаят от подобряване, за да се подобрят резултатите, включително метаболитните и други здравни резултати, напр. микроваскуларни и макроваскуларни усложнения, удовлетворението от грижите и качеството на живот и да се избягат различията в здравните грижи (Е).

Екипът трябва да сравнява своите резултати с регионалните и националните/международни еталони с цел подобряване на грижите (Е).

Крайната цел е да се осигурят грижи, които ще доведат до нормален растеж и развитие, високо качество на живот и възможно най-малък риск от остри и късни усложнения. Това се постига най-добре чрез оказване на помощ на децата и родителите да овладеят самоконтрола, да запазят мотивираността си през детството и юношеството и да дадат възможност на детето да се развие като независим и здрав възрастен (Е).

Цената на грижите и на лечението, водещи до подобряване на резултатите през целия живот на детето са от главно значение за осигуряване

на оптимални грижи за децата с диабет. Трябва да бъде даден висок приоритет за събирането и осигуряването на тези данни и с помощта на правителствата и агенциите за здравни грижи. (Е)

Книгопис

1. BANGSTAD HJ, DANNE T, DEEB LC, JAROSZ-CHOBOT P, URAKAMI T, HANAS R. Insulin treatment. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 88-102.
2. REWERS M, PIHOKER C, DONAGHUE K, HANAS R, SWIFT P, KLINGENSMITH GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 408-418.
3. ASLANDER-VAN VE, SMART C, WALDRON S. Nutritional management in childhood and adolescent diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 323-339.
4. SWIFT PG. Diabetes education. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 103-109.
5. DONAGHUE KC, CHIARELLI F, TROTTA D, ALLGROVE J, DAHL-JORGENSEN K. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 163-170.
6. DONABEDIAN A. Criteria and standards for quality assessment and monitoring. *QRB Qual Rev Bull* 2008; 12: 99-108.
7. Standards of Medical Care in Diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl. 1): S12-S54.
8. Australian Paediatric Endocrine Group. Clinical practice guidelines: type 1 diabetes in children and adolescents [article online] 2004: (available from http://www.chw.edu.au/prof/services/endocrinology/apeg/apeg_handbook_final.pdf).
9. GREEN S. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults [article online] 2004: (available from <http://www.nice.org.uk/pdf/CG015NICE.guideline.pdf>).
10. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Type 1 diabetes in children and adolescents. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003; 27: S84-S90.
11. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical: type 2 diabetes in children and adolescents. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003; 27: S91-S93.
12. LARON Z, GALATZER A, AMIR S, GIL R, KARP M, MIMOUNI M. A multidisciplinary, comprehensive, ambulatory treatment scheme for diabetes mellitus in children. *Diabetes Care* 1979; 2: 342-348.
13. SMITH AC, BATCH J, LANG E, WOOTTON R. The use of online health techniques to assist with the delivery of specialist paediatric diabetes services in Queensland. *J Telemed Telecare* 2003; 9(Suppl. 2): S54-S57.
14. JIN AJ, MARTIN D, MABERLEY D, DAWSON KG, SECCOMBE DW, BEATTIE J. Evaluation of a mobile diabetes care telemedicine clinic serving Aboriginal communities in Northern British Columbia, Canada. *Int J Circumpolar Health* 2004; 63(Suppl. 2): 124-128. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 58-70 Ambulatory diabetes care
15. MAISLOS M, WEISMAN D, SHERF M. Western Negev Mobile Diabetes Care Program: a model for interdisciplinary diabetes care in a semi-rural setting. *Acta Diabetol* 2002; 39: 49-53.
16. VANELLI M, CORCHIA M, IOVANE B et al. Outside hospital assistance for children and adolescents with type 1 diabetes

- tes mellitus. *Acta Biomed* 2006; 77: 163-167.
17. JANSÁ M, VIDAL M, VIAPLANA J et al. Telecare in a structured therapeutic education programme addressed to patients with type 1 diabetes and poor metabolic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74: 26-32.
 18. ADKINS JW, STORCH EA, LEWIN AB et al. Home-based behavioral health intervention: use of a telehealth model to address poor adherence to type-1 diabetes medical regimens. *Telemed J E Health* 2006; 12: 370-372.
 19. WOLFSDORF J, CRAIG M, DANEMAN D, DUNGER D, EDGE J, LEE W. Diabetic ketoacidosis. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 28-42.
 20. DUNGER DB, SPERLING MA, ACERINI CL et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004; 89: 188-194.
 21. TENOVUO J, ALANEN P, LARJAVA H, VIKARI J, LEHTONEN OP. Oral health of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Dent Res* 1986; 94: 338-46.
 22. PINSON M, HOFFMAN WH, GARNICK JJ, LITAKER MS. Periodontal disease and type I diabetes mellitus in children and adolescents. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 118-23.
 23. TWETMAN S, JOHANSSON I, BIRKHED D, NEDERFORS T. Caries incidence in young type 1 diabetes mellitus patients in relation to metabolic control and caries-associated risk factors. *Caries research* 2002; 36: 31-5.
 24. MORRIS AD, BOYLE DI, MCMAHON AD, GREENE SA, MACDONALD TM, NEWTON RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines-Monitoring Unit. Lancet* 1997; 350: 1505-1510.
 25. WEISSBERG-BENCHELL J, WOLPERT H, ANDERSON BJ. Transitioning from pediatric to adult care: a new approach to the post-adolescent young person with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2441-2446.
 26. Australasian Paediatric Endocrine Group for the Department of Health and Ageing. Clinical Practice Guidelines: type 1 diabetes in children and adolescents [article online] 2005: (available from http://www.chw.edu.au/prof/services/endocrinology/apeg/apeg_handbook_final.pdf).
 27. LUNDIN CS, OHRN I, DANIELSON E. From multidimensional support to decreasing visibility: a field study on care culture in paediatric and adult diabetes outpatient clinics. *Int J Nurs Stud* 2008; 45: 180-190.
 28. COURT JM. Issues of transition to adult care. *J Pediatr Child Health* 1993; 29: S53-S55.
 29. PACAULD DYJF, STEPHURE D, TRUSSELL R, DAVIES D. Problems in transition from pediatric care to adult care for individuals with diabetes [article online] 2005: (available from <http://www.diabetes.ca/Files/Pacaud.pdf>).
 30. KIPPS S, BAHU T, ONG K. Current methods of transfer of young people with type 1 diabetes to adult services. *Diabet Med* 2002; 19: 649-654.
 31. CARSON W. Adolescence to adulthood: how to keep adolescents in the system. *J Diabetes Nursing* 2007; 7: 24-27.
 32. EISER C, FLYNN M, GREEN E et al. Coming of age with diabetes: patients' views of a clinic for under-25 year olds. *Diabet Med* 1993; 10: 285-289.
 33. COLAGIURI R, GREENFIELD S, WILLIAMS R, BJORÉ K S. Dealing with differences changes the course of diabetes [article online] 2008: (available from www.probrooks.com).
 34. MCCLAIN MR, WENNBERG DE, SHERWIN RW, STEINMANN WC, RICE JC. Trends in the diabetes quality improvement project measures in Maine from 1994 to 1999. *Diabetes Care* 2003; 26: 597-601.
 35. STRIPPOLI GF, CRAIG M, DEEKS JJ, SCHENA FP, CRAIG JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828.
 36. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370-379.
 37. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177-188.
 38. 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: 977-986.
 39. MORTENSEN HB, HOUGAARD P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes ? [erratum appears in *Diabetes Care* 1997 Jul; 20: 1216]. *Diabetes Care* 1997; 20: 714-720.
 40. DE BEAUFORT CE, SWIFT PG, SKINNER CT et al. Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: do advances in diabetes treatment improve outcome? The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2245-2250.
 41. CHIARELLI F, DAHL-J RGENSEN K, KIESS W, eds. *Diabetes in Childhood and Adolescence. Pediatric Adolescent Medicine*, Basel: Karger 2005; 10: I-VIII.
 42. HELLEMS MA, CLARKE WL. Safe at school: a Virginia experience. *J Sch Nurs* 2007; 22: 336-344.
 43. American Diabetes Association Position Statement. Diabetes care in the school and day care setting. *Diabetes Care* 2008; 31: S79-S85.
 44. Swedish National Agency for Education. Self care of children and pupils [article online] 2007: (available from http://www.skolverket.se/content/1/c4/64/90/self_care.pdf).
 45. DARBY W. The experiences of school nurses caring for students receiving continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *J Sch Nurs* 2006; 22: 336-344. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 58-70 Pihoker et al.
 46. Diabetes care at diabetes camps. *Diabetes Care* 2007; 30: S74-S76.
 47. TUMINI S. Camps for children with T1DM. *Acta Biomed* 2003; 74: 32-34.
 48. KOPLATADZE K, KOPLATADZE M, KACHARAVA L, JAMES R. Diabetes camps: an international experience. *Mo Med* 2003; 100: 145-147.
 49. MANCUSO M, CARUSO-NICOLETTI M. Summer camps and quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Biomed* 2003; 74: 35-37.
 50. SEMIZ S, BILGIN UO, BUNDAK R, BIRCAN I. Summer camps for diabetic children: an experience in Antalya, Turkey. *Acta Diabetol* 2000; 37: 197-200.
 51. KARAGU X ZEL G, BIRCAN I, ERISIR S, BUNDAK R. Metabolic control and educational status in children with type 1 diabetes: effects of a summer camp and intensive insulin treatment. *Acta Diabetol* 2005; 72: 156-161.
 52. SCUFFHAM P, CARR L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabet Med* 2003; 20: 586-593.

53. ROZE S, VALENTINE WJ, ZAKRZEWSKA KE, PALMER AJ. Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med* 2005; 22: 1239-1245.
54. COHEN N, MINSHALL ME, SHARON-NASH L, ZAKRZEWSKA K, VALENTINE WJ, PALMER AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 891-897.
55. PICKUP J, MATTOCK M, KERRY S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705.
56. BUCKINGHAM B, BECK RW, TAMBORLANE WV et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007; 151: 388-393.
57. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008; 31: 596-615.
58. WIREHN AB, ANDERSSON A, OSTGREN CJ, CARSTENSEN J. Age-specific direct healthcare costs attributable to diabetes in a Swedish population: a register-based analysis. *Diabet Med* 2008; 25: 732-737. 70 *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 58-70

Оценка и мониториране на гликемичния контрол при деца и юноши с диабет

Въведение: Мониторирането на гликемичния контрол включва ежедневно мониториране на глюкозата в дома, както и периодично мониториране на общата гликемия. Целите на мониторирането на гликемичния контрол са:

- Да се даде точна и прецизна оценка на нивото на гликемичния контрол, постигнат от всеки индивид с цел постигането на възможната най-реалистична за него таргетна гликемия (1, 2) (А).
- Да се помогне в превенцията едновременно на остри усложнения при хипогликемия и хроничните усложнения - микроваскуларна и макроваскуларна болест (А).
- Да се намали ефекта от хипогликемията (А) и хипергликемията (В/С) върху когнитивните функции и настроението.
- Да се съберат данни за гликемичния контрол от всеки диабетен център за сравнение с посочени локални, национални и международни стандарти, така че функционирането и стандартите на интердисциплинарни Екипи за Диабетни Грижи да се подобрят (3).

Общи принципи, определящи гликемичните цели

Измерването на непосредствения гликемичен контрол се определя най-добре от мониторирането на кръвната глюкоза от самите пациенти (SMBG=self-monitoring of blood glucose), тъй като осигурява незабавно документиране на хипергликемия и хипогликемия, позволявайки прилагането на стратегии за оптимално лечение, както и избягване на стойности на глюкозата извън определените лимити.

Хемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}) е единствената мярка за гликемичен контрол, за чието значение са достъпни убедителни данни. Повишен HbA_{1c} пред-

сказва микроваскуларни и макроваскуларни усложнения (1,2) (А). Въпреки това, HbA_{1c} има недостатъци като мярка за гликемичен контрол, напр. спрямо средната кръвна глюкоза (КГ). В Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 96% от усложненията се обясняват с вариации в HbA_{1c} (4). Все пак, HbA_{1c} от 7% отговаря на по-висока средна КГ (измервана седем пъти дневно) - 192 mg/dL (10,7 mmol/L) при конвенционално лекуваните пациенти, сравнена със 163 mg/dL (9 mmol/L) при интензифицирано лекуваните пациенти (6).

HbA_{1c} може да бъде само една от няколко мерки за оптимален гликемичен контрол, заедно с документираната хипогликемия, вида на лечение, възрастта на пациента и качеството на живот.

DCCT и други подобни проучвания дават ясни доказателства при възрастни и юноши, че по-добрият метаболитен контрол, измерен чрез по-ниски нива на HbA_{1c}, се свързва с по-малко далечни микроваскуларни усложнения (1, 2, 7-15). DCCT също показва, че пациентите от групата с интензифицирано лечение имат по-малък риск за ретинопатия от конвенционалната група дори при еднакви стойности на HbA_{1c} (4). Допълнителни изследвания са показали, че честото и прецизно мониториране на КГ и едновременното оптимално коригиране на инсулина според въглехидратния прием и физическата активност (16, 17) са необходими за постигане и поддържане на оптимален гликемичен контрол.

Най-накрая, данните от проследяването в DCCT показват, че 5-7 години на лош гликемичен контрол дори по време на юношеството и в млада възраст, водят до повишен риск от микроваскуларни и макроваскуларни усложнения през следващите 6-10 години (7, 9, 13, 14, 18). Тези данни подкрепят опитите за постигане на нива на HbA_{1c} колкото е възможно по-близки до нормалния обхват при всеки индивид.

И хипогликемията, и хипергликемията могат да доведат до изменения в централната нервна система (ЦНС), както остро, така и хронично. Ниските нива на HbA_{1c} могат да бъдат асоциирани със зачестяване на епизодите на тежка хипогликемия (1, 2) (А). Тежката хипогликемия е важна причина за заболяемост и понякога смъртност при млади хора с диабет тип 1 (19-22). Повечето, но не всички, проучвания показват, че повтарящи се епизоди на хипогликемични гърчове при малки деца могат да доведат до трайни ЦНС промени и/или когнитивна дисфункция (23-30). В допълнение, дългосрочното проследяване на

DCCT участниците носи увереност, че няма доказателства за трайни неврологични промени, свързани с хипогликемия при юноши и млади възрастни, подсказвайки, че ефектите от тежката хипогликемия върху невропсихичната функция могат да зависят от възрастта (31, 32). Независимо от дългосрочните последици от хипогликемията, доказано е, че страхът от нея води до нарочно намаляване на дозата на инсулина, което води до повишаване на нивата на глюкозата и повишен HbA_{1c} (33).

Обратно, има доказателства, че хроничната хипергликемия (особено при малки момчета) може да бъде свързана с по-лоши когнитивни резултати (34) (B). Острата хипергликемия ($KГ >15$ mmol/L) е свързана с намалено моторно когнитивно представяне в изследване в реалния живот на възрастни с диабет тип 1 (35) (B). Това потвърждава резултатите при използване на инсулинова кламп техника при деца, показали влошени неврологични функции, когато $KГ$ е била >20 mmol/L, сравнена с 5-10 mmol/L (36) (B). Семействата съобщават за ефекти на хипергликемията (15-18 mmol/L) върху настроението и координацията (37) (C). Дългосрочни проучвания върху хипергликемията и когнитивните функции не са налични.

Проучвания с образна диагностика на главен мозък показват, че и хипогликемията, и хипергликемията водят до промени в бялото и сивото вещество на развиващите се мозъци (38). Има доказателства за ЦНС промени при деца с диабет, свързани както с хипергликемия, така и с хипогликемия, въпреки че когнитивните функции и мозъчните образни изследвания при деца с диабет като цяло не се различават съществено от тези на здрави контроли (38, 39). ЦНС промените, свързани с хипергликемия, са сравнително нова находка, но са в унисон със съобщените неврокогнитивни находки (34). Една от теориите е, че хроничната хипергликемия по време на първите години от живота (преди 5), когато мозъкът все още се развива, би му повлияла негативно с дисфункция на бялото вещество, свързана с неоптимална миелинизация. Това прави мозъка по-податлив на всеки последващ удар, включително хипогликемия, която се появява по-късно в живота на детето (40) [E].

Експертите са съгласни понастоящем, че най-безопасната препоръка за подобряване на гликемичния контрол като цяло при всички деца е да се постигнат най-ниските нива на HbA_{1c} , които могат да бъдат поддържани без нанасяне на вреда или без тежки хипогликемии, като съще-

ременно се избягват дълги периоди на значима хипергликемия ($KГ >15-20$ mmol/L) (35-37) и епизоди на диабетна кетоацидоза (ДКА) и че тези цели могат да бъдат постигнати само чрез някаква форма на често мониториране на глюкозата.

Мониториране на гликемичния контрол

Самостоятелно мониториране на кръвната глюкоза

SMBG

- Помага да се проследяват непосредствените и дневните нива на контрол;
- Помага за определяне на непосредствените и дневните нужди от инсулин;
- Помага при коригирането на инсулиновите дози за намаляне на $KГ$ флуктуации
- Открива хипогликемия и спомага за нейното овладяване; и
- Помага за безопасното овладяване на хипергликемията

Честотата на SMBG е свързана с подобряване на нивата на HbA_{1c} при пациенти с диабет тип 1 (41) (A) (16, 17, 42-46) (B). Смята се, че е така поради едновременно по-доброто нагласяне на инсулина към храненето и подобрена възможност за бързо коригиране на стойности на глюкозата извън таргетните граници. В допълнение, ранното откриване на ниски нива на глюкозата, преди настъпването на симптоматична хипогликемия, може да позволи корекция с намален риск от свръхкорекция и в резултат, хипергликемия. Използването на SMBG по време на физически натоварвания може също да позволи подобрене на справяне с инсулиновата адаптация и намален риск от хипогликемия по време на последващи физически натоварвания (47).

Приемането на SMBG от пациента може да се подсили чрез включването на възможност за тестване на алтернативни места в допълнение на пръстите, например длан, предмишница. На гладно, нивата на глюкоза от предмишницата са близки до тези от върха на пръстите (48) (B). Тези алтернативни места могат да бъдат по-бавни при отразяването на падащите нива на $KГ$, така че е препоръчително да се повтори теста от пръст при симптоми на хипогликемия или ако са отчетени ниски стойности на $KГ$ от алтернативното място (49) (B).

Уреди. Има много отлични апарати за SMBG; значителни неточности могат да възникнат от

грешки на измерващия, обаче (50). Здравните професионалисти трябва да избират и съветват за тип апарат, който е сигурен, прецизен, точен и да им е добре познат, както и да е достъпен за пациента.

Време за SMBG

КГ е най-добре да бъде измервана:

- По различно време на деня, за да се видят КГ нива сутрин на гладно, през нощта, за да се засекат незабелязани хипогликемии и хипергликемии, в отговор на профила на действие на инсулина (при очакваните пикове и спадове в действието на инсулина), и след прием на храна (1,5-2 часа след хранене), и във връзка с активното спортуване или физическо натоварване (по време на и няколко часа след), така че да могат да бъдат направени промени в мениджмънта за подобряване на КГ профили (45, 51, 52) (В);
- Да се потвърди хипогликемия и да се проследи възстановяването;
- По време на заболяване, за да се предотвратят хипергликемични кризи.

Броят и редовността на SMBG трябва да се индивидуализират в зависимост от:

- Наличното оборудване;
- Вида на инсулиновия режим, както и
- Способността на детето да разпознава хипогликемия.

Забележка: успешното прилагане на интензифицирано лечение на диабета с множествени инсулинови апликации или постоянна инсулинова инфузия (инсулинова помпа) изисква често самостоятелно измерване на КГ (четири до шест пъти дневно) и редовна, честа оценка на резултатите за идентифициране на събития (шаблони), изискващи корекция на лечебния план на диабета.

Цели на контрола. Целите имат характер на насоки при лечението..

Възрастово-специфичните научни доказателства за точно определени глюкозни цели са малко (таблица 1). Въпреки това, за всяко дете трябва да има индивидуално определени таргетни нива с цел постигане на глюкозни стойности, възможно най-близки до нормалните и едновременно избягване на тежки хипогликемии, както и чести леки до умерени хипогликемии (Е).

Мониторинг на глюкозурията

Известно е, че в много страни, проследяване на глюкоза в урината е единственият достъпен метод за наблюдение и че той предоставя полезна, но различна информация от SMBG (53) (В). Глюкозата в урината отразява гликемичните нива през последните няколко часа и се влияе от бъбречния праг на глюкозата, който при деца е около 10 - 11 mmol/L (180-200 mg /dL) (54). Периодично количествено определяне на глюкозурията за определено време от различни периоди на деня, например от вечеря до лягане, от заспиването до събуждането и т.н., може да позволи определяне на грамове глюкоза, отделяна през тези периоди и може да повиши ползата от определяне на глюкозурията (Е).

Несъвършенствата на глюкозния уринен мониторинг включват:

- несигурна корелация с нивата на КГ;
- невъзможност за откриване на хипогликемия или да се мониторира отговорът при лечение на хипогликемия;
- по-малко ценен като обучаващо средство за откриване на характерни модели на гликемията, както и
- безполезно при хипергликемични кризи, заради изоставането на уринните промени спрямо времето на възстановяване.

Цел

- Колкото е възможно повече тестове на урина трябва да покажат липса на глюкозурия, без появата на чести или тежки хипогликемии (Е).

Средства

- Глюкозооксидазни ленти, които са сравнително евтини, удобни и безопасни.
- Използват се някои неспецифични редуциращи методи като Clinitest таблетки или тест на Бенедикт. Те не са толкова удобни за употреба и са потенциално опасни химически реактиви, ако влязат в контакт с кожата, хранопровода или стомашно-чревния тракт.

Постоянно глюкозно мониториране

Периодичното проследяване на кръвната глюкоза, SMBG, определя капилярните нива на глюкозата в момента, когато изследването се извършва, средно два до шест пъти на ден. На разположение са и минимално инвазивни устрой-

ства, а други са в процес на разработване, които измерват нивата на глюкозата в интерстициалната течност на всеки 1 – 20 мин, т.нар. "непрекъснато" измерване. Понастоящем тези устройства са скъпи и не са достъпни в много страни. Реимбурсирането от здравното застраховане е също така ограничено. С течение на времето тези устройства стават все по-широко достъпни и с повечето доказателства за тяхната ефикасност, биха могли да бъдат включени едновременно в националното и частното застраховане. Тъй като разпространението на постоянното проследяване на глюкозата става все по-широко достъпно, очаква се, че намалените КГ таргетни стойности могат да бъдат постигнати по-безопасно, позволявайки по-нататъшно намаляване на таргетните нива на HbA_{1c} и подобряване на прогнозата за деца с диабет (55, 56).

Минимално инвазивните сензори използват катетър или малък пластмасов чип, съдържащ сензор, поставен в подкожното пространство за измерване на интерстициалната глюкоза. Те се сменят на всеки 3-10 дни и изискват калибриране два до три пъти дневно, използвайки SMBG устройства. Тези сензори предават стойностите на глюкозата към подобни на пейджър приемници или до инсулинова помпа за отчитане на данните от потребителя. Постоянно измерваните резултати за глюкозата са на разположение по време на мониторирания период и се съхраняват в устройството приемник или помпа за прехвърляне на компютър в по-късен момент. Възможността за прехвърляне позволява на пациента и/или на лекаря преглед на резултатите и нагласяне на дозата на инсулина. Прегледът на резултатите от непрекъснатото наблюдение на глюкозата е много полезен в обучението за въздействието на храната, времето на приложение на инсулина и физическото натоварване върху нивата на глюкозата. Освен това, има устройства за краткотрайно периодично приложение с по-късно отчитане на резултатите за осигуряване на диагностични и лечебни съвети.

Постоянните сензорни глюкозни монитори могат да служат при корекции на инсулиновата доза в реално време и могат да идентифицират периоди на повтарящи се хипергликемии и периоди на повишен риск от хипогликемия, представляващи много по-усъвършенстван подход към домашното SMBG (57, 58) (A). Както "реално време", така и устройства с отложено четене на данни са били полезни при адаптиране на мениджмънта след първоначалното въвеждане на инсулинова инфузионна помпа и идентифициране на асимптомни хипогликемии и неразпознати посттран-

диални хипергликемии (57, 59, 60) (B). Тези устройства са били използвани в изследвания за оценка на честотата на хипогликемиите и определяне на стратегии за намаляване на тяхното възникване, особено по време на и след физически натоварвания. Информацията, получена при тези проучвания, е използвана при подобряване на препоръките за използване на инсулина при всички лица с диабет (61-64), включително онези, които не използват непрекъснати сензорни устройства.

Някои устройства позволяват предварително задаване на таргетни стойности, така че аларма да предупреди носителя за отклонение под или над целта в следващите 10-30 мин., прогнозирано въз основа на темпа на промяна на интерстициалната глюкоза (65).

С краткосрочна употреба на сензори стойностите на средната кръвна глюкоза намаляват и времето, «прекарано» в хипогликемичния обхват, също намалява (55, 56). Тези краткосрочни резултати дават надежда, че с по-широкото използване на непрекъснатото глюкозно мониториране, по-ниски таргетни стойности на кръвната глюкоза биха могли да бъдат постигнати безопасно, позволявайки по-нататъшни понижения в таргетните нива на HbA_{1c} и подобряване на прогнозата за деца с диабет тип 1. Изследвания за дългосрочно използване на сензори (6 месеца) обаче са открили, че въпреки документираните предимства с подобрен контрол при честата им употреба, подрастващите може да не желаят да носят толкова често или за толкова продължителен период от време устройството, колкото се изисква, за да доведе до възпроизводимо по-добър глюкозен метаболизъм. Не е изненадващо, че честотата на употреба на сензора (средно дни в седмицата в продължение на месец) прогнозира ефекта на понижаване на HbA_{1c} (66, 67). Тези резултати показват нуждата от допълнителна работа за развиването на технология с по-малка намеса в живота на юношите, както и за намиране на начини да им се помогне да се адаптират към медицинските изисквания, необходими за поддържането на оптимални, почти нормални глюкозни нива.

Мониторинг на кетонурията и кетонемията

- Изследването на кетони трябва да бъде мониторирано по време на епизоди на неконтролируема хипергликемия, дефицит на инсулин, вметнато заболяване («болни» дни), както и заплашваща кетоацидоза (E).
- определянето на кетони в кръвта е доказа-

но по-полезно изследване за избягване на посещения в спешните кабинети, отколкото определянето на кетонурията (68, 69) (B).

Методи за определяне на кетони в урината

- На разположение са таблетки или тест-ленти, които откриват повишени нива на ацетоацетат в урината (присъстващи в по-ниски концентрации от бета-хидроксibuтират).

Кетони в урината от:

- 0,5 mmol/L отговарят на следи от кетони;
- 1,5 mmol/L отговарят на "малко" кетони;
- 4 mmol/L отговарят на "умерени" кетони, и
- ≥ 8 mmol/L отговарят на "много" кетони.

Тълкуване на теста за кетонурия. Умерено или много високо ниво на кетони в присъствието на хипергликемия показват дефицит на инсулин и риск от метаболитна декомпенсация, която води до кетоацидоза. Наличието на повръщане с хипергликемия и много кетони трябва да се приеме като дължащо се на системна ацидоза и изисква по-нататъшна оценка (70) (E).

Уринните кетони, за разлика от кръвните проби за кетони, не са много полезни при отхвърлянето или диагностицирането на ДКА (71).

Средства за определянето на кетони в кръвта

- На разположение са измервателни уреди за тестване на кръвен бета-хидроксibuтират, които могат да бъдат използвани и за тестване на капилярна кръвна глюкоза (две различни лентички). Тъй като лентите за бета-хидроксibuтират са скъпи, много центрове съветват тестване за кетонемия да се използва при малки деца, при които често е по-трудно да се вземе проба урина или за лица, без значение на възрастта, ако изследваните в урината кетони са „много“ - т. е. 4-8 mmol/L. Изследването на кетони в кръвта е особено важно за пациентите с инсулинова помпа, тъй като те имат много по-малки подкожни (s.c.) инсулинови депа.
- Определянето на нивата на кетонемия може да насочва мениджмънта, например, ако пероралното лечение може да бъде продължено безопасно или ако е необходимо по-интензивно лечение за преодоляването на тежка кетоацидоза (68, 69).
 - нива $<0,6$ mmol/L са нормални и не са необходими действия.
 - нива 0,6-1,5 mmol/L са леко повишени,

но обикновено отговарят бързо на терапия per os с течности, съдържащи въглехидрати, ако кръвната глюкоза е <10 mmol/L. Ако кръвната глюкоза е повишена до 10 mmol/L (180mg/dL) или повече, се налага допълнително s.c. инжектиране на бързодействащ инсулин.

- 1,5-3,0 mmol/L показват висок риск от кетоацидоза, но обикновено могат да бъдат овладяни с перорални разтвори и s.c. поставяне на бързо действащ инсулин, трябва да бъде направен консулт с диabetолога или спешно звено.

- $>3,0$ mmol/L обикновено са съпроводени от ацидоза. Необходим е спешен консулт с диabetолог или отделение за спешна помощ.

- Вижте ISPAD guidelines за «справяне в «болни дни» за по-подробни насоки.

Забележка: нивата на кръвната глюкоза трябва да бъдат проверявани преди назначаването на инсулин при пациенти с кетонурия или кетоза. Кетоните в урината или кръвта могат да бъдат повишени при пациенти с диabet като физиологичен метаболитен отговор на гладуване (например при диетата на Аткинс), при продължително физическо натоварване или бременност, както и при гастроентерити и алкохолна интоксикация. Нивата на кръвната глюкоза в тези случаи са нормални или ниски и допълнителни дози инсулин не са показани. За корекция на «метаболитния глад», могат да се използват електролитсъдържащи разтвори с ниско съдържание на глюкоза (например Gatorade, Pedialyte, и Poweraid) при нива на кръвната глюкоза 150-250 mg/dL (8,5-14 mmol/L). Концентрацията на глюкоза в разтвора трябва да се увеличи допълнително, ако кръвната глюкоза е <150 mg/dL (8,5 mmol/L). Въпреки това се налага допълнителен инсулин, ако бета-хидроксibuтиратът е над 1,0 mmol/L след повишаване на кръвната глюкоза от добавените въглехидрати. Вижте ISPAD гайдлайна за Справяне в болни дни за по-подробни насоки.

Изследване на кетони трябва да се извършва при заболяване с висока температура и/или повръщане, стойности на кръвната глюкоза над 14 mmol/L (250mg/dL) при неразположение на детето (за да бъде в съответствие с ISPAD гайдлайна за Справяне в болни дни), или са налице стабилни нива на кръвната глюкоза над 14 mmol/L (250mg/dL), особено при малките деца, пациенти с инсулинова помпа или на пациенти с анамнеза за епизоди на ДКА. При наличието на постоянна полиурия с повишени нива на кръвната глюкоза или глюкоза в урината, сънливост

и коремни болки или учестено дишане, рискът от ДКА трябва да се прецени с тест за кетони.

Документиране на гликемичния контрол

- Често се използва дневник за мониторинг или някакъв вид електронно устройство с памет за запис на възникващите модели на гликемичния контрол и корекциите в лечението.
- Дневниците са полезни по време на консултация и трябва да съдържат време (час) и дата на:
 - кръвноглюкозните нива;
 - дозата на инсулина;
 - отбелязани специални събития, засягащи гликемичния контрол (например болест, партита, физическо натоварване, менструация и т.н.);
 - хипогликемични епизоди, описание на тежестта и потенциални промени в ежедневието, за да помогнат в намиране причината за събитието; както и
 - епизоди на кетонурия/кетонемия.
- Мониторирането на записите не трябва да се използва за упрек, а като средство за обсъждане на причините за вариабилност и стратегии за подобряване на гликемичния контрол (Е).
- Чести прегледи на събраната в домашни условия документация за определяне на моделите в гликемичните нива и последващи корекции на инсулиновата терапия са необходими за успешното провеждане на интензифицирано лечение (Е).
- В някои случаи, особено сред тийнейджърите, поддържането на писмени данни за мониторинг е трудно. Ако семейството има достъп до компютър и може да прехвърля данните на кръвноглюкозния мониторинг, това може да замести записването на ръка, макар и при този метод да се губят подробности относно мениджмънта (Е).

Гликиран хемоглобин

- Глюкозата се свързва необратимо с молекулата на хемоглобина по време на жизнения цикъл на циркулиращите червени кръвни клетки (който е около 120 дни), образувайки гликиран хемоглобин (HbA_1 или HbA_{1c}).
- HbA_{1c} отразява нивата на кръвната глюкоза през предходните 4-12 седмици, с най-голяма тежест за последните 4 седмици. Последната седмица преди измерването, обаче, не

се включва, тъй като най-скорошното гликиране е обратимо (72). Доказано е, че проследяването на HbA_{1c} е най-ползното изследване за оценка на метаболитния контрол и единствената мярка, за която има надеждни данни от гледна точка на връзката с по-късни микроваскуларни и макроваскуларни усложнения (1, 2) (А).

Средства и условия

- Нормални референтни граници за деца без диабет трябва да бъдат на разположение.
- Необходимо е периодически сравняване за контрол на качеството с национални и DCCT стандарти. Препоръчително е научните трудове да посочват HbA_{1c} също и в установените от DCCT стойности, ако местните анализи не са нагласени да ги отразяват (Е).
- За предпочитане е наличието на капилярна метод за вземане на кръв от детето и резултатите за HbA_{1c} да са на разположение по време на медицинското посещение, така че да могат да се направят незабавни корекции в лечението въз основа на нивата на HbA_{1c} . Доказано е, че бърз метод с помощта на подготвен кит предоставя съпоставими резултати с хроматографските методи (73) (Е).
- Помощни средства за измерване на HbA_{1c} трябва да са на разположение на всички центрове за грижи за младите хора с диабет (Е). Честота на измерване ще зависи от местните условия и наличност.
- Всяко дете трябва да има минимум по едно измерване на година. В идеалния случай трябва да има четири до шест измервания в годината при по-малките деца и три до четири измервания на година при по-големите деца (Е).
- Юноши със стабилен диабет тип 2, трябва имат две до четири измервания на година, тъй като подрастващите могат да станат инсулинозависими по-бързо, отколкото възрастните (Е).

Таргетни стойности на HbA_{1c}

Препоръчват се таргетни нива за всички възрастови групи от $<7,5\%$ (Таблица 1). Тези цели се предлагат като насока. Всяко дете трябва да има своите таргетни нива, индивидуално определени с цел да се постигнат стойности най-близки до нормалните, избягвайки тежки хипогликемии, както и чести леки до умерени хипогликемии.

Целта е да се избегнат в дългосрочен план микроваскуларните и макроваскуларните усложне-

ния на диабета, като също се избегнат и промените в ЦНС, свързани както с хипогликемия, така и с хипергликемия.

Данните, получени от DCCT са за юноши и препоръки за по-малките деца могат да бъдат определени само с помощта на тези данни и експертно мнение. Юношеската кохорта на интензифицирано лечение в DCCT е постигнала средни стойности на HbA_{1c} 8,1%, докато в съответната кохорта възрастни е постигната средна стойност от 7,1%. Пациентите от лонгитудиналното неинтервенционално проучване, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), поддържат средни нива на HbA_{1c} 7,8-8,2% (независимо от DCCT рандомизацията) по време на 12 год. проследяване, съобщено до момента. В допълнение, част от децата се очаква да постигнат нива на HbA_{1c} в рамките на нормалните референтни граници по някое време през първата година след поставяне на диагнозата (по време на фазата на частична ремисия), обикновено между 1 и 6 месеца след поставяне на диагнозата.

В много проучвания има доказателства за повишен риск от хипогликемия с намаляване на HbA_{1c} (1, 2) (A) (74, 75) (C), но това не винаги се случва (3, 17, 43, 76) (C). Гликемичният контрол и рискът от хипогликемия могат да бъдат намалени чрез избора на инсулинова терапия и честотата на мониторинга на кръвната глюкоза. Таргетните стойности за HbA_{1c} са определени с очакването, че особено внимание ще се обърне на мерките за избягване на тежки хипогликемии. Понеже тежките епизоди възникват по-често при наличие на намален усет за хипогликемия, таргетните нива на HbA_{1c} трябва да се повишават при възникването му.

- При хора без диабет контрарегулаторните системи нормално се активират при нива на плазмената глюкоза (ПГ) 3,6-3,9 mmol/L (65-70 mg/dL), докато симптоми на хипогликемия настъпват при ПГ <3,0 mmol/L (54 mg/dL), а когнитивна дисфункция при КГ <2,7 mmol/L (49 mg/dL) (77, 78) (C, B).
- се определя при появата на плазмена глюкоза <4 mmol/L (70 mg/dL) без признаци или симптоми на адренергичен отговор (ADA работна група 2005). ПГ под тези стойности намалява симпатоадреналния отговор и към евентуална последваща хипогликемия (79) (B).
- Липсата на усет за хипогликемия се определя като неврогликопения, възникваща преди активирането на автономния отговор и може да бъде свързана с намалено усещане за на-

чеваща хипогликемия (80).

- Това се случва, когато един или няколко хипогликемични епизода довеждат до значителен спад в нервно-хормоналните контрарегулаторни реакции, причинявайки намален усет за хипогликемия (81).
- Липсата на усет за хипогликемия е по-честа при хора, които поддържат по-ниски нива на кръвната захар (82, 83).
- Устройствата за постоянно мониториране стават все по-достъпни, като могат да помогнат особено при хора с липсващ усет за хипогликемия, тъй като устройството алармира, когато глюкозата е под определена стойност или е с бързи темпове на спадане.
- Има данни, че загубата на усета за хипогликемия може да се промени чрез избягване на хипогликемиите в продължение на 2-3 седмици (84, 85), въпреки че това е трудно за много младите пациенти.
- лицата и семействата трябва да бъдат инструктирани за признаци и симптоми на намален усет към хипогликемия, а анамнеза за такъв трябва да се сменя при всяко посещение, свързано с диабета (E).

Най-малките деца (<6 год.) са с повишен риск от неблагоприятни неврологични усложнения при тежка хипогликемия и тъй като те не са в състояние да установят сами хипогликемията, е подходящо повишено внимание при постигане на по-ниски таргетни стойности (86, 87). В действителност, много педиатрични центрове откриват, че средният HbA_{1c} е всъщност най-нисък при тази най-малка възрастова група, отразявайки по-цялостните грижи от страна на отглеждащите в по-малката възраст.

Със съзряването на юношите трябва да се доближават таргетните нива на възрастните (<7%), отчитайки, че хормоналните промени и психологическите нагласи на юношеството правят тези цели трудно постижими. От всички възрастови групи юношите са най-далеч от постигането на HbA_{1c} <7,5%, отразявайки лошия контрол, който често придружава нарастващата независимост в диабетните грижи по време на юношеските години, както и ефекта на психологическите и хормоналните предизвикателства на юношеството.

Резултатите от DCCT и последващото EDIC проучване обаче доказват, че лошият контрол за 5-7 години - период, подобен на продължителността на пубертета, може да има дълготрайни нежелани ефекти (7, 9, 13, 14, 18) (A). Въпреки че по-добри инсулини, инсулинови помпи и

глюкозни монитори са на разположение днес в сравнение с ерата на DCCT, юношите като цяло все още не са в състояние да постигнат по-ниски нива на HbA_{1c} от средните за DCCT юношите без нови подходи към диабетните грижи в тази възрастова група. Твърде амбициозни цели могат да доведат до неоправдано чувство за провал и отчуждение от страна на много пациенти-тийнейджъри (E).

С подобряване на технологиите при диабета, особено непрекъснатия глюкозен мониторинг, препоръчаните таргетни нива на гликемичен контрол най-вероятно ще се понижат, за да отразят новия баланс между ползите и рисковете. Приоритети на здравното обслужване: осигуряващите грижи трябва да са наясно, че постигането на нива на HbA_{1c} постоянно под таргетните е трудно постижимо без големи лични и национални здравни ресурси или извън структурата на клинично изпитване. Като база за сравнение, последната средна стойност на HbA_{1c} е 7,8% в добре обучена EDIC кохорта, която има отличен достъп до най-новите технологии и е на средна възраст 45 +/- 7 год (9).

Фруктозамин и други гликирани продукти

Фруктозаминът измерва гликирането на серумните белтъци като напр. албумин и отразява нивата на кръвната глюкоза през последните 3-4 седмици. Следователно той се използва за оценка на по-кратки периоди на контрол от HbA_{1c}. Фруктозамин или гликиран албумин могат да бъдат полезни в мониторинга на глюкозния контрол с течение на времето при лица с абнормна продължителност на живот на еритроцитите. Фруктозаминът и други гликирани продукти не са били оценявани по отношение на по-късния съдов риск.

Препоръки

- SMBG е основно средство за оптимален мониторинг при детския и юношески диабет и при финансова възможност следва да бъде достъпен за всички деца с диабет
- Самостоятелното измерване на КГ трябва да се назначава с определена честота за оптимизиране на диабетния контрол на всяко дете, обикновено 4-6 пъти на ден, тъй като честотата на SMBG корелира с гликемичния контрол
- Цената на мониторинга на КГ е висока и в много страни, съпоставена със стандарта на живот, може да направи тази технология недостъпна. Въпреки това, всички центрове

за грижи за млади хора с диабет трябва да оказват натиск върху нацията, държавата и здравните професионалисти за осигуряване на адекватен глюкозен мониторинг на децата и юношите с диабет.

- Трябва да се приеме, че без точен мониторинг рисковете от остри и дългосрочни съдови и други усложнения значително се увеличават, което води до високи нива на здравните разходи и инвалидизация.
- При използване тестове за глюкозурия възможно най-много от тях трябва да са отрицателни, без появата на чести или тежки хипогликемии
- Устройствата за непрекъснато глюкозно мониториране стават достъпни, като могат да помогнат особено при хора с липсващ усет за хипогликемия, тъй като устройствата алармира, когато глюкозата е под определена стойност или е с бързи темпове на спадане.
- Тестване за кетони трябва да бъде на разположение и да се извършва:

- по време на заболяване с висока температура и/или повръщане.

- когато стойностите на КГ са над 14 mmol/L (250mg/dL) при неразположение на детето (за да бъде в съответствие с ISPAD насоките за Справяне в «болни» дни) или са налице трайни нива на кръвната глюкоза над 14 mmol/L (250mg/dL)

- когато има персистираща полиурия с повишени нива на КГ или глюкоза в урината, особено при наличие на коремни болки или учестено дишане.

- Записите от глюкозното мониториране не бива да се използват за упреци, а като средство за обсъждане на причините за вариабилност и за стратегии за подобряване на гликемичния контрол (E).
- Честа оценка в домашни условия на записките за определяне на моделите в гликемичните нива и последващи корекции са необходими за успешния интензифициран мениджмънт (E).
- В някои случаи, особено сред тийнейджърите, поддържането на писмени данни за мониторинг е трудно. Ако семейството има достъп до компютър и може да прехвърля данните от кръвноглюкозния мониторинг, това може да замести записването на ръка, макар и някои подробности от ежедневния контрол да се губят при този метод (E).
- Средства за измерване на HbA_{1c} трябва да са на разположение на всички центрове, гри-

жещи се за млади хора с диабет (Е).

- Честота на измерване зависи от местните средства и възможности. Всяко дете трябва да има минимум едно измерване на година. В идеалния случай трябва да има четири до шест измервания в годината при по-малките деца и три до четири измервания на година при по-големи деца (Е).
- Юноши със стабилен диабет тип 2 трябва да имат две до четири измервания на година, тъй като подрастващите могат да станат инсулинозависими по-бързо, отколкото възрастните (Е).
- Таргетните нива на HbA_{1c} за всички възрастни групи е препоръчително да са $<7,5\%$
- Съществуват доказателства, че за всяко дадено ниво HbA_{1c} интензивното лечение, както в DCCT, води до по-нисък риск от дългосрочни усложнения (А).
- Таргетните нива за всички възрастни групи включват изискването за минимални нива на тежки хипогликемии и отсъствие на липса на усет за хипогликемия
- Когато е налице липса на усет за хипогликемия, таргетните нива на КГ трябва да бъдат повишени до възстановяване на усета за хипогликемия

Книгопис

1. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 71–81 77 Rewers et al. Research Group [see comment]. *J Pediatr* 1994; 125: 177–188.
2. 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. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group* [see comment]. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
3. DE BEAUFORT CE, SWIFT PG, SKINNER CT et al. Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: do advances in diabetes treatment improve outcome? The Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2245–2250.
4. LACHIN JM, GENUITH S, NATHAN DM, ZINMAN B, RUTLEDGE BN. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited. *Diabetes* 2008; 57: 995–1001.
5. DCCT/EDIC RESEARCH GROUP. Modern-Day Clinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Experience*. American Diabetes Association 2007: Report No.: Abstract 0996-P *Diabetes* 2007; 56(Suppl. 1): A260, 996-P.
6. WHITE NH, CLEARY PA, DAHMS W et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [see comment]. *J Pediatr*

2001; 139: 804–812.

7. MOHSIN F, CRAIG ME, CUSUMANO J et al. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002. *Diabetes Care* 2005; 28: 1974–1980.
8. NATHAN DM, CLEARY PA, BACKLUND JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes [see comment]. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–2653.
9. ORCHARD TJ, FORREST KY, KULLER LH, BECKER DJ; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1053–1059.
10. DANNE T, WEBER B, HARTMANN R, ENDERS I, BURGER W, HOVENER G. Long-term glycemic control has a nonlinear association to the frequency of background retinopathy in adolescents with diabetes. Follow-up of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* 1994; 17: 1390–1396.
11. BRYDEN KS, DUNGER DB, MAYOU RA, PEVELER RC, NEIL HA. Poor prognosis of young adults with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1052–1057.
12. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*. *N Engl J Med* 2000; 342: 1376 (Erratum appears in: *N Engl J Med* 2000; 342: 1376).
13. WRITING TEAM FOR THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159–2167.
14. DONAGHUE KC, FUNG AT, HING S et al. The effect of prepubertal diabetes duration on diabetes. Microvascular complications in early and late adolescence. *Diabetes Care* 1997; 20: 77–80.
15. 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: 257–265.
16. SVOREN BM, VOLKENING LK, BUTLER DA, MORELAND EC, ANDERSON BJ, LAFFEL LM. Temporal trends in the treatment of pediatric type 1 diabetes and impact on acute outcomes. *J Pediatr* 2007; 150: 279–285.
17. NATHAN DM, LACHIN J, CLEARY P et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus [see comment]. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294–2303.
18. DILIBERTI JH, LORENZ RA. Long-term trends in childhood diabetes mortality: 1968–1998. *Diabetes Care* 2001; 24: 1348–1352.
19. NISHIMURA R, LAPORTE RE, DORMAN JS, TAJIMA N, BECKER D, ORCHARD TJ. Mortality trends in type 1 diabetes. The Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965–1999 [see comment]. *Diabetes Care* 2001; 24: 823–827.
20. SOVIK O, THORDARSON H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22(Suppl. 2): B40–B42 (Erratum appears in: *Diabetes Care* 1999; 22: 1389).
21. WESTON PJ, GILL GV. Is undetected autonomic dysfunction

- tion responsible for sudden death in type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited [see comment]. *Diabet Med* 1999; 16: 626–631 (Review).
22. EEG-OLOFSSON O, PETERSEN I. Childhood diabetic neuropathy. A clinical and neurophysiological study. *Acta Paediatr* 2001; 55: 163–176.
 23. GILHAUS KH, DAWEKE H, LULSDORF HG, SACHSSE R, SACHSSE B. [EEG changes in diabetic children] [German]. *DtschMedWochenschr* 1973; 98: 1449–1454.
 24. RYAN CM, WILLIAMS TM, FINEGOLD DN, ORCHARD TJ. Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia* 1993; 36: 329–334.
 25. SCHLACK H, PALM D, JOCHMUS I. [Influence of recurrent hypoglycemia on the EEG of the diabetic child] [German]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1969; 117: 251–253.
 26. SOLTESZ G, ACSADI G. Association between diabetes, severe hypoglycaemia, and electroencephalographic abnormalities. *Arch Dis Child* 1989; 64: 992–996.
 27. STRUDWICK SK, CARNE C, GARDINER J, FOSTER JK, DAVIS EA, JONES TW. Cognitive functioning in children 78 *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 71–81 Glycemic control with early onset type 1 diabetes and severe hypoglycemia. *J Pediatr* 2005; 147: 680–685.
 28. DAVIS EA, JONES TW. Hypoglycemia in children with diabetes: incidence, counterregulation and cognitive dysfunction. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11(Suppl. 1): 177–182 (Review).
 29. WYSOCKI T, HARRIS MA, MAURAS N et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003; 26: 1100–1105.
 30. AUSTIN EJ, DEARY IJ. Effects of repeated hypoglycemia on cognitive function: a psychometrically validated reanalysis of the Diabetes Control and Complications Trial data. *Diabetes Care* 1999; 22: 1273–1277.
 31. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS STUDY RESEARCH GROUP, JACOBSON AM, MUSEN G et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356: 1842–1852.
 32. TUPOLA S, RAJANTIE J, AKERBLOM HK. Experience of severe hypoglycaemia may influence both patient's and physician's subsequent treatment policy of insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 625–627.
 33. SCHOENLE EJ, SCHOENLE D, MOLINARI L, LARGO RH. Impaired intellectual development in children with type I diabetes: association with HbA_{1c}, age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002; 45: 108–114.
 34. COX DJ, KOVATCHEV BP, GONDER-FREDERICK LA et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 71–77.
 35. DAVIS EA, SOONG SA, BYRNE GC, JONES TW. Acute hyperglycaemia impairs cognitive function in children with IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 455–461.
 36. MARTIN DD, DAVIS EA, JONES TW. Acute effects of hyperglycaemia in children with type 1 diabetes mellitus: the patient's perspective. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 927–936.
 37. PERANTIE DC, WU J, KOLLER JM et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2331–2337.
 38. MUSEN G, LYOON IK, SPARKS CR et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes* 2006; 55: 326–333.
 39. RYAN CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 289–97.
 40. SCHIFFRIN A, BELMONTE M. Multiple daily self-glucose monitoring: its essential role in long-term glucose control in insulin-dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care* 1982; 5: 479–484.
 41. HALLER MJ, STALVEY MS, SILVERSTEIN JH. Predictors of control of diabetes: monitoring may be the key. *J Pediatr* 2004; 144: 660–661.
 42. LEVINE BS, ANDERSON BJ, BUTLER DA, ANTISDEL JE, BRACKETT J, LAFFEL LM. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes [see comment]. *J Pediatr* 2001; 139: 197–203.
 43. PLOTNICK LP, CLARK LM, BRANCATI FL, ERLINGER T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1142–1146.
 44. SCHNEIDER S, IANNOTTI RJ, NANSEL TR et al. Identification of distinct self-management styles of adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1107–1112.
 45. WEINZIMER SA, AHERN JH, DOYLE EA et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics* 2004; 114: 1601–1605 (Erratum appears in: *Pediatrics* 2005; 115: 518).
 46. DIABETES RESEARCH IN CHILDREN NETWORK (DIRECT-NET) STUDY GROUP, TSALIKIAN E, KOLLMAN C et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 2200–2204.
 47. JUNGHEIM K, KOSCHINSKY T. Glucose monitoring at the arm: risky delays of hypoglycemia and hyperglycemia detection. *Diabetes Care* 2002; 25: 956–960.
 48. LUCIDARME N, ALBERTI C, ZACCARIA I, CLAUDE E, TUBIANA-RUFI N. Alternate-site testing is reliable in children and adolescents with type 1 diabetes, except at the forearm for hypoglycemia detection. *Diabetes Care* 2005; 28: 710–711.
 49. BERGENSTAL R, PEARSON J, CEMBROWSKI GS, BINA D, DAVIDSON J, LIST S. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. *Diabetes Educ* 2000; 26: 981–989.
 50. TSALIKIAN E, MAURAS N, BECK RW et al. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005; 147: 528–534.
 51. TANSEY MJ, TSALIKIAN E, BECK RW et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 20–25.
 52. HERMANSSON G, LUDVIGSSON J, LARSSON Y. Home blood glucose monitoring in diabetic children and adolescents. A 3-year feasibility study. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 98–105.
 53. MENZEL R, KAISAKI PJ, RJASANOWSKI I, HEINKE P, KERNER W, MENZEL S. A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (HNF-1alpha) gene. *Diabet Med* 1998; 15: 816–820.
 54. HALVORSON M, CARPENTER S, KAISERMAN K, KAUFMAN FR. A pilot trial in pediatrics with the sensor-augmented pump: combining real-time continuous glucose monitoring with the insulin pump. *J Pediatr* 2007; 150: 103–105.
 55. MASTROTOTARO JJ, COOPER KW, SOUNDARARAJAN G, SANDERS JB, SHAH RV. Clinical experience with an integrated continuous glucose sensor/insulin pump platform:

- a feasibility study. *Adv Ther* 2006; 23: 725–732.
56. CHASE HP, KIM LM, OWEN SL et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes [see comment]. *Pediatrics* 2001; 107: 222–226.
 57. GARG S, ZISSER H, SCHWARTZ S et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time Pediatric Diabetes 2009; 10 (Suppl. 12): 71–81 79 Rewers et al. continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 44–50.
 58. HEPTULLA RA, ALLEN HF, GROSS TM, REITER EO. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes: before and after insulin pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 10–15.
 59. WENTHOLT IM, MARAN A, MASUREL N, HEINE RJ, HOEKSTRA JB, DEVRIES JH. Nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetic patients, assessed with continuous glucose monitoring: frequency, duration and associations. *Diabet Med* 2007; 24: 527–532.
 60. DEISS D, BOLINDER J, RIVELINE JP et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29: 2730–2732.
 61. ISCOE KE, CAMPBELL JE, JAMNIK V, PERKINS BA, RIDDELL MC. Efficacy of continuous realtime blood glucose monitoring during and after prolonged highintensity cycling exercise: spinning with a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8: 627–635.
 62. MAIA FF, ARAUJO LR. [Accuracy, utility and complications of continuous glucose monitoring system (CGMS) in pediatric patients with type 1 diabetes] [see comment] [Portuguese]. *J Pediatr* 2005; 81: 293–297.
 63. MOZDZAN M, RUXER J, LOBA J, SIEJKA A, MARKUSZEWSKI L. Safety of various methods of intensive insulin therapy in hospital condition assessed by hypoglycaemic episodes detected with the use of continuous glucose monitoring system. *Adv Med Sci* 2006; 51: 133–136.
 64. SPARACINO G, ZANDERIGO F, CORAZZA S, MARAN A, FACCHINETTI A, COBELLI C. Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time-series. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54: 931–937.
 65. DIABETES RESEARCH IN CHILDREN NETWORK STUDY GROUP, WEINZIMER S, XING D, TANSEY M, FIALLO-SCHARER R, MAURAS N, WY SOCKI T, BECK R, TAMBORLANE W, RUEDY K. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple-daily injection therapy. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(2): 91–6.
 66. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, TAMBORLANE WV, BECK RW, BODE BW, BUCKINGHAM B, CHASE HP, CLEMONS R, FIALLO-SCHARER R, FOX LA, GILLIAM LK, HIRSCH IB, HUANG ES, KOLLMAN C, KOWALSKI AJ, LAFFEL L, LAWRENCE JM, LEE J, MAURAS N, O'GRADY M, RUEDY KJ, TANSEY M, TSALIKIAN E, WEINZIMER S, WILSON DM, WOLPERT H, WY SOCKI T, XING D. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; Oct 2; 359(14): 1464–76.
 67. LAFFEL LM, WENTZELL K, LOUGHLIN C, TOVAR A, MOLTZ K, BRINK S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006; 23: 278–284.
 68. REWERS A, MCFANN K, CHASE HP. Bedside monitoring of blood beta-hydroxybutyrate levels in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8: 671–676.
 69. REWERS A, CHASE HP, MACKENZIE T et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 2511–2518 (Summary for patients in: *J Pediatr* 2002; 141: 739–740; PMID: 12448434).
 70. GUERCI B, BENICHO M, FLORIOT M et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 1137–1141.
 71. TAHARA Y, SHIMA K. Kinetics of HbA_{1c}, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level [see comment]. *Diabetes Care* 1995; 18: 440–447.
 72. DIABETES RESEARCH IN CHILDREN NETWORK STUDY GROUP. Comparison of fingerstick hemoglobin A_{1c} levels assayed by DCA 2000 with the DCCT/EDIC central laboratory assay: results of a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 13–16.
 73. CHASE HP, LOCKSPEISER T, PEERY B et al. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 430–434.
 74. DAVIS EA, KEATING B, BYRNE GC, RUSSELL M, JONES TW. Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycaemia in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998; 78: 111–115.
 75. NORDFELDT S, LUDVIGSSON J. Adverse events in intensively treated children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1184–1193.
 76. MITRAKOU A, RYAN C, VENEMAN T et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991; 260: E67–E74.
 77. FANELLI C, PAMPANELLI S, EPIFANO L et al. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia* 1994; 37: 797–807.
 78. DAVIS SN, SHAVERS C, MOSQUEDA-GARCIA R, COSTA F. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes* 1997; 46: 1328–1335.
 79. CRYER PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937–948 (Review).
 80. HELLER SR, CRYER PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991; 40: 223–226.
 81. JONES TW, BORG WP, BORG MA et al. Resistance to neuroglycopenia: an adaptive response during intensive insulin treatment of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1713–1718.
 82. SIMONSON DC, TAMBORLANE WV, DEFONZO RA, SHERWIN RS. Intensive insulin therapy reduces counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in patients with type I diabetes. *Ann Intern Med* 1985; 103: 184–190. 80 *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 71–81 Glycemic control
 83. CRANSTON I, LOMAS J, MARAN A, MACDONALD I, AMIEL SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344: 283–287.
 84. CRYER PE, FISHER JN, SHAMOON H. Hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17: 734–755 (Review).
 85. BOBER E, BUYUKGEBIZ A. Hypoglycemia and its effects on the brain in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005; 2: 378–382 (Review).

86. DESROCHER M, ROVET J. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child Neuropsychol* 2004; 10: 36–52 (Review).
87. SAUDEK CD, DERR RL, KALYANI RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A_{1c} [see comment]. *JAMA* 2006; 295: 1688–1697 (Review).
88. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) IFCC Scientific Division, Mosca AGoodall I HTJJJWLRMKMGRHSDWC. Global standardization of glycosylated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1077–1080.
89. Report of the ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA_{1c} Assay, London, UK: January. *Diabetologia* 2004; 47: R53–R54.
90. HOELZEL W, MIEDEMA K. Development of a reference system for the international standardization of HbA_{1c}/glycohemoglobin determinations. *J Int Fed Clin Chem* 1966; 9: 62–64 (Review).
91. KOBOLD U, JEPSSON JO, DULFFER T, FINKE A, HOELZEL W, MIEDEMA K. Candidate reference methods for hemoglobin A_{1c} based on peptide mapping. *Clin Chem* 1997; 43: 1944–1951.
92. HOELZEL W, WEYKAMP C, JEPSSON JO et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A_{1c} in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method comparison study. *Clin Chem* 2004; 50: 166–174.
93. SACKS DB, FOR THE ADA/EASD/IDF WORKING GROUP OF THE HbA. Global harmonization of hemoglobin A_{1c}. *Clin Chem* 2005; 51: 681–683.
94. NATHAN DM, KVENEN J, BORG R, ZHENG H, SCHOENFELD D, HEINE RJ. Translating the A_{1c} assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473–1478.

Допълнение

Международната стандартизация на HbA_{1c} анализите е усъвършенствана от публикациите на American Diabetes Association и от протокола от The American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes/ International Diabetes Federation (ADA/ EASD / IDF) Working Group. Разработването на HbA_{1c} анализи е революция в мениджмънта на диабета и осигурява обективно, дългосрочно измерване на гликемията. Въпреки това, съществуват различия между връзката на HbA_{1c} и средната КГ с различна интензивност на лечение на диабета, както и различия между HbA_{1c} анализите (88). Стандартизиране на HbA_{1c} анализите и по-добро разбиране на връзката на HbA_{1c} измерванията със средната КГ са необходима следваща стъпка в подобряване на диабетните грижи. Текущи усилия са процеса на стандартизиране на HbA_{1c} измерванията и по-доброто им съотнасяне към преобладаващите нива на КГ (89, 90). Международната федерация по клинична химия (IFCC) (организацията, която въвежда клиничните химични стандарти и процедури в света), разработи нов референтен метод, който прецизно измерва само концентрацията на гликирания HbA_{1c} (91, 92). Новият референтен метод е сравнен също и с резултатите, получени чрез сегашната методология (90). Процедурата на референтно измерване е дефинирана като bN1-deoxyfructosyl-хемоглобин и препоръчаните мерни единици са mmol/mol. За да се намали объркването при здравния персонал и пациентите, IFCC Работна група-HbA_{1c} препоръчва продължаване използването на името HbA_{1c} в клиничната практика. В допълнение към работната група IFCC, е сформирана работна група IFCC/ADA/EASD/IDF, сега с представителство от Juvenile Diabetes Research Foundation International. Тази група бе съсредоточена върху прилагането на международно проучване за документиране на

това, което клиничният свят винаги е знаел, че е вярно, но никога не е било доказано: че A_{1c} анализът наистина отразява средната КГ в продължение на много месеци. Ако пряката връзка може да бъде документирана, тогава резултатът от анализа ще включва и "изчислена средната кръвна глюкоза" или "изчислена чрез A_{1c} средна КГ (ADAG)", както и мерните единици ще бъдат в mmol/L (или mg/dL) (93, 94). IFCC/ADA/EASD/IDF е издала Декларация-консенсус (91), с която Guideline редакторите се съгласяват, че (I) A_{1c} резултатите от теста трябва да се стандартизират в целия свят, включително референтната система и съобщаването на резултатите; (II) новата IFCC референтна система за A_{1c} представлява единствената валидна опорна точка за стандартизиране на измерването; (III) A_{1c} резултатите да се съобщават по света в производни National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) единици (%) с помощта на NGSP-IFCC главно уравнение и IFCC единици (mmol/mol) (Забележка: този доклад най-вероятно ще се появи след няколко години.); (IV), ако продължаващото проучване "средна плазмена глюкоза" изпълни предварително зададените си критерии, ADAG стойност изчислена от A_{1c} резултата също ще се отчете като интерпретация на A_{1c} резултатите, и (V) гликемичните цели, включени в клинични guidelines следва да бъдат изразени в IFCC единици, изчислени NGSP единици, както и ADAG. Публикуваните данни показват, че има явна връзка между HbA_{1c} и ПГ (94). Когато очакваната нова терминология е стандартизирана и започне да се използва, ISPAD Monitoring Guidelines ще бъдат актуализирани, за да се включи новата терминология.

Erratum

Таблицата "Таргетни индикатори за гликемичния контрол" е пропусната без умисъл на стр. 90. Извиняваме се за тази грешка.

Таблица 1. Таргетни индикатори за гликемичен контрол

Нива на контрол	Идеални (недиабетици)	Оптимални	Субоптимални	Високо рискови (необходими мерки)
Клиничен подход				
Повишена КГ	неповишени	безсимптомно	Полиурия, полидипсия, енуреза	Замъглено зрение, изоставане на тегло, изоставане в ръстежа, изоставане в пубертетното развитие, отсъствие от училище, кожни или генитални инфекции, симптоми на васкуларни усложнения
Ниска КГ	непонижени	Няколко лека и без тежки хипогликемии	Епизоди на тежки хипоглике- мии (безсъзнание и/или конвулсии)	
Биохимичен подход SMBG стойности Сутрешни на гладно или препрандиални	3.6 – 5.6 (65 – 100)	5 – 8 (90 – 145)	>8 (>145)	>9 >162)
ПГ† в mmol/L (mg/dL) Постпрандиален ПГ† ПГ† преди лягане	4.5 – 7.0 (80-126) 4.0 – 5.6 (80-100)	5 – 10 (90-180) 6.7-10 (120-180)	10 – 14 (180-250) <6.7 или 10-11 (<120 или 180-200)	>14 (>250) <4.4 или >11 (<80 или >200)
Нощна ПГ† HbA _{1c} (%) (DCCT стандартизиран)	3.6-5.6 (65-100) <6.05	4.5-9 (80-162) <7.5†	<4.2 или >9 (<75 или >162) 7.5-9.0†	<4.0 или >11 (<70 или >200) >9.0‡

КГ, кръвна глюкоза; DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; HbA_{1c}, хемоглобин A_{1c}; ПГ, плазмена глюкоза.

Тези таргетни стойности са изработени като общи насоки, като всяко дете трябва да има индивидуално определени такива, с цел постигане на стойности най-близки до нормалните, като в същото време се избягва тежка хипогликемия, както и чести леки до умерени хипогликемии.

* Тези популационни таргетни показатели трябва да се нагласят към индивидуалните особености. Различни цели ще бъдат подходящи за различни пациенти, като напр. тези имали тежка хипогликемия или с намален усет за хипогликемия.

† Тези данни се базират на клинични проучвания и експертни становища, но няма стриктни, основани на доказателства препоръки. Дадени са нива на ПГ, защото уредите, измерващи КГ, са калибрирани да отразяват нивата на глюкоза в плазмата.

‡ DCCT конвенционалната кохорта възрастни имали средна стойност на HbA_{1c} 8,9%, и както DCCT, така и EDIC показват лоши здравни резултати при такива стойности, затова е разумно да се препоръчват нива под тази стойност.

Книгопис: 1. Rewers M, Pihoker C, Dohaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabet* 2009; 10: (Suppl. 12) 71-81.

Инсулиново лечение

Въведение

Лечението с инсулин започва през 1922 г. с използването на обикновен инсулин преди всяко основно хранене и едно инжектиране през нощта, обикновено в 1ч. С разработването на интермедиерни и дългодействащи инсулини, повечето пациенти преминават на еднократно или двукратно инжектиране на ден след 1935г. През 1960 г. проучване показва, че пациенти диагностицирани между 1935 и 1945 г. и използващи едно или две инжектирания дневно имат много по-висок риск от ретинопатия след 15 годишна продължителност на диабета в сравнение с тези диагностицирани преди 1935г. и използващи многократно дневно инжектиране (61% vs. 9%) (1) [C].

Няма рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи дългосрочните последици от използването на по-старите и по-традиционни инсулини с по-нови режими, когато и двете групи получават еднакво обучение. Фактът, че традиционните инсулини имат някои определени клинични ограничения, е довел до разработването на нови аналози с бързо и с удължено действие. Тези инсулини представляват известно подобрене в грижата за диабета, но степента му в клиничен дългосрочен план не е напълно установена.

Данните за възрастни не могат директно да се отнесат към педиатричните пациенти от различни възрастови групи (2) "[A]", но при деца и юноши, както и при възрастните (3) [A], бързодействащият инсулин (aspart) бързо се абсорбира и елиминира (4) [C]. По-високи максимални инсулинови концентрации при юноши v.s. деца са съобщени както за инсулин aspart, така и за човешки обикновен (regular) инсулин (5) [A], но не и за глулизин (glulisine) [A] [C]. Резултатите от публикация (5) са в съответствие с данните за относително нарушена инсулинова чувствителност и по-високи инсулинови концентрации при

зdravi юноши (7,8) [B]. Тези резултати изтъкват нуждата от изследване на ефекта на тези нови инсулини във всяка възрастова група поотделно. Различните бързодействащи аналози имат различни химични свойства, но няма данни за сигнификантна разлика във времето на действие и продължителност (9). Техните предимства, сравнени с обикновенните (разтворими) инсулини, все още се дискутират. Cochrane review от 2006 г. посочва, че при пациенти с тип 1 ЗД, оценената средна разлика (weighted mean difference - WMD) на HbA_{1c} е - 0.1% в полза на инсулиновия аналог (- 0.2% при използването на постоянна подкожна инсулинова инфузия, CSII) (2) [A]. При деца и юноши контролът на кръвната глюкоза не е показал сигнификантно подобрене с тези аналози (10 - 14) [A].

Има данни за редуциране на хипогликемията, както за Лизпро (11, 12, 15) [A] (16) [B], така и за Аспарт (17, 18) [A]. В Cochrane review WMD на всички средни хипогликемични епизоди на пациент на месец са - 0.2 (95% CI: -1.1 до 0.7) (2) в полза на бързодействащите инсулинови аналози. При юноши е установена сигнификантно редуцирана честота с аналози (14), но при предпубертетните деца не е открита такава разлика (11, 13). Средната честота на тежка хипогликемия при възрастни е 26,8 епизода/100 пациенто-години v.s. 46,1 за обикновен (кристален) инсулин. Във включените педиатрични проучвания не е установена разлика при предпубертетни деца (10, 11) или юноши (14).

Базалните инсулинови аналози имат различен начин на действие. Инсулинът Гларджин е бистър инсулин, който преципитира in situ след инжектиране, докато инсулин Детемир е ацилиран инсулин, свързан с албумин. Тези аналози имат намалена вариабилност от ден на ден при абсорбция, сравнима с NPH инсулина, като Детемир има най-ниската интраиндивидуална вариабилност (19, 20) [A]. Досега редукцията на хипогликемията, а не на HbA_{1c} , е най-важната характеристика (21) [A] както за Гларджин (22 - 25) [A] (26) [B] (27, 28) [C], така и за Детемир (29,30) [A] (31) [B] (32) [C]. Страхът на родителите от тежка хипогликемия, особено през нощта, е пречка в постигането на контрол на сутрешната кръвна глюкоза. Представени са данни за по-нисък BMI (z - score) с Детемир (30) [C].

В рандомизирани проучвания е постигнат по-добър контрол на кръвната глюкоза с използване на многократно дневни инжекции (multiple daily injections, MDI) и помпи, в сравнение с двукратно дневно лечение (33, 34). Проучването за кон-

трол и усложнения на диабета (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) убедително доказва, че интензивната инсулинова терапия, включваща силен мултидисциплинарен подход при юноши с многократни инжекции или помпи, има за резултат по-ниска честота на дългосрочните усложнения (34) [A]. Когнитивни нарушения, 18 години след завършване на DCCT, не са свързани с честотата на хипогликемия по време на интензивната терапия (35 - 36) [B]. Също така, при трансверзално клинично проучване HbA_{1c}, хипогликемията и диабетната кетоацидоза не са асоциирани с броя на инжекциите дневно в педиатрични популации (37) [B].

Терапията с инсулинова помпа за момента е най-добрият начин за имитиране на физиологичен инсулинов профил. Инсулинът се инфузира подкожно с предварително програмирано базално ниво и се добавят болуси за балансиране на приема на въглехидрати. CSII най-често се сравнява с MDI с NPH като дългодействащ инсулин (38 - 39) [A] (40 - 42) [B] (43 - 48) [C]. Има данни за редукция на хипогликемията и подобряване на контрола на кръвната глюкоза. Едно рандомизирано проучване наскоро потвърждава тези изводи, като използвания базален инсулин е Гларджин (49) [B]. Няколко проучвания сравняват използването на аналози и обикновени инсулини с инсулиновите помпи (50) [A] (12) [B]. Инсулиновите помпи още от самото начало показват резултати с по-добър метаболитен контрол, когато са сравнявани с 1 - 2 инжектирания дневно (33) [A], но не и с MDI (51) [C]. Но проучване, сравняващо MDI vs. CSII установява, че удовлетворението от лечението на диабета е по-значимо с CSII. Данни от голямо педиатрично проучване показват ниска честота на остри усложнения при средна стойност на HbA_{1c} от 8.0% (52) [C]. Публикуван е международен консенсус за педиатрични индикации и инструкции за ползване (53) [E]. Най-скорошният метаанализ на 6 педиатрични рандомизирани контролни проучвания със 165 пациента показва намаление на HbA_{1c} с 0.24% със CSII в сравнение с MDI (54) [A].

Категорични доказателства за ползата от MDI, аналозите и CSII при лечението на деца липсват. Необходими са внимателно структурирани рандомизирани проучвания. Фактът, че тези варианти са по-скъпи от конвенционалното лечение, е пречка за употребата им в много страни. Това налага новите практически препоръки на ISPAD да бъдат приложими за цялата диабетна общност по целия свят.

DCCT и последващото проучване EDIC (Епиде-

миология на интервенциите и усложненията при диабет, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) потвърждават, че подобрене в дългосрочния контрол на кръвната глюкоза, постигнат чрез интензифицирана инсулинова терапия, включваща интензивна подкрепа и обучение, може да намали честотата на усложненията и да отложи прогресията на вече появилите се усложнения при диабет тип 1, също и при деца (34, 55, 56) [A]. Бързо нарастващи по брой центрове по света въвеждат концепцията базал-болус за интензивно инсулиново лечение още от началото на диабета.

Инсулинова достъпност

- Децата и юношите с диабет тип 1 са животно-зависими от инсулина и трябва да имат достъп до адекватни количества поне от кристален и NPH инсулини.
- ISPAD и IDF работят в посока инсулинът да бъде достъпен за всички деца и юноши с диабет и за промотиране на универсално етикетиране на инсулина.

Инсулинови формули и видове

- Налични са много формулировки на инсулина; повечето имат някаква роля в лечението на диабет тип 1 (табл. 1)
- В момента на деца се изписва човешки инсулин, вместо свински или говежди, заради по-ниската имуногенност, но в много страни те са заместени от аналози.
- Свинските и говежди препарати може да са по-евтини и по-достъпни в някои части на света. Те не са по-лоши като клинична ефикасност от човешките инсулини (57) [A]. Някои местно произведени препарати са по-имуногенни и високи титри на анти-тела могат да променят фармакодинамиката, действайки като инсулин-свързващи протеини. Това е от особено значение при използването на по-старите говежди инсулини. Животинските инсулини, обаче, се изтеглят от пазара и големите производители изместват производството си само към аналогови инсулини. В същото време производството на цинк-съдържащи инсулини (Lente) е спряно от най-големите инсулин-произвеждащи компании.

Времето на действие на повечето инсулини е дозозависимо, така че по-малките дози имат по-кратка продължителност на действие и по-ранен пик (58, 59) [C] и [E]. Има някои доказателства, че Лизпро (60) и aspart (61) [C] имат еднакво

Таблица 1. Типове на инсулинови препарати и предложени профили на действие според производителя

Тип инсулин	Начало на действие(ч)	Пик на действие(ч)	Продължителност на действие(ч)
Бързодействащи	0,15-0,35	1-3	3-5
аналози (aspart, glulisine, lispro) Обикновен/разтворим (краткодействащ)	0,5-1	2-4	5-8
Интермедиерен	1-2	4-10	8-16
Семилените (свински) NPH* IZS Ленте тип	2-4 3-4	4-12 6-15	12-24 18-24
Базален дълго-действащ аналог Гларджин Детемир	2-4 1-2	няма 6-12	24** 20-24
Дългодействащ Тип Ултраленте	4-8	12-24	20-30

*NPH = Neutral Protamine Hagedorn insulin (Неутрален Протамин Hagedorn инсулин); IZS, insulin zinc suspension (Цинкова суспензия на инсулин)

** Продължителността на действие може да е по-кратка от 24 часа (75) [A]

Бележка: Всички използвани инсулини трябва да са произведени според условията за „Добра производствена практика/Добра лабораторна практика“ .

време на действие независимо от дозата. Резултатите от тези изследвания са получени от сравнително малък брой възрастни, а резултатите при деца могат да покажат различни профили на действие.

Обикновен инсулин (краткодействащ, кристален)

- Обикновеният разтворим инсулин (обикновено идентичен с човешкия) все още се използва като съществено елемент в повечето дневни заместителни режими в много части на света, или комбиниран с:
 - Интермедиерен инсулин в двукратен дневен режим.
 - Като болусно инжектиране преди хранене в базал/болусен режим (даван 20-30 мин преди хранене) заедно с интермедиерен инсулин двукратно дневно или базален аналог даван едно- или двукратно дневно.

Бързодействащи инсулинови аналози

Разработени са няколко нови инсулинови аналози. Три типа бързодействащи аналози са достъпни в момента за деца (Аспарт, Глулизин, Лизпро). Те имат бързо начало и по-кратка продължителност на действие от обикновения инсулин (вж. Табл. 1). Бързодействащите аналози:

- Могат при нужда да бъдат давани непосредствено преди хранене, тъй като има доказателства, че бързото действие не само редуцира постпрандиалната хипергликемия, но също може и да редуцира нощната хипогликемия (11, 12, 15) [A] (16) [B].
- Предоставят полезната възможност да бъдат давани след хранене, когато е нужно (например при кърмачета и малки деца, които се хранят неохотно) (62) [B].
- Дават по-бърз ефект от обикновения инсулин при лечението на хипергликемия, с или без кетоза, включително и при болни дни [E].
- са най-често използвани за прандиални или

преди закуска болуси в комбинация с дългодействащи инсулини (вж. базал-болусен режим).

- Са най-често използвани при инсулинови помпи.

Безопасност на инсулиновите аналози

Тъй като инсулиновите аналози са молекули с променена структура спрямо човешкия инсулин, има опасения за безопасността, свързани с промени в митогенността *in vitro* (63) [C]. Изследвания върху първични човешки култури не са установили променени пролиферативни ефекти (64) [C]. През 2009 г. са публикувани четири епидемиологични проучвания, които използват голяма база данни за диабет и ракови заболявания, изследващи риска от злокачествени заболявания при пациенти лекувани с инсулина Гларджин. Малко, но сигнификантно повишаване на риска от злокачествено заболяване, по-специално рак на гърдата, е идентифицирано при пациенти лекувани само с инсулин Гларджин, при популация предимно от по-възрастни хора със захарен диабет тип 2 (65 – 67) [C]. Четвърто проучване е негативно и не идентифицира връзка между злокачествено заболяване и Гларджин (68) [C]. В допълнение, няма ясни доказателства за вреда при диабет тип 1 или при пациенти, приемащи инсулина Гларджин в комбинация с други инсулинови аналози. Авторите на проучванията и съответните редакционни колегии предупреждават за свръхинтерпретиране на ограничените за момента данни и заявяват, че не могат да се правят категорични заключения (69). За момента няма опасения за безопасността, които биха забранили използването на инсулиновите аналози в педиатричната възрастова група.

I.v. инсулин

Кристалните инсулини са най-добри за интравенозна терапия и се използват в следните кризисни ситуации:

- Диабетна кетоацидоза.
- Контрол на диабета по време на хирургични интервенции.

Бързодействащ инсулин също може да бъде даван интравенозно (70) [C]. Обаче, ефектът не е по-добър от този на обикновения инсулин и е по-скъпо струващ.

Интермедиерни инсулини

Профила на действие на тези инсулини ги пра-

ви подходящи за двукратни дневни режими и за доза „преди лягане“ при режими базал-болус.

Съществуват два основни препарата:

- Изофан (NPH=neutral protamine Hagedorn) инсулини.
- Crystalline zinc acetate insulin (кристална цинк-ацетатна инсулиноа суспензия, IZS или lente инсулини).

Изофан инсулините са използвани предимно при деца, главно заради това, че са подходящи за смесване с обикновен инсулин в една и съща спринцовка, флакон или патрон без взаимодействие. Използването на Lente инсулините е спряно в много страни.

ЗАБЕЛЕЖКА: когато обикновен кристален инсулин се смеси с ленте препарат, той реагира със свободния цинк, като това намалява свойството му за бързо действие (71) [B].

Базални инсулинови аналози

Новите базални инсулинови аналози са Гларджин и Детемир.

- Те показват по-предсказуем ефект на инсулина, с по-малки ден за ден вариации, в сравнение с NPH инсулините (30) [A] (72) [B].
- В повечето страни двата базални аналога не са официално одобрени за деца под 6 годишна възраст. Обаче има сведения за успешното използване на Гларджин при деца на възраст < 1 до 5 години (73) [C].
- Базалните аналози са по-скъпо струващи (приблизително +50 до 100%)

Гларджин

- Липсата на ефект на натрупване при Гларджин, даван в последователни дни е доказана при едно проучване (74) [C].
- Ефектът на Гларджин продължава до 24 часа при възрастни, обаче намаляване на ефекта може да се наблюдава приблизително 20 часа след инжектирането (75) [A].
- Някои деца съобщават за парене след инжектиране на Гларджин, дължащо се на киселото pH (76) [C].
- Преглед на педиатрични проучвания, направени през последните 6 години на инсулина glargine, прилаган еднократно дневно, доказват сравнимо или малко подобрене на нивата на HbA_{1c}, но редуцирана честота на

хипогликемия и по-добро удовлетворение от лечението при юноши в сравнение с конвенционалните базални инсулини (77) [C].

Детемир

- Проучване с Детемир при възрастни доказва, че времето на действие е между 6 и 23 часа, когато са правени дози между 0.1 U/kg и 0.8 U/kg (78) [A]. В педиатрично проучване 70% от пациентите използват Детемир два пъти дневно (30) [A].
- Проучвания с Детемир при възрастни показват редукия на тегло или по-малко наддаване на тегло (32) [A], което е наблюдавано също и при деца и юноши (30) [C].

Детемир се характеризира с по-възпроизводим фармакокинетичен профил от Гларджин при деца и юноши с диабет тип 1 (20) [A].

Традиционни дългодействащи инсулини

Ultralente™ (Ултраленте) и Ultratard™ (Ултра-тард) инсулини са проектирани да имат продължителност на действие повече от 24 часа, за да посрещнат базалните нужди от инсулин и затова могат да бъдат използвани в базал-болус инжекционни режими.

Техният профил на действие при деца изглежда изключително вариабилен (58), с дозоакумулиращ ефект [E]. Ако са достъпни, базалните инсулинови аналози са по-добри от традиционните дългодействащи инсулини [E].

Инсулинови смеси

Предварително смесените инсулиновите препарати (смеси с фиксирано съотношение на прандиални и базални инсулини) са популярни в някои страни, предимно за предпубертетни деца на двукратни дневни режими. Въпреки че намаляват потенциалните грешки при приготвянето на инсулина, те премахват възможността за флексибилност, предлагана от отделното приготвяне на двата типа инсулин. Такава флексибилност е особено полезна при деца с вариабилен прием на храна. Напоследък стават достъпни предварително смесени инсулиновите препарати с бързодействащи аналози. Двухазният инсулин Аспарт 30 (30% аспарт и 70% аспарт, свързан с NPH) даван за три основни хранения, в комбинация с NPH преди лягане е еднакво ефективен с предварително смесен човешки инсулин (70% NPH), даван сутрин и преди лягане, в комбинация с кристален (бързо-

действащ) инсулин за обяд и вечеря (79) [B].

- Няма ясни доказателства, че инсулиновите смеси при деца са по-малко ефективни, но има някои доказателства за по-лош метаболитен контрол при юноши (37).
- Инсулинови смеси с обикновен инсулин (или бързодействащ аналог):NPH в различно съотношение, като например 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 40:60, 50:50 са достъпни в различните страни от различни производители.
- Инсулиновите смеси са подходящи за ползване в писалки.
- Инсулиновите смеси могат да са полезни за намаляване броя на инжектиране, когато комплайнсът (или придържането) към режима е проблем.

Инхалаторен инсулин

- Тази нова форма на инсулинова терапия е изследвана при деца над 12 годишна възраст, като част от проучване при възрастни (80) [B], но не е одобрена за клинично прилагане при деца. Продажбата на инхалаторен инсулин е спряна през 2007 г.

Инсулинови концентрации

- Най-широко разпространената инсулинова концентрация е 100 IU/ml (U 100).
- Лечение с U 40 (40 IU/ml), U 50 или други концентрации като U 500 е също приемливо, въпрос на наличност и специални нужди.
- Трябва да се внимава дали същата концентрация се осигурява при всяка следваща доставка.
- Много малките деца понякога имат нужда от разреден инсулин с разредител, получен от производителя, но е нужна специална помощ при разреждането и изтеглянето на инсулина в спринцовката. Бързодействащият инсулин може да бъде разреден до U 10 или U 50 със стерил NPH разредител и съхраняван за 1 месец (81, 82) [C] за работа с помпи при бебета или много малки деца.
- Преминването на деца от инсулин U40 на U100, може да увеличи практическите проблеми при изтеглянето на инсулина, но не е показало влошаване на гликемичния контрол в големи педиатрични кохорти (83) [C].

Съхранение на инсулина

Регулаторните изисквания гласят, че инсулиновите продукти трябва да запазват поне 95% от

заявления си потенциал до датата на годност (84). При стайна температура (25°C, 77°F), инсулинът губи <1.0% от потенциала си в рамките на 30 дни. За сравнение, инсулин съхраняван в хладилник, губи <0.1% от потенциала си в рамките на 30 дни (84) [C]. Препоръките за съхранение се базират най-често на регулаторни изисквания, отнасящи се повече до стерилност, отколкото до загуба на потенциал (84). Индивидуалните препоръки за съхранение и срок на годност на производителя също трябва да се спазват. Те обикновено препоръчват:

- Инсулинът никога не трябва да бъде замразяван.
- Директната слънчева светлина или загряване (при горещ климат) увреждат инсулина.
- Пациентите не трябва да използват инсулин, който е с променен външен вид (образуване на съсиреци, кристали лед, утайка или промяна в цвета).
- Неизползван инсулин трябва да се съхранява в хладилник (4 - 8°C).
- След първото използване, инсулиновият флакон трябва да се отстрани след 3 месеца, ако е съхраняван при 2-8°C или след 4 седмици, ако е съхраняван при стайна температура. За някои инсулинови препарати, производителите препоръчват само 10-14 дни на използване при стайна температура (84) [E].
- При горещ климат и липса на хладилник, охладителни съдове, глинени стомни (matka) (85) [C] или студен, мокър плат, увит около инсулина, биха помогнали да се запази инсулиновата активност.
- При деца на малки дози инсулин трябва да се предпочетат пълнители от 3 ml вместо 10 ml флакони, за да се избегне загубата на инсулин.

Места на инжектиране

Обичайните места на инжектиране са:

- корем (предпочитано място, когато е нужна бърза абсорбция и може да е по-малко ангажирано при мускулна активност и спорт)
- предна/латерална страна на бедрата (предпочитано място за по-бавна абсорбция на дългодействащи инсулини)
- глутеуси (горен, външен квадрант – полезен при малки деца)
- латерална част на ръката (при малки деца с малко подкожна мастна тъкан мускулното инжектиране е по-вероятно и може да доведе до неприятни синини).
- почистване или дезинфекция на кожата не е необходима, освен ако хигиената не е сери-

озен проблем. Инфектиране на инжекционните места е рядкост (86) [C].

Проблеми с инжекциите

- Локални хиперсензитивни реакции към инсулиновите инжекции са необичайни, но когато се появяват, официална идентификация на отговорния инсулин (или по-рядко на консерванта) е възможна с помощта на производителя. Проба с алтернативен инсулинов препарат би могла да реши проблема. Ако се подозира истинска алергия, може да бъде направена десинсибилизация по предоставените от производителя протоколи. От полза може да е добавянето към инсулина на малко количество кортикостероиди (87) [C].
- Липохипертрофията с подкожно натрупване на мастна тъкан на бучки е характерна за деца (88).
- Липоатрофията сега е необичайна поради въвеждането на високо пречистените инсулини, но е описана също и при новите аналози (89, 90) [C].
- Болезнените инжекции са чест проблем при деца. Трябва да се провери ъгъла, дължината на иглата и дълбочината на инжектиране, за да се гарантира, че инжекциите не се правят мускулно и че иглата е остра. Многократно използваните игли могат да причинят по-голяма болка. (91) [A]. Катетри (Insufion) могат да намалят болезнеността (92) [A].
- Изтичането на инсулин е често срещано и не може да се избегне напълно. Необходимо е да се насърчава по-бавно изваждане на иглата от кожата, опъване на кожата след изваждане на иглата, или притискане с почистен пръст върху мястото на убождане.
- Синини и кървене се срещат по-често след мускулни инжекции или силно притискане на кожата. Използването на по-тънки игли показва сигнификантно по-малко кървене от мястото на инжектиране (93) [B].
- Въздушните мехурчета в инсулина трябва да се отстраняват, когато е възможно. Ако мехурчето не е достатъчно голямо да промени дозата на инсулина, не би трябвало да причинява проблеми. При използването на инсулинови писалки, въздухът в патрончето може да доведе до появата на инсулинови капки на върха на иглата след бързо изваждане от кожата (94) [C].

Абсорбция на инсулина

- Профилите на действие на инсулина показват съществена вариабилност, едновременно

- ден за ден при един и същ пациент и между пациентите, особено при деца (5, 58) [C,C].
- Началото, пикът на действие и продължителността на действие зависят от много фактори, които значително повлияват скоростта и постоянството на абсорбция.
 - Младите хора и осигуряващите грижи трябва да знаят факторите, които повлияват инсулиновата абсорбция като:
 - Възраст (малки деца, намалена подкожна мастна тъкан б по-бърза абсорбция) [E].
 - Мастна тъкан (голяма дебелина на подкожната мастна тъкан (95) [B], липохипертрофия (96) [B], също с бързодействащи аналози (97) [B] б по-бавна абсорбция).
 - Инжектирана доза (по-голяма доза б по-бавна абсорбция) (58) [C].
 - Място и дълбочина на s.c. инжекции (корем по-бързо от бедра (98) [A]; няма добри данни за абсорбцията от бедра vs. глутеуси).
 - S.c. срещу i.m. инжекции (i.m. инжекции б по-бърза абсорбция от бедрата) (99) [B]. Инцидентните i.m. инжекции могат да доведат до вариабилен глюкозен контрол [E].
 - Физическа активност (инжектиране на бедра, физическа активност на бедра б по-бърза абсорбция) (100) [B].
 - Инсулинова концентрация, тип и формула (по-ниска концентрация б по-бърза абсорбция) (101) [B].
 - Околна среда и телесна температура (повисока температура б по-бърза абсорбция) (95) [B].
 - Като цяло скоростта на абсорбция на бързодействащите аналози по-малко се повлиява от по-горе споменатите фактори (102 – 104) [B,B,A].
 - Няма сигнификантна разлика в скоростта на абсорбция на Гларджин от корем или бедра (105) [B]. Тренировките не повлияват абсорбцията му (106) [A].
 - Има риск от хипогликемия при инжектирането на Гларджин интрамускулно, особено при млади и слаби пациенти (107) [C].

Забележка: по-бързата абсорбция обикновено има за резултат по-кратка продължителност на действие (вж. стр. 83).

Поставяне на инсулин

Устройства за поставяне на инсулин Инсулинови спринцовки.

- Пластмасови спринцовки с фиксирани игли и малко мъртво пространство са за предпочитане от стъклениците.
- Спринцовки са достъпни в различни размери в различните страни, осигурявайки доставянето на точната доза, но е желателно за малки деца да са достъпни малки спринцовки с 1 единица за маркировка (напр. 0.3 мл).
- Пластмасовите спринцовки с фиксирани игли са направени за еднократна употреба. Все пак много хора с диабет успешно ги използват многократно, без значително увеличение на риска от инфекции (108) [B]. Повторната употреба не трябва да се препоръчва, ако има опасения за хигиената или болка при инжектиране, тъй като иглата става по-малко остра при следваща употреба (91) [A].
- Инсулиновите спринцовки трябва да имат мерителни скали в съответствие с инсулиновата концентрация (напр. U100 спринцовки).
- Спринцовките никога не трябва да се споделят с друг човек, поради риск от кръвнопреносими инфекции (напр. хепатит, HIV).
- Препоръчително е всички деца и юноши с диабет да знаят как да прилагат инсулин със спринцовка, тъй като другите инжекционни устройства могат да се развалят.

Изхвърляне на спринцовки

- Подходящите процедури за обезвреждане са задължителни.
- Специално проектирани и обозначени „контейнери за остри предмети“ могат да бъдат предоставени от аптеки и диабетни центрове.
- Специални клипери за игли (напр. Safeclick®) могат да са на разположение за отстраняване на иглата и превръщането и в неизползваема.
- При липса на „контейнери за остри предмети“, спринцовките с отстранени игли могат да се складират и изхвърлят в непрозрачни пластмасови контейнери или метални контейнери за събиране на боклук.

Писалки

- Писалките, съдържащи инсулин в предварително заредени пълнители, са проектирани да направят инжектирането по-лесно и по-флексибилно. Те елиминират нуждата от изтегляне на инсулин от флакона, дозата се набира на видима скала и те могат да са особено полезни за инжектиране на инсулин извън дома, в училище или по време на почивка.
- Достъпни са специални игли за писалки с малки размери (5 – 6 mm) и диаметър, които

могат да причинят по-малък дискомфорт при инжектиране (93) [B].

- Различни размери и типове писалки са предоставени от фармацевтичните компании. Някои писалки могат да се настройват за промяна на дозата с 1/2 единица. Наличността е проблем в някои страни и въпреки че писалката може да повиши удобството и гъвкавостта, тя е по-скъп метод за приложение на инсулин.
- Писалките са полезни при деца на многократен инжекционен режим или фиксирани инсулинови смеси, но са по-малко приемливи при използването на свободно смесване на инсулини в 2 или 3-дозов режим [E].

Дължина на иглата

- Традиционната дължина на иглата от 12 – 13 mm (27 G) е заменена от по-тънки игли, които са дълги 5-8 mm (30 – 32 G). Техника на хващане с два пръста е препоръчителна за всички видове инжектиране, за да се осигури стриктно подкожно и да се избегне интрамускулното инжектиране (109) [C].
- С 5 – 6 mm игли, инжекцията може да бъде направена перпендикулярно без повдигане на кожна гънка, ако е налице достатъчно подкожна мастна тъкан, какъвто често е случаят при момичета (поне 8 mm, тъй като слоевете на кожата често се притискат при перпендикулярно инжектиране) (110) [C]. Слабите момчета, обаче имат по-тънък подкожен слой мастна тъкан, особено на бедрата (110, 111) [C]. При инжектиране в глутеусите, слойът подкожна мастна тъкан обикновено е достатъчно дебел, за да се инжектира без повдигане на кожна гънка.
- Има риск от вътрекожно инжектиране, ако 5 – 6 mm игли не са напълно въведени в кожата.

Подкожни катетри

- Такива катетри (напр. Insuflon®), въведени чрез локално нанесен анестетичен крем, могат да са полезни при преодоляване проблеми с болката при инжектиране в началото на диабета (92) [A].
- Insuflon е използван в увеличаващ се брой центрове за въвеждане на множествени дневни апликации (MDI).
- Използването на Insuflon не повлиява негативно метаболитния контрол (112) [B]. При деца с проблеми с инжектирането, HbA_{1c} е намален чрез използването на Insuflon (113) [B].
- Използването на базален аналог и кратко

или бързодействащ инсулин в едно и също инжекционно време в Insuflon не е препоръчително, в случай на възможно взаимодействие на двата инсулина (за смесване с Гларджин, вж. стр. 89).

- Insuflon катетрите трябва да бъдат сменяни на всеки 2-4 дни, за да се предотвратят белези и негативните ефекти върху инсулиновата абсорбция (114) [B], (115) [C].

Автоматични устройства за инжектиране

- Автоматичните устройства за инжектиране са полезни за деца, които се страхуват от игли. Обикновено заредена спринцовка се поставя в устройството, заключва се на място и автоматично се въвежда в кожата от система с пружина.
- Ползите от тези устройства са, че иглата не се вижда и бързо се въвежда в кожата.
- Налични са автоматични инжектиращи устройства за специфични инсулинови писалки (116) [B].

Джет инжектори

- Джет инжектирането на инсулин под високо налягане в подкожната тъкан е проектирано, за да се избегне употребата на инжектори с игли.
- Джет инжекторите могат да се използват при случаи на фобия от игли.
- Използването на джет инжектори води до метаболитен контрол сравним едновременно с конвенционалните инжекции (117) и CSII (118), но проблеми с тях включват варираща дълбочина на пенетрацията, по-късна болка и посиняване (119) [B].

Непрекъсната подкожна инсулинова инфузия (Continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)

- Използването на външни помпи се увеличава и се доказва като желано и успешно (38, 39) [A] (40, 42 – 48, 52) [C] (41) [E], дори при малки кърмачета (44) [C] (120) [C]. Рандомизирани проучвания в предучилищните групи не показват по-добър гликемичен контрол (38, 121) [A].
- Положителните ефекти върху гликемичния контрол и хипогликемия в нерандомизирани, неинтервенционални проучвания, най-вероятно са повлияни от избора на пациенти в тези проучвания, например такива с добър комплайънс и/или лош метаболитен контрол. Установено е също, че терапията с помпи е

ефективна при повтарящи се кетоацидоза (122, 123) [C]. Това подчертава важноста да се индивидуализира решението за вида терапия във всяка ситуация.

- Инсулиновата помпа е алтернатива на лечението с MDI (включително с базални аналози), ако HbA_{1c} се задържа висок над индивидуалната цел, хипогликемията е сериозен проблем или е нужно подобрене в качеството на живот (124) [C] (125) [E].
- Терапията с помпа е възможност за много пациенти да подобрят удовлетвореността от лечението. В преглед на 5 педиатрични проучвания сравняващи CSII с MDI, по-голяма част от пациентите и семействата избират да продължат със CSII след приключване на проучванията, дори в проучвания, където инсулиновите помпи не показват обективни предимства (126) [E]. Рандомизирано проучване на CSII с MDI от началото на диабета при 7 – 17 годишни пациенти, също показва значително подобрене в удовлетвореността от лечението, въпреки липсата на разлика в HbA_{1c} (49) [A].
- Използването на инсулиновите помпи все повече се увеличава в групата на по-младата възраст, тъй като клиницистите се чувстват по-спокойни със CSII като по-физиологична инсулин-заместителна терапия (120) [C,E].
- По-новите генерации от „умни“ помпи, които автоматично изчисляват болусите за хранене или корекция на базата на съотношението инсулин към въглехидрати и факторите на инсулинова сензитивност, са дали възможност на заместниците на осигуряващите грижи, като дядовци и баби, бавачки и служители в детски заведения, да участват в управлението на диабета [E].
- Лечението с инсулинови помпи може да е опасно, ако обучението и придържането към терапията не е адекватно, поради по-малките подкожни депа на инсулин и внезапното покачване на кетони при спиране доставката на инсулина. Спиране на помпата за 5 часа при възрастни пациенти води до нива на В-кетони (бета-хидроксibuтират) около 1 – 1.5 mmol/l, но не ДКА (127) [B]. Резултатите при деца и юноши изглежда са подобни (128) [C].
- В няколко проучвания рискът от ДКА при използването на помпи сравнен с MDI е непроменен (46, 129) [C].

Преглед на литературата открива повишен риск от ДКА при педиатрични пациенти на лечение с помпи в някои проучвания (130) [C]. Данни на национални нива показват както непроменен

(131) [C], така и повишен риск от ДКА (132) [C].

- Пациенти използващи помпи, особено по-малките деца, ще имат полза от възможността за измерване на В-кетони [E].
- При пациенти, използващи инсулинови помпи и склонни към кетози, може да е от полза даването на малка доза базален инсулин преди лягане [E].
- Пациентите трябва да са обучени за лечение на хипергликемия, даване на инсулин с пинсалка или спринцовка, в случаи на вероятна повреда на помпата (хипергликемия и повишени нива на кетони).
- Бързодействащите инсулинови аналози се използват при повечето помпи [E] и метаанализ показва 0,26% по-нисък HbA_{1c} в сравнение с обикновения човешки инсулин (25) [A]. Обикновеният инсулин се използва порядко в помпи, но върши работа, ако бърз аналог не е достъпен.
- По-дълго използваните места на апликация на инсулина могат да дадат по-бърз пик и по-кратка продължителност на инсулиновия ефект (133) [B].
- Няма разлика в ефекта на действие (134) [A], спирането на помпите или запушване на катетър при използването на инсулин Лизпро (Хумалог) или Аспарт (НовоРapid) в помпите (135) [C].
- По-нисък процент на базален инсулин и повече от седем болуса дневно са възможност за по-добър метаболитен контрол при използването на помпи (52) [C].
- Мотивацията се оказва решаващ фактор за дългосрочния успех на тази форма на лечение (136) [C].

Сензорно-опосредствана терапия с помпа.

- Първата генерация от ретроспективни, лекар-ориентирани устройства за продължително измерване на глюкозата не показват предимства за гликемичния контрол при деца и юноши (137,138) [A].
- Устройства с дисплей в реално време, когато са използвани непрекъснато, се свързват със значително подобрене в HbA_{1c} в сравнение с конвенционалното самостоятелното мониториране на кръвната глюкоза. Това беше показано в проучвания от 3 – 6 месеца, включващи едновременно педиатрични и възрастни пациенти (139) [A]. Заради това само устройства с дисплей за реално време трябва да се използват при сензор-свързаното лечение [E].
- В проучване на Ювенилната Диабетна Фон-

дация за проучвания (Juvenile Diabetes Research Foundation, JDRF) се наблюдава значително подобрене на HbA_{1c} само при възрастни в т. нар. Анализ на намерението за лечение (Intention-to-treat-analysis) (140) [A]. На много деца и юноши им е трудно да носят сензора непрекъснато (141) [C], което може да е попречило за положителен ефект върху метаболитния контрол в JDRF проучването. В друго рандомизирано проучване подобрене се наблюдава само, когато устройството е носено повече от 60% от времето (142) [A]. Кои пациенти биха имали полза от сензор-свързаната терапия, трябва да се проучи занапред.

- Автоматично спиране на помпата, когато сензорът засече нощна хипогликемия, успешно е използвано при деца (143) [C]. Публикувани са краткосрочни експерименти при юноши със затворена бримкова система, където глюкозното ниво на сензора регулира подаването на инсулин от помпата (144) [C].

Техника на инжектиране

- Инжектирането със спринцовка обикновено се прави дълбоко подкожно в хваната с два пръста кожна гънка, под ъгъл от 45°. Ъгъл от 90° може да се използва, ако подкожната мастна тъкан е достатъчно дебела (вж. стр.7).
- Техниката при писалките изисква внимателно обучение, включващо проверка за въздух или блокиращи образувания в иглата. Изчакване от 15 секунди след натискане на буталото помага за осигуряване на пълното изтласкване на инсулина през иглата (94) [B].

Самоинжектиране

- Трябва да се подчертае, че част от хората с диабет имат тежка дълготрайна непоносимост към инжекции, което може да повлияе на техния гликемичен контрол [E]. При тези хора помощ при инжектиране, катетри Insuflo (113) [B] или терапия с инсулинова помпа, могат да подобрят комплайънса [E].
- Има големи индивидуални вариации в подходящата възраст на децата за самоинжектиране (145) [B].
- Подходящата възраст е по-скоро свързана със зрялост, отколкото с хронологичната възраст.
- Повечето деца над 10 годишна възраст или сами си поставят инжекциите, или помагат при поставянето им (145) [B].

- По-малките деца, споделящи задълженията за инжектиране с родителите си или друг, осигуряващ грижи индивид, могат да помагат в приготвянето на устройството или да помагат при натискането на буталото и след това под ръководство успешно да изпълнят всичко сами.
- Самоинжектирането може понякога да се ускори от събитие като пренощуване в приятел, училищни екскурзии или диабетен лагер.
- Родителите или осигуряващите грижи не трябва да очакват, че самоинжектирането ще продължи автоматично и трябва да приемат фази на неинжектиране с нуждата от помощ от друг човек.
- По-малките деца на режим с многократно инжектиране може да имат нужда от помощ за инжектиране на труднодостъпните места (напр. глутеуси), за да се избегне липохипертрофия.

Самостоятелно смесване на инсулините от пациента

Когато се изтегля смес от два инсулина (напр. обикновен, смесен с NPH), много е важно да няма контаминиране на един инсулин с друг във флаконите. За да се избегне това се прилагат следните принципи:

- Няма единство в съветите, но най-често се смята, че regular (обикновен, бистър инсулин) се изтегля в спринцовката преди мътния инсулин (интермедиерен или дългодействащ).
- Флаконите с мътния инсулин винаги трябва внимателно да се завъртат (не да се разклащат) поне 10 пъти, за предпочитане 20 пъти (146) [B], за да се смеси инсулиновия разтвор преди внимателно да се изтегли при бистрия инсулин.
- Ако мътният инсулин е от типа на Lente, сместа трябва да бъде въведена веднага, в противен случай бързата съставка реагира с цинка, което намалява действието и (71, 147) [C].
- Инсулини от различни производители трябва да се използват заедно с внимание, тъй като може да има взаимодействие между буферните агенти.
- NPH и Lente инсулините никога не трябва да се смесват.
- Бързодействащите инсулинови аналози могат да се смесват в една и съща спринцовка с NPH непосредствено преди инжектиране (148) [B] (149) [C]. Незабавното инжекти-

ране на смес от Ultralente и Humalog е установено, че не отслабва ефекта на Humalog (150) [C].

- Производителят препоръчва Гларджин да не се смесва с друг инсулин преди инжектиране, но има някои доказателства, че може да се смесва с инсулин Лизпро и Аспарт, без това да повлиява ефекта на намаляване на кръвната глюкоза (151) [B] или HbA_{1c} (152) [C].
- Производителят препоръчва Детемир да не се смесва с друг инсулин преди инжектиране. Няма проучвания за това.

Инсулинови режими

- Изборът на инсулинов режим зависи от много фактори, включващи: възраст, продължителност на диабета, начин на живот (диетични навици, график на физическа активност, училище, служебни задължения и др.), таргетни стойности на метаболитния контрол и особено индивидуални предпочитания на пациента/семейството.
- Концепцията базал-болус (т.е. помпа или интермедиерен/дългодействащ инсулин/базален аналог веднъж или два пъти дневно и болуси бързодействащ или обикновен инсулин с храненията и закуските) има най-добрата възможност за имитиране на физиологичен инсулинов профил.
- Поне две инжектирания на инсулин дневно (смесване на кратко/бързодействащ и базален инсулин) са препоръчителни при повечето деца.
- Повечето режими включват комбинация от кратко- или бързодействащ инсулин и интермедиерен инсулин, дългодействащ или базален аналог, но някои деца могат по време на частична ремисия, да поддържат задоволителен метаболитен контрол само на интермедиерен или дългодействащ инсулин (т.е. HbA_{1c} близо до нормалните граници)

Принципи на инсулиновата терапия Често използвани режими

- Две инжектирания дневно на смес от кратко- или бързодействащ и интермедиерен инсулин (преди закуска и основната вечеря).
- Три инжектирания дневно използвайки смес от кратко или бързодействащ и интермедиерен инсулин преди закуска; самостоятелно бърз или обикновен инсулин преди следобедната закуска или основната вечеря; интермедиерен инсулин преди лягане или вариации на това.

- Режим базал-болус
- 40-60% от общите дневни инсулинови нужди трябва да са базален инсулин, а останалите прандиален бързодействащ или обикновен инсулин.
- инжектиране на обикновен инсулин 20-30 минути преди основно хранене (закуска, обяд и основното вечерно хранене); интермедиерен инсулин или базален/дългодействащ аналог преди лягане или два пъти дневно (сутрин и вечер).
- инжектиране на бързодействащ инсулинов аналог непосредствено преди (или след) (11, 62) [A] всяко основно хранене (закуска, обяд и основна вечеря). Бързодействащ аналог може да се наложи да се дава 15 минути преди хранене за пълен ефект, особено на закуска [E].
- интермедиерен инсулин или базален/дългодействащ аналог преди лягане, вероятно преди закуска и понякога на обяд или два пъти дневно (сутрин, вечер).
- Режимите за инсулинови помпи възвръщат популярността си, с фиксирани или вариабилни базални дози и болусни дози с храненето.
- Системите за непрекъснато мониториране на глюкозата (Continuous glucose monitoring systems, CGMS) използвани с CSII или MDI се приемат добре при деца с диабет, но използването намалява с времето при проучвания (140, 153) [A].

Забележка: Никой от тези режими не може да бъде оптимизиран, без честа оценка чрез мониториране на кръвната глюкоза.

Дневни инсулинови дози

Дозирането зависи от много фактори като:

- Възраст
- Тегло
- Степен на пубертетно развитие
- Продължителност и фаза на диабета
- Състояние на местата на инжектиране
- Хранителен прием и разпределение му
- Модел на физическа активност
- Ежедневен стереотип
- Резултати от мониторинга на КГ (и гликиран хемоглобин)
- Интеркурентни заболявания

Гайдлайн за дозиране

- По време на фаза на частична ремисия, общата дневна инсулинова доза често е < 0.5

IU/kg/дневно

- Деца в предпубертетна възраст (извън фазата на частична ремисия) обикновено се нуждаят от 0.7 – 1.0 IU/kg/дневно.
- По време на пубертета нуждите могат да се увеличат значително над 1 и даже до 2 IU/kg/дневно.

“Правилната” доза на инсулина е тази, с която се постига най-добрият гликемичен контрол за всяко дете или юноша, без това да е причина за явни хипогликемични проблеми, както и хармоничен растеж според съответните таблици за ръст и тегло.

Разпределение на инсулиновите дози

- Деца на двукратен дневен режим често се нуждаят от повечето (може би 2/3) от общия си дневен инсулин сутрин и по-малко (може би 1/3) вечер.
- При този режим приблизително 1/3 от инсулиновата доза може да е бързодействащ инсулин и приблизително 2/3 може да е интермедиерен инсулин, въпреки че тези съотношения се променят с напредване на възраста и съзряването на младия човек.
- При режим базал-болус, нощният интермедиерен инсулин може да представлява 30% (типично при употреба на обикновен инсулин в съответния режим) и 50% (типично при употреба на бързодействащ инсулинов аналог) от общия дневен инсулин. Приблизително 50% като бързодействащ или 70% като обикновен инсулин се разделят между 3-4 болуси преди хранене. При използването на бързодействащ аналогов инсулин за болуси преди хранене, количеството на базалния инсулин обикновено е по-високо, тъй като конвенционалният краткодействащ инсулин също има някакъв базален ефект.
- Гларджин най-често се прави веднъж дневно, но много деца може да имат нужда от двукратно дневно инжектиране или комбинация с NPH, за да се осигури целодневно покритие от базален инсулин (26, 154) [C].
- Гларджин може да се прави преди закуска, преди вечеря или преди лягане с еднакъв ефект, нощна хипогликемия се появява значително по-рядко при инжектиране след закуска (75) [A, проучване при възрастни].
- При преминаване на Гларджин като базален инсулин, общата доза на базалния инсулин трябва да се намали с поне 20%, за да се избегне хипогликемия (154) [C]. След това дозата трябва да се приспособи индивидуално.
- Детемир най-често се дава два пъти дневно

при деца (30) [A] и [E].

- При преминаването на Детемир от NPH за начало могат да се използват същите дози [E].

Регулиране на инсулиновите дози Скоро след диагностициране

- На този етап от голямо значение за обучението е да се дават често съвети от членовете на екипа за диабетни грижи как да се правят постепенни промени в инсулиновите дози.
- Регулирането на инсулина трябва да се прави до постигане на целевите нива на КГ и HbA_{1c}.
- Ако не е възможно често мониториране на кръвната глюкоза, са полезни тествания на урината, особено при оценката на нощния контрол.

Регулиране на инсулина на по-късен етап

- При двукратен дневен инсулинов режим, регулирането на инсулиновите дози обикновено се базира на разпознаване на характерните дневни модели на кръвната глюкоза за целия ден или за няколко дни, или на разпознаване на гликемичните отговори при прием на храна или разход на енергия.
- При базал-болусен режим гъвкаво или динамично регулиране на инсулина се прави преди хранене и в отговор на често мониториране на кръвната глюкоза. В допълнение, трябва да се имат предвид и дневните модели на кръвната глюкоза. Бързодействащите аналози може да изискват постпрандиално тестване на КГ около 2 часа след храна за оценка на ефикасността им. Често инсулинът се дозира на базата на консумацията на храна (въглехидрати) и на отклонението от целевата глюкоза. Помпите имат възможността да доставят болусната доза по различен начин, за да намалят отклоненията на постпрандиалната кръвна глюкоза (155) [C]. Много по-нови инсулинови помпи позволяват програмиране на алгоритми за тези автоматични регулации на желаните КГ и въглехидратен прием.

Съвети при персистиращо отклонение на КГ от целевите стойности

- Повишени нива на КГ преди закуска - увеличи интермедиерния инсулин преди вечеря или преди лягане или дългодействащия инсулин (нужни са тествания на КГ през нощта, за да е сигурно, че тази промяна не води до нощна хипогликемия).

- Повишение на нивата на КГ след хранене - увеличи бързия/обикновен инсулин преди хранене.
- Повишени нива на КГ преди обяд/вечеря - увеличи базалния инсулин преди закуска или увеличи дозата на обикновения/бързодействащ инсулин преди закуска, ако режимът е базал-болус. При използването на бързодействащ инсулин за базал-болус режим, дозата или типа на базалния инсулин може да има нужда от регулиране.
- При използване на изчисляване на въглехидратите, персистиращи елевации на КГ може да изискват регулиране на съотношението инсулин към въглехидрат.
- Дозите за корекция могат да се използват според „правилото 1800“, т. е. да се раздели 1800 на общата дневна доза инсулин, за да се получат mg/dL, с колкото 1 единица бързодействащ (аналогов) инсулин ще понижи КГ. За mmol/L се използва „правилото 100“, т.е. да се раздели 100 на общата дневна доза инсулин (156) [C, E]. За обикновения инсулин „правилото 1500“ може да се използва за резултати в mg/dL и „правилото 83“ за резултати в mmol/L. Обаче, дозите за корекция трябва винаги да се регулират индивидуално преди поставяне в зависимост от други фактори повлияващи инсулиновата резистентност, като напр. физическа активност.
- Повишени нива на КГ след вечерно хранене > увеличи обикновения/бързодействащ инсулин преди вечерното хранене.

В допълнение

- Необяснена хипогликемия изисква преоценка на инсулиновата терапия.
- Хипер- или хипогликемия, появяващи се в хода на вметнато заболяване, изискват знания за „мениджмънт в болните дни“
- Регулиране на инсулина ден за ден може да е необходимо при вариации в начина на живот, особено на физическа активност или промени в диетичния режим.
- Различните нива на физическа активност изискват адаптиране на управлението на диабета.
- Специални съвети могат да са в помощ при промени в ежедневието, пътуване, училищни излети, образователни празници/диабетен къмпинг или други активности, които изискват адаптиране на инсулиновите дози.
- По време на периоди на обичайна смяна на консумацията на храна (напр. Рамадан), общото количество на инсулина не трябва да

се намалява, а да се преразпредели според количеството и времето на въглехидратния прием. Обаче, ако общият калориен прием е намален по време на Рамадан, дневното количество от болус инсулина за храненията обикновено има нужда да се намали, например до две трети или три четвърти от обикновената доза [E].

Доон (dawn) феномен - феномен на зазоряването

- Нивата на кръвната глюкоза са склонни да се повишават в сутрешните часове (обикновено след 5 часа), предхождащи събуждането. Това се нарича dawn феномен. При хора без диабет механизмът включва повишена нощна секреция на растежния хормон, повишена резистентност към инсулиновото действие и повишена хепатална глюкозна продукция. Тези механизми са по-изразени през пубертета.
- Изследвания с помпи (157) [B] (158) [C] показват, че по-малките деца често имат по-голяма нужда от базален инсулин преди, отколкото след полунощ (обърнат dawn-феномен). С базал-болусен аналогов режим това може да се постигне чрез даване на обикновен, вместо бързодействащ инсулин за последния болус за деня (трябва да се проследяват нощните нива на глюкозата) [E].
- При хора с диабет тип 1, хипергликемията на гладно се дължи главно на спадащите инсулинови нива, като по този начин се усилва dawn-феномена. Сутрешната хипергликемия, в някои случаи може да се предхожда от нощна хипогликемия, което се среща по-рядко при терапия с помпи отколкото при МДИ (159) [B].
- Корекцията на хипергликемията на гладно е възможно да изисква регулиране на инсулиновия режим, за да се осигурят ефективни инсулинови нива през нощта и ранното утро чрез използването на:
- интермедиерен инсулин късно вечер или преди лягане;
- дългодействащ вечерен инсулин/базален инсулинов аналог;
- преминаване на инсулинова терапия с помпа.

Препоръки

- Инсулиновото лечение трябва да се започне, колкото е възможно по-скоро след диагностициране (обикновено в рамките на 6 часа, ако е налице кетонурия), за да се предотврати метаболитна декомпенсация и диабетна кетоацидоза.

- Във всички възрастови групи целта трябва да е инсулиново заместване, колкото се може по-близко до физиологичното, както и оптимален гликемичен контрол, което трябва да включва обмисляне на интензифициран инсулинов режим. Никой режим на инжектиране на инсулина обаче не наподобява задоволително нормалната физиология.
- Който и инсулинов режим да се предпочете, трябва да е подкрепен от обстойно обучение подходящо за възраста, зрелостта и индивидуалните нужди на детето и семейството.
- Да се целят подходящи инсулинови нива през 24-те часа, така че да покриват основните нужди и по-високи нива на инсулин в опит да посрещнат гликемичния ефект на храненето.
- Дневните инсулинови дози варират значително между индивидите и се променят с времето. Затова се нуждаят от редовна проверка и преценка.
- Разпределението на инсулиновите дози през деня показва големи индивидуални вариации. Независимо от модела на инсулинова терапия, дозите трябва да се адаптират спрямо дневните модели на кръвната глюкоза.
- Подобренията в гликемичния контрол, особено когато са осигурени от интензифицирано инсулиново лечение с MDI или терапия с помпа, намаляват риска от съдови усложнения. Няма причина да се смята, че това не е така и при по-малките деца.
- Всички деца трябва да имат достъп до бързодействащ или обикновен инсулин за справяне в кризисни моменти.
- Важно е малко количество резервен инсулин да е достъпен за всички деца и юноши, така че доставянето да не се прекъсва.
- Децата и юношите трябва да се насърчават да се придържат към инжектиране в една и съща област (корем, бедра, глутеуси, ръка) за всяко определено време на деня, но трябва да се избягва повтарящо се инжектиране в една и съща точка, за да се предотврати липохипертрофия.
- Инсулините трябва да се въвеждат с инсулинови спринцовки (или други инжектиращи устройства), калибрани спрямо концентрацията на използвания инсулин.
- Редовната проверка на инжекционните места, инжекционната техника и уменията остават отговорност на родителите, осигуряващите грижи и на здравните професионалисти.
- Използването на помпи изисква специално обучение, но няма нужда пациентите да се ограничават в центрове с 24 часов достъп до експерти по инсулинови помпи. Използва-

щият помпа или семейството трябва да бъдат научени да преминават на многократни инжектирания с писалки или спринцовки в случай на спешност.

- Здравните професионалистите имат отговорността да съветват родителите, другите осигуряващи грижи и младите хора за регулирането на инсулиновата терапия безопасно и ефективно. Това обучение изисква редовен преглед, преценка и насърчаване.

Книгопис

1. JOHNSON S. Retinopathy and nephropathy in diabetes mellitus: comparison of the effects of two forms of treatment. *Diabetes*. 1960; 9: 1–8.
2. SIEBENHOFER A, PLANK J, BERGHOLD A, JEITLER K, HORVATH K, NARATH M, et al. Short acting insulin analogs versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006: Art.: No.: CD003287. DOI:10.1002/14651858.CD003287.pub4.
3. BRUNNER GA, HIRSCHBERGER S, SENDLHOFER G, WUTTE A, ELLMERER M, BALENT B, et al. Post-prandial administration of the insulin analog insulin aspart in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2000; 17: 371–5.
4. DANNE T, DEISS D, HOPFENMULLER W, VON SCHUTZ W, KORDONOURI O. Experience with insulin analogs in children. *Horm Res*. 2002; 57(Suppl 1): 46–53.
5. MORTENSEN HB, LINDHOLM A, OLSEN BS, HYLLEBERG B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr*. 2000; 159: 483–8.
6. DANNE T, BECKER RH, HEISE T, BITTNER C, FRICK AD, RAVE K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2100–5.
7. ACERINI CL, CHEETHAM TD, EDGE JA, DUNGER DB. Both insulin sensitivity and insulin clearance in children and young adults with type I (insulin-dependent) diabetes vary with growth hormone concentrations and with age. *Diabetologia*. 2000; 43: 61–8.
8. AMIEL SA, SHERWIN RS, SIMONSON DC, LAURITANO AA, TAMBORLANE WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*. 1986; 315: 215–9.
9. PLANK J, WUTTE A, BRUNNER G, SIEBENHOFER A, SEMLITSCH B, SOMMER R, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 2053–7.
10. FORD-ADAMS ME, MURPHY NP, MOORE EJ, EDGE JA, ONG KL, WATTS AP, et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2003; 20: 656–60.
11. DEEB LC, HOLCOMBE JH, BRUNELLE R, ZALANI S, BRINK S, JENNER M, et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics*. 2001; 108: 1175–9.
12. TUBIANA-RUFI N, COUTANT R, BLOCH J, MUNZLICH G, DELCROIX C, MONTAUD-RAGUIDEAU N, et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res*. 2004; 62: 265–71.
13. TUPOLA S, KOMULAINEN J, JAASKELAINEN J, SIPILA I. Post-prandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet*

- Med. 2001; 18: 654–8.
14. HOLCOMBE JH, ZALANI S, ARORA VK, MAST CJ. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther*. 2002; 24: 629–38.
15. RENNER R, PFUTZNER A, TRAUTMANN M, HARZER O, SAUTER K, LANDGRAF R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care*. 1999; 22: 784–8.
16. RUTLEDGE KS, CHASE HP, KLINGENSMITH GJ, WALRAVENS PA, SLOVER RH, GARG SK. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics*. 1997; 100: 968–72.
17. HELLER SR, COLAGIURI S, VAALER S, WOLFFENBUTTEL BH, KOELENDOFF K, FRIBERG HH, et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2004; 21: 769–75.
18. HOME PD, LINDHOLM A, RIIS A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. European Insulin Aspart Study Group. [In Process Citation]. *Diabet Med*. 2000; 17: 762–70.
19. HEISE T, NOSEK L, RONN BB, ENDAHL L, HEINEMANN L, KAPITZA C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53: 1614–20.
20. DANNE T, DATZ N, ENDAHL L, HAAHR H, NESTORIS C, WESTERGAARD L, et al. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9: 554–60.
21. HERMANSEN K, FONTAINE P, KUKOLJA KK, PETERKOVA V, LETH G, GALL MA. Insulin analogs (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47: 622–9.
22. SCHOBBER E, SCHOENLE E, VAN DYK J, WERNICKEPANTEN K. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 2005–6.
23. MURPHY NP, KEANE SM, ONG KK, FORD-ADAMS M, EDGE JA, ACERINI CL, et al. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care*. 2003; 26: 799–804.
24. PORCELLATI F, ROSSETTI P, PAMPANELLI S, FANELLI CG, TORLONE E, SCIONTI L, et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med*. 2004; 21: 1213–20.
25. NICE. (National Institute of Clinical Excellence). Guidance on the use of long-acting insulin analogs for the treatment of diabetes-insulin glargine. Technology Appraisal Guidance No 53. 2002: <http://guidance.nice.org.uk/TA53/guidance/pdf/English>.
26. CHASE HP, DIXON B, PEARSON J, FIALLO-SCHARER R, WALRAVENS P, KLINGENSMITH G, et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. *J Pediatr*. 2003; 143: 737–40.
27. HATHOUT EH, FUJISHIGE L, GEACH J, ISCHANDAR M, MARUO S, MACE JW. Effect of therapy with insulin glargine (lantis) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2003; 5: 801–6.
28. ALEMZADEH R, BERHE T, WYATT DT. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005; 115: 1320–4.
29. MOHN A, STRANG S, WERNICKE-PANTEN K, LANG AM, EDGE JA, DUNGER DB. Nocturnal glucose control and free insulin levels in children with type 1 diabetes by use of the long-acting insulin HOE 901 as part of a three-injection regimen. *Diabetes Care*. 2000; 23: 557–9.
30. ROBERTSON KJ, SCHOENLE E, GUCEV Z, MORDHORST L, GALL MA, LUDVIGSSON J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2007; 24: 27–34.
31. DANNE T, LUPKE K, WALTE K, VON SCHUETZ W, GALL MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3087–92.
32. VAGUE P, SELAM JL, SKEIE S, DE LEEUW I, ELTE JW, HAAHR H, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*. 2003; 26: 590–6.
33. DE BEAUFORT CE, HOUTZAGERS CM, BRUINING GJ, AARSEN RS, DEN BOER NC, GROSE WF, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med*. 1989; 6: 766–71.
34. DCCT. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr*. 1994; 125: 177–88.
35. JACOBSON AM, MUSEN G, RYAN CM, SILVERS N, CLEARY P, WABERSKI B, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1842–52.
36. MUSEN G, JACOBSON AM, RYAN CM, CLEARY PA, WABERSKI BH, WEINGER K, et al. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1933–8.
37. MORTENSEN HB, ROBERTSON KJ, AANSTOOT HJ, DANNE T, HOLL RW, HOUGAARD P, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med*. 1998; 15: 752–9.
38. DIMEGLIO LA, POTTORFF TM, BOYD SR, FRANCE L, FINEBERG N, EUGSTER EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr*. 2004; 145: 380–4.
39. PICKUP J, MATTOCK M, KERRY S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2002; 324: 705.
40. WILLI SM, PLANTON J, EGEDE L, SCHWARZ S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2003; 143: 796–801.
41. KAUFMAN FR. Intensive management of type 1 diabetes in young children. *Lancet*. 2005; 365: 737–8.
42. HANAS R, ADOLFSSON P. Insulin pumps in pediatric rou-

- tine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes*. 2006; 7: 25–31.
43. BOLAND EA, GREY M, OESTERLE A, FREDRICKSON L, TAMBORLANE WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22: 1779–84.
 44. LITTON J, RICE A, FRIEDMAN N, ODEN J, LEE MM, FREEMARK M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2002; 141: 490–5.
 45. AHERN JAH, BOLAND EA, DOANE R, AHERN JJ, ROSE P, VINCENT M, et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA_{1c} levels across all age groups. *Pediatr Diabetes*. 2002; 3: 10–5.
 46. PLOTNICK LP, CLARK LM, BRANCATI FL, ERLINGER T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1142–6.
 47. SAHA ME, HUUPPONE T, MIKAEL K, JUUTI M, KOMULAINEN J. Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15: 1005–10.
 48. SULLI N, SHASHAJ B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreased HbA_{1c} with low risk of hypoglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003; 16: 393–9.
 49. DOYLE EA, WEINZIMER SA, STEFFEN AT, AHERN JA, VINCENT M, TAMBORLANE WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2004;27: 1554–8.
 50. COLQUITT J, ROYLE P, WAUGH N. Are analog insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med*. 2003; 20: 863–6.
 51. SKOGSBERG L, FORS H, HANAS R, CHAPLIN JE, LINDMAN E, SKOGSBERG J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9: 472–9.
 52. DANNE T, BATELINO T, JAROSZ-CHOBOT P, KORDONOURI O, PANKOWSKA E, LUDVIGSSON J, et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia*. 2008; 51: 1594–601.
 53. PHILLIP M, BATELINO T, RODRIGUEZ H, DANNE T, KAUFMAN F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1653–62.
 54. PANKOWSKA E, BLAZIK M, DZIECHCIARZ P, SZYPOWSKA A, SZAJEWSKA H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10: 52–8.
 55. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal Of Medicine*. 1993; 329: 977–86.
 56. WHITE NH, CLEARY PA, DAHMS W, GOLDSTEIN D, MALONE J, TAMBORLANE WV. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr*. 2001; 139: 804–12.
 57. RICHTER B, NEISES G. 'Human' insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005: CD003816.
 58. LAURITZEN T. Pharmacokinetic and clinical aspects of intensified subcutaneous insulin therapy. *DanMed Bull*. 1985; 32: 104–18.
 59. BECKER RH, FRICK AD, NOSEK L, HEINEMANN L, RAVE K. Dose-response relationship of insulin glulisine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30:2506–7.
 60. WOODWORTH J, HOWEY D, BOWSHER R, LUTZ S, SANAT P, BRADY P. [Lys(B28), Pro(B29) Human Insulin (K): Dose ranging vs. Humulin R (H)]. *Diabetologia*. 1993; 42(Suppl 1): 54A.
 61. NOSEK L, HEINEMANN L, KAISER M, ARNOLDS S, HEISE T. No Increase in the Duration of Action with Rising Doses of Insulin Aspart. *Diabetes*. 2003; 52(Suppl 1): Abstract 551-P.
 62. DANNE T, AMAN J, SCHOBERT E, DEISS D, JACOBSEN JL, FRIBERG HH, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2359–64.
 63. KURTZHALS P, SCHAFFER L, SORENSEN A, KRISTENSEN C, JONASSEN I, SCHMID C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000; 49: 999–1005.
 64. ECKARDT K, ECKEL J. Insulin analogs: action profiles beyond glycaemic control. *Arch Physiol Biochem*. 2008; 114: 45–53.
 65. JONASSON JM, LJUNG R, TALBACK M, HAGLUND B, GUDBJORNSSDOTTIR S, STEINECK G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a populationbased follow-up study in Sweden. *Diabetologia*. 2009.
 66. HEMKENS LG, GROUVEN U, BENDER R, GUNSTER C, GUTSCHMIDT S, SELKE GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogs: a cohort study. *Diabetologia*. 2009.
 67. COLHOUN HM. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*. 2009.
 68. CURRIE CJ, POOLE CD, GALE EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009.
 69. SMITH U, GALE EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia*. 2009; 70. STILLER R, KOTHNY T, GUDAT U, ANDERSON J, SEGER M, JOHNSON R, et al. Intravenous administration of insulin lispro versus regular insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 1999; 48(suppl 1): abstract 0497.
 71. HEINE RJ, BILO HJ, FONK T, VAN DER VEEN EA, VAN DER MEER J. Absorption kinetics and action profiles of mixtures of short- and intermediate-acting insulins. *Diabetologia*. 1984; 27: 558–62.
 72. LEPORE M, PAMPANELLI S, FANELLI C, PORCELLATI F, BARTOCCI L, DI VINCENZO A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*. 2000; 49: 2142–8.
 73. DIXON B, PETER CHASE H, BURDICK J, FIALLOSCHARER R, WALRAVENS P, KLINGENSMITH G, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2005; 6: 150–4.

74. HEISE T, BOTT S, RAVE K, DRESSLER A, ROSSKAMP R, HEINEMANN L. No evidence for accumulation of insulin glargine (LANTUS): a multiple injection study in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2002; 19: 490-5.
75. HAMANN A, MATTHAEI S, ROSAK C, SILVESTRE L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1738-44.
76. RATNER RE, HIRSCH IB, NEIFING JL, GARG SK, MECCA TE, WILSON CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23: 639-43.
77. THISTED H, JOHNSEN SP, RUNGBY J. An update on the long-acting insulin analog glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006; 99: 1-11.
78. PLANK J, BODENLENZ M, SINNER F, MAGNES C, GORZER E, REGITTNIIG W, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1107-12.
79. MORTENSEN H, KOCOVA M, TENG LY, KEIDING J, BRUCKNER I, PHILOTHEOU A. Biphasic insulin aspart vs. human insulin in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections. *Pediatr Diabetes*. 2006; 7: 4-10.
80. SKYLER JS, WEINSTOCK RS, RASKIN P, YALE JF, BARRETT E, GERICH JE, et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1630-5.
81. STICKELMEYER MP, GRAF CJ, FRANK BH, BALLARD RL, STORMS SM. Stability of U-10 and U-50 dilutions of insulin lispro. *Diabetes Technol Ther*. 2000; 2: 61-6.
82. JORGENSEN D, SOLBECK H. Dilution of Insulin Aspart with NPH Medium for Small Dose Use in Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Does Not Affect In Vitro Stability. *Diabetes*. 2005; 54(suppl 1): A102(abstract).
83. DATZ N, W. vS, NESTORIS C, GLINDA S, KRACHT T, KORDONOURI O, et al. Increase of insulin requirements after changing from U40 to U100 insulin in children and adolescents with type 1 diabetes without effect on the metabolic status. *Pediatric Diabetes*. 2008; 9: 59 (abstract).
84. GRAJOWERMM, FRASER CG, HOLCOMBE JH, DAUGHERTY ML, HARRIS WC, DE FELIPPIS MR, et al. How long should insulin be used once a vial is started? *Diabetes Care*. 2003; 26: 2665-6; discussion 266-9.
85. RANGAWALA S, SHAH P, HUSSAIN S, GOENKA S, PILLAI K. Insulin Stored in Matka (Earthen Pitcher) with Water for 60 Days Does Not Reduce in Bio-activity. *J Ped Endocrinol and Metab*. 1997; 10(suppl 2): 347 (abstract).
86. MCCARTHY JA, COVARRUBIAS B, SINK P. Is the traditional alcohol wipe necessary before an insulin injection? Dogma disputed. *Diabetes Care*. 1993; 16: 402.
87. LOEB JA, HEROLD KC, BARTON KP, ROBINSON LE, JASPAN JB. Systematic approach to diagnosis and management of biphasic insulin allergy with local antiinflammatory agents. *Diabetes Care*. 1989; 12: 421-3.
88. KORDONOURI O, LAUTERBORN R, DEISS D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 634.
89. ARRANZ A, ANDIA V, LOPEZ-GUZMAN A. A case of lipohypertrophy with Lispro insulin without insulin pump therapy. *Diabetes Care*. 2004; 27: 625-6.
90. BELTRAND J, GUILMIN-CREPON S, CASTANET M, PEUCHMAUR M, CZERNICHOV P, LEVY-MARCHAL C. Insulin allergy and extensive lipohypertrophy in child with type 1 diabetes. *Horm Res*. 2006; 65: 253-60.
91. CHANTELAU E, LEE DM, HEMMANN DM, ZIPFEL U, ECHTERHOFF S. What makes insulin injections painful? *Bmj*. 1991; 303: 26-7.
92. HANAS R, ADOLFSSON P, ELFVIN-AKESSON K, HAMMAREN L, ILVERED R, JANSSON I, et al. Indwelling catheters used from the onset of diabetes decrease injection pain and pre-injection anxiety. *J Pediatr*. 2002; 140: 315-20.
93. ARENDT-NIELSEN L, EGEKVIST H, BJERRING P. Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters. *Somatosens Mot Res*. 2006; 23: 37-43.
94. GINSBERG BH, PARKES JL, SPARACINO C. The kinetics of insulin administration by insulin pens. *Horm Metab Res*. 1994; 26: 584-7.
95. SINDELKA G, HEINEMANN L, BERGER M, FRENCK W, CHANTELAU E. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. *Diabetologia*. 1994; 37: 377-80.
96. YOUNG RJ, HANNAN WJ, FRIER BM, STEEL JM, DUNCAN LJ. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. *Diabetes Care*. 1984; 7: 479-80.
97. JOHANSSON UB, AMSBERG S, HANNERZ L, WREDLING R, ADAMSON U, ARNQVIST HJ, et al. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2025-7.
98. BANTLE JP, NEAL L, FRANKAMP LM. Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type I diabetes subjects. *Diabetes Care*. 1993; 16: 1592-7.
99. FRID A, GUNNARSSON R, GUNTNER P, LINDE B. Effects of accidental intramuscular injection on insulin absorption in IDDM. *Diabetes Care*. 1988; 11: 41-5.
100. FRID A, OSTMAN J, LINDE B. Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in IDDM. *Diabetes Care*. 1990; 13: 473-7.
101. FRID A. Injection and absorption of insulin. PhD Thesis. Faculty of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, 1992.
102. MUDALIAR SR, LINDBERG FA, JOYCE M, BEERDSEN P, STRANGE P, LIN A, et al. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1501-6.
103. TER BRAAK EW, WOODWORTH JR, BIANCHI R, CERIMELE B, ERKELENS DW, THIJSSSEN JH, et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care*. 1996; 19: 1437-40.
104. RAVE K, HEISE T, WEYER C, HERRNBERGER J, BENDER R, HIRSCHBERGER S, et al. Intramuscular versus subcutaneous injection of soluble and lispro insulin: comparison of metabolic effects in healthy subjects. *Diabet Med*. 1998; 15: 747-51.
105. OWENS DR, COATES PA, LUZIO SD, TINBERGEN JP, KURZHALS R. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care*. 2000; 23: 813-9.
106. PETER R, LUZIO SD, DUNSEATH G, MILES A, HARE B, BACKX K, et al. Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 560-5.
107. KARGES B, BOEHM BO, KARGES W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabet Med*. 2005; 22: 1444-5.
108. SCHULER G, PELZ K, KERP L. Is the reuse of needles for insulin injection systems associated with a higher risk of cutaneous complications? *Diabetes Res Clin Pract*. 1992; 16: 209-12.

109. HOFMAN PL, LAWTON SA, PEART JM, HOLT JA, JEFFERIES CA, ROBINSON E, et al. An angled insertion technique using 6-mm needles markedly reduces the risk of intramuscular injections in children and adolescents. *Diabet Med*. 2007; 24: 1400–5.
110. BIRKEBAEK NH, JOHANSEN A, SOLVIG J. Cutis/subcutis thickness at insulin injection sites and localization of simulated insulin boluses in children with type 1 diabetes mellitus: need for individualization of injection technique? *Diabet Med*. 1998; 15: 965–71.
111. SMITH CP, SARGENT MA, WILSON BP, PRICE DA. Subcutaneous or intramuscular insulin injections. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 879–82.
112. HANAS SR, LUDVIGSSON J. Metabolic control is not altered when using indwelling catheters for insulin injections. *Diabetes Care*. 1994; 17: 716–8.
113. BURDICK P, COOPER S, HORNER B, COBRY E, MCFANN K, CHASE HP. Use of a subcutaneous injection port to improve glycemic control in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10: 116–9.
114. HANAS SR, CARLSSON S, FRID A, LUDVIGSSON J. Unchanged insulin absorption after 4 days' use of subcutaneous indwelling catheters for insulin injections. *Diabetes Care*. 1997; 20: 487–90.
115. HANAS R, LUDVIGSSON J. Side effects and indwelling times of subcutaneous catheters for insulin injections: a new device for injecting insulin with a minimum of pain in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990; 10: 73–83.
116. DIGLAS J, FEINB&{O}CK C, WINKLER F, EGGER T, WEITGASSER R, PIEBER T, et al. Reduced pain perception with an automatic injection device for use with an insulin pen. *Horm Res*. 1998; 50: A30 (abstract).
117. WORTH R, ANDERSON J, TAYLOR R, ALBERTI KG. Jet injection of insulin: comparison with conventional injection by syringe and needle. *Br Med J*. 1980; 281: 713–4.
118. CHIASSEON JL, DUCROS F, POLIQUIN-HAMET M, LOPEZ D, LECALVALIER L, HAMET P. Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill Infuser) versus multiple injections (Medi-Jector) in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus and the effect of metabolic control on microangiopathy. *Diabetes Care*. 1984; 7: 331–7.
119. HOUTZAGERS CM, VISSER AP, BERNTZEN PA, HEINE RJ, VAN DER VEEN EA. The Medi-Jector II: efficacy and acceptability in insulin-dependent diabetic patients with and without needle phobia. *DiabetMed*. 1988; 5: 135–8.
120. BERGHAEUSER MA, KAPellen T, HEIDTMANN B, HABERLAND H, KLINKERT C, HOLL RW. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9: 590–5.
121. WILSON DM, BUCKINGHAM BA, KUNSELMAN EL, SULLIVAN MM, PAGUNTALAN HU, GITELMAN SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 15–9.
122. BLACKETT PR. Insulin pump treatment for recurrent ketoacidosis in adolescence [letter]. *Diabetes Care*. 1995; 18: 881–2.
123. STEINDEL BS, ROE TR, COSTIN G, CARLSON M, KAUFMAN FR. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children and adolescents with chronic poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 27: 199–204.
124. KAPellen TM, HEIDTMANN B, BACHMANN J, ZIEGLER R, GRABERT M, HOLL RW. Indications for insulin pump therapy in different age groups: an analysis of 1,567 children and adolescents. *DiabetMed*. 2007; 24: 836–42.
125. NICE. (National Institute of Clinical Excellence). Clinical and cost effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. Technology Appraisal No 57. 2003: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA57>.
126. NAHATA L. Insulin therapy in pediatric patients with type I diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006; 45: 503–8.
127. GUERCI B, BENICHO M, FLORIOT M, BOHME P, FOUGNOT S, FRANCK P, et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1137–41.
128. HANAS R, LUNDQVIST K, WINDELL L. Blood glucose and beta-hydroxybutyrate responses when the insulin pump is stopped in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2006; 7(suppl 5): 35 (abstract).
129. SULLI N, SHASHAJ B. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with Type 1 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabet Med*. 2006; 23: 900–6.
130. HANAS R, LUDVIGSSON J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2006; 7(Suppl 4): 32–8.
131. MARGEIRSDOTTIR H, LARSEN J, BRUNBORG C, DAHLJORGENSEN K. Nationwide improvement in HbA_{1c} and complication screening in a benchmarking project in childhood diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2006; 7(Suppl. 5): 18 (Abstract).
132. HANAS R, LINDGREN F, LINDBLAD B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10: 33–7.
133. LIU D, MOBERG E, WREDLING R, LINS PE, ADAMSON U. Insulin absorption is faster when keeping the infusion site in use for three days during continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991; 12: 19–24.
134. BODE B, WEINSTEIN R, BELL D, MCGILL J, NADEAU D, RASKIN P, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 439–44.
135. SIEGMUND T, AMELUNXEN S, KAISER M, SCHUMMDRAEGER P. Pump Compatibility of Insulin Aspart Compared to Insulin Lispro with Respect to Catheter Complications and Dermal/subcutaneous Irritations in Patients (P) with Type 1 Diabetes (T1D) Undergoing Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Therapy. *Diabetes*. 2005; 54(suppl 1): A105 (abstract).
136. WOOD JR, MORELAND EC, VOLKENING LK, SVOREN BM, BUTLER DA, LAFFEL LM. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2355–60.
137. CHETTYVT, ALMULLA A, ODUEYUNGBO A, THABANE L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) levels in Type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 81: 79–87.
138. GOLICKI DT, GOLICKA D, GROELE L, PANKOWSKA E. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008; 51: 233–40.
139. DEISS D, BOLINDER J, RIVELINE JP, BATTILINO T, BOSI E, TUBIANA-RUFI N, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2730–2.

140. TAMBORLANE WV, BECK RW, BODE BW, BUCKINGHAM B, CHASE HP, CLEMONS R, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1464–76.
141. WEINZIMER S, XING D, TANSEY M, FIALLO-SCHARER R, MAURAS N, WYSOCKI T, et al. FreeStyle navigator continuous glucose monitoring system use in children with type 1 diabetes using glargine-based multiple daily dose regimens: results of a pilot trial Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. *Diabetes Care*. 2008; 31: 525–7.
142. HIRSCH IB, ABELSETH J, BODE BW, FISCHER JS, KAUFMAN FR, MASTROTOTARO J, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther*. 2008; 10: 377–83.
143. BUCKINGHAM B, COBRY E, CLINTON P, GAGE V, CASWELL K, KUNSELMAN E, et al. Preventing hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diab Tech Ther*. 2009; 11: 93–7.
144. WEINZIMER SA, STEIL GM, SWAN KL, DZIURA J, KURTZ N, TAMBORLANE WV. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2008; 31: 934–9.
145. WYSOCKI T, HARRIS MA, MAURAS N, FOX L, TAYLOR A, JACKSON SC, et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in schoolaged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1100–5.
146. JEHLER PM, MICHELER C, JEHLER DR, BREITIG D, BOEHM BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens [see comments]. *Lancet*. 1999; 354: 1604–7.
147. PERRIELLO G, TORLONE E, DI SANTO S, FANELLI C, DE FEO P, SANTEUSANIO F, et al. Effect of storage temperature of insulin on pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin mixtures injected subcutaneously in subjects with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1988; 31: 811–5.
148. HALBERG I, JACOBSEN L, DAHL U. A study on selfmixing insulin aspart with NPH insulin in the syringe before injection. *Diabetes*. 1999; 48(Suppl 1): abstract 448.
149. JOSEPH SE, KORZON-BURAKOWSKA A, WOODWORTH JR, EVANS M, HOPKINS D, JANES JM, et al. The action profile of lispro is not blunted by mixing in the syringe with NPH insulin. *Diabetes Care*. 1998; 21: 2098–102.
150. BASTYR EJ, 3rd, HOLCOMBE JH, ANDERSON JH, CLORE JN. Mixing insulin lispro and ultralente insulin. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1047–8.
151. KAPLAN W, RODRIGUEZ LM, SMITH OE, HAYMOND MW, HEPTULLA RA. Effects of mixing glargine and short-acting insulin analogs on glucose control. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2739–40.
152. FIALLO-SCHARER R, HORNER B, MCFANN K, WALRAVENS P, CHASE HP. Mixing rapid-acting insulin analogues with insulin glargine in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2006; 148: 481–4.
153. WEINZIMER S, XING D, TANSEY M, FIALLO-SCHARER R, MAURAS N, WYSOCKI T, et al. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple-daily injection therapy. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10: 91–6.
154. TAN CY, WILSON DM, BUCKINGHAM B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2004; 5: 80–6.
155. O'CONNELL MA, GILBERTSON HR, DONATH SM, CAMERON FJ. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1491–5.
156. DAVIDSON PC, HEBBLEWHITE HR, STEED RD, BODE BW. Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing: basal insulin, correction factor, and carbohydrate-to-insulin ratio. *Endocr Pract*. 2008; 14: 1095–101.
157. CONRAD SC, MCGRATH MT, GITELMAN SE. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2002; 140: 235–40.
158. BOLAND E, AHERN J, AHERN J, VINCENT M. Pumps and kids: basal requirements for excellent metabolic control. *Diabetes*. 2002; 51(Suppl 2): A3 (abstract).
159. LUDVIGSSON J, HANAS R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics*. 2003; 111: 933–8.

Хранене при деца и юноши с диабет

Smart C, Aslander-van Vliet E, Waldron S. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 100 – 117.

Carmel Smart, RDa, Ellen Aslander-van Vliet, RDb и Sheridan Waldron, RD, PhDc

Senior Paediatric Diabetes Dietician, John Hunter Children's Hospital, Newcastle, New South Wales, Australia

Paediatric Diabetes Dietician, Voeding & zo/Diabeter, center for paediatric and adolescent diabetes care and - research Rotterdam, The Netherlands

Diabetes Specialist Dietician, Dorset County Hospital, Dorchester, UK

Автор за кореспонденция: Sheridan Waldron
Diabetes Specialist Dietician, Dorset County Hospital, Dorchester, UK.
Tel: +44 1305 255788;
e-mail: sheridan.waldron@btinternet.com

Благодарности на: Francesco Annan, Deborah Christie, Pamela Dyson, Tracey Parkin, Michael Ridell, Gail Spiegel.

Конфликт на интереси: Авторите не декларираат конфликт на интереси.

Editors of the ISPAD Clinical Practice Consensus Guide- lines 2009 Compendium: Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith, and Peter Swift.

Тази статия е глава от ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Пълният комплект на ръководството може да намерите на адрес: www.ispad.org. Системата за степенуване на доказателства, използвана в ISPAD Guidelines, е използваната от Американската Диабетна Асоциация (American Diabetes Association). Виж стр. 2 (Въведение в *Pediatric Diabetes* 2009; 10(Suppl.12): 1–2).

Увод

Храненето е един от крайъгълните камъни на диабетните грижи и обучение. Отделните страни и региони имат твърде различаващи се култури и социално-икономическо състояние, които повлияват и доминират хранителните навици. Въпреки че съществуват надеждни доказателства за хранителните нужди при млади хора, научната база доказателства за много аспекти от диабетния хранителен мениджмънт е слаба и често анекдотична. Така че чувствителността към индивидуалните нужди и прагматизмът са много по-полезни за ефективното хранително консултиране, отколкото догматизмът.

Настоящите консенсусни гайдлайни отразяват националните и интернационалните педиатрични препоръки/консенсуси (1, 2-5) и доказателствата, извлечени от препоръките за възрастни с диабет (6-8). Допълнителни проучвания са необходими в много области на диабетния мениджмънт и обучение в детска възраст, особено по отношение на ефективните диетични мерки и дългосрочния им ефект.

Диетичните препоръки за деца и юноши с диабет се базират на препоръките за здравословно хранене на всички деца и възрастни (4, 7, 9) (E) и следователно на цялото семейство. Хранителният съвет трябва да бъде адаптиран към културните, етническите и семейни традиции и към психосоциалните нужди на всяко дете. Също така, изборът на инсулинов режим трябва да взема под внимание хранителните навици и стилът на живот на детето. Специалист – детски диетолог с опит в детския диабет трябва да е на разположение като част от педиатричния интердисциплинарен тим за диабетни грижи, за да осигури обучение, мониториране и подкрепа на детето, родителите, отглеждащите детето, разширеното семейство, детската градина, учителите и гувернантките (E). Постоянството във времето за хранене и режимът, при който детето и семейството сядат и се хранят заедно, както и помощта при установяване на по-добри хранителни практики и мониториране на хранителния прием, са доказано свързани с по-добри гликемични резултати (A, C) (9-13). Хранителната терапия в съчетание с другите компоненти на диабетните грижи, може допълнително да подобри клиничните и метаболитни резултати (E) (5, 6). Диетологът трябва да съветва относно планирането, съдържанието и времето на закуските и основните хранения в контекста на индивидуалните обстоятелства, стил на живот и инсулинов режим на всяко

дете. Важно е цялото семейство да участва в осъществяването на необходимите промени, базиращи се на принципите на здравословното хранене. Влиянието на диабета върху хранителното поведение не бива да се подценява и може да предизвика психологични нарушения. Следователно, хранителните промени и промените в стила на живот трябва да бъдат подкрепяни от опитни професионалисти. Обучението трябва да включва поведенчески подходи за промяна, повишаващи мотивацията разговори и/или съвети и трябва редовно да се проверява, за да посреща постоянно променящите се нужди и изисквания на развиващото се дете. За да бъде възможно най-ефективен, диетологът трябва да развива постоянна, искрена и подкрепяща връзка със засегнатите семейства (14-16) и също така да има ясно съгласувани цели с интердисциплинарния тим (17).

Хранителното обучение и съветите относно начина на живот трябва да се адаптират към индивидуалните нужди и да се предоставят по ориентиран към пациента маниер. Обучението може да се осигурява както индивидуално за всяко дете и семейство или в малки групи (4, 5).

Настоящите препоръки целят здравословно хранене, оптимален диабетен контрол, намаляване на сърдечно-съдовите рискови фактори, поддържане на психосоциалното добруване и развитие на семейството.

Цели на хранителния мениджмънт

- Да се окуражи правилното хранително поведение и здравословни хранителни навици през целия живот, като в същото време се запазят социалното, културно и психологическо добруване
- Три балансираны хранения на ден с подходящи здравословни закуски (ако се налага), ще осигурят незаменимите хранителни вещества, ще поддържат здравословно тегло, ще предпазват от преяждане, като същевременно осигуряват рамката за редовно мониториране на КГ
- Снабдяване с достатъчно и подходящо количество енергиен внос и хранителни вещества за оптимален растеж, развитие и добро здраве
- Постигане и поддържане на подходящ ИТМ и коремна обиколка. Това включва силна препоръка към децата и младите хора да осъществяват редовна физическа активност
- Постигане на баланс между приема на храна, метаболитните нужди, разхода на енергия и

профила на инсулиново действие за постигане на оптимален гликемичен контрол

- Превенция и лечение на острите усложнения на диабета като хипогликемия, хипергликемична криза, заболяване или свързани с физическата активност проблеми
- Намаляване на риска от микро- и макроваскуларни усложнения
- Постигане и поддържане на качество на живот
- Установяване на окуражаваща, разбираща, подкрепяща връзка с взаимно доверие за улеснение на промяната в поведението и следващите я положителни промени в диетата.

Указания относно енергийния баланс, енергийния внос и хранителните компоненти. Енергиен баланс

При диагнозата на диабета, апетитът и енергийния внос са често големи, за да се възстанови предходната катаболна загуба на тегло. Приемът на енергия трябва да бъде намален, когато се възстанови адекватното тегло (Е) (3). Редовното мониториране от диабетния тим трябва да оценява адекватното покачване на тегло.

- Енергийният прием много варира ежедневно при отделните индивиди поради възрастта, растежната скорост, разхода на енергия и други важни фактори от околната среда като напр. вида и достъпността на храна
- Енергийният внос трябва да е достатъчен за постигане на оптимален растеж и поддържане на идеално телесно тегло
- Необходима е гъвкавост на съветите относно количеството храна за посрещане на променящите се енергийни нужди (ден след ден и година след година)
- Диетичните съвети/хранителният режим трябва да се ревизират редовно, за да посрещат промените в апетита и инсулиновите режими и да осигуряват оптимален растеж (1, 2)
- Инсулинът (като количество и вид) трябва да се адаптира където е възможно към апетита и хранителните навици на детето. Насилването на детето да се храни без апетит или намаляването на храната в усилията за контрол на кръвната глюкоза трябва да не се насърчават, тъй като могат да засегнат негативно растежа и развитието (6)
- През пубертета енергийният внос и хранителните нужди се увеличават значително успоредно със сигнификантните увеличения в инсулиновата доза.

Поддържане на теглото

- Въпреки че енергийният прием може да бъде регулиран чрез апетита, когато храната е изобилна, ексцесивният енергиен внос допринася за затлъстяването.
- Честота на детското затлъстяване се увеличава бързо по целия свят (18). Това е предизвикано от комбинация от прехранване и недостатъчна физическа активност. При деца с диабет други допринасящи фактори могат да бъдат свръхинсулинизацията, честото хапване или излишните калории, приети за избягване или лечение на хипогликемиите.
- Превенцията на свръхтеглото и затлъстяването е ключова стратегия на грижите. Препоръките относно самоконтрола, енергийното съдържание на храните, подходящия размер на порциите, редовното хранене, приема на мазнини и захари, както и физическа активност са жизненоважни. (Е) (3)
- Като цяло, децата с диабет от всички възрасти и от двата пола са по-тежки от своите недиабетни връстници. Пубертетните момичета са с тенденция да увеличават повече теглото си от момчетата (С) (19)
- Важни аспекти от мениджмънта при превенцията на наднорменото тегло са:
 - Нанасяне на стойност на растежната крива, BMI (18) и, ако е възможно, на коремната обиколка (20) на всеки 3 месеца. В момента няма международно приети стандарти за коремна обиколка във възрастта под 16 години. Таргетните стойности за млади хора над 16 год. възраст са <80 cm за момичета и <94 cm за момчета (21).
 - Редовно интервю с диетолог
 - Еднопосочни съвети за превенцията и подходящото уточнено в детайли лечение на хипогликемията (за да се избегне свръхлечението) от всички членове на диабетния тим.
 - Преглед на инсулиновия режим, за да се намали до минимум хипогликемията и нуждата от големи закуски
- Психологично консултиране трябва да се има предвид при младите хора с тежко затлъстяване и нарушено хранене/хранителни разстройства.

Справянето с теглото при младите хора с диабет често е трудно и трябва да бъде адресирано с чувствителност.

Препоръки за енергиен внос

Общият дневен енергиен внос трябва да се разпредели както следва (С):

Въглехидрати 50 – 55 % (4, 7)

Умерен прием на захар
(до 10% от общата енергия) (1–3)

Мазнини 30 – 35%
<10% наситени мазнини
+ трансмастни киселини (8)
<10% полиненаситени мазнини
>10% мононенаситени мазнини
(до 20% от общата енергия) (8)
n-3 мастни киселини (cis конфигурация): 0,15 g /ден

Белтъци 10 – 15% (4)

Компоненти на храната

Въглехидрати

Цел: Въглехидрати (CHO) 50 – 55% от общия дневен калориен внос

Има международно съгласие, че въглехидратите не трябва да се ограничават при тип 1 ЗД, тъй като това може да има унищожителен ефект върху растежа (Е).

- Посочените по-горе разпределения на енергията се базират на нуждите на здрави деца (3, 9)
- Относителният дял на въглехидрати като процент от общия дневен внос при децата без диабет е различен по света, често поради недостиг на храна (22)
- Окуражавайте здравословен избор на въглехидратни храни, напр. пълнозърнест хляб и зърнени храни, бобови храни (грах, бял боб, леща), плодове, зеленчуци и нискомаслени продукти.

Сукроза

Цел: Сукрозата (захарозата=захар разг.) може да осигури до 10% от общия дневен енергиен внос (5).

Сукрозата не увеличава гликемията повече от изокалорични количества нишесте (В) (23). Сукрозата и храните, съдържащи сукроза, трябва да се ядат, подчинени на принципите (в контекста) на здравословната диета и приемът им

като част от други хранителни продукти, напр. съдържащи мазнини, трябва също да се отчита (Е) (6).

Горепосочената цел е същата, каквато се препоръчва за населението като цяло (3, 5).

Не всички страни имат специфични препоръки за процента захар или моно/дизахариди в диетата, а само такива за общото количество въглехидрати (ВХ).

- Сукрозата може да бъде замествана умерено с други източници на въглехидрати, без да се предизвиква хипергликемия. Ако се добави, сукрозата трябва внимателно да бъде балансирана спрямо инсулиновите дози (1).
- Сукрозата може да бъде използвана вместо глюкоза за превенция или лечение на хипогликемия. Вж. Гайдлайна за Хипогликемия за повече подробности.
- Подсладените със сукроза напитки могат да предизвикат хипергликемия и трябва да се избягват винаги, когато е възможно, освен ако не се използват за лечение на хипогликемия.
- Консумацията на подсладени със сукроза напитки е било свързано с ексцесивно наддаване на тегло (24).
- Тоталното лишаване от всички храни, съдържащи сукроза, може да има унищожителни психологични последици и не се препоръчва.

Фибри

Цел: В грамове – за деца над 1 год. възраст количество от 2.8-3.4 g/MJ (25).

[Алтернативно: за деца над 2 год. възраст възрастта в години+5=грамове фибри дневно (26)]
Пример: Ако енергийният внос е 5 Мегаджаула за ден (1190 kcal), препоръката е за около 15 грама фибри за деня.

- Изчисленията за дневния прием на фибри за деца от различни страни е по-ниска от препоръчаната (26).
- Новата препоръка (2.8 – 3.4 гр. фибри на мегаджаул) е с тенденция да осигурява по-голямо количество фибри за деня.
- Приемът на разнообразни съдържащи фибри храни като бобови, плодове, зеленчуци и пълнозърнести храни трябва да се окуражава. Разтворимите фибри в бобовите и зеленчуците и плодовете могат да бъдат особено полезни за намаляване нивото на липидите (С) (27)

- Плодовият пектин също може да е от полза в улесняването на протекцията от сърдечно-съдови заболявания (В) (28)
- Неразтворимите фибри в зърнените храни и житните култури водят до правилна чревна функция
- Фибрите в диетата трябва да се увеличават постепенно, за да се предотврати абдоминалният дискомфорт.
- Всяко увеличение в приема на фибри трябва да е придружено от увеличен прием на течности.
- Храните с по-голямо съдържание на фибри могат да подобрят ситостта и да заместят храни с високо калорийно съдържание.
- Обработените храни са с тенденция към намаляване на съдържанието на фибри, следователно приемът на необработени, свежи храни трябва да се окуражава.

Мазнини

Цел: Мазнини 30-35% от общия дневен енергиен внос.

През последните десетилетия проучванията показват, че децата и младите хора с диабет консумират мазнини и наситени мазнини над диетичните препоръки (29) и тази ситуация не се е променила (С) (30-32).

Основната цел по отношение на мазнините в диетата е да се ограничи общият прием на мазнини, наситени мазнини и транс мастни киселини (А) (6). Мононенаситените мастни киселини (MUFA) и полиненаситените мастни киселини (PUFA) могат да се използват като заместител за запазване на мастния прием в препоръчвания обхват, както и за подобряване на липидния профил (6).

Ако приемът на мазнини на даден индивид е съставен преди всичко от MUFA и PUFA, както и е беден на транс и наситени мастни киселини, по-висок мастен прием ($\geq 30\%$) може да бъде оправдан (5).

- При обучението в диета трябва да се отделя специално внимание методите за изчисляване на ВХ да не увеличават общия прием на мазнини, както и приема на наситени мазнини.

Наситени мазнини и транс мастни киселини.

- Препоръчва се под 10% от общия енергиен внос да е от наситени мазнини и транс мастни киселини (8). Наситените мазнини са ос-

новния диетичен детерминант на плазмения LDL холестерол (6). Наситените мазнини се откриват в пълномаслените млечни продукти, мазните меса и закусните с високо мастно съдържание. Транс мазните киселини, образуващи се при обработка и втвърдяване (хидрогенизиране) на растителните масла (6) се откриват в маргарините, мазнини за пържене и готвене, както и в комерсиални продукти като бисквити и сладки.

- Заменете наситените мазнини с MUFA & PUFA чрез използване на нетлъсти меса, риба, нискомаслени млечни продукти и използване на MUFA и PUFA съдържащи масла и маргарини.

Мононенаситени мазни киселини и полиненаситени мазни киселини

- Ненаситените мазни киселини са важни компоненти на мазните мембрани
- 10% – 20% енергия от MUFA е препоръчителна (5). MUFA (особено с *cis*-конфигурация), откриващи се в маслиненото, сусамовото и рапичното масла, както и в маслата от ядки и фъстъци могат да са от полза при контрола на липидните нива и да осъществяват известна защита срещу сърдечно-съдовите заболявания. Те са препоръчвана замяна на наситените мазнини.
- Препоръчва се под 10% енергия от PUFA (8). PUFA от растителен произход като царевича, слънчоглед, соя или от мазни морски риби могат да помагат в редукцията на липидните нива, когато се използват за замяна на наситените масти.
- Съветът към децата е да ядат мазни риби един или два пъти седмично в количества до 80-120 гр (33-35).

Хранителен мениджмънт

- n-3 добавки или увеличение на приема на мазни риби трябва да се имат предвид, ако има увеличение на нивата на триглицеридите
- Употребата на растителни стеролови или станолови естери (в маргарина и млечните продукти) може да се има предвид при деца на 5 и повече години, ако общият и/или LDL холестеролът остават повишени (36, 37)

Хиперлипидемия

Мениджмънт на хиперлипидемията изисква подход (38):

- Началната терапия цели оптимизиране на глюкозния контрол.
- Медицинска хранителна терапия за намаляване на приема на наситени мазнини до по-малко от 7% (38) и увеличаване на диетичните източници от разтворими фибри и анти-оксиданти.
- Промени в стила на живот (контролиране на теглото, увеличение на физическата активност) и, ако е приложимо, прекратяване употребата на тютюн (39).
- Фармакологична терапия трябва да се има предвид само ако глюкозният контрол и стил на живот не могат да бъдат оптимизирани, или хиперлипидемията персистира въпреки тези мерки (вж. Гайдлайна за хронични усложнения).

Белтъци

Цел:

Белтъци 10-15% от общия дневен енергиен внос.

- Приемът намалява през детството от приблизително 2 g/kg/ден в ранното детство, до 1 g/kg/ден на 10 год. възраст и до 0.8 – 0.9 g/kg/ден в късна юношеска възраст. (40)
- Приемът на белтък по света варира много в зависимост от икономиката и наличността
- Белтъкът е незаменим източник на азот
- Белтъкът усилва растежа само когато е налице достатъчно общо количество енергия
- Употребата на някои източници на растителен белтък, напр. бобови култури, трябва да се окуражава. Източници на животински белтък, които са препоръчителни, включват риба, нетлъсто месо и нискомаслени млечни продукти. (3)
- Когато се установят персистираща микроалбуминурия или нефропатия, ексцесивният прием на белтък може да е много вреден. Разумно е да се даде съвет за придържане към долната граница на диетичната препоръка (8). Няма достатъчно доказателства, за да се препоръча пълно прекратяване на белтъчния внос. Каквито и да са налагащите се промени в белтъчния внос през юношеството, не бива да се позволява те да пречат на нормалния растеж и изискват експертно мнение от диетолог. (E)

Витамины, минерали и антиоксиданти

- децата с диабет имат същите нужди от витамини и минерали като другите здрави деца (9)

- Оптимален внос на витамини, минерали и антиоксиданти трябва да се поддържа за общо здраве и сърдечно-съдова протекция
- Много пресни плодове и зеленчуци са естествено богати на антиоксиданти (токоферол, каротеноиди, витамин С, флавоноиди) и подчертано препоръчителни за млади хора с диабет
- Добавки от витамини, минерали и микроелементи обикновено не се препоръчват, освен ако хранителната оценка не потвърди специфични дефицити
- Добавка на витамин Д за малките деца се препоръчват в някои страни, в съответствие на националните гайдлайни (насоки) за здрави деца.

Сол

Цел: Сол (натриев хлорид) – под 6 g/ден.

- Солта се добавя към много промишлено произведени храни (обикновено при готвене или чрез поднасяне на домашната трапеза се добавят само още 20%)
- В много страни приемът на сол е твърде висок поради голямата употреба на промишлени храни.
- Промислените храни трябва да се намалят за цялото семейство и да се даде практически съвет за развиване на готварски умения при употреба на пресни продукти
- Намаляването на солта се препоръчва спрямо това на общото население. В повечето европейски страни това представлява намаляване от около 50%, за да се достигнат горепосочените таргетни нива (8)
- Диетичните съвети трябва да включват препоръката да не се добавя сол при готвене, както и да се избират продукти и храни с ниско съдържание на сол, когато е възможно.

Алкохол

Голямото количество алкохол е опасно поради потискане на глюконеогенезата и може да предизвика продължителна хипогликемия у младите хора с диабет (до 10-12 часа и повече след пиене, според обема на погълнатото количество) (41). Обучение относно следните моменти е наложително, когато дете или млад човек започнат да включват алкохол в живота си.

- Алкохолът е забранен в много и ограничен възрастово в повечето общества, но си остава потенциален проблем поради възможна злоупотреба

- Алкохолът при децата може да доведе до рисково поведение.
- Много видове алкохолни напитки са налични, някои от които са специално насочени към младите хора. Необходимо е обучение относно алкохолното съдържание на различните напитки.
- Въглехидрати трябва да се приемат преди и/или след приема на алкохол. Инсулиновата доза може да се нуждае от нагласяне, особено ако по време или след приема на алкохол има физическа активност.
- Съветите трябва да насочват към умереност при прием на алкохол. Начин да се намали алкохола на практика е употребата на безалкохолна бира.
- Бирата с намалено съдържание на въглехидрати и „диабетните“ бири трябва да се приемат с внимание, тъй като много от тях не са с намалено съдържание на алкохол.
- Специални грижи трябва да се полагат, за да се предотврати нощната хипогликемия чрез прием на въглехидратна закуска преди лягане и проверка на кръвната глюкоза (КГ) по-често от обичайното през нощта и на следващия ден, поне до обед (4)
- Младите хора трябва да бъдат окуражавани да носят диабетна идентификация

Храни със специален „диабетен“ етикет

- Не се препоръчват, защото са ненужни, скъпи, често с високо съдържание на мазнини и могат да съдържат подсладители със слабителен ефект. Последните включват захарните алкохоли, като напр. сорбитол.
- Въпреки че международните хранителни гайдлайни съветват, че могат да се консумират малки количества захароза (6-8), „диабетичните храни“ все още се продават в някои страни

Изкуствени и силни подсладители

- Трябва да се препоръчва вода вместо подсладени напитки или сокове.
- Съдържащи захар или диетични газирани напитки като цяло не се препоръчват за цялото население. Диетични подсладени негазирани напитки са по-добра алтернатива.
- Продукти като нискомаслено кисело мляко със подсладители може да бъде от полза, особено за хората със свръхтегло.
- Захарин, аспартам, ацесулфам К, цикламат (в някои страни), алитамин и сукралоза се използват в нискозахарните, „леки“ или „диетични“ продукти, за да се подобри сладкия

вкус и насищането.

- Приемлив дневен внос (АДВ) е установен в някои страни (42).
- Няма публикувани научни съобщения, доказващи увреда от изкуствени подсладители в дози, които не надвишават АДВ.

Препоръки за хранене, обучение и планиране на дневното меню

1. Първоначални диетични съвети трябва да бъдат осигурени от детски диабетен диетолог веднага след диагнозата, за да се осигури надеждна, подкрепяща и сигурна връзка (С) (16).

Трябва да се събере хранителна анамнеза, включително:

- Съществуващите преди диабета семейни хранителни навици, традиции и вярвания
- Обичайния за детето хранителен внос, вкл. енергийно, въглехидратно и мастно съдържание, качество на хранителния избор, бързи храни и часове на хранене или навици за хранителен прием.
- Дневните занимания на детето, вкл. влиянието на детската градина/училището/колежа/работата, физическата активност и режима на тренировки.

2. На първата среща трябва да се дадат простички съвети, но да се проверят от специалист детски диабетен диетолог най-късно 1 месец след това (Е) (7).

3. Диетологът трябва да осигури по-подробна информация, съвети и обучение в следващите седмици (Е).

4. Контактите след това зависят от местните обстоятелства, минимумът трябва да включва 2-4 срещи през първата година и преоценка поне веднъж годишно (Е). Тези срещи са необходими, за да се държи сметка за растежа на детето, справянето с диабета, психосоциалната адаптация, промените в стила на живот и откриването на специфични диетични проблеми като напр. нефункциониращи хранителни навици, семейни проблеми по отношение на храненето, затлъстяване и хранителни разстройства.

5. Общопроето е, че продължаващите грижи, преоценка и подкрепа от диетолог са незаменими при осигуряване на оптимални грижи (Е).

6. При някои обстоятелства, напр. промяна в инсулиновия режим, бедни познания за храненето, ексцесивно покачване на тегло и придружаващи заболявания (целиакия) се изисква допълнително обучение и диетична интервенция, както и по-чести срещи (Е).

7. Хранителното обучение трябва да бъде индивидуализирано и адекватно за възрастта и зрелостта на детето, за да може то да бъде ангажирано в активното усвояване на знанията (43-45).

Обучителни материали и методи

- Материалите за обучение и методите се използват, за да осигурят знания и умения за оптимизиране на диабетния контрол и сърдечносъдовата прогноза. Те се различават по своята комплексност и следователно изискват обхват от умения, за да се използват правилно.
- Няма международен консенсус за най-подходящите средства и методи за обучение
- Не съществуват висококачествени, продължителни, рандомизирани проучвания в подкрепа на един спрямо друг метод
- Използваните методи трябва да са разнообразни, подходящи за конкретното дете и поставени по начин, приемлив за семейството
- Мониторирането на КГ (пре и пост-прандиално) осигурява ценна информация в потвърждение на успеха на избрания метод. (Вж. Гайдлайна за оценка и мониториране на гликемичния контрол)
- С придобиването на все по-голяма увереност от семействата в справянето с диабета, обучението трябва все повече да отговаря на промените в развитието и стила на живот.
- С порастването на децата и поемането на нови отговорности от тях, ре-обучението става изключително важно (Вж. Гайдлайна Диабетно обучение)

Следващите примери илюстрират средства от простия до сложния обхват. Още примери за средства за обучение могат да бъдат намерени на сайта на Интернационалната диабетна федерация (46). Най-важно е средствата за обучение да се подбират внимателно за всяко семейство и дете, за да се постигне максимално разбиране и придържане към съветите.

- Трябва да се внимава да не сме твърде догматични или да не налагаме метод, който е твърде труден и да доведе до объркване или провал, което може да доведе до вреда, вина или дистрес за детето и семейството (С) (15, 16).

Обучителни материали за здравословно хранене. Хранителни пирамиди (Фиг. 1) и модели на чинията (Фиг. 2) са полезни за осигуряване на

основна хранителна информация и здравословни хранителни принципи. Те също така илюстрират визуално съдържанието на въглехидрати в храните в сравнение с останалите компоненти на храната и са атрактивни визуални помощни средства за децата. Редовни основни хранения и междинни закуски (поне 3 балансирани хранения на ден) дават увереност, че се консумира достатъчно широк обхват от нутриенти, за да осигурят препоръчителния внос (9).

Оценка на въглехидратите в храната, методи

- Да се приема, че гликемичният контрол се определя само от количеството и вида на въглехидратите в храната, е сериозно свръх-опростяване на проблема.



Фиг. 2. Австралийският модел на здравословно хранене с модел на чинията.

The Australian Guide to Healthy Eating, Commonwealth Copyright 1998 is reproduced with the permission of the Australian Government Department of Health and Ageing, 2007.



Фиг. 1. Хранителна пирамида.

Copyright # 2007 American Diabetes Association. From <http://www.diabetes.org>. Reproduced with permission from The American Diabetes Association.

- Други параметри като собствена инсулинова секреция и инсулинов внос, физическа активност, състав на основното ястие/закуската (белтък, мазнини, фибри), тип скорбяла, метод на готвене на въглехидратите, изпразване на стомаха и хормонална функция са само част от факторите, които са трудни за измерване и количествена преценка
- Проучванията не са демонстрирали предимство на никой от методите за измерване на връзката между приема на въглехидрати (в грамове/порции/единици), вида им (гликемичен индекс и гликемичен товар) и отговорът на кръвната глюкоза (2).

Повечето средства за обучение, обаче, се базират на допускането, че количеството и вида на въглехидратите са основен определящ фактор за постпрандиалния отговор (47) и заедно с разпределението на въглехидратите (48) стои в основата на повечето обучителни програми.

В много страни са налице подробни обучителни материали, подпомагащи юношите и семействата да изчисляват въглехидратното съдържание на храната в грамове или разменни (хлебни) единици или порции. Голямо количество време се отделя, за да се обучат пациентите как да четат и интерпретират етикетите на храната, да оценяват въглехидратното съдържание на закуската/основното хранене и да разбират хранителния състав на храната, за да са в състояние да направят здравословен хранителен избор. Повечето национални диабетни асоциации също

публикуват полезна информация как да се четат хранителните етикети. Най-важно е да се осигури подчертането на принципите на здравословното хранене при цялостното обучение – не само за да се подобри гликемичния контрол, но и да се намали кардиоваскуларния риск.

Хранителен мениджмънт

Обучението относно приема на въглехидрати трябва да се индивидуализира спрямо детето и семейството според конкретните семейни обстоятелства, разбиране, възможности, мотивация, личен избор и инсулинов режим.

Практически насоки относно разпределението на въглехидратния прием като част от диабетния мениджмънт са необходими както за фиксирани, така и за флексибилните инсулинови режими (1 – 3, 5)

Методите за изчисление на въглехидратите като цяло включват:

А. Въглехидратно броене

Съвременното броене на въглехидрати е подход за планиране на храненето, насочен към подобряване на гликемичния контрол и позволяващ максимална флексибилност при хранителния избор.

Американската Диабетна Асоциация е идентифицирала 3 нива на отчитане на въглехидратите (49, 50).

Ниво 1: Постоянен въглехидратен внос. Това ниво се базира и същевременно подкрепя схващането за въглехидратите като основния хранителен компонент, който повишава нивото на КГ. Насърчава се постоянен внос на въглехидрати на порции/обменни единици от списъци с измерени количества в различни видове храна.

Ниво 2: Мениджмънт по принципа на моделите. Това е междинно ниво, при което пациентите продължават да приемат постоянни въглехидрати, да използват постоянни базални инсулинови дози и често да мониторираят нивото на КГ. Те се учат да разпознават „модели“ на КГ отговор към въглехидрати и други храни, модифицирани от инсулина и физическата активност. С това познание и разбиране, както и с помощта на диабетния тим, те се учат да нагласят инсулиновата доза или да променят въглехидратния прием или времето на физическа активност, за да постигнат целите на гликемичния контрол.

Ниво 3: Съотношение инсулин към въглехидрати. Това ниво на въглехидратно броене е подходящо за хора на монокестивни дневни инжекции (МДИ) или помпена инсулинова терапия. То включва изчисление на съотношението „инсулин към въглехидрати“, индивидуализирано за всяко дете според възрастта, пола, пубертетния статус, продължителността на диабета, времето на деня и физическата активност. С предварително определеното съотношение се улеснява препрандиалното нагласяване на инсулина според изчисленото въглехидратно съдържание на храната. Това доказано е подобрило свободата при хранене и качеството на живот при възрастни с тип 1 ЗД (51). Понастоящем се оценява при млади хора (44, 45), като резултатите са вариабилни и показват известно или липсващо подобрение в диабетния контрол.

В. Система на порциите и обменните единици

Тази система учи, че не е необходимо да се изчислява в точни грамове. Обменните (хлебни) единици се преподават като 10 или 15 g въглехидрати в порция храна.

Системата може да се използва, за да се препоръчват въглехидратни количества за всяко хранене или закуска, за да се осигурява по-постоянен дневен внос на въглехидрати. Алтернативно, хлебните единици могат да се използват при интензифицирана инсулинова терапия за синхронизиране на инсулиновата доза с въглехидратния прием.

С. Гликемичен индекс и гликемичен товар

Употребата на гликемичния индекс (ГИ) доказано осигурява допълнителна полза за гликемичния контрол над тази, получена само от съобразяване с общия въглехидратен внос (52) (В).

Контролирано проучване при деца с употреба на ГИ на храните открива, че флексибилни диетични инструкции, базиращи се на хранителната пирамида и избор на храни с нисък гликемичен индекс постигат сигнификантно по-добър гликемичен контрол след 12 месеца в сравнение с традиционните диетични съвети (В) (53).

- Храните с нисък ГИ (ГИ<55) могат да намалят постпрандиалната хипергликемия, когато заместват храни с по-висок ГИ (ГИ>70) (В) (52).
- Примери за храни с нисък ГИ включват пълнозърнести хлябове, паста, несладки плодове и млечни продукти (54).

Гликемичният товар (ГТ) е друг метод за предсказване на постпрандиалния кръвноглюкозен отговор, който взема под внимание както ГИ на храната, така и големината на порцията (55). Няма оценка на ефективността му в детска възраст.

Диетични препоръки за специфични инсулинови режими

Конвенционално лечение

- Режимите с двукратен дневен инсулинов внос като комбинация от бързодействащ и дългодействащ инсулин изискват стриктно придържане към еднакъв въглехидратен внос с времето (често като 3 основни хранения на ден с междинни закуски между тях) за балансиране на инсулиновия профил на действие и за предпазване от хипогликемия по време на пиковото инсулиново действие (С) (2, 48)
- На двукратен инсулин, въглехидратното съдържание на храната по време на инжектирането на инсулин може да бъде флексибилно, ако пациентът/семейството се обучат да нагласят количеството на инжектирания бързодействащ инсулин към изяждания въглехидрат (б.пр. - в случаите на предварително смесен инсулин, разбира се, това е невъзможно) (56, 57). Клиничният опит показва, че пре- и постпрандиално измерване на КГ може да помогне при определянето на адекватността при смяната на инсулиновата доза. „Предписването“ на въглехидрати като фиксиран хранителен план при подрастващите е неподходящо поради ежедневните вариации в общия енергиен и въглехидратен прием.
- Особено внимание трябва да се обърне на времето на приемане на основните хранения и закуски, за се осъществи добър гликемичен контрол и да се избегне ексцесивното наддаване на тегло (56)
- Повечето конвенционални инсулинови режими изискват прием на въглехидрати преди лягане за предпазване от нощна хипогликемия.

Множествени инсулинови приложения (МИА) и помпи. По-динамичен подход с използване на индивидуализирани инсулин:въглехидрат отношения, които позволяват нагласяне на инсулиновата доза към въглехидратния прием, се използват в много центрове за деца и юноши на интензифицирана инсулинова терапия (лична комуникация с членове на ISPAD). Този подход

е насърчаван от поредица от международни консенсусни гайдлайни (1 – 3, 5), макар че е необходима допълнителна оценка на метаболитните резултати и на качеството на живот.

Положителните страни на този подход са, че той увеличава флексибилността чрез възможността за по-вариабилен хранителен внос по време на отделните хранения и намаляване на необходимостта от допълнителни закуски и улеснява по-големи нагласяния на инсулиновата доза. Още повече че скорошно проучване демонстрира, че единична болусна доза инсулин може да „покрие“ вариабилен обхват от въглехидрати без нарушение в постпрандиалния контрол (58). Инсулиновата помпена терапия осигурява най-голяма степен на флексибилност с възможността някои хранения да бъдат много забавени или даже пропуснати, както и по-големи вариации във въглехидратния прием. Младият човек с диабет трябва да има по-голям усет за контрол.

- Специално внимание при използването на съотношението инсулин:въглехидрати при МДИ или помпена терапия трябва да се отделя на общото качество на диетата, за да не се намали качеството и да не се компрометират нейни важни компоненти, напр. да се увеличи вноса на мазнини.
- Увеличен флексибилитет не трябва да означава тотална свобода, без съобразяване с принципите на здравословното хранене.

Проучването при възрастни DAFNE (С) (51) предоставя разбираем обучителен пакет за употреба на МДИ и инсулин:въглехидратно съотношение и показва слабо подобрене в гликемичния контрол при подобрени свобода на храненето и качество на живот. Наскоро подобни проучвания за структурирано обучение с включване на съотношението инсулин:въглехидрати са започнали при по-млади хора с тип 1 диабет (43-45). Някои от тях показват подобрен контрол, други не, но всички съобщават подобрене в качеството на живот.

Бързодействащите инсулинови аналози при тези режими се дават обикновено преди хранене, за да се ограничат постпрандиалните покачвания на КГ (59) и за да намалят вероятността да бъдат забравени (60). В някои случаи, когато не е сигурно количеството въглехидрати, които ще бъдат консумирани, инсулинът може се дава веднага след хранене (61). Това може да е от полза при по-малките деца. При помпена терапия, обаче, този подход е с доказано по-лош гликемичен контрол спрямо препрандиалните болуси (62).

- Терапията с МДИ и с помпи изисква допълнително обучение в диета, мониториране и редовна подкрепа (Е). Това може да бъде предложено като част от групова обучителна програма (51, 43-45) или индивидуално, като част от достъпни диабетни грижи
- Не всички деца и семейства може да са подходящи за тези подходи и критерии за селекция могат да са от полза
- Интензифицирането на терапията може да предизвика психологичен стрес на детето и семейството
- Съотношението инсулин:въглехидрати трябва да се изчислява за всяко отделно дете (63)
- За тези на МДИ клиничният опит показва, че краткодействащ (обикновен/разтворим) инсулин може да се даде, когато се желае удължен инсулинов ефект, за да се покрият някои видове храни (напр. с високо съдържание на масти и въглехидрати). За оценка на такъв режим се изискват пре- и постпрандиални измервания на КГ (57).
- При лечението с помпи най-съвременните им варианти имат възможност за инжектиране на болуса за по-продължително време или разделяне на болуса на една ранно инжектирана и друга подавана за по-дълъг период от време част. Това позволява болусът при хранене да отговаря на гликемичния ефект от храната (нисък ГИ и/или високо съдържание на мазнини). За храни с високо съдържание на въглехидрати и мазнини като напр. пица или панирана риба и пържени картофи, двувълновият болус е доказано най-ефективен по съвпадение с постпрандиалния гликемичен профил (64, 65).
- Гъвкавостта при дозиране на инсулиновите болуси с помпи е полезна особено при помалки деца, чиито родители не са сигурни относно апетита им преди храненето.
- Допълнителни проучвания са необходими за уточняване на подходящи методи на обучение и валидизиране на инсулин:въглехидратните съотношения. Без експертно обучение относно напасването на инсулина към въглехидратното съдържание и валидизация на този метод, резултатите може да са същите като от конвенционалните инсулинови режими (1 – 5, 66).

Специфични съвети според възрастовата група

Диетолозите трябва да дадат на всички грижещи се за детето, детските учители, училищния персонал, роднините и приятелите възможност

да са наясно с наличието на диабет при детето, с основните принципи на храненето, както и да разпознават и да се справят чрез съответни храни с хипогликемия.

Кърмачета и малки деца

- Кърменето до 12 месечна възраст трябва да бъде поощрявано. Традициите и навиците се различават в отделните страни могат също така да зависят от наличието на здравословни храни за захранване.
- Чести малки хранения („похапване“ според апетита) могат да доведат до по-добър контрол в зависимост от инсулиновия режим и могат да избегнат проблеми с пълен отказ от храна. Трябва да се вземат мерки да се напасне този тип хранене с инсулиновия профил
- Лечението с инсулинова помпа е доказано ефективно в кърмаческа възраст. То може да е от полза при малки деца по отношение на трудностите, свързани с убеждаването им да ядат, когато не са гладни (С) (67).
- Модели на позитивна родителска роля и ранното участие в семейното хранене може да утвърди по-добро сътрудничество по отношение на храната и здравословния хранителен избор.
- Широк избор от вкусове, цветове и твърдост на храните трябва да се окуражава.
- Епизоди на отказ от храна или „заболяване“ често предизвикват дистрес. Изисква се дискусия и окуражаване на родителите, а хранителни заместители като напр. мляко могат да са полезни.
- Напрежението на родителите, свързано с храненето, е често в тази възрастова група и това трябва да се има предвид, когато се избира инсулиновия режим.

Ученици

- Фокусирайте се върху адаптирането на инсулиновия режим към училищната програма и специфични училищни дейности като напр. физическо възпитание.
- Трябва да се осигурят индивидуални съвети по отношение на приема на въглехидрати за предпазване от хипогликемия, особено по време на училищни събития като спортни дни, екскурзии и лагери.
- Съветите за здравословен хранителен избор, големина на порцията и физическа активност за намаляване на риска от неуместно наддаване на тегло и сърдечно-съдови заболявания, са важни.

- Трябва да се дискутират събития като оставане за преспиване у приятел и празненства.
- Продължителното диабетно обучение с поставяне на цели и разрешаване на ситуационни задачи може да е полезно.

Юноши

- Въпреки че лошият растеж може да е белег на закъсняващ пубертет или други придружаващи диабета състояния, той също така може да е свързан с недостатъчен енергиен внос, неправилно приложение на инсулин, нарушено хранене, целиакия и лош гликемичен контрол.
- Проследяването на теглото се препоръчва за ранното разпознаване както на загубата, така и на неадекватното високото наддаване.
- Неадекватно високото наддаване изисква внимателна оценка на инсулиновата доза, приема на храна и физическата активност.
- Загубата на тегло или невъзможността за наддаване на тегло може да е свързана с пропускане на инсулинови апликации за контрол на теглото (68) и може да е показателно за нарушено хранително поведение или хранително разстройство (вж. по-долу).
- Бунт, преляждане и липса на какъвто и да режим на хранене не са редки през юношеството. Те трябва да се разпознават и да им се обръща съответното внимание и често проследяване. Някои може да изискват експертна (психологична) подкрепа и лечение през този период.
- Празненствата, ваканциите, натискът от връстниците да се яде неподходящо, както и здравословните хранителни съвети – всички изискват обсъждане, ситуационни задачи и поставяне на реалистични цели.
- Съвети относно безопасната консумация на алкохол и рисковете от по-късна хипогликемия са важни в някои общества.
- Информацията относно хранителното съдържание на закуските и готовите за консумация храни е важна.

Празненства, чествания и специални събития

Специално разрешение обикновено се осигурява на децата с диабет по време на пости като напр. Рамадан. Ако семейството желае да участва в постите, обучение относно въглехидратната и инсулинова адаптация трябва да му бъде осигурено.

Хранителен мениджмънт при физически упражнения и спорт

Децата и юношите с диабет трябва да бъдат окуражавани да участват в редовни физически упражнения, тъй като те подобряват сърдечно-съдовото здраве и подпомагат поддържането на нормално тегло (Е) (69).

Планираната или непланирана физическа активност, обаче, е един от най-честите източници на хипогликемия при младите хора с тип 1 диабет, а интензивната физическа активност понякога предизвиква хипергликемия (Е) (70).

Хранителният мениджмънт при физическа активност цели предпазване от потенциални хипогликемични и хипергликемични ефекти. Също така са необходими специални съвети за справяне с хранителните нужди при активен спорт за тези индивиди, които желаят да тренират и се състезават.

Съветите относно физическа активност, упражнения и спорт трябва да подчертават важноста на внимателното планиране, индивидуално внимание върху детайлите (кръвно-глюкозно мониториране, прием на храна и инсулиново нагласяване) и вграждане на индивидуалния опит както на младия човек, така и на здравния специалист.

Физическата активност трябва да бъде отложена, ако контролът е лош ($\text{KG} > 15 \text{ mmol/l}$ или ако има кетони), докато се подобри контролът на диабета с приложение на инсулин (6, 70 – 72).

Непланирана и спонтанна активност

Хипогликемията е най-честият проблем, свързан с непланираната физическа активност. В зависимост от продължителността и интензитета на упражненията, тя може да възникне по време или след тях, в периода на увеличена инсулинова чувствителност и мускулно възстановяване. Виж гайдлайна за физическа активност за повече подробности.

- Особено при непланирани физически усилия, младите хора с диабет трябва да разполагат с лесно-достъпни бързо-усвояеми въглехидрати.
- Въглехидратите трябва да са под форма на храни с висок гликемичен индекс, консумирани непосредствено преди или по време на активността. Бързо резорбиращата се захар може да е достатъчна за внезапна краткотрайна физическа активност (напр. глюкоза или глюкозни бонбони).

- Количеството въглехидрати, необходими за физическа активност, зависи от нивото на КГ в началото и, интензитета на упражненията, честотата на редовните физически занимания, преобладаващото инсулиново ниво по време на упражнението и инсулиновия режим.
- По време на умерени занимания може да се консумира допълнително въглехидрат за предотвратяване на хипогликемия в размер на приблизително 30g на час дейност или максимум до 1.0 – 1.5 g/kg тегло на час (C) (70). Това ще варира в зависимост от вида на активността. Вж. Таблица 2 в Насоките за физическа активност. Нуждите ще бъдат по-малки, ако болусът преди предшестващото хранене е намален или дейността се извършва няколко часа след даването на болус доза. Допълнителните въглехидратни нужди най-вероятно не се влияят от нивото HbA_{1c} ил и средният гликемичен контрол, въпреки че това е по-лошо демонстрирано (73-75).
- Допълнителни въглехидрати се изискват само при по-интензивно ниво на занимания от обичайното. Допълнителни въглехидрати не би трябвало да се изискват при нормалното за даден индивид ниво на активност.
- Въглехидратният източник или закуска при непланирана активност не бива да води до прием, надвишаващ енергийния разход. Те трябва да са бедни на мазнини, като напр. плодови сокове, спортни напитки, сушени плодове, плодови блокчета, пълнозърнести блокчета.

След непланирана физическа активност, проверката на КГ ще позволи по-добър мениджмънт на вариациите в кръвно-глюкозното ниво. Намалението на вечерните инсулинови дози може да е необходимо за превенцията на късната хипогликемия като допълнение към увеличението във въглехидратния прием в основните хранения/закуски след периода на активност (74). Проверката на КГ преди нощния сън подпомага адекватното включване на допълнителен въглехидрат за предпазване от нощна хипогликемия (76).

Въпреки че е трудно при непланирана физическа активност, когато е възможно, особено при деца на МДИ или помпа, по-скоро бързодействащият инсулинов аналог преди активността трябва да намален, отколкото да се дава допълнително въглехидрат, за да се предотврати излишното наддаване на тегло.

Планиран или състезателен спорт

Редовното участие във физическа активност, тренировки или състезателни спортове изискват внимателно планиране и индивидуални стратегии за хранене и инсулиново приложение. Адекватно нагласяне на инсулина, хранене и прием на течности за от решаващо значение за оптимални постижения. (C) (70) (E) (76).

Адекватните количества въглехидрати са жизнено важни за добрите резултати при спорт. Препоръчва се 50-60% от общия енергиен внос да е за сметка на въглехидратите (C) (77).

- Прием на храна с нисък гликемичен индекс и ниско съдържание на мазнини трябва да се поеме 1-3 часа преди спорта, за да се гарантира адекватен гликогенов запас и достъпни въглехидрати за физическата (C) (78)
- Допълнителен „бързо действащ въглехидрат“ ще е необходим по време на и преди изтощаващи усилия, за да се осигурят добри постижения. Обикновено ще е необходим прием на поне 30g въглехидрати на час активност или до 1.0 – 1.5 g/kg тегло на час активност (C) (77). Прием на повече от 60g въглехидрати на час може да не води до допълнителни ползи относно спортните постижения и може да предизвика стомашно-чревни проблеми (79).
- Приемът на въглехидрати преди спорт трябва да е съобразен с нивото на КГ преди спорта. Най-добре е да се разпредели въглехидратния внос по време на цялата продължителност на спортуването. Ако, обаче, КГ е 5,5 mmol/l или по-ниска, въглехидрати трябва да се консумират и преди спорта (1) и/или адекватни нагласяния да се направят в инсулиновата доза, за да се избегне хипогликемия, ако се използват МДИ или помпа. За някои тежки/анаеробни спортове, предварителният внос на въглехидрати може да изисква и допълнителен инсулинов болус (70, 75, 76, 80).
- Физическите упражнения по време на недостатъчно инсулинизиране могат да доведат до хипергликемия и ниски постижения (70, 75, 76, 80).
- Приемът на течности трябва да се поддържа на ниво, адекватно за активността, за да се поддържа оптимална хидратация (75, 79, 80).
- Изотоничните спортни напитки, които съдържат 6-8% въглехидрати, са полезни, когато се приемат на равни интервали по време на продължителни усилия, за да доставят както въглехидрати, така и течности (79).

Въглехидратният внос след физическа активност трябва да е достатъчен, за да осигури заместването на мускулните и чернодробните гликогенови запаси и да предотврати хипогликемията след физическа активност, предизвикана от увеличената инсулинова чувствителност по време на мускулното възстановяване (76). Въглехидрати в лесно смилаема форма трябва да са достъпни за консумация веднага след или в първия час след спорта. Когато възникне хипогликемия след физическите усилия, количеството въглехидрати, необходими за корекцията и, може да е по-голямо, отколкото за непредизвикана от физическо усилие хипогликемия, поради обедняването на чернодробните и мускулни гликогенови запаси (76).

Хранителен мениджмънт при деца и млади хора с тип 2 диабет

При млади хора с тип 2 диабет и инсулинова резистентност, наличието на множество сърдечно-съдови рискови фактори е вероятно да асоциира с по-ранни тежки усложнения (81, 82).

Цели на хранителния мениджмънт:

- Да се постигне нормогликемия и нормален HbA_{1c} (E) (6, 83)
- Да се предотврати по-нататъшно наддаване на тегло при пациентите с BMI на 85ти – 95ти персентил и да се постигне намаляване на теглото при тези с BMI > 95ти персентил с нормален растеж на височина (1, 83, 84).
- Да се обърне внимание на придружаващите заболявания като хипертония и дислипидемия (83).

Препоръки за лечението

Има малко данни относно хранителния мениджмънт на тип 2 диабет при деца. Следователно препоръките са извлечени от лечението на деца с наднормено тегло и затлъстяване, тип 2 диабет при възрастни и тип 1 диабет при деца.

- Повечето деца с тип 2 диабет са с наднормено тегло или затлъстяване, следователно лечението трябва да се концентрира върху обучението и промяната в стила и начина на живот за предотвратяване на по-нататъшното наддаване на тегло или да се постигне отслабване при нормален растеж на височина (E)
- Цялото семейство трябва да се включи в промяната в стила и начина на живот, тъй като родителите и членовете на семейството влияят върху приема на храна от детето и

физическата му активност, и често също са с наднормено тегло или затлъстяване и имат диабет (E). Проучванията показват, че семейният подход при лечението на наднорменото тегло е като че ли най-ефективен (C) (85). Интервенционални проучвания са показали подобрени резултати при използването на родителите като източник на положителен модел при здравословния хранителен избор и промяна в поведението за увеличаване на физическата активност.

- Семействата трябва да се съветват да намаляват енергийния прием чрез придържане към здравословно хранене, стратегии за намаляване размера на порцията на храните и намаляване на приема на храни с високо съдържание на енергия, мазнини и захари. Простото отстраняване на напитките с много захар и енергия като газираните напитки и плодовите сокове, може да доведе до подобрение в кръвните захари и теглото (24)
- Увеличението на енергийния разход чрез увеличение на дневната физическа активност е важна съставна част от лечението (3, 83). Намаляване на заседелия начин на живот като напр. гледането на телевизия и компютърни занимания е доказано ефективен начин за увеличаване на ежедневната физическа активност и помага за поддържане на здравословно тегло при децата (A) (86, 87). Физическата активност може също да помогне за намаляване на липидите при юноши с диабет (B) (88).
- Интердисциплинарен подход с участие на лекар, сестра или диабетна сестра-обучаващ, диетолог, психолог и където е възможно, физиотерапевт-треньор, се препоръчва (E) (89).
- Разумно е да се обърне внимание на постоянството от хранене на хранене и от ден на ден във въглехидратния внос, за да се осигурят стабилни нива на кръвната глюкоза (E).
- Тези на лекарства или инсулиново лечение изискват по-подробно обучение за справяне с въглехидратите (E)
- Децата на МДИ или помпена терапия трябва да се обучават да нагласят инсулина, като използват инсулин:въглехидратно съотношение (6, 82, 85, 88)
- Заместването на храни с висок ГИ от храни с нисък ГИ може да помогне в контрола на апетита, теглото и нивото на липидите при юноши с тип 2 диабет (90, 91).
- Редовното проследяване е важно за мониториране на теглото, гликемичния контрол и лекарствата (E).

Целиакия

Целиакията възниква при 1-10% от децата с диабет (92). Тя често е асимптомна (93), макар че може да се съчетава с лош растеж, закъсняващ пубертет, хранителни дефицити и хипогликемия. Безглутенова диета (БГД) е единственото общоприето лечение за целиакията. Децата с диабет, които развиват целиакия, често не се придържат към БГД (94).

БГД изисква отстраняването на пшеницата, ръжта, ечемика, може би и овеса, както и продуктите, произведени от тези зърнени култури. Те трябва да бъдат заместени с картофи, ориз, соя, тапиока, елда и продукти, получени от тях и от други безглутенови зърнени култури.

Включването на овеса в БГД е противоречиво. Краткосрочните и дългосрочни проучвания при деца и възрастни показват, че включването на овеса е безопасно (А) (95-98). Остават опасенията от кръстосаното заразяване на овеса с глутен-съдържащи продукти и затова широката употреба на овес не се препоръчва в САЩ, Канада и Австралия (99). Проучвания подкрепят схващането, че свободният от контаминация овес може да се приема от някои, но не и от всички деца с целиакия (С) (100).

Има спор относно общоприетата дефиниция на БГД. В момента в Европа и в някои други страни като Канада е общоприето храни съдържащи под 20 части на милион глутен (=20 mg глутен/kg) са подходящи за БГД (дори ако глутенът е откриваем) (100, 101).

Пшеничната скорбяла се използва в някои Европейски страни като част от БГД. Това също е противоречиво, тъй като пшеничната скорбяла не се препоръчва в Северна Америка или Австралия. Някои проучвания при възрастни (102, 103) са намерили, че добавката на пшенична скорбяла към иначе стриктна БГД не е довела до странични явления. Европейската пшенична скорбяла, обаче, е интензивно пречиствана, за да отговаря на Кодексния стандарт за освобождаване от глутен. В добавка към съвета за разрешени храни или такива, които да се избягват, ударението трябва да се постави върху хранителните качества на БГД, особено върху приема на желязо, калций, витамин В (99, 104). Децата с диабет и целиакия изискват по-честа оценка от детски диетолог с опит в безглутеновите диети (Е).

Хранителни разстройства и диабет

Различни скриниращи въпросници и структурирани клинични интервюта са на разположение, за да помогнат в разпознаването и диагностицирането на хранителни разстройства при деца и млади хора (105, 106).

Диабетът е уникален с възможността да се контролира теглото и телесните форми без избягване на храна. Пропускането на инсулин за контрол на телесното тегло се съобщава от 12-15% от юношите и все по-често се признава, че юношите могат да манипулират своята инсулинова доза и/или хранене поради притеснения относно теглото и формите на тялото по начини, които могат да не бъдат лесно или веднага разпознати като признаци на хранително разстройство (107).

Добре известно е, че лошият гликемичен контрол може да отразява пропускане на инсулинови приложения, асоциирани с нарушено хранене. Това може да се предизвиква от загриженост за теглото, както и от допълнителни емоционални разстройства (106). Хранителните разстройства (ХР) при юношите и младите хора с диабет (ДМ) са свързани с лош метаболитен контрол и диабетни усложнения (107-109). Тази асоциация е още по-тревожна при млади хора с повишен риск от ранно начало на диабетните усложнения и данни за неефективност на лечението на хранителното разстройство (110). Класическият подход към диагнозата и лечението на хранителните разстройства трябва да се модифицира и инкорпорира в специфичните изисквания на диабетния режим. Клиницистите трябва да вземат под внимание инсулиновия режим и потенциалните пропуснати приложения, метаболитния контрол, диетичните нужди, хранителните манипулации, недоволството от собственото тяло и семейното функциониране, както и честотата на хоспитализации и/или пропускането на назначени прегледи.

Интервенции

Налице са насоки, базирани на доказателствата, за мениджмънта на хранителните разстройства (111). Те препоръчват няколко психотерапевтични подхода за лечението на анорексия и булимия. Стойността на интервенциите за лечение или превенция на ХР при диабет като цяло е неизвестна. Рандомизирано контролирано проучване, моделирано специално според симптомите на хранителни разстройства сред младите хора с диабет, открива, че интервенцията е полезна от-

носно симптомите на хранителни разстройства, но не подобрява нито метаболитния контрол, нито пропускането на инсулинови приложения (С) (112). От значение са техники, които позволяват на младите хора да се фокусират върху позитивните умения за контролиране на хранителните разстройства и диабета, и да дадат възможност на семействата да участват в ежедневния контрол на диабета. Всички членове на диабетния екип трябва да имат известна степен на запознатост с тези терапевтични подходи.

Лечението на тежката малнутриция, свързана с ХР и диабет, може да изисква употребата на хранене с назо-гастрална тръба и съвети от диетолог-специалист по диабет.

Поведенчески подходи при диабетното обучение в хранене

Известно е, че грижите за диабета при децата изисква екипен подход и родителите имат нужда от разбиране и неосъдителен подход от здравните специалисти (С) (16, 113), особено от диетолозите.

Юношеството представлява критичен период в развитието на личната грижа за хранителния прием и диабета, придружен от вземане на независими решения относно здравето и избора на стила на живот. Известно е, че психологични проблеми като поведенчески разстройства и депресия са по-чести при деца с диабет, а от своя страна това е свързано с лош метаболитен контрол (С) (114, 115). Рисково поведение, хранителни разстройства и неспазване на диабетния режим са чести (116).

Традиционният медицински модел, базиращ се на отговорността на здравния специалист за здравето на пациента, често води до изнервяне както у диетолозите, така и у юношите с диабет (16). Има само няколко стандартизирани и специфично насочени към децата с диабет интервенции (117). Систематични обзори, обаче, са показали, че психообучителните интервенции предоставят алтернативен модел за грижа за пациента и имат малък до среден благоприятен ефект върху поведенческите и гликемичните резултати (А) (118-120). Други проучвания са показали ползата от употреба на поведенчески техники като създаването на лични възможности, когнитивна поведенческа терапия и мотивационно интервюиране (118, 121-124). Семейното общуване е също важно и структурирани обучителни програми, които подкрепят откровеното общуване относно диабета и редовно предоговаряне на ролите и

споделените семейни отговорности по време на цялото юношество може да са по-важни от изолираното обучение в умения (А) (122). Проучване на уменията за разрешаване на ситуационни задачи чрез учене от опита е доказано водещо до по-голяма лична ефективност и подобрени диетични резултати (125). Подкрепа от връстниците и други важни хора в този процес може да помогне в утвърждаването му (С) (126).

- Детските диетолози трябва да са запознати с резултатите от проучвания и да са обучени в семейна комуникация, терапия, психология, подходи за промяна в поведението и мотивационно интервюиране (Е).
- Обучението в поведенчески и психологични умения ще позволи по-ранна идентификация на децата и семействата, които може би се борят с диабета или с контрола на теглото и ще позволи по-ранно насочване към специализирани грижи като напр. психолози, специализирани екипи за борба с хранителните разстройства и терапевти за детето и семейството.

Одит и проучвания

- Одитите и оценките на диетичното поведение са недостатъчни.
- Проучвания с добро качество са необходими, включително с употреба на специфични средства за обучение, нагласяне на хранителния прием към инсулиновите режими и диетични резултати според определените цели.
- Растежът, метаболитните, психологични резултати и качеството на живот, както и ефективността на диетичните намеси, трябва да се проверяват щателно.

Резюме

Грижите за храненето на децата с диабет са сложни. Диабетният мениджмънт се изгражда в контекста на семейството, заобикалящата социална система, множеството грижещи се за детето, често влошаващата се национална диетична характеристика, проблемите с липсата на комплайънс, натиска от връстниците, зараждащата се независимост и крайната цел за поддържане на качеството на живот. Той изисква дълбоко разбиране на връзката между лечебния режим и постоянно променящите се психологични нужди, включително растежа, промените в апетита, свързани с променящата се растежна скорост, променливите хранителни нужди и спорадичните епизоди на физическа активност. Независимо

от всичко, има доказателства, че изходът от диабета може да бъде подобрен чрез педантично внимание относно хранителния мениджмънт и индивидуализиран подход към обучението.

Това изисква ясно фокусиране върху диетични цели в съответствие с гликемичния контрол и намаляване на сърдечно-съдовия риск.

Основната предпоставка за успешни резултати от храненето, е изграждането на базирана на доверието връзка между здравия професионалист, детето и грижещите се за него, която улеснява промените в поведението по време на предизвикателствата и турбулентцията на развитието на детето и юношата.

Препоръки

- Диетичните препоръки се базират на принципите на здравословното хранене с цел подобряване на изхода от диабета и намаляване на сърдечно-съдовия риск.
- Хранителните съвети трябва да са адаптирани към културните, етнически и семейни традиции, както и към когнитивните и психологични нужди на отделното дете.
- Специалистите детски диетолози с опит с детския диабет трябва да са част от интердисциплинарния екип и да са достъпни колкото е възможно по-скоро след диагнозата, за да изградят продължителна и с висока степен на доверие връзка.
- Приемът на енергия и основни нутриенти трябва да целят поддържането на идеално телесно тегло, оптимален растеж, здраве и развитие и да помагат да се предотвратят остри и хронични усложнения. Мониторингът на растежа е неотменна част от диабетните грижи.
- Общият дневен енергиен внос (ОДЕВ) трябва така да е разпределен, че въглехидратите да осигуряват >50%, мазнините <35% (наситените <10%) и белтъците 10-15% от ОДЕВ. Бялата захар може да доставя до 10% от ОДЕВ.
- Няма силни доказателства от проучвания, демонстриращи предимството на един определен набор или метод от обучаващи средства (грамове/порции/обменни единици/гликемичен индекс или товар) пред останалите.
- Успешното приложение на хранителното планиране с адекватни нагласия на инсулина може да подобри гликемичния контрол.
- За успеха си конвенционалните инсулинови режими изискват известно постоянство във въглехидратния внос.

- Интензифицираните инсулинови режими позволяват по-голям флексибилитет при условие, че напасването на инсулиновите дози към въглехидратния внос са разбрани и се прилагат. Постоянството в часовете на хранене и на самото хранене, обаче, остават важни за оптимални гликемични резултати.
- Изчисляването на въглехидратния прием с подходящи нагласия на инсулина изискват по-високо ниво на структурирано обучение, мониториране и подкрепа, за да успее.
- Неочакваната загуба на тегло може да е знак не само на заболяване (инфекции, целиакия и др.), но и на пропускане на инсулин или на хранително разстройство.
- Трябва да се осигури хранителен съвет за успешно справяне с физическа активност, упражнения и състезателни спортове.
- Хранителният мениджмънт на тип 2 диабет изисква семеен и обществен подход, за да се обхванат фундаменталните проблеми с ексцесивното наддаване на тегло, липса на физическа активност и увеличения риск от сърдечно-съдови заболявания.
- Налице е спешна нужда от допълнителни проучвания и щателна оценка на диетичния мениджмънт на детския диабет.

Книгопис

1. American Diabetes Association/Silverstein et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. (Statement of the ADA). Diabetes Care 2005; 28: 186 – 212. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/28/1/186>.
2. American Diabetes Association (Statement of the ADA). Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes – 2006 Diabetes Care 2006; 29: 2140 – 2157.
3. Australian Clinical Practice Guidelines on the management of type1 diabetes in children and adolescents, APEG. 2005: (www.chw.edu.au/prof/services/endo-crinology/apeg).
4. NICE. Type 1 diabetes diagnosis and treatment of type 1 diabetes in children and young people, 2004: (www.nice.org.uk/pdf/type1diabetes).
5. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2003; 27(suppl. 2): chapter Nutrition Therapy and Type 1 diabetes in children and adolescents. (www.diabetes.ca/cpg2003).
6. FRANZ MJ et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Technical review. Diabetes Care 2002; 25: 48 – 198.
7. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes (Position Statement). Diabetes Care 2003; 26(Suppl. 1): S51 – S61.
8. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the EASD. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004; 15: 373 – 394.
9. Department of Health. Dietary reference values for

- food energy and nutrients for the United Kingdom. Report of the Panel on Dietary Reference Values of the Committee on Medical Aspects of Food Policy. Rep Health Soc Subj (Lond) 1991; 41: 1 – 210.
10. Dietary Guidelines for children and Adolescents in Australia. A Guide to Healthy Eating Commonwealth Department of Health and Aging. National Health and Medical Research Council. Commonwealth of Australia 2003: <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/dietsyn.htm>.
 11. DELAHANTY LM, HALFORD BN. The Role of Diet Behaviors in Achieving Improved Glycemic Control in Intensively Treated Patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 1453 – 1458.
 12. DANEMAN D, SWIFT PGF, DE BEAUFORT CE, SKINNER TC for the Hvidoere Study Group. Do differences in nutritional intake, eating habits and lifestyle influence glycemic outcome and explain the differences between international centers? *Ped Diabetes* 2006; 7(Spp 5): 41 – P65.
 13. OVERBY NC, MARGEIRSDOTTIR HD, BRUNBORG C et al. The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia* 2007: in press.
 14. WYSOCKI T. Behavioral Assessment and Intervention in Pediatric Diabetes *Behav Modif.* 2006; 30(1): 72 – 92.
 15. FUNNELL MM & ANDERSON RM, Empowerment and Self-Management of Diabetes. *Clinical Diabetes* 2004; 22: 123 – 127.
 16. DOHERTY Y, DOVEY-PEARCE G. Understanding the developmental and psychological needs of young people with diabetes. *Pract Diabetes Int* 2005; 22: 59 – 64.
 17. SWIFT PGF, DE BEAUFORT CE, SKINNER TC for the Hvidoere Study Group. Services provided by the diabetes team: do they affect glycemic outcome? *Ped Diabetes* 2006; 7(Supp 5): 19 – 20; OP6.
 18. COLE TJ et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1 – 6.
 19. MORTENSEN HB, ROBERTSON KJ, AANSTOOT HJ et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1998; 15: 752 – 759.
 20. FERNANDEZ JR et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *Journal of Pediatrics* 2004; 439 – 444.
 21. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 894. Geneva: WHO; 2000.
 22. KAPUR K. Eating preferences — dietary myths and eating habits from around the world. *Diab Med* 2006; 23(Suppl. 4): 670.
 23. RICKARD KA, LOGHMANI ES, CLEVELAND JL, FINEBERG NS, FREIDENBERG GR. Lower glycemic response to sucrose in the diets of children with Type 1 diabetes. *Journal of Pediatrics* 1998; 133: 429 – 434.
 24. EBBELING CB et al. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics* 2006; 117: 673 – 680.
 25. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington: National Academy Press; 2002: en.
 26. WILLIAMS CL Dietary fiber in childhood. *J Pediatr* 2006; 149(5S): S121 – S130.
 27. TOELLER M, BUYKEN AE, HEITKAMP G et al. Fiber intake, serum cholesterol levels and cardiovascular disease in European individuals with type 1 diabetes. EU-RODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22(suppl. 2): B21 – B28.
 28. PEREIRA MA, O'REILLY E, AUGUSTSSON K et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2004; 164(4): 370 – 376.
 29. VIRTANEN SM, VIRTANEN P, RAUVA NEN L, A° KERBLUM, HK. (2001): Changes in Food Habits in Families with a Newly Diagnosed Child with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 14: 627 – 636.
 30. HELGESON VS, VICCARO L, BECKER D, MBBCH; ESCOBAR, O, SIMINERIO L. Diet of Adolescents With and Without Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 982 – 987.
 31. MAYER-DAVIES EJ, NICHOLS M, LIESE AD et al. Dietary intake among youth with diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 689 – 697.
 32. OVERBY NC, FLAATEN V, VEIERØD MB et al. Children and adolescents with type 1 diabetes eat a more atherosclerosis-prone diet than healthy control subjects. *Diabetologia* 2007; 50: 307 – 316.
 33. FRIEDBERG CE, JANSSEN MJFM, HEINE RJ et al. Fish oil and glycemic control in diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 1998; 21: 494 – 500.
 34. HOOPER L, THOMPSON R LR, HARRISON RA et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332: 752 – 760.
 35. DE DECKERE EA, KORVER O, VERSCHUREN PM et al. Health aspects of fish and n-3 polyunsaturated fatty acids from plant and marine origin. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 749 – 54.
 36. KETOMAKI AM et al. Red cell and plasma plant sterols are related during consumption of plant stanol and sterol ester spreads in children with hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2003; 142: 524 – 531.
 37. AMUNDSEN et al. Longterm compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with FH consuming plant sterol ester-enriched spread. *European Journal of Clinical Nutrition* 2004; 58(12): 1612 – 1620.
 38. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes (con- sensus statement). *Diabetes Care* 2003; 26: 2194 – 2197.
 39. KAUFMANN FR. Surveillance and treatment for CVD in children with diabetes. ADA, Docnews 2005.
 40. DEWEY KT et al. Protein requirements of infants and children. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50(Suppl 1): S119 – S150.
 41. TURNER BC, JENKIN E, KERR D, SHERWIN RS, CAVAN DA. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diab Care* 2001; 24: 1888 – 93.
 42. FAO/WHO Joint Expert Committee 1996;: Food Additives publication.
 43. WALLER H, EISER C, HELLER S et al. Implementing a new paediatric structured education programme. *J Diabetes Nurs* 2005; 9.
 44. KNOWLES J, WALLER H, EISER C et al. The development of an innovative education curriculum for

- 11 – 16 yr old children with T1DM. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 322 – 328.
45. VON SENGBUSCH S, MULLER-GODEFFROY E, HAGER S et al. Mobile diabetes education and care: intervention for children and young people with Type 1 diabetes in rural areas of northern Germany. *Diabet Med* 2006; 23: 122 – 127.
46. IDF Diabetes Education modules — to view or order free Book and CD-ROM with teaching slides www.idf.org.
47. SHEARD NF, CLARK NG, BRAND-MILLER JC et al. Dietary Carbohydrate (Amount and Type) in the Prevention and Management of Diabetes. A Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27: 2266 – 2271.
48. WOLEVER TS, HAMAD S, CHIASOON JL et al. Day-to-Day Consistency in Amount and Source of Carbohydrate Intake associated with Improved Blood Glucose Control in Type 1 Diabetes. *Journal of the American College of Nutrition* 1999; 18: 242 – 247.
49. GILLESPIE SJ, KULKARNI KD, DALY AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 897 – 905.
50. RABASA-LHORET R, GARON J, LANGELIER H et al. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in Type 1 diabetic patients treated with the basal-bolus (Ultralente-Regular) insulin regimen. *Diabetes Care* 1999; 22: 667 – 673.
51. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 746 – 752.
52. BRAND-MILLER J, HAYNE S, PETOCZ P, COLAGIURI S. Low-Glycemic Index Diets in the Management of Diabetes. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003; 26: 2261 – 2267.
53. GILBERTSON H, BRAND-MILLER J, THORBURN A et al. The effect of flexible low Glycemic index dietary advice versus measured carbohydrate exchange diets on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1.
54. FOSTER-POWELL K, HOLT SH, BRAND-MILLER JC. International Table of Glycemic Index and Glycemic Load Values. *Am J Clinical Nutrition* 2002; 76: 5 – 56.
55. COLOMBANI PC. Glycemic index and load-dynamic dietary guidelines in the context of diseases. *Physiol Behav*. 2004; 83(4): 603 – 10.
56. DORCHY H. Insulin regimens and insulin adjustments in young diabetic children, adolescents and young adults: personal experience. *Diabetes and Metab* 2000; 26: 500 – 507.
57. NORDFELDT S, LUDVIGSSON J. Severe hypoglycemia in children with IDDM. A prospective population study. 1992 – 1994. *Diabetes Care* 1997; 20: 497 – 503.
58. SMART CE, ROSS K, EDGE JA, COLLINS CE, COLYVAS K, KING BR. Children and adolescents on intensive insulin therapy maintain postprandial glycaemic control without precise carbohydrate counting. *Diab Med* 2009; 26: 279 – 285.
59. DEEB LC, HOLCOMBE JH, BRUNELLE R, ZALANI S. Insulin Lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics*, 2001; 10: 1175 – 1179.
60. BURDICK J, CHASE P, SLOVER RH et al. Missed Insulin Meal Boluses and Elevated Hemoglobin A_{1c} Levels in Children receiving Insulin Pump Therapy. *Pediatrics* 2004; 113: 221 – 224.
61. DANNE T, AMAN J, SCHOBERT E et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2359 – 2364.
62. CHASE HP, HORNER B, MCFANN K et al. The use of insulin pumps with meal bolus alarms in children with Type 1 Diabetes to improve glycemic control. *Diabetes Care* 2006; 29: 1012 – 1015.
63. DAVIDSON P, HEBBLEWHITE H, BODE B et al. Statistically Based CSII Parameters: Correction Factor, CF (1700 Rule), Carbohydrate-to-Insulin Ratio, CIR (2.8 Rule), and Basal-to-Total Ratio. *Diab Tech Ther* 2003; 5: 237 (abstract).
64. LEE SW, CAO M, SAJID S et al. The dual-wave bolus feature in continuous subcutaneous insulin infusion pumps controls prolonged postprandial hyperglycemia better than standard bolus type in type 1 diabetes. *Diab. Nutr. Metab.* 2004; 17: 211 – 216.
65. JONES SM, QUARRY JL, CALDWELL-MCMILLAN et al. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2005; 7(2).
66. DANNE T, MORTENSEN HB, HOUGAARD P et al. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care* 2001; 24(8): 1342 – 7.
67. WILSON DM, BUCKINGHAM BA, KUNSELMAN EL et al. A Two-Center Randomized Controlled Feasibility Trial of Insulin Pump Therapy in Young Children With Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 15 – 19.
68. FAIRBURN C, PEVELER R, DAVIES B, MANN J, MAYOU R. Eating disorders in young adults with insulin dependent diabetes mellitus: a controlled study. *BMJ* 1991; 303: 17 – 20.
69. WOLFSODORF JI. Children with diabetes benefit from exercise; *Arch Dis Child* 2005; 90: 1215 – 1217.
70. RIDDELL MC, ISCOE KE. Physical Activity, sport and pediatric diabetes. *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 60 – 70. 71. American Diabetes Association. Physical activity/Exercise and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl 1).
72. CONNER H et al. Implementation of Nutritional Advice for people with diabetes *Diabetes; Diabetic Medicine* 2003; 20: 786 – 807.
73. TSALIKIAN E, KOLLMAN C, TAMBORLANE WB et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diab Care* 2006; Oct 29(10): 2200 – 4.
74. DirecNet Study group. Impact of Exercise on Overnight Glycemic Control in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr* 2005; 147: 528 – 34.
75. MCMAHON SK, FERREIRA LD, RATNAM N, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endo and Metab* 2007; 92: 963 – 8.
76. PEIRCE NS. Diabetes and Exercise. *Br J Sports Med* 1999; 33: 161 – 173.
77. RIDDELL MC et al. Glucose Ingestion Matched with Total Carbohydrate Utilization attenuates Hypoglycaemia during exercise in adolescents with IDDM. *Int J Sport Nutr* 1999; 9: 24 – 34.
78. PERONE C, LAITANO O, MEYER, F. Effect of carbohydrate Ingestion on the Glycemic Response of Type Diabetic Adolescents During Exercise. *Diabetes*

- Care 2005; 28: 2537 – 2538.
79. COYLE EF. Fluid and fuel intake during exercise. *J Sports Sciences* 2004; 22: 39 – 55.
 80. GALLEN IW. Helping the athlete with type 1 diabetes. *Br J Diab Vasc Dis* 2004; 4: 87 – 92.
 81. HU FB, STAMPFER MJ, HAFFNER SM et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1129 – 1134.
 82. YOKOYAMA H, OKUDAIRA M, OTANI T et al. High incidence of diabetic nephropathy in early-onset Japanese NIDDM patients: risk analysis. *Diabetes Care* 1998; 21: 1080 – 1085.
 83. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2000; 23: 381 – 389.
 84. BLOOMGARDEN ZT. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. *Diabetes Care* 2004; 27: 998 – 1010.
 85. WROTHIAK BH, EPSTEIN LH, PALUCH RA, ROEMMICH JN. Parent weight change as a predictor of child weight change in family – based behavioral obesity treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158: 342 – 347.
 86. ROBINSON TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 283: 1561 – 1567.
 87. HERNANDEZ B, GORTMAKER SL, COLDITZ GA et al. Association of obesity with physical activity, television programs and other forms of video viewing among children in Mexico City. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 845 – 854.
 88. AUSTIN A, WARTY V, JANSY J, ARSLANIAN S. The relationship of physical fitness to lipid and lipoprotein(a) levels in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 421 – 425.
 89. CORRALES KM, HIGGINS LA. Nutritional management of the overweight child with type 2 diabetes. *Pediatric Annals* 2005; 34(9): 701 – 709.
 90. LUDWIG DS, MAJZOUB JA, AL-ZAHRANI A et al. High glycemic index foods, overeating and obesity. *Pediatrics* 1999; 103: e26.
 91. WARREN JM, HENRY CJ, SIMONITE V. Low glycemic Index breakfasts and reduced food intake in preadolescent children. *Pediatrics* 2003; 112: e414 – e419.
 92. AKTAY AN, LEE PC, KUMAR V et al. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001; 33: 462 – 465.
 93. NOT T, TOMMASINI A, TONINI G et al. Undiagnosed celiac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 151 – 155.
 94. AMIN R, MURPHY N, EDGE J et al. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2002; 25: 1117 – 1122.
 95. JANATUINEN EK, KEMPPAINEN TA, JULKUNEN RJ et al. No harm from 5-year ingestion of oats in celiac disease. *Gut* 2002; 50: 332 – 335.
 96. STORSRUD S, HULTHEN LR, LENNER RA. Beneficial effects of oats in the gluten-free diet of adults with special reference to nutrient status, symptoms and subjective experiences. *Br J Nutr* 2003; 90: 101 – 107.
 97. HOFFENBERG EJ, HAAS J, DRESCHER A et al. A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J Pediatr* 2000; 137: 361 – 366.
 98. HOGBERG L, LAURIN P, FAITH-MAGNUSSON K et al. Oats to children with newly diagnosed celiac disease: a randomised double-blind study. *Gut* 2004; 53: 649 – 654.
 99. THOMPSON T. Oats and the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 376 – 379.
 100. LUNDIN KE, NILSEN EM, SCOTT HG et al. Oats induced villous atrophy in celiac disease. *Gut* 2003; 52: 1649 – 1652.
 101. LOHINIEMI S, MAKI M, KAUKINEN K, LAIPPALA P, COLLIN P. Gastro-intestinal symptoms rating scale in coeliac disease patients on wheat starch-based gluten-free diet. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 947 – 949.
 102. PERAAHO M, KAUKINEN K, PAASIKIVI K et al. Wheat starch based gluten-free products in the treatment of newly detected celiac disease: prospective and randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 587 – 594.
 103. KAUKINEN K, COLLIN P, HOLM K et al. Wheat starch containing gluten-free flour products in the treatment of celiac disease and dermatitis herpetiformis. A long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 164 – 169.
 104. THOMPSON T, DENNIS M, HIGGINS LA et al. Gluten-free diet survey: are Americans with celiac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Diet* 2005; 18: 163 – 169.
 105. LASK B, BRYANT-WAUGH R (Eds) *Anorexia Nervosa and Related Eating Disorders in Childhood and Adolescence*: Psychology Press Ltd, Hove, East Sussex.
 106. CHRISTIE D, VINER R. 'Diaborexia' not Anorexia: eating disorders in adolescents with type 1 diabetes are related to emotional problems and not primarily to weight and shape concerns *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 28 – PP048.
 107. FAIRBURN C, PEVELER R, DAVIES B et al. Eating disorders in young adults with insulin dependent diabetes mellitus: a controlled study. *BMJ* 1991; 303: 17 – 20.
 108. PEVELER C, FAIRBURN CG, BOLLER I, DUNGER DB. Eating Disorders in adolescents with IDDM: a controlled study. *Diabetes Care* 1992; 15: 1356 – 1360.
 109. RYDALL AC, RODIN GM, OLMSTED MP et al. Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997; 336: 1849 – 1854.
 110. PEVELER RC, BRYDEN KS, NEIL HA et al. The relationship of disordered eating habits and attitudes to clinical outcomes in young adult females with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 84 – 88.
 111. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders 2006.: American Psychiatric Association (3rd edition).
 112. OLMSTED MP, DANEMAN D, RYDALL AC et al. The effects of psychoeducation on disturbed eating attitudes and behavior in young women with type 1 diabetes mellitus. *Int J Eat Disord* 2002; 32: 230 – 239.
 113. ANDERSON B, BRACKET J. Diabetes during childhood. Chap 1 in *Psychology in Diabetes Care*. eds SNOEK FJ and SKINNER TC. Wiley, London, 2000.
 114. NORTHAM EA, MATTHEWS LK, ANDERSON PJ et al. Psychiatric morbidity and health outcome in Type 1 diabetes – perspectives from a prospective longitudinal study. *Diabetic Med* 2005; 22: 152 – 157.
 115. COHEN DM, LUMLEY MA, NAAR-KING S, PARTRIDGE T, CAKAN N. Child behavior problems and family functioning as predictors of adherence and glycemic control in economically disadvantaged children with type 1 diabetes: a prospective study. *J Pediatr Psychol*

- 2004: 29: 171 – 184.
116. SHERMAN AM, BOWEN DJ, VITOLINS M et al. Dietary adherence: characteristics and interventions. *Control Clin Trials* 2000: 21: S 206 – 211.
 117. NORTHAM EA, TODD S, CAMERON FJ. Interventions to promote optimal health outcomes in children with Type 1 diabetes — are they effective. *Diabetic Medicine* 2006: 23: 113 – 121.
 118. ANDERSON R, FUNNELL M. Choosing and using theories in diabetes education research. *Diabetes Educator* 2005: 31: 518 – 520.
 119. HAMPSON SE, SKINNER TC, HART J et al. Behavioral interventions for adolescents with type 1 diabetes: how effective are they? *Diabetes Care* 2000: 23: 1416 – 1422.
 120. MURPHY HR, RAYMAN G, SKINNER TC. Psycho-educational interventions for children and young people with type 1 diabetes. *Diabetic Med* 2006: 23: 935 – 943.
 121. MEETOO D. Clinical skills: empowering people with diabetes to minimise complications. *British Journal of Nursing* 2004: 13: 644 – 651.
 122. MURPHY HR, WADHAM C, RAYMAN G, SKINNER TC. Improving paediatric diabetes care by integrating structured education with clinical care: results from the Families, Adolescents and Children's Teamwork Study (FACTS). *Diabetic Med* 2007: in press.
 123. CHANNON SJ, HUWS-THOMAS MV, ROLLNICK S, HOOD K, CANNINGS-JOHN RL, ROGERS C, GREGORY JW. A multi-center randomised controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes. *Diabetes Care*, 2007: 30: 1390 – 1395.
 124. MILLER WR, ROLLNICK S. *Motivational Interviewing: Preparing People to Change*. (2nd Ed) Guilford: Guilford Press, 2002.
 125. TURAN B, OSAR Z, MOLZAN TJ et al. The role of coping with disease in adherence to treatment regimen and disease control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2002: 28: 186 – 193.
 126. SKINNER TC, JOHN M, HAMPSON SE. Social support and personal models of diabetes as predictors of self-care and well being; a longitudinal study of adolescents with diabetes. *J Pediatr Psychol* 2001: 25: 257 – 267.

Диабетна кетацидоза при деца и юноши с диабет

Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, and Hanas R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes.

Pediatric Diabetes 2009; 10 (Suppl. 12): 118 – 133.

Joseph Wolfsdorf, Maria E. Craig, Denis Daneman, David Dunger, Julie Edge, Warren Lee, Arlan Rosenbloom, Mark Sperling, and Ragnar Hanas

Division of Endocrinology, Children's Hospital Boston, MA, USA; School of Women's and Children's Health, University of New South Wales, Sydney, Australia University of Toronto, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada; Department of Paediatrics, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK; Department of Paediatrics, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK; Endocrinology Service Department of Paediatric Medicine, KK Children's Hospital, Singapore; Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL, USA; Department of Pediatric Endocrinology, Children's Hospital, University of Pittsburgh, PA, USA; Department of Pediatrics, Uddevalla Hospital, Uddevalla, Sweden

Автор за кореспонденция:

Joseph Wolfsdorf, MD
Department of Endocrinology Children's Hospital
Boston Longwood Avenue 300 Boston, MA 02115
USA. Tel: 001 617 355 2420;
fax: 001 617 730 0194;
e-mail: joseph.wolfsdorf@childrens.harvard.edu

Конфликт на интереси: WL е получавал лекторски хонорари и е служил в Борда на съветниците на Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi-Aventis и MSD. Останалите автори не са декларирали потенциални конфликти.

Редактори на ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium; Ragnar Hanas,

Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith, Peter Swift.

Тази статия е глава от ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Пълният комплект на ръководството може да намерите на адрес: www.ispad.org. Системата за степенуване на доказателства, използвана в ISPAD Guidelines, е използваната от Американската Диабетна Асоциация (American Diabetes Association). Виж стр. 2 (Въведение в Pediatric Diabetes 2009; 10(Suppl.12): 1–2).

Диабетната кетацидоза (ДКА) е резултат от абсолютен или относителен дефицит на циркулиращия инсулин и съчетаните ефекти на повишените нива на контра-регулаторните хормони: катехоламини, глюкагон, кортизол и растежен хормон (1, 2). Абсолютен инсулинов дефицит възниква при недиагностициран тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) и когато пациенти с диагностициран диабет умишлено или не спрат инсулинолечението си, особено дългодействащата компонента при базал-болусен режим. При пациенти на инсулинова помпа ДКА може да се развие много бързо, ако поради някаква причина прекъсне притокът на инсулин (3). Относителен инсулинов дефицит възниква при повишаване на концентрацията на контрарегулаторните хормони в отговор на стрес при състояния като сепсис, травма или гастроентерит с повръщане и диария.

Комбинацията от нисък серумен инсулин и висока концентрация на контрарегулаторни хормони води до състояние на ускорен катаболизъм с повишена продукция на глюкоза от черния дроб и бъбреците (чрез гликогенолиза и глюконеогенеза), нарушено усвояване на глюкозата с хипергликемия и хиперосмолалитет и повишена липолиза и кетогенеза, предизвикващи кетонемия и метаболитна ацидоза. Хипергликемията, надвишаваща бъбречния праг (приблизително 10 mmol/L [180 mg/dL], въпреки че границите при здрави хора и индивиди с диабет са много широки) и хиперкетонемията водят до осмотична диуреза, дехидратация и задължителна загуба на електролити, които често се утежняват от повръщане. Тези промени стимулират още повече продукцията на стресови хормони, които индуцират по-тежка инсулинова резистентност и влошават хипергликемията и хиперкетонемията. Ако този кръг не се прекъсне чрез екзогенен инсулин и терапия с течности и електролити, се стига до фатална дехидратация и метаболитна ацидоза. Кетацидозата може да се утежни с лактатна ацидоза поради лоша тъканна перфузия или сепсис.

Таблица 1.

Загуби на течности и електролити при диабетна кетоацидоза и дневни нужди при здрави деца

	Средна (от-до) загуба на kg		24-часови нужди
Вода	70 mL (30 – 100)	* ≤ 10 kg 11 – 20 kg >20 kg	100 mL/kg/24 ч. 1000 mL + 50 mL/kg/24 ч. за всеки kg от 11 – 20 1500 mL + 20 mL/kg/24 ч. за всеки kg >20
Натрий	6 mmol (5 – 13)		2 – 4 mmol†
Калий	5 mmol (3 – 6)		2 – 3 mmol
Хлориди	4 mmol (3 – 9)		2 – 3 mmol
Фосфати	(0.5 – 2.5) mmol		1 – 2 mmol

Данните са от измервания при малък брой деца и юноши (45 – 49). При всеки индивидуален пациент актуалните загуби може да са по-големи или по-малки от показаните на Табл. 1 (Е). Най-често се използват 3 метода за определяне на дневните нужди от вода при децата: *Holliday-Segar формулата (50) (показана в Табл. 1), опростената Holliday-Segar формула (вж. по-долу и приложението) и формула, базирана на телесната повърхност при деца с тегло над 10 kg (1,500 mL/m²/24 ч.) (51).

† Дневните нужди от електролити са на 100 mL IV течности (51, 52).

† Опростен метод базиран наHolliday-Segar: <10 kg 4 mL/kg/ч.; 11 – 20 kg 40 + 2 mL/kg/ч. за всеки kg между11 и 20; >20 kg 60 + 1 mL/kg/ч. за всеки kg >20.

ДКА се характеризира с тежка загуба на вода и електролити от интра- и екстрацелуларните пространства; размерът на загубите е показан в Табл. 1. Въпреки дехидратацията пациентите поддържат нормално кръвно налягане и отделят значително количество урина, докато не се стигне до екстремна загуба на обем и шок, които водят до критично намаляване на бъбречната перфузия и гломерулната филтрация. При изявата тежестта на специфичните дефицити варира при всеки пациент в зависимост от продължителността и тежестта на заболяването, степента, до която пациентът е успял да поддържа прием на течности и електролити, и състава на консумираните храни и течности. Консумацията на напитки с високо съдържание на въглехидрати (сокове или съдържащи захар безалкохолни напитки) обостря хипергликемията (4).

Клинични прояви на диабетната кетоацидоза

- Дехидратация
- Учестено, дълбоко, пъшкащо (тип Kussmaul) дишане

- Гадене, повръщане и коремна болка, имитиращи остър хирургичен корем
- Прогресиращо нарушаване до загуба на съзнанието
- Левкоцитоза с олевяване
- Неспецифично покачване на серумната амилаза
- Фебрилитет при наличие на инфекция

Дефиниция на диабетната кетоацидоза (ДКА)

Биохимичните критерии за поставяне на диагноза ДКА са (5):

- Хипергликемия (кръвна глюкоза >11 mmol/L [$\approx$ 200 mg/dL])
- Венозно pH <7.3 или бикарбонати <15 mmol/L
- Кетонемия и кетонурия.

Частично лекувани деца и такива, които са консумирали малко или никакви въглехидрати могат да бъдат, в редки случаи, с леко повишени концентрации на кръвната глюкоза ("еугликемична кетоацидоза") (6, 7).

В някои центрове тип 2 захарният диабет (Т2ЗД), свързан с повишената честота и тежест на затлъстяването, съставлява до половината от ново-диагностицираните случаи на диабет сред децата на възраст между 10 и 21 години, в зависимост от социо-икономическия и етническият състав на населението (8). Остра декомпенсация с ДКА се среща при до 25% от децата с Т2ЗД при поставяне на диагнозата (8). Това е най-често при тези с афро-американски произход, по-рядко при тези с испански произход и най-рядко при Канадските тийнейджъри с индиански произход (9 – 14). Повечето от случаите на новооткрит диабет сред японските деца и юноши се откриват при асимптомни индивиди чрез рутинен скрининг на урината (15, 16). Като цяло приблизително 5% от пациентите с тип 2 диабет са с ДКА при поставяне на диагнозата (17).

Тежестта на ДКА се определя според степента на ацидозата (18):

- Лека: pH <7.3 или бикарбонати <15 mmol/L
- Умерена: pH <7.2, бикарбонати <10 mmol/L
- Тежка: pH <7.1, бикарбонати <5 mmol/L

Хипергликемично хиперосмоларно състояние (ХХС), наричано още хиперосмоларна некето-тична кома, може да възникне при млади пациенти с Т2ЗД (19 – 21), рядко при такива с Т1ЗД.

Критериите за ХХС (22):

- плазмена глюкозна концентрация >33.3 mmol/L (600 mg/dL) •
- артериално pH >7.30
- серумни бикарбонати >15 mmol/L
- лекостепенна кетонурия, липсваща до лека кетонемия
- ефективен серумен осмолалитет >320 mOsm/kg
- ступор или кома.

Важно е да се знае, че може да има препокриване между характерните особености на ХХС и ДКА. Някои пациенти с ХХС, особено ако са с много тежка дехидратация, имат лека до умерена ацидоза. Обратно, някои деца с Т1ЗД могат да имат белези на ХХС (тежка хипергликемия), ако преди диагностицирането са използвали напитки с високо въглехидратно съдържание за утоляване на жаждата и заместване на уринните загуби (4). Терапията трябва да бъде правилно моделирана в съответствие с патофизиологията и уникалните биохимични нарушения при всеки отделен пациент.

Честота на ДКА В началото на заболяването

В честотата на ДКА при изявата на диабета има големи географски вариации; честотата на ДКА е в обратна корелация с локалната заболяемост от Т1ЗД. В Европа и Северна Америка честотата на инициалната ДКА е между 15 и 70% (А) (23 – 27). ДКА при диагнозата е по-честа при помалките деца (<5 годишна възраст) и при деца, чиито семейства имат затруднен достъп до медицинска помощ поради социални или икономически причини (А) (7) (27 – 30).

При деца с установен диабет (рецидивираща ДКА)

Рискът от ДКА при вече диагностициран Т1ЗД е 1 – 10% на пациент на година (А, С) (3, 31 – 34):

Рискът се повишава при (34):

- деца с лош метаболитен контрол или предишни епизоди на ДКА
- перипубертетни и подрастващи момичета
- деца с психиатрични заболявания, включително и такива с нарушения на храненето
- деца в затруднено или нестабилно семейно положение
- деца, които спират инсулиновите апликации (33) (С)
- деца с ограничен достъп до медицински грижи
- деца на лечение с инсулинови помпи (тъй като с помпите се използва само бързодействащ инсулин, прекъсването на инсулиновия приток по някаква причина води до инсулинов дефицит) (3) (С)

Лечение на ДКА Спешни изследвания

- Трябва да се осъществи клинична оценка за потвърждаване на диагнозата и установяване на причините, довели до състоянието. Внимателно се търсят данни за инфекция. При рецидивираща ДКА почти всички епизоди се дължат на спиране на инсулина, неспазване на препоръките за поведение по време на остро заболяване или на проблеми с инсулиновата помпа, с изключение на тези, дължащи се на тежки остри фебрилни или гастроинтестинални заболявания.

Претегляне на пациента. За изчисленията трябва да се използва настоящото тегло, а не теглото от предходната визита или болнична документация.

- Определяне клинично на тежестта на дехидратацията.
- Клиничното определяне на дехидратацията е непрецизно, неточно и като цяло се постига малко до умерено съвпадение между различни преглеждащи. То трябва да се базира на комбинация от физикални белези. Трите най-полезни такива при малки деца, които предсказват най-малко 5% дехидратация и ацидоза, са:
 - удължено време на капилярно пълнене (нормално времето е 1.5-2 секунди)
 - абнормен тургор на кожата (бавно изглаждане на гънка или нееластична кожа)
 - хиперпнея (35).
- Други полезни белези при определяне на степента на дехидратация: сухи лигавици, хлътнали очи, липса на сълзи, слаб пулс, студени крайници. Повече признаци показват по-тежка дехидратация (35).
 - $\geq 10\%$ дехидратация се предполага при наличието на слаб или непалпируем периферен пулс, хипотензия и олигурия.
- Определяне на степента на съзнание (Glasgow coma скалата [GCS] – вж. Табл 2) (36).

Биохимични изследвания

- Взема се кръв за лабораторно измерване в серума или плазмата на глюкоза, електролити (включително бикарбонати и общ въглероден диоксид), урея, креатинин, осмоалитет, венозно (или артериално при критично болни пациенти) pH, pCO₂, концентрации на калций, фосфор и магнезий (при възможност), HbA_{1c}, хемоглобин и хематокрит или пълна кръвна картина. Имайте предвид, обаче, че повишеният брой на левкоцитите в отговор на стрес е характерен за ДКА и не винаги е показателен за инфекция (30).
- Изследва се урина за кетони.
- Измерва се, ако е възможно, концентрацията на β -хидроксипутирата в кръвта. Това е полезно за потвърждаване на кетоацидозата и мониториране на отговора към лечението (37 – 39).
- Вземат се подходящи проби за микробиологични изследвания (кръв, урина, СНГ), ако има данни за инфекции.
- Ако се забави лабораторното измерване на серумния калий се прави електрокардиограма (ЕКГ) за базална оценка на калиевия статус (40, 41).

Таблица 2. Glasgow кома скала или скор (GCS). GCS съдържа три параметра и има скор между 3 и 15; 3 е най-лош, а 15 – най-добър (36). Един от компонентите на GCS е най-добрият вербален отговор. Той не може да се изследва при малки деца, които не могат да говорят. За тях е създадена модификация на GCS.

Най-добър отговор с очи	Най-добър вербален отговор	Най-добър вербален отговор (при деца, които не говорят)	Най-добър двигателен отговор
1. Очите не се отварят	1. Липса на вербален отговор	1. Няма отговор	1. Липсва двигателен отговор
2. Очите се отварят при болка	2. Без думи, само неразбираеми звуци; стенене	2. Неутешим, раздразнителен, неспокоен плач	2. Екстензия при болка (децеребрационна поза)
3. Очите се отварят при вербална команда	3. Несвързани думи*	3. Непостоянни утешими плач и стенания; издава гласови звуци	3. Флексия при болка (декортикационна поза)
4. Очите се отварят	4. Объркан, дезориентиран разговор†	4. Утешим плач и неправилна реакция при взаимодействие	4. Отдръпване спонтанно от болката
	5. Ориентиран, нормален разговор	5. Усмивки, ориентиране по звук, следене на обекти и взаимодействие	5. Локализиране на болката
			6. Изпълняване на команди

*Неподходящи думи, говори рядко или с възклицания, но без възможност за поддържане на разговор.

† Вниманието може да бъде задържано; пациентът отговаря правилно на въпроси, но са налице известна дезориентация и обърканост.

Поддържащи мерки

- Осигуряване на свободни дихателни пътища и, ако съзнанието е нарушено, изпразване на стомаха чрез постоянно назогастрално отвеждане, за да се предотврати пулмонална аспирация.
- Трябва да се постави периферен интравенозен (IV) катетър за по-удобно и безболезнено вземане на кръв за изследвания. При някои критично болни пациенти, лекувани в интензивно отделение, може да е необходимо поставянето на артериален катетър.
- За продължително електрокардиографско мониториране и преценка на Т-вълните като показател за хипер- или хипокалиемия трябва да се използва сърдечен монитор (40, 41).
- Пациентите с тежко циркулаторно нарушение или шок се поставят на кислород.
- При фебрилни пациенти, след вземане на проби за подходящи култури се започва антибиотично лечение.
- Катетеризация на пикочния мехур обикновено не се налага, но ако детето е в безсъзнание или не може да уринира при поискване (например при кърмачета или много увредени малки деца), пикочният мехур трябва да се катетеризира.

Къде трябва да бъде лекувано детето?

Детето трябва да получи грижи в отделение, което разполага с:

- Опитен сестрински персонал, обучен на мониториране и контрол
- Писмени указания за справяне с ДКА при деца
- Достъп до лаборатория, която може да осигури чести и навременни биохимични изследвания

Лечението трябва да се ръководи от специалист/консултант педиатър, обучен и с опит в справянето с ДКА.

При деца с тежка ДКА (голяма давност на симптомите, нарушена циркулация или потиснато съзнание) или такива с повишен риск от мозъчен оток (<5 годишна възраст, тежка ацидоза, ниско pCO_2 , висока урея) трябва да се обмисли незабавно лечение в интензивно отделение (ако е възможно педиатрично) или в отделение, което разполага с еквивалентни ресурси и контрол, като детско отделение специализирано в грижи за диабетно болни (C,E) (5, 42).

Деца с установен диабет, чиито родители са обучени как да се справят в дни със заболяване, хипергликемия и кетоза, без повръщане или тежка дехидратация, могат да бъдат лекувани в дома или амбулаторно (спешно отделение) под контрола на опитен диабетен екип (C,E) (18, 43, 44).

По-нататъшно клинично и биохимично мониториране

Успешното лечение на ДКА и ХХС изисква щателно мониториране на клиничния и биохимичен отговор на пациента към терапията, така че при клинични и лабораторни индикации да могат да бъдат извършвани навременни корекции на лечението (E).

В история на заболяването трябва да се документа ежечасно клиничното наблюдение, IV и пероралните медикаменти, течностите и лабораторните резултати. Мониторирането трябва да включва следното:

- Всеки час (при показания и по-често) жизнените показатели (сърдечна честота, дихателна честота, кръвно налягане)
- Всеки час (при показания и по-често) неврологично наблюдение (Glasgow кома скор) за предупреждаващи признаци и симптоми на мозъчен оток (виж по-долу)

- главоболие
- забавяне на сърдечната честота
- рецидивиращо повръщане
- промени в неврологичния статус (непокойствие, раздразнителност, повишена сънливост, инконтиненция) или специфични неврологични признаци (като парализи на ЧМН, абнормни зенични реакции)
- повишаване на кръвното налягане
- намалена кислородна сатурация

- Количеството на приложения инсулин
- Всеки час (при показания и по-често) точен баланс на приети (включително и през устата) и отделени течности.
- Капилярната кръвна глюкоза трябва да се измерва ежечасно (но трябва да се сравнява с глюкозата от венозната кръв, тъй като капилярните методи могат да бъдат неточни при наличие на лоша периферна циркулация и ацидоза).
- Лабораторните изследвания: серумни електролити, глюкоза, урея, калций, магнезий, фосфор, хематокрит и кръвни газове трябва да се повтарят на 2 часа през първите 12

часа или по-често при клинични показания при по-тежките случаи.

- Кетони в урината до изчистването им или при възможност кръвни концентрации на β -хидроксibuтират (BOHB) на всеки 2 часа (38, 39).
- Ако лабораторията не може да осигури на-временни резултати, полезно допълнение към лабораторните изследвания е портативен биохимичен анализатор до леглото на пациента, който измерва плазмената глюкоза, серумните електролити и кетоните в кръвта чрез тест-ленти.
- Допълнителни изчисления, които могат да бъдат информативни, са:
- Анионен геп = $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$: норма 12 ± 2 (mmol/L)
- При ДКА анионният геп обикновено е $20 - 30$ mmol/L; анионен геп >35 mmol/L подсказва съпътстваща лактатна ацидоза (Е)
- Коририган натрий = $\text{измерения Na} + 2([\text{плазмена глюкоза} - 5.6]/5.6)$ (mmol/L)
- Ефективен осмоалитет (mOsm/kg) = $2 \times (\text{Na} + \text{K}) + \text{глюкоза}$ (mmol/L)

Цели на лечението

- Коририране на дехидратацията
- Коририране на ацидозата и кетозата
- Възстановяване на кръвната глюкоза по близко до нормалната
- Избягване на усложненията на лечението
- Идентифициране и коририране на преципитиращи състояния

Течности и соли

Пациентите с ДКА имат дефицит на обема на екстрацелуларната течност (ЕЦТ), който обикновено е в рамките на $5 - 10\%$ (С) (45, 46). Шокът и хемодинамичните нарушения са редки при ДКА в детската възраст. Клиничното определяне на обемния дефицит е субективно и неточно (53, 54); затова при умерена ДКА се приема $5 - 7\%$, а при тежка - $7 - 10\%$ дехидратация.

Ефективният осмоалитет (формулата по-горе) често е в рамките на $300 - 350$ mOsm/kg. Повишението на серумната урея и на хематокрита може да бъде полезен маркер за тежестта на „свиването“ на ЕЦТ (44, 55). Серумната натриева концентрация е ненадежден показател за степента на свиване на ЕЦТ по 2 причини: (1) глюкозата, основно представена в екстрацелуларното пространство, предизвиква осмотично придвижване на вода към екстрацелуларното пространство и по този начин, дилуционна хипонатриемия (56,

57) и (2) ниското съдържание на натрий в повишената липидна фракция в серума при ДКА. Последното не е проблем при най-модерните методи за измерване на натрия. Затова е необходимо да се изчислява коририрания натрий (по формулата по-горе) и да се мониторира неговите промени по време на лечението. Със спадането на плазмената глюкозна концентрация след приложението на инсулин и течности, измерената плазмена натриева концентрация трябва да нараства, но е важно да се оцени, че това не означава влошаване на хипертоничното състояние. Смята се, че липсата на повишаване на нивото на серумния натрий или допълнителното му спадане на фона на лечението е потенциално заплашващ признак на започващ мозъчен оток (58 - 60).

Целите на заместителното лечение с течности и електролити са:

- Възстановяване на циркулиращия (интравазален) обем
- Заместване на дефицита на натрий и вода в екстра- и интрацелуларната течност
- Подобряване на гломерулната филтрация и увеличаване клирънса на глюкозата и кетоните от кръвта
- Намаляване на риска от мозъчен оток

Принципи на заместването на вода и соли

Въпреки многото усилия да се установи причината за мозъчен оток, неговата патогенеза е все още ненапълно разбрана. Няма убедителни доказателства за връзка между скоростта на вливане на течности и натрий при лечението на ДКА и развитието на мозъчен оток (61). Няма доказателства, върху които да се базира препоръка за някаква стратегия на лечение като по-добра в сравнение с друга. Описаните по-долу принципи са създадени след компетентен преглед на литературата и са приети и одобрени от група експерти, представящи Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES), European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) и International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) (5, 62).

- Водният и солеви дефицити трябва да бъдат заместени (А).
- I.V. или перорални течности, които евентуално са били приети в друго лечебно заведение преди изследванията, трябва да бъдат взети под внимание при изчисляване на дефицита и заместването (Е).
- При пациенти с тежка загуба на обем, но без шок, обемозаместването (ресусцитация)

трябва да започне незабавно с 0.9% физиологичен разтвор, за да се възстанови периферната циркулация (Е).

- В редките случаи на постъпване на пациент с ДКА в шок бързо възстановете циркулиращия обем с изотоничен солеви разтвор (или Рингер лактат) в болуси от 20 mL/kg, вливани възможно най-бързо през голяма канюла, с преценка след всеки болус.
 - Обемът и скоростта на инфузията зависят от циркулаторния статус и при клинични индикации влетият обем обикновено е 10 mL/kg/час за 1 – 2 часа, като при нужда може да се повтаря (Е).
 - Използват се кристалоидни, а не колоидни разтвори (Е). Няма доказателства, подкрепящи използването на колоидни пред кристалоидни разтвори при лечението на ДКА.
- Последващото инфузионно лечение (заместване на дефицита) трябва да се извършва с 0.9% физиологичен разтвор или Рингер ацетат за най-малко 4-6 часа (С,Е) (55, 58, 63 – 65).
 - След това заместването на дефицита трябва да става с разтвор с тоничност, равна или по-голяма от 0.45% солеви разтвор с добавяне на калиев хлорид, калиев фосфат или калиев ацетат (виж по-

долу при заместване на калия) (С,Е) (55, 58, 63, 66, 67).

- Скоростта на приемане на течностите (I.V. или пер ос) трябва да се преизчислява така, че да осигурява равномерна рехидратация в рамките на 48 часа (С, Е) (5, 55).
- Тъй като тежестта на дехидратацията се определя трудно и често се подценява или надценява (54) (С), ежедневните инфузии трябва рядко да надхвърлят 1.5-2 пъти дневните нужди за съответната възраст, тегло или телесна повърхност (Е) (5). Виж табл. 1 и 3 за примерни изчисления.
- В добавка към клиничната оценка на дехидратацията, изчисляването на ефективния осмолалитет може да бъде от полза за воденето на флуидо- и електролитолечението (Е).
- Загубите с урината не трябва рутинно да се добавят към изчисленията, въпреки че в редки случаи могат да са необходими (Е).
- Натриевото съдържание на течностите може да се наложи да бъде увеличено, ако серумният натрий е нисък и не нараства успоредно на спадането на кръвната глюкозна концентрация (С) (58, 68).
- Използването на големи количества 0.9% физиологичен разтвор е свързано с развитието на хиперхлоремична метаболитна ацидоза (69, 70).

Таблица 3. Тази таблица показва алтернативен пример за обема на течностите във фазата на последваща рехидратация. ДКА: Вливане на поддържащо количество +5% от телесното тегло/24 ч.

Телесно тегло kg	Поддържащо количество mL/24 ч	mL/24 ч	mL/ч	Телесно тегло kg	Поддържащо количество mL/24 ч	mL/24 ч	mL/ч
4	325	530	22	22	1300	2400	100
5	405	650	27	24	1360	2560	107
6	485	790	33	26	1430	2730	114
7	570	920	38	28	1490	2890	120
8	640	1040	43	30	1560	3060	128
9	710	1160	48	32	1620	3220	134
10	780	1280	53	34	1680	3360	140
11	840	1390	58	36	1730	3460	144
12	890	1490	62	38	1790	3580	149
13	940	1590	66	40	1850	3700	154
14	990	1690	70	45	1980	3960	165
15	1030	1780	74	50	2100	4200	175
16	1070	1870	78	55	2210	4420	184
17	1120	1970	82	60	2320	4640	193
18	1150	2050	85	65	2410	4820	201
19	1190	2140	89	70	2500	5000	208
20	1230	2230	93	75	2590	5180	216
				80	2690	5380	224

След първоначалната ресусцитация, приемайки 10% дехидратация, общото количество течности трябва да се внесе за 48 часа. В Табл. 3 са показани обемите за поддържане и рехидратация за 24 часа и за 1 час. Ако са вливани течности за ресусцитация, техният обем не трябва да се изважда от количеството, показано в таблицата. Приетите през устата течности (при подобряване състоянието на пациента) трябва да се извадят от количеството в таблицата. Табл. 3 е базирана на поддържащите обеми според Dargrow (152). За телесно тегло >32 kg, обемите са съобразени така, че да не надвишават поддържащото количество повече от двукратно.

Инсулинолечение

ДКА се предизвиква от намаляване на ефективния циркулиращ инсулин успоредно с повишаване на контрарегулаторните хормони (глюкагон, катехоламини, РХ, кортизол). Въпреки че самата рехидратация води до известно снижаване на концентрацията на кръвната глюкоза (71, 72), инсулиновата терапия е важна за нормализиране на кръвната глюкоза и потискане на липолизата и кетогенезата (А) (73). Има много диктателства, които показват, че „ниско дозовото“ I.V. инсулиново приложение трябва да бъде стандарт за лечение (А) (74).

- Инсулиновата инфузия започва 1 - 2 часа след началото на заместителната терапия, т.е. след като пациентът е получил обемозаместване (Е,С) (75).
- Корекция на инсулиновия дефицит

- Доза: 0.1 Е/kg/час (например, единият от методите е да се разредят 50 Е обикновен [разтворим] инсулин в 50 mL физиологичен разтвор, 1 Е = 1 mL) (74, 76)

- Прилага се I.V. (А)

- I.V. болус не е необходим (77), той може да повиши риска от мозъчен оток (75) и не трябва да се използва в началото на лечението (С)

- Дозата на инсулина обикновено трябва да остане 0.1 Е/kg/час поне до овладяване на ДКА (pH > 7.30, бикарбонати > 15 mmol/L и/или затваряне на анионния геп), което нерядко отнема повече време от необходимостта за нормализиране на концентрацията на кръвната глюкоза (В) (78).
- Ако пациентът прояви изразена чувствителност към инсулина (напр. някои малки деца с ДКА, пациенти с ХХС и някои по-големи деца с установен диабет), дозата може да се намали на 0.05 Е/kg/час или по-малко, стига метаболитната ацидоза да продължава да се овладява.
- По време на началното обемозаместване концентрацията на плазмената глюкоза спада стръмно (71) (С). По-късно, след започване на инсулиновата терапия, концентрацията на плазмената глюкоза обикновено спада със скорост 2 – 5 mmol/L/час, в зависимост от времето и количеството на влятата глюкоза (С) (79 – 85).
- За предпазване от прекалено бързо спадане на концентрацията на плазмената глюкоза и хипогликемия, когато плазмената глюкоза спадне до около 14 – 17 mmol/L (250 – 300

mg/dL) или по-рано, ако скоростта на спадане е голяма (В), към инфузионния разтвор трябва да се добави 5% глюкоза (напр. 5% глюкоза в 0.45% солеви разтвор).

- Може да се наложи да се използва и 10% или дори 12.5% глюкоза за предпазване от хипогликемия, докато продължава инсулиновата инфузия за корекция на метаболитната ацидоза.

- Ако КГ спада много бързо (>5 mmol/L/ч) след началното вливане на течности, обмислете добавянето на глюкоза дори преди плазмената глюкоза да спадне до 17 mmol/L (Е).
- Ако биохимичните параметри на ДКА (pH, анионен геп) не се подобряват, направете преоценка на състоянието на пациента, инсулиновата терапия и помислете за други възможни причини на нарушен отговор към инсулина, напр. инфекция, грешки при приготвянето на инсулиновия разтвор (Е).
- Ако продължителното I.V. приложение на инсулин е невъзможно, инжектирането на бързодействащ инсулинов аналог (инсулин лизпро или аспарт) на всеки час или 2 часа S.C. или I.M. е безопасно и може да бъде също толкова ефикасно, колкото и инсулиновата инфузия (С) (80, 86 – 89), но не трябва да се използва при индивиди с нарушена периферна циркулация (Е).

- Началната S.C. доза е: 0.3 Е/kg, последвана след 1 час от S.C. инсулин лизпро или аспарт по 0.1 Е/kg на всеки час или по 0.15 – 0.20 Е/kg на всеки 2 часа.

- Ако кръвната глюкоза спадне до <14 mmol/L (250 mg/dL) преди да се е овладяла ДКА (pH все още <7.30), се добавя 5% глюкоза и се продължава с инсулина, както е описано по-горе.

- Целта е да се поддържа кръвната глюкоза около 11 mmol/L (200 mg/dL) до овладяването на ДКА.

Заместване на калия

При децата с ДКА общият калиев дефицит е от порядъка на 3-6 ммол/kg (45 – 49). Най-голяма е загубата на калий от интрацелуларното пространство. Той намалява поради трансцелуларно преместване, предизвикано от хипертоничността (повишеният плазмен осмолалитет предизвиква увеличено извличане на вода и калий от клетките), а гликогенолизата и протеолизата вследствие на инсулиновия дефицит също водят до излизане на калия от клетките. Калият се губи

от тялото при повръщане и като следствие на осмотичната диуреза. Намаляването на вътресъдовия обем предизвиква вторичен хипералдостеронизъм, който стимулира екскрецията на калий с урината. Така възниква общо намаляване на калия, въпреки че в началото калиевото ниво може да е нормално, повишено или намалено. (90). Бъбречната дисфункция, увеличавайки хипергликемията и намалявайки екскрецията на калия, допринася за хиперкалиемията (90). Прилагането на инсулин и корекцията на ацидозата вкарват калия обратно в клетките и намаляват серумното му ниво (91). Серумната калиева концентрация може да спадне внезапно, което предразполага към сърдечни аритмии.

- Заместителната терапия е необходима, независимо от серумната калиева концентрация (A) (92, 93).
- Ако пациентът е хипокалиемичен, започнете заместването по време на началното повишаване на обема и преди започване на инсулинолечението. В останалите случаи включете калия след началното заместване на обема и едновременно със старта на инсулиновата терапия. Ако пациентът е хиперкалиемичен, отложете калиевото заместване до появата на уриниране (E).
- Ако е невъзможно да се направи непосредствено измерване на серумния калий, разпознаването на хипер- или хипокалиемия при детето може да бъде подпомогнато от ЕКГ (C) (40, 41). Плоски Т вълни, разширяване на QT интервала и появата на U вълни са признаци на хипокалиемия. Високи, остри, симетрични Т вълни и скъсяване на QT интервала са белези на хиперкалиемия.
- Началната калиева концентрация в инфузионния разтвор трябва да бъде 40 mmol/L. Последващата заместителна терапия с калий трябва да се базира на измерванията на серумния калий (E).
- Ако калият се прилага с началното бързо обемозаместване, концентрацията му трябва да бъде 20 mmol/L.
- Едновременно могат да се използват калиев хлорид или ацетат, например 20 mmol/L калиев хлорид и 20 mmol/L калиев фосфат или 20 mmol/L калиев фосфат и 20 mmol/L калиев ацетат (C,E).
- Калиевото заместване трябва да продължи по време на цялата I.V. инфузионна терапия (E).
- Максималната препоръчвана скорост при интравенозното калиево заместване е обикновено 0.5 mmol/kg/час (E).
- Ако все пак хипокалиемията се задържа

независимо от максималната скорост на заместване, може да се намали скоростта на инсулиновата инфузия.

Фосфати

При ДКА възниква изчерпване на интрацелуларния фосфат, фосфат се губи и в резултат на осмотичната диуреза (45 – 47). Плазменото ниво на фосфата спада след започване на лечението и този процес се обостря от инсулина, който води до навлизане на фосфата в клетките (94 – 96). Общото намаляване на фосфата в тялото се свързва с различни метаболитни нарушения (97 – 99). Клинично значима хипофосфатемия може да възникне, ако интравенозната терапия продължи повече от 24 часа без прием на храна (45 – 47).

- Проспективни проучвания не са показали клинична полза от заместване на фосфата (A) (100 – 105).
- Тежка хипофосфатемия, комбинирана с необяснима слабост, трябва да бъде лекувана (E) (106).
- Прилагането на фосфат може да предизвика хипокалциемия (C) (107, 108).
- Солите на калиевия фосфат могат да се използват без опасност като алтернатива на или заедно с калиев хлорид или ацетат, при внимателно мониториране на серумния калций за избягване на хипокалциемия (C) (107, 108).

Ацидоза

Тежката ацидоза се коригира чрез заместването на течности и инсулин; инсулинът спира образуването на кетокиселини и позволява тяхното метаболизиране, при което се получават бикарбонати (A). Корекцията на хиповолемията подобрява тъканната перфузия и бъбречната функция, като по този начин се повишава екскрецията на органични киселини.

При контролирани проучвания не се е доказала клинична полза от приложението на бикарбонати (B,C) (109 – 112). Лечението с бикарбонати може да предизвика парадоксална ацидоза в ЦНС (113, 114); бързата корекция на ацидозата с бикарбонати предизвиква хипокалиемия (113, 115, 116), а ако не се вземе предвид приложението на натрий и не се намали съответно концентрацията на NaCl във вливаните разтвори, се стига до повишаване на осмоалитетата (113). Все пак, при някои пациенти може да има полза от внимателно проведена

алкализираща терапия. Това са пациентите с тежка ацидемия (артериално $\text{pH} < 6.9$), при които намаленият сърдечен контрактилитет и периферната вазодилатация могат допълнително да влошат тъканната перфузия, както и пациентите с животозастрашаваща хиперкалиемия (Е) (117).

- Приложението на бикарбонати не се препоръчва, освен при тежка ацидоза, която би могла да засегне неблагоприятно действието на адреналина/епинефрина по време на ресусцитация (А).
- Ако бикарбонатите са необходими, внимателно се прилагат 1 – 2 mmol/kg за 60 минути (Е).

Усложнения от лечението

- Неадекватна рехидратация
- Хипогликемия
- Хипокалиемия
- Хиперхлоремична ацидоза
- Мозъчен оток

Въвеждане на течности през устата и преминаване към S.C. инжектиране на инсулина

- Въвеждането на течности пер ос трябва да започне само при значително клинично подобрение (може все още да има лека ацидоза/кетоза) (Е).
- Когато оралният прием на течности стане възможен, I.V. вливания трябва да се намалят (Е).
- Когато кетоацидозата е овладяна, оралният прием на течности е възможен и се планира преминаване към S.C. приложение на инсулин, най-удобният момент за това е непосредствено преди хранене (Е).
- За предпазване от рибанд хипергликемия (възвръщаща се хипергликемия), първата S.C. инсулинова инжекция трябва да се постави 15 – 30 минути (бързодействащ инсулинов аналог) или 1 – 2 часа (обикновен бързодействащ инсулин) преди спиране на инсулиновата инфузия, за да се осигури достатъчно време за абсорбцията на инсулина (Е). При приложение на интермедиерен или дългодействащ инсулин, времето за припокриване трябва да е по-продължително и I.V. инсулин се намалява постепенно. Например при пациенти на базал-болусен инсулинов режим първата доза на базалния инсулин може да се приложи вечерта, а инсулиновата инфузия да се спре на следващата сутрин (Е).

- Дозата и вида на S.C. инсулин трябва да зависи от местните предпочитания и условия.
- След преминаването към S.C. инсулин кръвната глюкоза трябва да се мониторира често, за да се избегне значима хипергликемия или хипогликемия (Е).

Болезнестност и смъртност

При национални популационни проучвания се установява смъртност от ДКА при децата от 0.15% до 0.30% (С, В) (118, 119). Мозъчният оток е причина за 60% до 90% от всички случаи на смърт от ДКА (С, В) (60, 120). От 10% до 25% от оцелелите от мозъчен оток имат значителна остатъчна болезнестност (С, В) (60, 120, 121).

Други редки причини за болезнестност и смъртност са:

- Хипокалиемия
- Хиперкалиемия
- Тежка хипофосфатемия
- Хипогликемия
- Други усложнения от страна на централната нервна система (дисеминирана интравазална коагулация, тромбоза на дуралните синуси, тромбоза на базилярните артерии)
- Периферна венозна тромбоза
- Сепсис
- Риноцеребрална или пулмонална мукормикоза
- Аспирационна пневмония
- Белодробен оток
- Адултен респираторен дистрес синдром (АРДС)
- Пневмоторакс, пневмомедиастинум и подкожен емфизем
- Рабдомиолиза
- Остра бъбречна недостатъчност
- Остър панкреатит (122)

Мозъчен оток

Забляемостта от мозъчен оток в национални популационни проучвания е 0.5 – 0.9%, а смъртостта е 21 – 24% (60, 120, 121). Патогенезата на започването и прогресирането на мозъчния оток е неясна и ненапълно разбрана. Демографските фактори, които се свързват с повишен риск от мозъчен оток, са:

- По-малка възраст (С) (123)
- Новооткрит диабет (В) (119) (С) (123)
- По-голяма предходна продължителност на симптомите (С) (124)

Тези рискови асоциации може да отразяват по-голямата вероятност за тежка ДКА. Епидемиоло-

гични проучвания са идентифицирали няколко потенциални рискови фактора при диагнозата и по време на лечението на ДКА. Те са:

- По-изразена хипокапния в началото след отчитане степента на ацидозата (C) (60, 125, 126)
- Повишена серумна урея при диагнозата (C) (60, 126)
- По-тежка ацидоза в началото (C) (75, 127)
- Лечение с бикарбонат за корекция на ацидозата (C) (60, 128)
- Слабо покачване на концентрацията на серумния натрий по време на лечението (C) (58 – 60)
- По-голям обем течности, влети през първите 4 часа (75)
- Приложение на инсулин през първия час на лечението (75)

При случаи на фатален мозъчен оток, свързан с ДКА, са открити доказателства за нарушаване на кръвно-мозъчната бариера (129). При скорошни проучвания е установено, че степента на образуването на оток по време на ДКА при деца корелира със степента на дехидратация и хипервентилация при презентацията, но не и с фактори, свързани с началния осмоалатитет или с осмотични промени по време на лечението. Тези данни се интерпретират като подкрепящи хипотезата, че мозъчният оток е свързан с мозъчна хипоперфузия по време на ДКА, а осмотичните флуктуации по време на лечението на ДКА не играят основна роля като причина (126).

Признаци и симптоми, насочващи към възможно възникване на мозъчен оток:

- Главоболие и забавяне на сърдечната честота
- Промени в неврологичния статус (неспокойствие, раздразнителност, повишена сънливост, инконтиненция)
- Специфични неврологични признаци (напр. парализа на черепно-мозъчни нерви)
- Повишаване на кръвното налягане
- Намалена O₂ сатурация

Клинично значимият мозъчен оток обикновено се развива 4 – 12 часа след началото на лечението, но може да възникне и преди започване на лечението (60, 121, 130 – 133) или, рядко, може да се развие късно – 24 – 48 часа след старта на терапията (C, B) (60, 123, 134). Симптомите и признаците са различни. По-долу е показан метод за клинична диагноза, базиран на оценка на неврологичното състояние до леглото на болния (C) (135):

Диагностични критерии

- Абнормен двигателен или вербален отговор на болка
- Поза на декортикация или децеребрация
- Парализа на черепно-мозъчни нерви (особено III, IV и VI)
- Абнормен неврогенен характер на дишането (сумтене, тахипнея, Cheyne-Stokes, респираторни апнеи)

Големи критерии

- Променена мисловна дейност/флукуиращо ниво на съзнание
- Продължителна сърдечна децелерация (с над 20 удара в минута), недължаща се на подобрения интраваскуларен обем или сънно състояние
- Инконтиненция, неподходяща на възрастта

Малки критерии

- Повръщане
- Главоболие
- Летаргия или трудно събуждане
- Диастолично кръвно налягане >90 mm Hg
- Възраст <5 години

Един диагностичен критерий, два големи критерия или един голям и два малки критерия имат 92% чувствителност и само в 4% са фалшиво положителни.

До леглото на болния или в историята на заболяването му трябва да има таблица с референтните стойности за кръвното налягане и сърдечната честота и техните вариации в зависимост от височината, теглото и пола.

Лечение на мозъчния оток

- Лечението се започва веднага, когато се заподозре състоянието.
- Скоростта на инфузия на течности се намалява с една трета.
- Прилага се Mannitol 0.5 – 1 g/kg I.V. за 20 минути и се повтаря при липса на отговор след 30 минути до 2 часа (C, E) (136 – 138).
- Хипертоничен солеви разтвор (3%), 5 – 10 mL/kg за 30 минути може да бъде алтернатива на Mannitol или терапия от втора линия, ако няма първоначален отговор към Mannitol (C) (139, 140).
 - До леглото на болния трябва да има Mannitol или хипертоничен солеви разтвор

- Повдига се леглото, където е главата на болния
- При пациент със заплашваща дихателна недостатъчност може да се наложи интубация, но агресивната хипервентиляция (до $pCO_2 < 2.9$ kPa [22 mm Hg]) е асоциирана с лош изход и не се препоръчва (С) (141).
- След започването на лечението на мозъчния оток трябва да се направи КТ на мозъка за изключване на други интрацеребрални причини за неврологично влошаване ($\approx 10\%$ от случаите), особено тромбоза (142 – 145) или хеморагия, които биха се повлияли от специфична терапия.

Предпазване от рецидивраща ДКА

Лечението на един епизод на ДКА е непълно, докато не се установи причината и не се направи опит за отстраняването и.

- Спирането на инсулина, неволно или умишлено, е най-честата причина (С, А) (33,34).
- Най-честата причина за ДКА при пациенти на инсулинови помпи е неприлагането на допълнително инсулин с писалка или спринцовка, когато се появи хиперглицемия и хиперкетонемия или кетонурия (Е).
- Измерването на кръвните концентрации на ВОНВ (бетахидроксимутират) в дома, сравнено с определянето на кетоните в урината, намалява свързаните с диабета посещения в болница (визитите в спешното отделение и хоспитализациите) поради ранното разпознаване и лечение на кетозата (146). Измерването на ВОНВ в кръвта може да бъде особено ценно при пациенти на помпи, тъй като прекъсването на инсулиновия внос бързо води до кетоза.
 - Може да има дисоциация между кетоните в урината (натриевия нитропрусид измерва само ацетоацетата и ацетона) и концентрацията на серумния ВОНВ, която може да бъде повишена до нива, характерни за ДКА, докато теста за кетони в урината е негативен или показва само следи от лека кетонурия (147).
- За спирането на инсулина обикновено има важна психосоциална причина.
 - опит да се свали тегло при подрастващи момичета с разстройство на храненето,
 - средство за бягство от нетърпима или обидна ситуация в дома,
 - клинична депресия или друга причина за невъзможността на пациента да се справи с диабета без помощ.

- Инфекция без повръщане и диария рядко е причина, ако пациентът/семейството са правилно обучени и получават подходящи грижи от диабетен тим, вкл. 24-часова помощ по телефона (В) (148 – 150).
- За идентифициране на психосоциалната причина(и), допринасящи за развитието на ДКА, трябва да се проведе консултация със социален работник с психиатрична насоченост или клиничен психолог (Е).
- Пропускането на инсулинови апликации може да бъде предотвратено чрез схеми, които осигуряват обучение, психосоциална оценка и лечение в комбинация с контролиране на инсулиновото приложение от възрастен (В) (151).

- Родителите и пациентите трябва да се научат да разпознават и лекуват заплашващата ДКА с допълнително приложение на бързодействащ инсулин или инсулинов аналог и орален прием на течности (Е)
- Пациентите трябва да имат достъп до 24-часова телефонна линия за спешни съвети и лечение (В) (148)
- Когато отговорен възрастен прилага инсулина, е възможно десетократно намаляване на честотата на рецидивращата ДКА (В) (151).

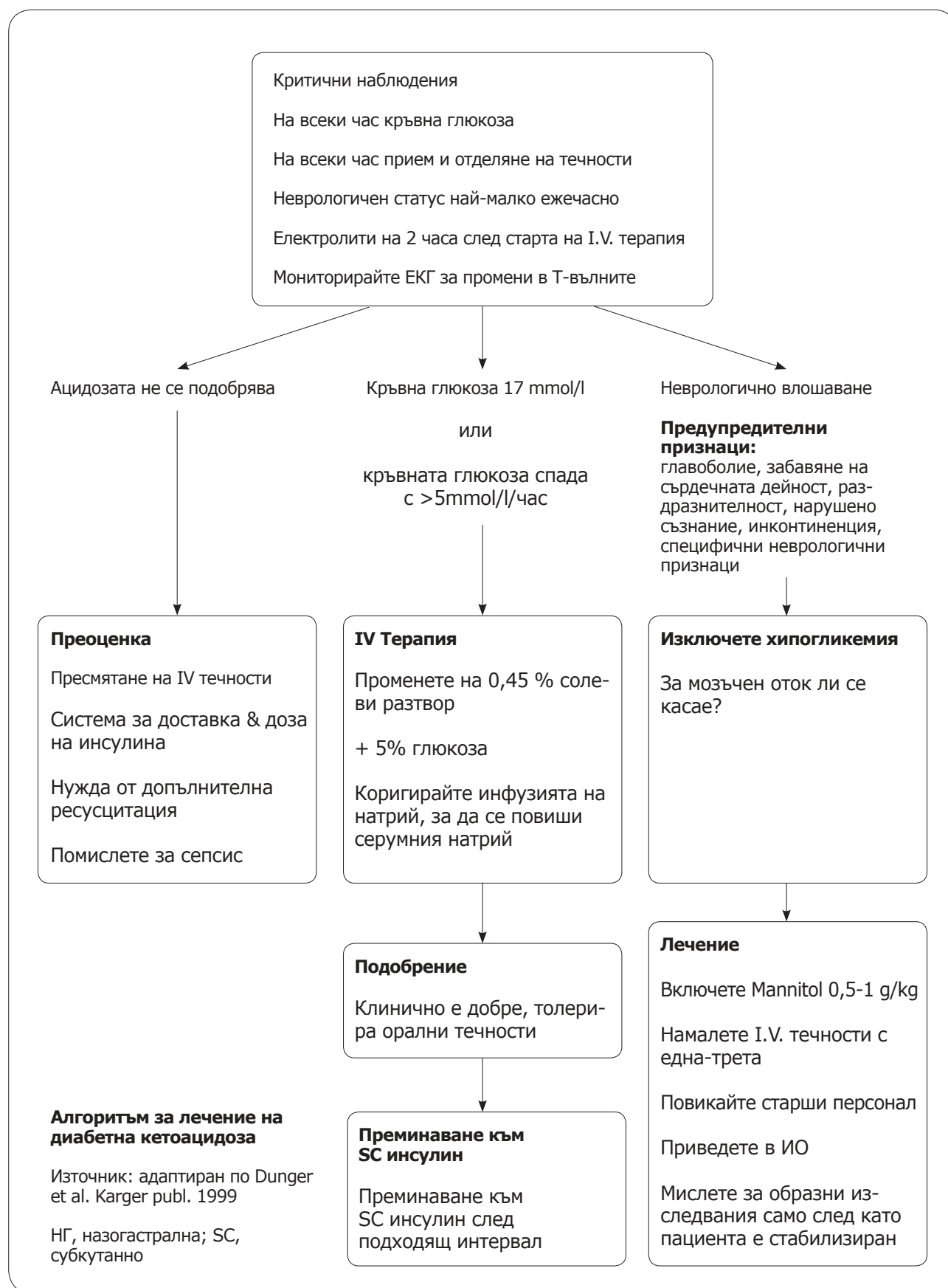
Препоръки/ключови моменти

- ДКА се предизвиква от относителен или абсолютен инсулинов дефицит.
- Децата и юношите с ДКА трябва да бъдат приемани в центрове с опит в лечението и, където има възможност за често мониториране на жизнените показатели, неврологичния статус и лабораторните резултати.
- Флуидотерапията започва преди включването на инсулин.
- Обемозаместване (ресусцитация) е необходимо само ако има нужда от възстановяване на периферната циркулация.
- Поддържащото флуидолечение (включително и през устата) трябва да осигури равномерна рехидратация за 48 часа в обем, рядко надхвърлящ 1.5 – 2 пъти обичайните дневни нужди.
- Инсулинолечението започва с 0.1 Е/kg/час, 1 – 2 часа СЛЕД началото на флуидотерапията.
- Ако концентрацията на кръвната глюкоза спада твърде бързо или стане твърде ниска преди ДКА да бъде овладяна, се повишава количеството на прилаганата глюкоза. НЕ се намалява инсулиновата инфузия.

- Дори в началото нивото на серумния калий да е нормално или високо, винаги има дефицит на калий.
- Започва се с 40 mmol калий/L инфузат или 20 mmol калий/L при пациенти, получаващи течности със скорост >10 mL/kg/час.
- Няма доказателства, че бикарбонатът е необходим и безопасен при ДКА.
- До леглото на болния трябва да има Mannitol или хипертоничен солеви разтвор и дозите, които биха били необходими, трябва да бъдат предварително изчислени.
- В случай на изразена неврологична симптоматика трябва незабавно да се включи Mannitol.
- Всички случаи на рецидивиреща ДКА са предотвратими.

Незабавна оценка





Книгопис

1. FOSTER DW, MCGARRY JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1983; 309(3): 159 – 69.
2. KITABCHI AE, UMPIERREZ GE, MURPHY MB, KREISBERG RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006 Dec; 29(12): 2739 – 48.
3. HANAS R, LINDGREN F, LINDBLAD B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes* 2009 Feb; 10(1): 33 – 7.
4. MCDONNELL CM, PEDREIRA CC, VADAMALAYAN B, CAMERON FJ, WERTHER GA. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity and hypernatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diabetes* 2005 Jun; 6(2): 90 – 4.
5. DUNGER DB, SPERLING MA, ACERINI CL, BOHN DJ, DANEMAN D, DANNE TP, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004 Feb; 89(2): 188 – 94.
6. BURGE MR, HARDY KJ, SCHADE DS. Short-term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 May; 76(5): 1192 – 8.
7. PINKEY JH, BINGLEY PJ, SAWTELL PA, DUNGER DB, GALE EA. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. The Bart's-Oxford Study Group. *Diabetologia* 1994; 37(1): 70 – 4.
8. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. (Consensus statement). *Diabetes Care* 2000 Mar; 23(3): 381 – 9.
9. PINHAS-HAMIEL O, DOLAN LM, ZEITLER PS. Diabetic ketoacidosis among obese African-American adolescents with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 484 – 6.
10. SCOTT CR, SMITH JM, CRADOCK MM, PIHOKER C. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997; 100(1): 84 – 91.
11. NEUFELD ND, RAFFEL LJ, LONDON C, CHEN YD, VADHEIM CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998 Jan; 21(1): 80 – 6.
12. SELLERS EA, DEAN HJ. Diabetic ketoacidosis: a complication of type 2 diabetes in Canadian aboriginal youth. *Diabetes Care* 2000 Aug; 23(8): 1202 – 4.
13. LIPTON R, KEENAN H, ONYEMERE KU, FREELS S. Incidence and onset features of diabetes in African-American and Latino children in Chicago, 1985 – 1994. *Diabetes Metab Res Rev* 2002 Mar-Apr; 18(2): 135 – 42.
14. ZDRAVKOVIC V, DANEMAN D, HAMILTON J. Presentation and course of Type 2 diabetes in youth in a large multi-ethnic city. *Diabet Med* 2004 Oct; 21(10): 1144 – 8.
15. YOKOTA Y, KIKUCHI N, MATSUURA N. Screening for diabetes by urine glucose testing at school in Japan. *Pediatr Diabetes* 2004 Dec; 5(4): 212 – 8.
16. URAKAMI T, KUBOTA S, NITADORI Y, HARADA K, OWADA M, KITAGAWA T. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area. *Diabetes Care* 2005 Aug; 28(8): 1876 – 81.
17. SUGIHARA S, SASAKI N, KOHNO H, AMEMIYA S, TANAKA T, MATSUURA N, et al. Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* 2005; 14(2): 65 – 75.
18. CHASE HP, GARG SK, JELLEY DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev* 1990 Apr; 11(10): 297 – 304.
19. MORALES AE, ROSENBLUM AL. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr* 2004 Feb; 144(2): 270 – 3.
20. KERSHAW MJ, NEWTON T, BARRETT TG, BERRY K, KIRK J. Childhood diabetes presenting with hyperosmolar dehydration but without ketoacidosis: a report of three cases. *Diabet Med* 2005 May; 22(5): 645–7.
21. CANARIE MF, BOGUE CW, BANASIAK KJ, WEINZ-IMER SA, TAMBORLANE WV. Decompensated hyperglycemic hyperosmolarity without significant ketoacidosis in the adolescent and young adult population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007 Oct; 20(10): 1115 – 24.
22. KITABCHI AE, NYENWE EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006 Dec; 35(4): 725 – 51.
23. LEVY-MARCHAL C, PAPOZ L, DE BEAUFORT C, DOUTREIX J, FROMENT V, VOIRIN J, et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992 Apr; 9(3): 279 – 84.
24. KOMULAINEN J, LOUNAMAA R, KNIP M, KAPRIO EA, AKERBLOM HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child* 1996; 75(5): 410–5.
25. LEVY-MARCHAL C, PATTERSON CC, GREEN A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes Diabetologia* 2001 Oct; 44(Suppl 3): B75 – 80.
26. HANAS R, LINDGREN F, LINDBLAD B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden – a 2-year paediatric population study. *Diabet Med* 2007 Oct; 24(10): 1080 – 5.
27. RODACKI M, PEREIRA JR, NABUCO DE OLIVEIRA AM, BARONE B, MAC DOWELL R, PERRICELLI P, et al. Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 Nov; 78(2): 259 – 62.
28. KOMULAINEN J, KULMALA P, SAVOLA K, LOUNAMAA R, ILO-NEN J, REIJONEN H, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* 1999 Dec; 22(12): 1950 – 5.
29. QUINN M, FLEISCHMAN A, ROSNER B, NIGRIN DJ, WOLFSDORF JI. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr* 2006 Mar; 148(3): 366 – 71.
30. REWERS A, KLINGENSMITH G, DAVIS C, PETITTI DB, PIHOKER C, RODRIGUEZ B, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008 May; 121(5): e1258 – 66.
31. ROSILIO M, COTTON JB, WIELICZKO MC, GENDRAULT B, CAREL JC, COUVARAS O, et al. Factors associated with glycaemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group [see comments]. *Diabetes Care* 1998; 21(7): 1146 – 53.
32. SMITH CP, FIRTH D, BENNETT S, HOWARD C, CHISHOLM P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. *Acta Paediatr* 1998 May; 87(5): 537 – 41.
33. MORRIS AD, BOYLE DI, MCMAHON AD, GREENE SA, MACDONALD TM, NEWTON RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. *Lancet* 1997; 350(9090): 1505 – 10.
34. REWERS A, CHASE HP, MACKENZIE T, WALRAVENS P, ROBACK M, REWERS M, et al. Predictors of acute complica-

- tions in children with type 1 diabetes. *Jama* 2002 May 15; 287(19): 2511 – 8.
35. STEINER MJ, DEWALT DA, BYERLEY JS. Is this child dehydrated? *Jama* 2004 Jun 9; 291(22): 2746 – 54.
 36. TEASDALE G, JENNETT B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974 Jul 13; 2(7872): 81 – 4.
 37. WIGGAM MI, O'KANE MJ, HARPER R, ATKINSON AB, HADDEN DR, TRIMBLE ER, et al. Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the endpoint of emergency management. A randomized controlled study. *Diabetes Care* 1997; 20(9): 1347 – 52.
 38. HAM MR, OKADA P, WHITE PC. Bedside ketone determination in diabetic children with hyperglycemia and ketosis in the acute care setting. *Pediatr Diabetes* 2004 Mar; 5(1): 39 – 43.
 39. REWERS A, MCFANN K, CHASE HP. Bedside monitoring of blood beta-hydroxybutyrate levels in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Technol Ther* 2006 Dec; 8(6): 671 – 6.
 40. MALONE JJ, BRODSKY SJ. The value of electrocardiogram monitoring in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1980 Jul-Aug; 3(4): 543 – 7.
 41. SOLER NG, BENNETT MA, FITZGERALD MG, MALINS JM. Electrocardiogram as a guide to potassium replacement in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1974 Jul; 23(7): 610 – 5.
 42. MONROE KW, KING W, ATCHISON JA. Use of PRISM scores in triage of pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Manag Care* 1997 Feb; 3(2): 253 – 8.
 43. BONADIO WA, GUTZEIT MF, LOSEK JD, SMITH DS. Outpatient management of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child* 1988 Apr; 142(4): 448 – 50.
 44. LINARES MY, SCHUNK JE, LINDSAY R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12(5): 347 – 51.
 45. ATCHLEY D, LOEB R, RICHARDS D, Jr., BENEDICT E, DRISCOLL M. On diabetic ketoacidosis: A detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy. *J Clin Invest* 1933; 12: 297 – 326.
 46. NABARRO J, SPENCER A, STOWERS J. Metabolic studies in severe diabetic ketosis. *Q J Med* 1952; 82: 225 – 48.
 47. BUTLER A, TALBOT N, BURNETT C, STANBURY J, MACLACHLAN E. Metabolic studies in diabetic coma. *Trans Assoc Am Physicians* 1947; 60: 102 – 9.
 48. DANOWSKI T, PETERS J, RATHBUN J, QUASHNOCK J, GREENMAN L. Studies in diabetic acidosis and coma, with particular emphasis on the retention of administered potassium. *J Clin Invest* 1949; 28: 1 – 9.
 49. DARROW D, PRATT E. Retention of water and electrolyte during recovery in a patient with diabetic acidosis. *J Pediatr* 1952; 41: 688 – 96.
 50. HOLLIDAY MA, SEGAR WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957 May; 19(5): 823 – 32.
 51. FRIEDMAN AL. Pediatric hydration therapy: historical review and a new approach. *Kidney Int* 2005 Jan; 67(1): 380–8.
 52. HENDRICKS K, DUGGAN C, editors. *Manual of Pediatric Nutrition*. 4th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2005.
 53. MACKENZIE A, BARNES G, SHANN F. Clinical signs of dehydration in children. *Lancet* 1989 Sep 9; 2(8663): 605–7.
 54. KOVES IH, NEUTZE J, DONATH S, LEE W, WERTHER GA, BARNETT P, et al. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes Care* 2004 Oct; 27(10): 2485 – 7.
 55. HARRIS GD, FIORDALISI I. Physiologic management of diabetic ketoacidemia. A 5-year prospective pediatric experience in 231 episodes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148(10): 1046 – 52.
 56. KATZ MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia – calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 1973 Oct 18; 289(16): 843 – 4.
 57. HILLIER TA, ABBOTT RD, BARRETT EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999 Apr; 106(4): 399 – 403.
 58. HARRIS GD, FIORDALISI I, HARRIS WL, MOSOVICH LL, FINBERG L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr* 1990; 117: 22 – 31.
 59. HALE PM, REZVANI I, BRAUNSTEIN AW, LIPMAN TH, MARTINEZ N, GARIBALDI L. Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. *Acta Paediatr* 1997; 86(6): 626 – 31.
 60. GLASER N, BARNETT P, MCCASLIN I, NELSON D, TRAINOR J, LOUIE J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001 Jan 25; 344(4): 264 – 9.
 61. BROWN TB. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: is treatment a factor? *Emerg Med J* 2004 Mar; 21(2): 141 – 4.
 62. DUNGER DB, SPERLING MA, ACERINI CL, BOHN DJ, DANEMAN D, DANNE TP, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004 Feb; 113(2): e133 – 40.
 63. ADROGUE HJ, BARRERO J, EKNOYAN G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *Jama* 1989 Oct 20; 262(15): 2108 – 13.
 64. MEL JM, WERTHER GA. Incidence and outcome of diabetic cerebral oedema in childhood: are there predictors? *J Paediatr Child Health* 1995; 31(1): 17 – 20.
 65. WAGNER A, RISSE A, BRILL HL, WIENHAUSEN-WILKE V, ROTTMANN M, SONDERN K, et al. Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero-mortality under very-low-dose insulin application. *Diabetes Care* 1999 May; 22(5): 674 – 7.
 66. ROTHER KI, SCHWENK WFN. Effect of rehydration fluid with 75 mmol/L of sodium on serum sodium concentration and serum osmolality in young patients with diabetic ketoacidosis. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(12): 1149 – 53.
 67. FELNER EI, WHITE PC. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics* 2001 Sep; 108(3): 735 – 40.
 68. DUCK SC, WYATT DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 1988; 113: 10 – 4.
 69. ADROGUE HJ, EKNOYAN G, SUKI WK. Diabetic ketoacidosis: role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int* 1984 Apr; 25(4): 591–8.
 70. OH MS, CARROLL HJ, URIBARRI J. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Nephron* 1990; 54(1): 1 – 6.
 71. WALDHAUSL W, KLEINBERGER G, KORN A, DUD-CZAK R, BRATUSCH-MARRAIN P, NOWOTNY P. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes* 1979 Jun; 28(6): 577 – 84.
 72. OWEN OE, LICHT JH, SAPIR DG. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1981 Jun; 30(6): 510 – 8.
 73. LUZI L, BARRETT EJ, GROOP LC, FERRANNINI E, DEFRONZO RA. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1988 Nov; 37(11): 1470 – 7.
 74. KITABCHI AE. Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction? *Diabetes Metab Rev* 1989 Jun; 5(4): 337

- 63.
75. EDGE J, JAKES R, ROY Y, HAWKINS M, WINTER D, FORD-ADAMS ME, MURPHY NP, BERGOMI A, WIDMER B, DUNGER DB. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49: 2002 - 9.
 76. SCHADE DS, EATON RP. Dose response to insulin in man: differential effects on glucose and ketone body regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1977 Jun; 44(6): 1038 - 53.
 77. LINDSAY R, BOLTE RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 1989 Jun; 5(2): 77 - 9.
 78. SOLER NG, FITZGERALD MG, WRIGHT AD, MALINS JM. Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1975 Dec 20; 2(7947): 1221 - 4.
 79. MARTIN MM, MARTIN AA. Continuous low-dose infusion of insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *J Pediatr* 1976 Oct; 89(4): 560-4.
 80. FISHER JN, SHAHSAHANI MN, KITABCHI AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med* 1977 Aug 4; 297(5): 238 - 41.
 81. LIGHTNER ES, KAPPY MS, REVSN B. Low-dose intravenous insulin infusion in patients with diabetic ketoacidosis: biochemical effects in children. *Pediatrics* 1977 Nov; 60(5): 681 - 8.
 82. KAPPY MS, LIGHTNER ES. Low-dose intravenous insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child* 1979 May; 133(5): 523 - 5.
 83. DROP SL, DUVAL-ARNOULD JM, GOBER AE, HERSH JH, MCENERY PT, KNOWLES HC. Low-dose intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin injection: a controlled comparative study of diabetic ketoacidosis. *Pediatrics* 1977 May; 59(5): 733 - 8.
 84. EDWARDS GA, KOHAUT EC, WEHRING B, HILL LL. Effectiveness of low-dose continuous intravenous insulin infusion in diabetic ketoacidosis. A prospective comparative study. *J Pediatr* 1977 Nov; 91(5): 701 - 5.
 85. BURGHEN GA, ETTELDORF JN, FISHER JN, KITABCHI AQ. Comparison of high-dose and low-dose insulin by continuous intravenous infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care* 1980 Jan-Feb; 3(1): 15 - 20.
 86. SACKS HS, SHAHSAHANI M, KITABCHI AE, FISHER JN, YOUNG RT. Similar responsiveness of diabetic ketoacidosis to low-dose insulin by intramuscular injection and albumin-free infusion. *Ann Intern Med* 1979 Jan; 90(1): 36 - 42.
 87. UMPIERREZ GE, LATIF K, STOEVEER J, CUERVO R, PARK L, FREIRE AX, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004 Sep 1; 117(5): 291 - 6.
 88. UMPIERREZ GE, CUERVO R, KARABELL A, LATIF K, FREIRE AX, KITABCHI AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004 Aug; 27(8): 1873 - 8.
 89. DELLA MANNA T, STEINMETZ L, CAMPOS PR, FARHAT SC, SCHVARTSMAN C, KUPERMAN H, et al. Subcutaneous Use of a Fast-Acting Insulin Analog: An alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005 Aug; 28(8): 1856 - 61.
 90. ADROGUE HJ, LEDERER ED, SUKI WN, EKNOYAN G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)* 1986 May; 65(3): 163 - 72.
 91. DEFRONZO RA, FELIG P, FERRANNINI E, WAHREN J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am J Physiol* 1980 May; 238(5): E421 - 7.
 92. TATTERSALL RB. A paper which changed clinical practice (slowly). *Jacob Holler on potassium deficiency in diabetic acidosis* (1946). *Diabet Med* 1999 Dec; 16(12): 978 - 84.
 93. NABARRO JD, SPENCER AG, STOWERS JM. Treatment of diabetic ketosis. *Lancet* 1952 May 17; 1(20): 983 - 9.
 94. GUEST G. Organic phosphates of the blood and mineral metabolism in diabetic acidosis. *Am J Dis Child* 1942; 64: 401 - 412.
 95. GUEST G, RAPOPORT S. Electrolytes of blood plasma and cells in diabetic acidosis and during recovery. *Proc Am Diabetes Assoc* 1947; 7: 95 - 115.
 96. RILEY MS, SCHADE DS, EATON RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. *Metabolism* 1979 Mar; 28(3): 191 - 4.
 97. ALBERTI KG, EMERSON PM, DARLEY JH, HOCKADAY TD. 2,3-Diphosphoglycerate and tissue oxygenation in uncontrolled diabetes mellitus. *Lancet* 1972 Aug 26; 2(7774): 391 - 5.
 98. KNOCHEL JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977 Feb; 137(2): 203 - 20.
 99. O'CONNOR LR, WHEELER WS, BETHUNE JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med* 1977 Oct 27; 297(17): 901 - 3.
 100. GIBBY OM, VEALE KE, HAYES TM, JONES JG, WARDROP CA. Oxygen availability from the blood and the effect of phosphate replacement on erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate and haemoglobin-oxygen affinity in diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 1978 Nov; 15(5): 381-5.
 101. KELLER U, BERGER W. Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes* 1980 Feb; 29(2): 87 - 95.
 102. WILSON HK, KEUER SP, LEA AS, BOYD AE, 3rd, EKNOYAN G. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1982 Mar; 142(3): 517 - 20.
 103. BECKER DJ, BROWN DR, STERANKA BH, DRASH AL. Phosphate replacement during treatment of diabetic ketosis. Effects on calcium and phosphorus homeostasis. *Am J Dis Child* 1983 Mar; 137(3): 241 - 6.
 104. FISHER JN, KITABCHI AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 Jul; 57(1): 177 - 80.
 105. CLERBAUX T, REYNAERT M, WILLEMS E, FRANS A. Effect of phosphate on oxygen-hemoglobin affinity, diphosphoglycerate and blood gases during recovery from diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 1989; 15(8): 495 - 8.
 106. BOHANNON NJ. Large phosphate shifts with treatment for hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1989 Jun; 149(6): 1423 - 5.
 107. ZIPF WB, BACON GE, SPENCER ML, KELCH RP, HOPWOOD NJ, HAWKER CD. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidism during therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1979 May-Jun; 2(3): 265 - 8.
 108. WINTER RJ, HARRIS CJ, PHILLIPS LS, GREEN OC. Diabetic ketoacidosis. Induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Med* 1979 Nov; 67(5): 897 - 900.
 109. HALE PJ, CRASE J, NATTRASS M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984 Oct 20; 289(6451): 1035 - 8.
 110. MORRIS LR, MURPHY MB, KITABCHI AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986 Dec; 105(6): 836 - 40.
 111. OKUDA Y, ADROGUE HJ, FIELD JB, NOHARA H, YAMASHITA K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(1): 314 - 20.
 112. GREEN SM, ROTHROCK SG, HO JD, GALLANT RD, BORGER R, THOMAS TL, et al. Failure of adjunctive bicarbonate to

- improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Annals of emergency medicine* 1998; 31(1): 41 – 8.
113. ASSAL JP, AOKI TT, MANZANO FM, KOZAK GP. Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1974 May; 23(5): 405 – 11.
 114. OHMAN JL, Jr., MARLISS EB, AOKI TT, MUNIC- HOODAPPA CS, KHANNA VV, KOZAK GP. The cerebrospinal fluid in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1971 Feb 11; 284(6): 283 – 90.
 115. SOLER NG, BENNETT MA, DIXON K, FITZGERALD MG, MALINS JM. Potassium balance during treatment of diabetic ketoacidosis with special reference to the use of bicarbonate. *Lancet* 1972 Sep 30; 2(7779): 665 – 7.
 116. LEVER E, JASPAN JB. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1983 Aug; 75(2): 263–8.
 117. NARINS RG, COHEN JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. *Ann Intern Med* 1987 Apr; 106(4): 615 – 8.
 118. CURTIS JR, TO T, MUIRHEAD S, CUMMINGS E, DANEMAN D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Ontario children. *Diabetes Care* 2002 Sep; 25(9): 1591 – 6.
 119. EDGE JA, FORD-ADAMS ME, DUNGER DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990–96. *Arch Dis Child* 1999; 81(4): 318 – 23.
 120. EDGE JA, HAWKINS MM, WINTER DL, DUNGER DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001 Jul; 85(1): 16 – 22.
 121. LAWRENCE SE, CUMMINGS EA, GABOURY I, DANEMAN D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005 May; 146(5): 688 – 92.
 122. HADDAD NG, CROFFIE JM, EUGSTER EA. Pancreatic enzyme elevations in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004 Jul; 145(1): 122 – 4.
 123. ROSENBLOOM AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13(1): 22 – 33.
 124. BELLO FA, SOTOS JF. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children [letter]. *Lancet* 1990; 336(8706): 64.
 125. MAHONEY CP, VLCEK BW, DELAGUILA M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21(4): 721 – 7.
 126. GLASER NS, MARCIN JP, WOOTTON-GORGES SL, BUONOCORE MH, REWERS A, STRAIN J, et al. Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Pediatr* 2008 Oct; 153(4): 541 – 6.
 127. DURR JA, HOFFMAN WH, SKLAR AH, EL GAMMAL T, STEINHART CM. Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes* 1992; 41(5): 627 – 32.
 128. BUREAU MA, BEGIN R, BERTHIAUME Y, SHAPCOTT D, KHOURY K, GAGNON N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr* 1980 Jun; 96(6): 968 – 73.
 129. HOFFMAN WH, STAMATOVIC SM, ANDJELKOVIC AV. Inflammatory mediators and blood brain barrier disruption in fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res* 2009 Feb 13; 1254: 138 – 48.
 130. DEEB L. Development of fatal cerebral edema during outpatient therapy for diabetic ketoacidosis. *Pract Diab* 1989; 6: 212 – 3.
 131. GLASGOW AM. Devastating cerebral edema in diabetic ketoacidosis before therapy [letter]. *Diabetes Care* 1991; 14(1): 77 – 8.
 132. COUCH RM, ACOTT PD, WONG GW. Early onset fatal cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1991 Jan; 14(1): 78 – 9.
 133. FIORDALISI I, HARRIS GD, GILLILAND MG. Prehospital cardiac arrest in diabetic ketoacidemia: why brain swelling may lead to death before treatment. *J Diabetes Complications* 2002 May-Jun; 16(3): 214 – 9.
 134. EDGE JA. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we any nearer finding a cause? *Diabetes Metab Res Rev* 2000 Sep-Oct; 16(5): 316 – 24.
 135. MUIR AB, QUISLING RG, YANG MC, ROSENBLOOM AL. Cerebral Edema in Childhood Diabetic Ketoacidosis: Natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care* 2004 Jul; 27(7): 1541 – 6.
 136. FRANKLIN B, LIU J, GINSBERG-FELLNER F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics* 1982; 69(1): 87 – 90.
 137. SHABIR N, OBERFIELD SE, CORRALES R, KAIRAM R, LEVINE LS. Recovery from symptomatic brain swelling in diabetic ketoacidosis. *Clin Pediatr (Phila)* 1992; 31(9): 570–3.
 138. ROBERTS MD, SLOVER RH, CHASE HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatric Diabetes* 2001; 2: 109 – 14.
 139. CURTIS JR, BOHN D, DANEMAN D. Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA). *Pediatr Diabetes* 2001 Dec; 2(4): 191–4.
 140. KAMAT P, VATS A, GROSS M, CHECCHIA PA. Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2003 Apr; 4(2): 239 – 42.
 141. MARCIN JP, GLASER N, BARNETT P, MCCASLIN I, NELSON D, TRAINOR J, et al. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr* 2002 Dec; 141(6): 793 – 7.
 142. KANTER RK, OLIPHANT M, ZIMMERMAN JJ, STUART MJ. Arterial thrombosis causing cerebral edema in association with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 1987 Feb; 15(2): 175 – 6.
 143. ROE TF, CRAWFORD TO, HUFF KR, COSTIN G, KAUFMAN FR, NELSON MD, Jr. Brain infarction in children with diabetic ketoacidosis. *J Diabetes Complications* 1996; 10(2): 100 – 8.
 144. KEANE S, GALLAGHER A, ACKROYD S, MCSHANE MA, EDGE JA. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2002 Mar; 86(3): 204–5.
 145. ROSENBLOOM AL. Fatal cerebral infarctions in diabetic ketoacidosis in a child with previously unknown heterozygosity for factor V Leiden deficiency. *J Pediatr* 2004 Oct; 145(4): 561 – 2.
 146. LAFFEL LM, WENTZELL K, LOUGHLIN C, TOVAR A, MOLTZ K, BRINK S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006 Mar; 23(3): 278 – 84.
 147. LAFFEL L. Sick-day management in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000 Dec; 29(4): 707 – 23.
 148. HOFFMAN WH, O'NEILL P, KHOURY C, BERNSTEIN SS. Service and education for the insulin-dependent child. *Diabetes Care* 1978 Sep-Oct; 1(5): 285 – 8.
 149. DROZDA DJ, DAWSON VA, LONG DJ, FRESON LS, SPERLING MA. Assessment of the effect of a comprehensive diabetes management program on hospital admission rates of children with diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 1990 Sep-Oct; 16(5): 389 – 93.
 150. GREY M, BOLAND EA, DAVIDSON M, LI J, TAM- BORLANE WV. Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. *J Pediatr* 2000 Jul; 137(1): 107 – 13.
 151. GOLDEN MP, HERROLD AJ, ORR DP. An approach to prevention of recurrent diabetic ketoacidosis in the pediatric population. *J Pediatr* 1985; 107: 195 – 200.
 152. DARROW DC. The physiologic basis for estimating requirements for parenteral fluids. *Pediatr Clin North Am* 1959 Feb; 6(1): 29 – 41.

Диагноза и лечение на хипогликемиите при деца и юноши с диабет

Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 134 – 145.

William Clarkea, Timothy Jonesb, Arleta Rewersc, David Dungerd and Georgeanna J Klingensmithe

Department of Pediatrics, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA; Department of Pediatrics, Diabetes Unit, Princess Margaret Hospital for Children, Perth, Australia 6001; Department of Pediatrics, University of Colorado Denver, HSC, Denver, CO 80218, USA; Department of Pediatrics, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK; Department of Pediatrics, Barbara Davis Center and The Children's Hospital, University of Colorado Denver, Aurora, CO, USA; Barbara Davis Center, University of Colorado at Denver, Aurora, CO, USA

Автор за кореспонденция: William Clarke, MD
Department of Pediatrics University of Virginia P.O. Box 800386 Charlottesville VA 22908 USA. Tel: 434 924 5897; fax: 434 924 9181; e-mail: wlc@virginia.edu

Конфликт на интереси: Авторите не декларираат конфликт на интереси.

Editors of the ISPAD Clinical Practice Consensus Guide- lines 2009 Compendium; Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith, Peter Swift.

Този статия е глава от ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Пълният комплект на ръководството може да намерите на адрес: www.ispad.org. Системата за степенуване на доказателства, използвана в ISPAD Guidelines, е използваната от Американската Диабетна Асоциация (American Diabetes Association). Виж стр. 2 (Въведение в *Pediatric Diabetes* 2009; 10(Suppl.12): 1–2).

Въведение

Хипогликемията е едно от най-честите остри усложнения на лечението на диабет тип 1.

Хипогликемията е резултат от несъответствие между инсулиновата доза, консумираната храна и скорошната физическа активност и рядко, ако въобще някога, е спонтанно събитие. Внимателен преглед само на регистрираната кръвна глюкоза (КГ) би направил възможно ретроспективното предричане на най-малко 50% от хипогликемичните епизоди (1, 2). Тъй като може да се съпътства от неприятни, притесняващи и потенциално опасни симптоми и да предизвика значително неспокойствие и страх у пациентите и грижещите се за тях, появата на хипогликемия е главен лимитиращ фактор в опитите за постигане на близки до нормалните нива на КГ (3, 4). Допълнително, при екстремни прояви, хипогликемията може да доведе до необратими последствия и дори смърт (5 – 8).

Епидемиология

Интензифицираното лечение на диабета първоначално е довело до драматично нарастване в честотата на хипогликемията при юношите (9, 10). По-големият опит с интензифицираното лечение и използването на инсулинови аналози са довели до намаляване на честотата на тежките хипогликемии до 8 – 30 епизода на 100 пациент-години с диабет (11 – 15), с изключение на много ниската честота (0,4/100 човеко-години) в едно финландско проучване (16).

Факторите предсказващи тежка хипогликемия, които не могат да се модифицират са:

- Възраст (кърмаческа и юношеска) (11, 14);
- Голяма давност на заболяването (12, 13, 15).

Факторите предсказващи тежка хипогликемия, които могат да се модифицират са:

- По-нисък хемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}) и
- По-висока инсулинова доза.

През 1990-те години е установено, че директните загуби за здравеопазването от лечението на тежките хипогликемични епизоди възлизат на 7 400 Евро на 100 пациента на година (17). Необходими са допълнителни проучвания за обновяване на тези данни и определяне и на индиректните загуби (напр. намалена продуктивност и влошено качество на живот).

Признаци и симптоми

Хипогликемията често се съпровожда от признаци и симптоми на автономна (адренергична) активация и/или неврологична дисфункция (невроглюкопения). Децата също могат да проявят промени в поведението или настроението, когато кръвната глюкоза спада, но остава в нормални или над нормалните граници, (18, 19).

Автономни признаци и симптоми

Тремор; Сърцебиене; Студена пот; Пребледняване.

Неврологични признаци и симптоми

Затруднена концентрация; Замъглено или двойно виждане; Нарушено цветно зрение; Трудно чуване; Неясен говор; Влошена преценка и обърканост; Проблеми с краткосрочната памет; Замайване и нестабилна походка; Загуба на съзнание; Гърчове; Смърт.

Поведенчески признаци и симптоми

Раздразнителност; Капризно поведение; Кошмари; Неутешим плач.

Неспецифични симптоми (свързани с ниска, висока или нормална КГ)

Глад; Главоболие; Гадене; Уморяемост.

Дефиниция

Няма точна цифрова дефиниция на хипогликемията при децата с диабет, за която да е постигнато съгласие. Все пак, има съгласие, че стойности на КГ под 3.3 – 3.9 mmol/L (60 – 70 mg/dL) поставят индивида под риск от тежка хипогликемия, тъй като стойностите на КГ в тези граници са свързани с промени в контрарегулаторните хормони, важни за спонтанното коригиране на хипогликемията (14, 20, 21). За клиничната практика стойност <3.6 mmol/L (65 mg/dL) е най-често използвана като ниво за определяне на хипогликемията в детската популация. В скорошен доклад работна група на Американската Диабетна Асоциация (ADA) предложи като дефиниция за хипогликемия за научни цели при оценка на терапии, променящи честотата на хипогликемията, да се използва 3.9 mmol/L (70 mg/dL) за всички възрастови групи (21). Затова, в интерес на избягване на хипогликемиите и за осигуряване на последователност в отчитането на хипогликемиите, препоръчаната таргетна стойност за ниска КГ

при деца и възрастни с диабет на лечение с инсулин е 3.9 mmol/L (70 mg/dL) (14, 21).

Хипогликемия е тази ниска КГ, което излага детето на вероятна увреда

Документирано е, че промени в активирането на автономните симптоми или невроглюкопения (когнитивна дисфункция) възникват при нива на КГ 63,6 mmol/L (22). Абсолютните нива на КГ, при които започват да се проявяват признаците и симптомите обаче, могат да варират между индивидите и при един и същи индивид по различно време и в различни ситуации (23).

Малките деца и техните родители не разпознават толкова добре ранните предупредителни признаци и симптоми на ниската КГ, колкото възрастните с диабет (24). Ето защо, честото мониториране на КГ трябва да се очаква, особено в моменти, когато могат се очакват екстремни нива на КГ (през нощта, в пика на инсулиновото действие, по време на и след интензивно физическо натоварване, при нагласяване на инсулиновите дози, при стресови ситуации, по време на болест и др.).

Прагът на КГ за активиране на автономните признаци и симптоми има връзка с активацията на контрарегулаторните хормони и е по-висок при децата в сравнение с възрастните, като варира директно в зависимост от контрола на КГ (по-висок HbA_{1c}, по-висок КГ праг) (14, 25). Прагът на КГ за появата на симптоми може да бъде повлиян от предшестващи хипогликемии или хипергликемия (26). Това може да се съпътства от намален интензитет на симптомите 24 часа след хипогликемичен епизод, водещ до намален усет за хипогликемия през този период. Слабо или умерено физическо натоварване може да доведе до намаляване на симптомите на хипогликемия през деня и намалени хормонални реакции на следващия ден (27). Прагът за КГ намалява също и по време на сън (28, 29).

Прагът на КГ за невроглюкопения не варира толкова много нито в зависимост от гликемичния контрол, нито в зависимост от предшестваща хипогликемия (14, 30-33). Затова невроглюкопенията може да възникне преди автономната активация и да бъде свързана с намален усет за началото на хипогликемията (3). Този феномен се нарича нечувствителност към хипогликемия и е важна причина за тежки хипогликемии, отговорна за 36% от хипогликемиите в будно състояние, възникнали по време на Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (12). Единичен хипо-

гликемичен епизод може да доведе до значително намаляване на неврохормоналния контрарегулаторен отговор и да предизвика нечувствителност към хипогликемия (26). Синдромът обикновено е свързан с намалена продукция на глюкагон и/или епинефрин (24, 34). Има доказателства, че загубата на усет към хипогликемия може да претърпи обратно развитие при избягване на хипогликемии за 2-3 седмици (33, 35, 36), въпреки че това може да бъде трудно постижимо при малките деца, които са по-неспособни да разпознават хипогликемиите.

- Избягването или преодоляването на нечувствителността към хипогликемии е критично за постигане на оптимален гликемичен контрол без неприемлив риск от хипогликемии (36) (C).

Тежест на хипогликемията Лека/умерена хипогликемия

Хипогликемиите често се описват като леки, умерени и тежки на базата на възможността на индивида да предприеме лечение. Няма обаче клинично важни причини да се разграничават леката и умерена хипогликемия, а по-малките деца почти винаги имат нужда да бъдат лекувани от родител или човек, полагащ грижи за тях. Ето защо леката и умерената хипогликемия се разглеждат заедно.

- Детето или родителят усещат, отговарят на и лекуват хипогликемията перорално, след документиране на ниво на КГ $\leq 3,9$ mmol/L (70 mg/dL). ADA (21) предложи за тази категория да се използва термина 'Документирана Симптоматична Хипогликемия'.
- Терминът „асимптоматична хипогликемия“ се прилага, когато детето няма симптоми на хипогликемия, но е документирана КГ $\leq 3,9$ mmol/L (21).
- Категорията на асимптоматичната хипогликемия, особено ако е $< 3,6$ mmol/L (65 mg/dL), е предложена, защото е важно да се разпознае честотата на нечувствителност към хипогликемия или стойностите на глюкозата, които поставят един индивид в опасност поради нечувствителност към хипогликемия.

Тежка хипогликемия

- Детето е с променен ментален статус и не може да сътрудничи в справянето, в полусъзнание или безсъзнание е или в кома $\pm$ гърчове и може да има нужда от парентерално лечение (глюкагон или i.v. глюкоза).

Лечение Цел

Целта е да се възстанови КГ до еугликемия [КГ = 5,6 mmol/L (100 mg/dL)].

Трябва да се запомни, че определянето на КГ от капилярна кръв при ниски нива е по-неточно, отколкото при по-високи нива, затова ниските стойности на КГ трябва да се интерпретират внимателно.

Лека/умерена

Ако КГ е 3,5 – 3,9 mmol/L и детето няма симптоми, незабавното приемане на повечето въглехидрати ще повиши значително КГ. При възрастни, 20 g въглехидрати под формата на глюкозни таблетки повишават КГ с приблизително 2,5 – 3,6 mmol/L (45-65 mg/dL) (37, 38, 39). Екстраполирано при деца, това се равнява на 0,3 g/kg (40). Важно е обаче да се запомни, че количеството на нужните въглехидрати зависи от размерите на детето, вида на инсулиновата терапия, близостта на предходната инсулинова доза, интензивността на предшестващо физическо натоварване и др. фактори (37, 41). Видът на въглехидратите също е от значение, тъй като 40 g въглехидрати под формата на сок водят до приблизително същото покачване на кръвната глюкоза колкото 20 g под формата на глюкозни таблетки (37). Сукрозата също трябва да е в по-голямо количество, за да осигури подобно повишаване на кръвната глюкоза (38). Мляко, съдържащо 20 g въглехидрати, дава повишаване от само 1 mmol/L (20 mg/dL). Това се обяснява със забавеното изпразване на стомаха поради съдържанието на мазнини (42).

Лечението на хипогликемията трябва да се осигури бързо с незабавен внос през устата на бързо резорбиращи се прости въглехидрати, изчислени да повишат нивото на КГ до 5,6 mmol/L (100 mg/dL), [1 g глюкоза би трябвало да повиши КГ при възрастни с приблизително 0,17 mmol/L (3 mg/dL)]. Количеството на необходимите въглехидрати зависи от размерите на детето, вида на инсулиновата терапия и близостта на предходната инсулинова доза, както и от интензивността на предшестващо физическо натоварване, ако има такова (41). За да повишите КГ приблизително с 3-4 mmol/L (55-70 mg/dL) дайте глюкозни таблетки/бучки захар или сладка напитка (глюкозна/сукрозна (захарна) напитка, кола и др.). Приблизително 10 грама глюкоза е необходи-

ма за дете с тегло до 30 kg и 15 грама за дете с тегло над 30 kg. Ако се използват захароза или фруктоза, са необходими малко по-големи количества в сравнение с чистата глюкоза (38, 37).

- Шоколад, мляко и други храни, съдържащи мазнини, ще доведат до по-бавна абсорбция на захарта и трябва да се избягват като начално лечение на хипогликемията (37, 43).
- След прилагането на лечението изчакайте 10 – 15 min, измерете отново КГ и ако няма отговор или той е неадекватен, повторете пероралния прием както по-горе. Измерете отново КГ след още 20 – 30 min, за да се уверите, че таргетната глюкоза се поддържа и не е надвишена (Е).
- При първоначално по-ниски стойности на глюкозата, след като симптомите се подобряват и се възстанови еугликемията, може да се приеме следващото хранене или закуска (напр. плод, хляб, зърнена закуска и мляко) за предпазване от рецидивираща хипогликемия.

Допълнителни препоръки са дадени в раздела за физическо натоварване и в гайдлайните за физическо натоварване на International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD).

Може да има интервал между подобрението в нивото на КГ и подобрението в симптоматиката

За да се осигури адекватно, а не ексцесивно лечение, е необходимо повторно измерване на КГ, за да се документира нормализирането на глюкозата.

Тежка

- Необходимо е спешно лечение.
- Тежката хипогликемия със загуба на съзнание ± гърчове (особено ако има повръщане) се овладява най-безопасно и бързо с инжектиране на глюкагон 0.5 mg за възраст <12 г., 1.0 mg за възраст >12 г., или 10 – 30 mcg/kg телесна маса (44).

Глюкагонът се поставя интрамускулно или субкутанно. В болница глюкагонът може да се постави i.v.

- Ако няма глюкагон или възстановяването е неадекватно:

- Трябва да се приложи бавно интравенозно глюкоза за няколко минути от обучен персонал, напр. глюкоза 10 – 30% в доза 200 – 500 mg/kg (10% глюкоза е 100 mg/mL), за да се коригира хипогликемията. Бързото прилагане или високата концентрация, напр. глюкоза 50%, могат да доведат до прекомерни осмотични промени.

- При липса на глюкагон, честа практика е да се прилага бърз източник на глюкоза (напр. глюкозен гел или мед) върху букалната лигавица (Е). Ефикасността на тази практика обаче е анекдотична и няма научни доказателства за абсорбция на глюкозата от букалната лигавица. Напротив, едно проучване при възрастни установява липса на букална абсорбция на глюкозата (45).

Във фазата на възстановяване след лечение на тежка хипогликемия е важно да се осигури внимателно наблюдение и мониториране на КГ, тъй като могат да се появят повръщане и рецидивираща хипогликемия.

Ако възникне рецидивираща хипогликемия, детето има нужда от допълнителни перорални въглехидрати и/или i.v. инфузия на глюкоза, напр. 10% глюкоза, 2 – 5 mg/kg/минута (1.2 – 3.0 mL/kg/час).

Допълнителни категории на хипогликемия за клинични и научни цели

За пълно категоризиране на честотата на хипогликемиите при даден пациент трябва да се знае, че индивиди с диабет може да лекуват епизод на хипогликемия до преодоляване на симптомите, без да документират хипогликемията. Подобни събития трябва да се отчитат и могат да бъдат категоризирани като вероятна симптоматична хипогликемия (21). Освен това, може да се наблюдават симптоми, типични за хипогликемия, които се преодоляват с лечение, но с ниво на КГ >3.9 mmol/L. Това може да се случи, ако нивото на КГ спада бързо при пациенти с хронично лош гликемичен контрол (46). Явлението се нарича релативна хипогликемия (21). Няма доказателства за някакво неврокогнитивно увреждане от релативната хипогликемия, но без подходящо обучение на пациента тя може да стане бариера за постигане на по-оптимална гликемия.

Предпазване от хипогликемия – специални съображения

Рискови фактори за хипогликемия

Семейството трябва да бъде обучено относно времето, когато е най-вероятно да възникне хипогликемия, за да може да се започне по-често глюкозно мониториране. Хипогликемия възниква по-често при:

- (i) промяна на лечебния режим (повече инсулин, по-малко храна и по-голямо физическо натоварване);
- (ii) по-малки деца;
- (iii) по-ниски нива на HbA_{1c} [Връзката между тежка хипогликемия и по-нисък HbA_{1c} е проучена изчерпателно (33), особено при деца (11, 17, 35, 47, 48).];
- (iv) по-чести ниски нива на КГ(25);
- (v) при намален усет за автономните симптоми(49);
- (vi) по време на сън (14, 28);
- (vii) след прием на алкохол (50). Алкохолът потиска глюконеогенезата (51) и може да индуцира нечувствителност към хипогликемия (52). Освен това приемът на алкохол рязко подобрява инсулиновата чувствителност. В комбинация с физическо натоварване алкохолът може да доведе до тежка хипогликемия, която може да възникне 10 – 12 часа след физическото натоварване или приема на алкохол (53).

Коморбидност

Целиакията, наблюдаваща се при 4 – 10% от децата с тип 1 диабет и болестта на Addison, среща се много по-рядко, могат също да повишат риска от хипогликемия (55, 56). Започването на безглутенова диета и подходящото лечение на болестта на Addison могат да намалят честотата на хипогликемиите (57, 58).

Физическо натоварване

Рискът от хипогликемия е по-голям по време на, веднага след или 2-12 часа след физическо натоварване. Този ефект е вариабилен и зависи от много фактори, включително продължителността и интензитета на физическото натоварване, вида на инсулина и мястото на инжектиране (41, 59, 60). Има доказателства, че ниво на КГ под 6,7 – 8,3 mmol/L (120 – 150 mg/dL) преди продължително следобедно занимание с аеробика (75 мин) е асоциирано с голяма вероятност от хипогликемия в рамките на 60 – 75 мин (61). Прекъс-

ването на продължителната инсулинова инфузионна терапия (помпа) за до 2 часа по време на натоварване може да помогне за предпазване от хипогликемия (61). По време на продължително натоварване, 15 g въглехидрати ще повишат КГ с приблизително 1 mmol/L при дете с тегло 50 kg (според екстраполацията по Brodow, спомената по-рано); следователно 30 – 45 g от перорални въглехидрати могат да бъдат необходими за превенция на хипогликемия при 30 килограмово дете и 50-75 g за 50 килограмово дете. Ако натоварването е по време на пика на инсулиновото действие, обикновено са необходими и допълнителни въглехидрати (59 – 61). Съответно, нуждите от въглехидрати ще бъдат по-малки, ако преди натоварването се намали болусът преди храненето или натоварването е няколко часа след инжектирането на последния болус. При много индивиди трябва да се има предвид намаляване на инсулиновата доза след интензивно натоварване за предпазване от нощни хипогликемии.

Нощна хипогликемия

Нощната хипогликемия често е асимптоматична, не винаги нарушава съня на пациентите и може да бъде пролонгирана (62, 63). При срезови проучвания се установява нощна хипогликемия при 30 – 45% от децата, лекувани с комбинация вечер от обикновен инсулин и интермедиерен инсулин (56, 64). При повтарящо се на всеки 2 седмици в продължение на 6 месеца продължително глюкозно мониториране (CGM), всеки участник е имал поне един нощен епизод на ниска подкожна глюкоза (65). Нощна хипогликемия трябва да се подозира, ако КГ преди закуска е ниска и/или през нощта се наблюдава състояние на обърканост, кошмари или гърчове или при събуждането се установява нарушено мислене, летаргия, променено настроение или главоболие. При проучвания е установено, че контрарегулаторния отговор към ниска КГ може да бъде нарушен по време на сън (28). Нощната хипогликемия не винаги може да се предскаже на базата на нивото на КГ преди лягане и може да се потвърди единствено чрез измерване на КГ през регулярни интервали през нощта или чрез продължително глюкозно мониториране (62) (66, 67). За предотвратяване на нощна хипогликемия може да бъде от полза прием на закуска преди лягане, съдържаща както въглехидрати, така и мазнини и протеини, но не за сметка на високи нива на КГ през нощта. Добавянето на протеини към вечерната закуска изглежда, че осигурява по-добра протекция от хипогликемия през нощта, отколкото само въглехидрати (68). Едно проучване при възрастни обаче установи, че добавянето на протеини

(хляб с месо) не води до по-добро предпазване от хипогликемии 3 часа след закуската (69). Допълнителни бавнорезорбируеми сложни въглехидрати преди лягане могат да бъдат от полза, особено след интензивно физическо натоварване през следобед или вечерта (63, 70 – 73).

Бързо- и дългодействащите инсулинови аналози и продължителната инсулинова инфузия могат да намалят риска от нощна хипогликемия (74, 75). Продължителното глюкозно мониториране е от помощ при идентифицирането на честотата и продължителността на нощните хипогликемии (66, 67).

Мозъчна дисфункция и неврологични последствия от хипогликемията

При проучвания се установява асоциация между хипогликемиите и намаляване на когнитивните функции при деца с тип 1 диабет (76 – 78), в частност тези диагностицирани преди 5 – 6 годишна възраст (78, 79). В последно време повишено внимание се обръща на ролята на диабета с ранно начало и хипергликемията за намаляване на когнитивните функции при много малки деца (80 – 82). На практика, епизодите от лека умерена хипогликемия, дори и асимптоматични, имат важно влияние върху училищното и социалното добруване на детето. Тук се включват когнитивна дисфункция (76, 83), намален усет за ниска КГ, вероятни наранявания и злополуки и значителен страх от хипогликемия, водещи до нарочно намаляване на инсулиновата доза, което предизвиква повишаване на нивата на КГ и HbA_{1c} (4, 84, 85).

Повтарящи се епизоди на хипогликемични гърчове при малки деца могат да предизвикат трайни промени (66, 86 – 89) и образните изследвания на мозъка показват, че както хипогликемиите, така и хипергликемиите предизвикват изменения в бялото и сивото вещество на развиващите се мозъци (90). Хипогликемичните гърчове водят до значителни нарушения във вербалните способности (8), уменията за запаметяване (67) и способността да се подрежда и припомня информация (91). Последната може да бъде нарушена дори след леки хипогликемии (88). При едно проучване обаче тежката хипогликемия не е имала странични ефекти върху когнитивните функции при деца на възраст 6 – 15 години по време на период от 18 месечно наблюдение, сравнени с деца с диабет без тежки хипогликемии (92). Тежката хипогликемия при децата може да доведе до персистиращи електроенцефалографски (ЕЕГ) промени; ЕЕГ

абнормности са намерени при 80% от децата с диабет с анамнеза за тежка хипогликемия и само при 30% от тези без тежка хипогликемия и 24% от здравите деца контроли (66). Интензифицираното инсулиново лечение при DCCT кохортата (на възраст 13 – 39 г.), обаче, въпреки че е повишило честотата на хипогликемиите, не е довело до значимо влошаване на невропсихологичните или когнитивните функции както по време на проучването (93, 94), така и 18 години след началото му (95). Това наблюдение може да е допълнително доказателство, че ефектът на тежката хипогликемия върху дългосрочното неврофизиологично функциониране е възрастово зависим. Има натрупващи се доказателства обаче, че хроничната хипергликемия може да е увреждаща за развитието на мозъка. Интелектуалното развитие на момчета, диагностицирани на 6 годишна възраст, е корелирало с метаболитните нарушения при диагнозата и дългосрочния HbA_{1c}, но не и с хипогликемиите (80). Едно пручване при пациенти с тип 1 диабет на възраст 25 – 40 години, с давност на диабета 15 – 25 години и минимални диабетни усложнения, установява, че както високите нива на HbA_{1c}, така и тежките хипогликемии са асоциирани с по-ниска плътност на сивото вещество в участъците на мозъка, отговорни за обработването на речта и паметта (96). Високите нива на КГ в ранния живот могат да засегнат негативно мозъчната структура и развитие, като правят мозъка по-чувствителен към последващи увреждащи въздействия (хипогликемия, травма на главата, алкохолизъм, други състояния на централната нервна система), появяващи се по-късно в живота на детето (97) [E].

Тежката хипогликемия може също така да доведе до повишена тревожност, лош сън, посещения в болница, хоспитализации, ексцесивно намаляване на инсулиновата доза и влошаване на последващия гликемичен контрол (98). Пациентите с тежки хипогликемии съобщават също и за по-лошо качество на живот като цяло (99).

Смърт

Хипогликемията е значим фактор за по-голямата смъртност при пациенти с диабет (100). Въпреки съвременното подобрене в лечението, смъртността свързана с диабета сред децата не е намаляла за 14 години (101), а скорошен доклад от САЩ предполага леко повишаване на диабет-асоциираната смъртност, започващо през 1993 – 1994 (102). При млади хора с диабет е описана внезапна смърт през нощта, известна като синдрома „умрял в леглото“ (103). Този синдром

вероятно е отговорен за около 6% от смъртните случаи при пациенти с диабет на възраст под 40 години (104). Нощната хипогликемия е предполагаемата причина за тези умирания вследствие на демонстрираното нарушение на контрарегулаторния хормонален отговор по време на сън (28), високата честота на нощната хипогликемия установена от DCCT (12) и по-съвременни проучвания, използващи продължително глюкозно мониториране (105). Тежката нощна хипогликемия може да доведе до хипокалиемия, аритмия и смърт (18).

Хипогликемията е потенциално предотвратима, защото настъпването и често може да бъде предвидено. Но тъй като често е свързана със значителна физиологична дисфункция, предотвратяването и може да бъде трудно. Най-важно, знанието, че тя в редки случаи може да доведе до необратими дългосрочни последици и е потенциално заплашваща живота, прави обучението на децата/юношите, техните родители и други, грижещи се за тях, изключително необходимо. Особено внимание трябва да се обърне на обучението на децата и грижещите се за тях да разпознават ранните предупредителни симптоми на хипогликемията и да лекуват ниската КГ веднага и правилно. За бързо преодоляване на нечувствителността към хипогликемия, пациентите и техните родители трябва да бъдат обучени да се свързват със съответния осигуряващ диабетни грижи в случай на документиране на безсимптомна хипогликемия или ако симптомите са тези на невроглюкопенията, а не автономните симптоми (т. е. нечувствителност към хипогликемия).

Проучване на хипогликемичните епизоди

Всеки епизод на хипогликемия трябва да бъде проучен внимателно, за да се установи причината за него, като се оценят

- профилът на инсулиново действие (времето на инсулиновата апликация, пиковото инсулиново действие и интензитета на инсулиновото действие);
- скорошен прием на храна (времето и количеството на изядените въглехидрати и пиковият ефект върху КГ на скорошното хранене);
- скорошната физическа активност (време, продължителност и интензитет).

За определяне на необходимостта от промени в лечебния режим, допълнителното оценяване включва

- възможни пропуснати признаци и симптоми на ранна хипогликемия;
- методът на определяне на инсулиновите дози преди хранене;
- дали по време на хипогликемичните симптоми е измерена КГ и дали измерването е повторено след прилагането на лечение.

Тези стъпки в оценяването са особено полезни при юношите, които може да не определят и прилагат инсулиновите си дози щателно и да не следят за признаците на хипогликемия.

Преглед на лечебния диабетен режим и целите на терапията

Инсулин

След преглед на профилите на инсулиново действие, трябва да се предпочете използването на инсулинови режими, които намаляват възникването на хипогликемии, включително системи за продължителна инсулинова инфузия (помпи) и дълго- и бързодействащи аналози (70, 72, 106, 64, 66, 100). Най-важното преимущество както на бързодействащите, така и на дългодействащите инсулинови аналози, е значителното намаляване на хипогликемичните епизоди. Повечето проучвания не притежават достатъчна статистическа мощ, за да покажат разлика по отношение на тежките хипогликемии, но регистрират разлика по отношение на леките, умерените и нощните хипогликемии (99 - 101).

Храна

Приемът на храна (по време и съдържание) трябва да бъде така нагласен, че гликемичните пикове да съвпадат възможно най-добре с пиковите на инсулиновото действие. Към храненето може да се наложи да се добавят закуски през деня и преди лягане, особено при по-малки деца и при използването на интермедиерен инсулин. Нагласенето на инсулиновата доза съобразно стойността на КГ и въглехидратното съдържание на храната може да помогне за намаляване на риска от постпрандиални хипогликемии (103, 107).

Физическо натоварване

Времето, продължителността и интензитетът на рутинното физическо натоварване трябва да бъдат прегледани, така че прием на храна и корекция на инсулиновата доза да могат ефективно да предотвратят значими спадания на нивата на КГ. Може да бъдат необходими закуски преди и след натоварването. Приемът на въглехидратна

закуска от 15 – 30 g преди натоварването при добре контролирани тийнейджъри, както и спирането на инфузията на базалния инсулин при помпи по време на натоварване, са довели до намаляване на хипогликемията, свързана с физическа активност, но ако натоварването съвпадне с пика на инсулиновото действие или е по-продължително, може да са необходими допълнително въглехидрати (59, 61, 62) (E). Допълнителни препоръки относно въглехидратния прием по време на физическо натоварване са дадени в обзор от Riddell (4) и гайдлайна на ISPAD за Физическо Натоварване.

Цели за КГ

Може да се наложи целите за КГ да се повишат при пациенти с рецидивиращи хипогликемии и/или нечувствителност към хипогликемия (33). Предложените цели за КГ могат да бъдат открити в няколко източника (28, 108) и в гайдлайна на ISPAD за Мониториране на диабетния контрол.

Мониториране на КГ

Честото мониториране на КГ, със специално внимание към нощните нива (01:00 – 05:00 часа), е един от най-важните начини за откриване на леки хипогликемии и предотвратяване на тежки епизоди. При продължително глюкозно мониториране се открива, че през нощта може да възникне пролонгирана хипогликемия и тази технология изглежда предлага значителен напредък в откриването и предпазването от хипогликемии (68, 109 – 111). Клиничните проучвания с продължително глюкозно мониториране дават причина да се вярва, че при употребата на тази технология не е задължително по-стриктният гликемичен контрол да води до повишен риск от хипогликемии (107). Крайната цел остава развитието на неинвазивен сензор или имплантируем сензор с дълъг живот и възможност за контролиране на автоматична „затворена“ ('close-loop') система за доставяне на инсулин (112) (E).

Препоръки

- Целта на диабетното лечение трябва да бъде поддържане на нива на КГ над 3,9 mmol/L с опит да се постигне най-добрият възможен гликемичен контрол без възникване на тежка хипогликемия.
- Пациентите и техните семейства трябва да бъдат обучавани относно рисковите фактори за хипогликемия, за да бъдат предупредени при какви ситуации е необходимо често глюкозно мониториране и кога лечебният режим

трябва да бъде променен.

- Хипогликемията трябва да бъде предотвратявана, тъй като нейната поява често може да бъде предвидена и често е асоциирана със значителна психосоциална дисфункция; още по-важно е, че в редки случаи може да доведе до необратими дълготрайни последици и може потенциално да застраши живота.
- Особено внимание трябва да се обръща на обучението на децата, родителите им, учителите и други полагащи грижи за тях да разпознават ранните предупредителни симптоми на хипогликемия и да коригират незабавно и правилно ниската КГ.
- Децата и юношите с диабет трябва да носят под някаква форма идентификация или предупреждение за техния диабет (E).
- Младите хора с диабет трябва винаги да имат на разположение бърз източник на глюкоза или сукроза (A).
- На разположение на всички деца с диабет трябва да има устройства за измерване на КГ за бързо потвърждаване и безопасно коригиране на хипогликемиите (B, E).
- На разположение на всички родители и грижещи се трябва да има глюкагон, особено ако има голям риск от тежка хипогликемия. Обучението относно приложението на глюкагон е изключително важно (E).
- Лечението на хипогликемията трябва да доведе до повишаване на КГ приблизително с 3-4 mmol/L (55-70 mg/dL). Това може да се постигне с даване на глюкозни таблетки/бучки захар или сладка напитка (глюкозна/сукрозна напитка, кола и др.), приблизително 10 грама глюкоза са необходими за 30 килограмово дете и 15 грама за над 30 kg (приблизително 0.3g/kg).
- При използване на сукроза или фруктоза са необходими малко по-големи количества в сравнение с чистата глюкоза. Шоколадът, млякото и други храни, съдържащи мазнини, ще доведат до по-бавна абсорбция на захарта и трябва да се избягват като инициално лечение на хипогликемията.
- След прилагането на лечение КГ трябва отново да бъде измерена след 10 – 15 мин, ако няма отговор или той е неадекватен, трябва да се повтори приемът на въглехидрати, както е описано по-горе. Измерете отново КГ след 20 – 30 мин, за да се убедите, че целевата глюкоза е постигната и не е надвишена.
- Преди физическо натоварване трябва да се мониторира КГ и да се приемат допълнително въглехидрати на базата на нивото на КГ и очаквания интензитет и продължителност на натоварването.

- Пациентите и техните родители трябва да бъдат обучени да се свързват с полагащия грижи за тях диабетен екип, ако е документирана хипогликемия без симптоми или ако симптомите са тези на невроглюкопения, а не автономни симптоми (т. е. нечувствителност към хипогликемия).
- При пациенти с рецидивираща хипогликемия и/или нечувствителност към хипогликемия може да се наложи целите за кръвна глюкоза да бъдат повишени.
- Ако често има неочаквани хипогликемии, трябва да се помисли за изследване за неразпозната целиакия или болест на Addison.

Книгопис

1. KOVATCHEV BP, COX DJ, FARHY LS, STRAUPE M, GONDER-FREDERICK L, CLARKE WL. Episodes of severe hypoglycemia in type 1 diabetes are preceded and followed within 48 hours by measurable disturbances in blood glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4287 – 4292.
2. KOVATCHEV BP, COX DJ, KUMAR A, GONDER-FREDERICK L, CLARKE WL. Algorithmic evaluation of metabolic control and risk of severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes using self-monitoring blood glucose data. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 817 – 828.
3. CRYER PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937 – 948 (Review) (59 refs).
4. CLARKE WL, GONDER-FREDERICK A, SNYDER AL, COX DJ. Maternal fear of hypoglycemia in their children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11(Suppl. 1): 189 – 194.
5. EDGE JA, FORD-ADAMS ME, DUNGER DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999; 81: 318 – 323.
6. HANNONEN R, TUPOLA S, AHONEN T, RIIKONEN R. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 262 – 268.
7. REICHARD P, PIHL M. Mortality and treatment sideeffects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes* 1994; 43: 313 – 317.
8. ROVET JF, EHRLICH RM. The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study [see comment]. *J Pediatr* 1999; 134: 503 – 506.
9. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group [see comment]. *J Pediatr* 1994; 125: 177 – 188.
10. CHASE HP, LOCKSPEISER T, PEERY B et al. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 430 – 434.
11. MORTENSEN HB, HOUGAARD P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes [erratum appears in *Diabetes Care* 1997; 20(7):1216]. *Diabetes Care* 1997; 20: 714 – 720.
12. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group [see comment]. *Am J Med* 1991; 90: 450 – 459.
13. ROSILIO M, COTTON JB, WIELICZKO MC et al. Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group [see comment]. *Diabetes Care* 1998; 21: 1146 – 1153.
14. JONES TW, BOULWARE SD, KRAEMER DT, CAPRIO S, SHERWIN RS, TAMBORLANE WV. Independent effects of youth and poor diabetes control on responses to hypoglycemia in children. *Diabetes* 1991; 40: 358 – 363.
15. REWERS A, CHASE HP, MACKENZIE T et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes [summary for patients in *J Pediatr*. 2002 Nov;141(5):739 – 40; PMID: 12448434]. *JAMA* 2002; 287: 2511 – 2518.
16. TUPOLA S, RAJANTIE J, MAENPAA J. Severe hypoglycaemia in children and adolescents during multiple-dose insulin therapy. *Diabet Med* 1998; 15: 695 – 699.
17. NORDFELDT S, LUDVIGSSON J. Adverse events in intensively treated children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1184 – 1193.
18. HELLER SR. Abnormalities of the electrocardiogram during hypoglycaemia: the cause of the dead in bed syndrome? *Int J Clin Pract Suppl* 2002; 129: 27 – 32.
19. MCCRIMMON RJ, GOLD AE, DEARY IJ, KELNAR CJ, FRIER BM. Symptoms of hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 858 – 861.
20. CRYER PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2272 – 2279 (Review) (49 refs).
21. WORKGROUP ON HYPOGLYCEMIA ADA. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1245 – 1249 (Review) (30 refs).
22. RYAN CM, ATCHISON J, PUCZYNSKI S, PUCZYNSKI M, ARSLANIAN S, BECKER D. Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1990; 117: 32 – 38.
23. COX DJ, GONDER-FREDERICK L, ANTOUN B, CRYER PE, CLARKE WL. Perceived symptoms in the recognition of hypoglycemia [see comment]. *Diabetes Care* 1993; 16: 519 – 527 (Review) (26 refs).
24. GONDER-FREDERICK LA, SNYDER AL, CLARKE WL. Accuracy of blood glucose estimation by children with IDDM and their parents [see comment]. *Diabetes Care* 1991; 14: 565 – 570.
25. AMIEL SA, SIMONSON DC, SHERWIN RS, LAURITANO AA, TAMBORLANE WV. Exaggerated epinephrine responses to hypoglycemia in normal and insulin-dependent diabetic children. *J Pediatr* 1987; 110: 832 – 837.
26. HELLER SR, CRYER PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991; 40: 223 – 226.
27. SANDOVAL DA, GUY DL, RICHARDSON MA, ERTL AC, DAVIS SN. Effects of low and moderate antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1798 – 1806.
28. JONES TW, PORTER P, SHERWIN RS et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med* 1998; 338: 1657 – 1662.
29. MATYKA KA, CROWNE EC, HAVEL PJ, MACDONALD IA, MATTHEWS D, DUNGER DB. Counterregulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in prepubertal children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1144 – 1150.
30. AMIEL SA, POTTINGER RC, ARCHIBALD HR et al. Effect of antecedent glucose control on cerebral function during hy-

- poglycemia. *Diabetes Care* 1991; 14: 109 – 118.
31. AMIEL SA, GALE E. Physiological responses to hypoglycemia. Counterregulation and cognitive function. *Diabetes Care* 1993; 16 (Suppl. 3): 48 – 55 (Review) (94 refs).
 32. AMIEL SA. Hypoglycaemia in diabetes mellitus – protecting the brain. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl. 2): S62 – S68 (Review) (46 refs).
 33. CRYER PE, FISHER JN, SHAMOON H. Hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17: 734 – 755 (Review) (233 refs).
 34. SIMONSON DC, TAMBORLANE WV, DEFRONZO RA, SHERWIN RS. Intensive insulin therapy reduces counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in patients with type I diabetes. *Ann Intern Med* 1985; 103: 184 – 190.
 35. DAVIS EA, KEATING B, BYRNE GC, RUSSELL M, JONES TW. Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycaemia in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998; 78: 111 – 115.
 36. FANELLI CG, EPIFANO L, RAMBOTTI AM et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 1993; 42: 1683 – 1689.
 37. BRODOWS RG, WILLIAMS C, AMATRUDA JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA* 1984; 252: 3378 – 3381.
 38. GEORGAKOPOULOS K, KATSILAMBROS N, FRAGAKI M, POULOPOULOU Z, KIMBOURIS J, SFIKAKIS P, et al. Recovery from insulin-induced hypoglycemia after saccharose or glucose administration. *Clin Physiol Biochem* 1990; 8: 267 – 72.
 39. WIETHOP BV, CRYER PE. Alanine and terbutaline in treatment of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 1131 – 6.
 40. POPP DA, TSE TF, SHAH SD, CLUTTER WE, CRYER PE. Oral propranolol and metoprolol both impair glucose recovery from insulin-induced hypoglycemia in insulin-independent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984; 7: 243 – 247.
 41. DIABETES RESEARCH IN CHILDREN NETWORK (DIRECTNET) STUDY GROUP, TSALIKIAN E, KOLLMAN C et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 2200 – 2204.
 42. WELCH IM, BRUCE C, HILL SE, READ NW. Duodenal and ileal lipid suppresses postprandial blood glucose and insulin responses in man: possible implications for the dietary management of diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 1987; 72: 209 – 216.
 43. WELCH IM, BRUCE C, HILL SE, READ NW. Duodenal and ileal lipid suppresses postprandial blood glucose and insulin responses in man: possible implications for the dietary management of diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 1987; 72: 209 – 16.
 44. AMAN J, WRANNE L. Hypoglycaemia in childhood diabetes. II. Effect of subcutaneous or intramuscular injection of different doses of glucagon. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 548 – 553.
 45. GUNNING RR, GARBER AJ. Bioactivity of instant glucose. Failure of absorption through oral mucosa. *Jama* 1978; 240: 1611 – 2.
 46. AMIEL SA, SHERWIN RS, SIMONSON DC, TAMBORLANE WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988; 37: 901 – 907.
 47. LEVINE BS, ANDERSON BJ, BUTLER DA, ANTISDEL JE, BRACKETT J, LAFFEL LM. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes [see comment]. *J Pediatr* 2001; 139: 197 – 203.
 48. DAVIS EA, KEATING B, BYRNE GC, RUSSELL M, JONES TW. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 22 – 25.
 49. CRYER PE. Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM. A vicious cycle. *Diabetes* 1992; 41: 255 – 260 (Review) (44 refs).
 50. BHATIA V, WOLFSDORF JI. Severe hypoglycemia in youth with insulin-dependent diabetes mellitus: frequency and causative factors. *Pediatrics* 1991; 88: 1187 – 1193.
 51. VAN DE WA. Diabetes mellitus and alcohol. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 263 – 267 (Review) (50 refs).
 52. KERR D, MACDONALD IA, HELLER SR, TATTERSALL RB. Alcohol causes hypoglycaemic unawareness in healthy volunteers and patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1990; 33: 216 – 221.
 53. ISMAIL D, GEBERT R, VUILLERMIN PJ et al. Social consumption of alcohol in adolescents with type 1 diabetes is associated with increased glucose lability, but not hypoglycaemia. *Diabet Med* 2006; 23: 830 – 833 (Review) (11 refs).
 54. YU L, BREWER KW, GATES S et al. DRB1*04 and DQ alleles: expression of 21-hydroxylase autoantibodies and risk of progression to Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 328 – 335.
 55. MCAULAY V, FRIER BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia [see comment]. *Postgrad Med J* 2000; 76: 230 – 232.
 56. PHORNPHUTKUL C, BONEY CM, GRUPPUSO PA. A novel presentation of Addison disease: hypoglycemia unawareness in an adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1998; 132: 882 – 884.
 57. IAFUSCO D, REA F, PRISCO F. Hypoglycemia and reduction of the insulin requirement as a sign of celiac disease in children with IDDM [see comment]. *Diabetes Care* 1998; 21: 1379 – 1381.
 58. MOHN A, CERRUTO M, LAFUSCO D et al. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 37 – 40.
 59. GRIMM JJ, YBARRA J, BERNE C, MUCHNICK S, GOLAY A. A new table for prevention of hypoglycaemia during physical activity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2004; 30: 465 – 470.
 60. RIDDELL MC, ISCOE KE. Physical activity, sport, and pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 60 – 70 (Review) (92 refs).
 61. TANSEY MJ, TSALIKIAN E, BECK RW et al. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group: the effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 20 – 25.
 62. PORTER PA, KEATING B, BYRNE G, JONES TW. Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin-dependent diabetes mellitus [see comment]. *J Pediatr* 1997; 130: 366 – 372.
 63. TSALIKIAN E, MAURAS N, BECK RW et al. Diabetes Research in Children Network Direcnet Study Group: impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005; 147: 528 – 534.
 64. MATYKA KA, WIGG L, PRAMMING S, STORES G, DUNGER DB. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child* 1999; 81: 138 – 142.
 65. LUDVIGSSON J, HANAS R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003; 111: 933 – 938.

66. SOLTESZ G, ACSADI G. Association between diabetes, severe hypoglycaemia, and electroencephalographic abnormalities. *Arch Dis Child* 1989; 64: 992 – 996.
67. KAUFMAN FR, EPPORT K, ENGILMAN R, HALVORSON M. Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years. *J Diabetes Complications* 1999; 13: 31 – 38.
68. KALERGIS M, SCHIFFRIN A, GOUGEON R, JONES PJ, YALE JF. Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 9 – 15.
69. GRAY RO, BUTLER PC, BEERS TR, KRYSHAK EJ, RIZZA RA. Comparison of the ability of bread versus bread plus meat to treat and prevent subsequent hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1508 – 1511.
70. KAUFMAN FR, DEVGAN S. Use of uncooked cornstarch to avert nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with type I diabetes. *J Diabetes Complications* 1996; 10: 84 – 87.
71. RAJU B, ARBELAEZ AM, BRECKENRIDGE SM, CRYER PE. Nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes: an assessment of preventive bedtime treatments [see comment]. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2087 – 2092.
72. SHALWITZ RA, FARKAS-HIRSCH R, WHITE NH, SANTIAGO JV. Prevalence and consequences of nocturnal hypoglycemia among conventionally treated children with diabetes mellitus. *J Pediatr* 1990; 116: 685 – 689.
73. VERVERS MT, ROUWE C, SMIT GP. Complex carbohydrates in the prevention of nocturnal hypoglycaemia in diabetic children. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47: 268 – 273.
74. CHASE HP, DIXON B, PEARSON J et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin [see comment]. *J Pediatr* 2003; 143: 737 – 740.
75. PLOTNICK LP, CLARK LM, BRANCATI FL, ERLINGER T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1142 – 1146.
76. GOLDEN MP, INGERSOLL GM, BRACK CJ, RUSSELL BA, WRIGHT JC, HUBERTY TJ. Longitudinal relationship of asymptomatic hypoglycemia to cognitive function in IDDM. *Diabetes Care* 1989; 12: 89 – 93.
77. ROVET JF, EHRLICH RM, HOPPE M. Specific intellectual deficits in children with early onset diabetes mellitus. *Child Dev* 1988; 59: 226 – 234.
78. ROVET JF, EHRLICH RM, CZUCHTA D. Intellectual characteristics of diabetic children at diagnosis and one year later. *J Pediatr Psychol* 1990; 15: 775 – 788.
79. RYAN C, VEGA A, DRASH A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985; 75: 921 – 927.
80. SCHOENLE EJ, SCHOENLE D, MOLINARI L, LARGO RH. Impaired intellectual development in children with type I diabetes: association with HbA_{1c}, age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002; 45: 108 – 114.
81. DAVIS EA, SOONG SA, BYRNE GC, JONES TW. Acute hyperglycaemia impairs cognitive function in children with IDDM. *J Pediatr Endocrinol* 1996; 9: 455 – 461.
82. MARTIN DD, DAVIS EA, JONES TW. Acute effects of hyperglycaemia in children with type 1 diabetes mellitus: the patient's perspective. *J Pediatr Endocrinol* 2006; 19: 927 – 936.
83. JAUCH-CHARA K, HALLSCHMID M, GAIS S et al. Hypoglycemia during sleep impairs consolidation of declarative memory in type 1 diabetic and healthy humans. *Diabetes Care* 2007; 30: 2040 – 2045.
84. DRAELOS MT, JACOBSON AM, WEINGER K et al. Cognitive function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus during hyperglycemia and hypoglycemia. *Am J Med* 1995; 98: 135 – 144.
85. NORTHAM EA, ANDERSON PJ, WERTHER GA, WARNE GL, ADLER RG, ANDREWES D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 1998; 21: 379 – 384.
86. EEG-OLOFSSON O, PETERSEN I. Childhood diabetic neuropathy. A clinical and neurophysiological study. *Acta Paediatr* 2001; 55: 163 – 176.
87. GILHAUS KH, DAWKE H, LULSDORF HG, SACHSSE R, SACHSSE B. [EEG changes in diabetic children] [German]. *Dtsch Med Wochenschr* 1973; 98: 1449 – 1454.
88. RYAN CM, WILLIAMS TM, FINEGOLD DN, ORCHARD TJ. Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia* 1993; 36: 329 – 334.
89. SCHLACK H, PALM D, JOCHMUS I. [Influence of recurrent hypoglycemia on the EEG of the diabetic child] [German]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1969; 117: 251 – 253.
90. PERANTIE DC, WU J, KOLLER JM et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2331 – 2337.
91. HAGEN JW, BARCLAY CR, ANDERSON BJ et al. Intellectual functioning and strategy use in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Child Dev* 1990; 61: 1714 – 1727.
92. WYSOCKI T, HARRIS MA, MAURAS N et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003; 26: 1100 – 1105. importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 37 – 40.
93. GRAY RO, BUTLER PC, BEERS TR, KRYSHAK EJ, RIZZA RA. Comparison of the ability of bread versus bread plus meat to treat and prevent subsequent hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1508 – 1511.
94. KAUFMAN FR, DEVGAN S. Use of uncooked cornstarch to avert nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with type I diabetes. *J Diabetes Complications* 1996; 10: 84 – 87.
95. RAJU B, ARBELAEZ AM, BRECKENRIDGE SM, CRYER PE. Nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes: an assessment of preventive bedtime treatments [see comment]. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2087 – 2092.
96. SHALWITZ RA, FARKAS-HIRSCH R, WHITE NH, SANTIAGO JV. Prevalence and consequences of nocturnal hypoglycemia among conventionally treated children with diabetes mellitus. *J Pediatr* 1990; 116: 685 – 689.
97. VERVERS MT, ROUWE C, SMIT GP. Complex carbohydrates in the prevention of nocturnal hypoglycaemia in diabetic children. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47: 268 – 273.
98. CHASE HP, DIXON B, PEARSON J et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin [see comment]. *J Pediatr* 2003; 143: 737 – 740.
99. PLOTNICK LP, CLARK LM, BRANCATI FL, ERLINGER T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1142 – 1146.
100. SOLTESZ G, ACSADI G. Association between diabetes, severe hypoglycaemia, and electroencephalographic abnormalities. *Arch Dis Child* 1989; 64: 992 – 996.

101. KAUFMAN FR, EPPORT K, ENGLIMAN R, HALVORSON M. Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years. *J Diabetes Complications* 1999; 13: 31 – 38.
102. GOLDEN MP, INGERSOLL GM, BRACK CJ, RUSSELL BA, WRIGHT JC, HUBERTY TJ. Longitudinal relationship of asymptomatic hypoglycemia to cognitive function in IDDM. *Diabetes Care* 1989; 12: 89 – 93.
103. ROVET JF, EHRLICH RM, HOPPE M. Specific intellectual deficits in children with early onset diabetes mellitus. *Child Dev* 1988; 59: 226 – 234.
104. ROVET JF, EHRLICH RM, CZUCHTA D. Intellectual characteristics of diabetic children at diagnosis and one year later. *J Pediatr Psychol* 1990; 15: 775 – 788.
105. RYAN C, VEGA A, DRASH A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985; 75: 921 – 927.
106. SCHOENLE EJ, SCHOENLE D, MOLINARI L, LARGO RH. Impaired intellectual development in children with type I diabetes: association with HbA_{1c}, age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002; 45: 108 – 114.
107. DAVIS EA, SOONG SA, BYRNE GC, JONES TW. Acute hyperglycaemia impairs cognitive function in children with IDDM. *J Pediatr Endocrinol* 1996; 9: 455 – 461.
108. MARTIN DD, DAVIS EA, JONES TW. Acute effects of hyperglycaemia in children with type 1 diabetes mellitus: the patient's perspective. *J Pediatr Endocrinol* 2006; 19: 927 – 936.
109. JAUCH-CHARA K, HALLSCHMID M, GAIS S et al. Hypoglycemia during sleep impairs consolidation of declarative memory in type 1 diabetic and healthy humans. *Diabetes Care* 2007; 30: 2040 – 2045.
110. DRAELOS MT, JACOBSON AM, WEINGER K et al. Cognitive function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus during hyperglycemia and hypoglycemia. *Am J Med* 1995; 98: 135 – 144.
111. NORTHAM EA, ANDERSON PJ, WERTHER GA, WARNE GL, ADLER RG, ANDREWES D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 1998; 21: 379 – 384.
112. EEG-OLOFSSON O, PETERSEN I. Childhood diabetic neuropathy. A clinical and neurophysiological study. *Acta Paediatr* 2001; 55: 163 – 176.
113. GILHAUS KH, DAWEKE H, LULSDORF HG, SACHSSE R, SACHSSE B. [EEG changes in diabetic children] [German]. *Dtsch Med Wochenschr* 1973; 98: 1449 – 1454.
114. RYAN CM, WILLIAMS TM, FINEGOLD DN, ORCHARD TJ. Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia* 1993; 36: 329 – 334.
115. SCHLACK H, PALM D, JOCHMUS I. [Influence of recurrent hypoglycemia on the EEG of the diabetic child] [German]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1969; 117: 251 – 253.
116. PERANTIE DC, WU J, KOLLER JM et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2331 – 2337.
117. Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial [see comment]. *Ann Intern Med* 1996; 124: 379 – 388.
118. AUSTIN EJ, DEARY IJ. Effects of repeated hypoglycemia on cognitive function: a psychometrically validated reanalysis of the Diabetes Control and Complications Trial data. *Diabetes Care* 1999; 22: 1273 – 1277.
119. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES, INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS STUDY RESEARCH GROUP, JACOBSON AM, MUSEN G et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356: 1842 – 1852.
120. MUSEN G, LYOO IK, SPARKS CR, WEINGER K, HWANG J, RYAN CM, et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes* 2006; 55: 326 – 33.
121. RYAN CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 289 – 97.
122. TUPOLA S, RAJANTIE J, AKERBLOM HK. Experience of severe hypoglycaemia may influence both patient's and physician's subsequent treatment policy of insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 625 – 627.
123. COX DJ, IRVINE A, GONDER-FREDERICK L, NOWACEK G, BUTTERFIELD J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization [see comment]. *Diabetes Care* 1987; 10: 617 – 621.
124. NISHIMURA R, LAPORTE RE, DORMAN JS, TAJIMA N, BECKER D, ORCHARD TJ. Mortality trends in type 1 diabetes. The Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965-1999 [see comment]. *Diabetes Care* 2001; 24: 823 – 827.
125. DILIBERTI JH, LORENZ RA. Long-term trends in childhood diabetes mortality: 1968-1998. *Diabetes Care* 2001; 24: 1348 – 1352.
126. Racial disparities in diabetes mortality among persons aged 1 – 19 years – United States, 1979 – 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 1184 – 1187.
127. WESTON PJ, GILL GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited [see comment]. *Diabet Med* 1999; 16: 626 – 631 (Review) (44 refs).
128. SOVIK O, THORDARSON H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients [erratum appears in *Diabetes Care* 1999 Aug;22(8):1389]. *Diabetes Care* 1999; 22(Suppl. 2): B40 – B42.
129. CHASE HP, KIM LM, OWEN SL et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes [see comment]. *Pediatrics* 2001; 107: 222 – 226.
130. ZINMAN B, TILDESLEY H, CHIASSON JL, TSUI E, STRACK T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997; 46: 440 – 443.
131. BUCKINGHAM B, BECK RW, TAMBORLANE WV et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007; 151: 388 – 393.
132. HOLCOMBE JH, ZALANI S, ARORA VK, MAST CJ. Lispro in Adolescents Study Group: comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* 2002; 24: 629 – 638.
133. BOLAND E, MONSOD T, DELUCIA M, BRANDT CA, FERNANDO S, TAMBORLANE WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes [see comment]. *Diabetes Care* 2001; 24: 1858 – 1862.
134. RASKIN P, GUTHRIE RA, LEITER L, RIIS A, JOVANOVIC L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 583 – 588.
135. SILVERSTEIN J, KLINGENSMITH G, COPELAND K et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 186 – 212 (Review) (237 refs).
136. EYAL D, BEQUETTE BW, BUCKINGHAM BA, DOYLE FJ III. Detection of a meal using continuous glucose monitoring (CGM): implications for an artificial β -cell. *Diabetes Care* 2007.

Лечение на деца и юноши с диабет по време на остро заболяване

Brink S, Laffel L, Likitmaskul S, Liu L, Maguire AM, Olsen B, Silink M, Hanas R. Sick day management in children and adolescents with diabetes.

Pediatric Diabetes 2009; 10 (Suppl. 12): 146-153.

Stu Brink, Lori Laffel, Supawadee Likitmaskul, Li Liu, Ann M Maguire, Birthe Olsen, Martin Silink, and Ragnar Hanas

Department of Pediatrics, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA; Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, USA; Endocrinology and Metabolism, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand; Department of Endocrinology and Metabolism, Guangzhou Children Hospital, Guangzhou, China; Children's Hospital at Westmead, Sydney and the University of Sydney, Australia; Department of Pediatrics, Glostrup University Hospital, Copenhagen, Denmark; Children's Hospital at Westmead, Sydney and the University of Sydney, Australia; Department of Pediatrics, Udevalla Hospital, Udevalla, Sweden

Автор за кореспонденция: Stu Brink
New England Diabetes and Endocrinology Center,
Waltham, MA, 02451-1136, USA.
e-mail: stubrink@aol.com

Конфликт на интереси:

LL has received funding from Abbott Diabetes Care for investigator initiated research and for consulting activities. SB is the owner of the New England Diabetes and Endocrinology Center (NEDEC) and President of New England Diabetes and Endocrinology Research Fund, Incorporated (NEDERF, Inc.). He is a member of the advisory panel, standing committee or board of directors: for American Diabetes Association (ADA), Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF), International Diabetes Federation (IDF), International Society for

Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), American Academy of Pediatrics (AAP), LawsonWilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES); has received honoraria or speaker's fees from Eli Lilly, Novo-Nordisk, Minimed, LifeScan, Genentech, Serono, Teva Pharmaceuticals; and has received grants from Eli Lilly, Novo-Nordisk, NIH, SelfCare, Inverness Medical, Medical Foods, Abbott-Medisense, LifeScan, Genentech, Pharmacia, Bristol-Squibb Myers, Pfizer, Serono, Johnson and Johnson. The remaining authors have declared no potential conflicts.

Editors of the ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith and Peter Swift.

Тази статия е глава от ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Пълният комплект на ръководството може да намерите на адрес: www.ispad.org. Системата за степенуване на доказателства, използвана в ISPAD Guidelines, е използваната от Американската Диабетна Асоциация (American Diabetes Association). Виж стр. 2 (Въведение в Pediatric Diabetes 2009; 10(Suppl.12): 1-2).

Ефект на заболяванията върху диабета

Децата, чийто диабет е под добър метаболитен контрол, би трябвало да не боледуват по-често от други болести или инфекции от децата без диабет [E]. Едно проучване на възрастни пациенти с диабет от 1 тип показва по-висок риск от уринарни, бактериално-кожни или мукозно-мембранни инфекции, но инфекциите на горните дихателни пътища не са с по-висока честота, отколкото в контролите (1) [B].

Налице са някои доказателства за нарушена левкоцитна функция при лош контрол на диабета [C] (2). Децата с лош метаболитен контрол могат да имат променена имунна функция, повишена възприемчивост към инфекции и забавено оздравяване от инфекция. Едно педиатрично проучване установи ниски концентрации на IgG и редуциране нивата на C4B (комплементарен протеин 4, вариант B), които се свързват с нарушен метаболитен контрол (3) [C].

Много заболявания и по-специално тези, които са придружени от висока температура, повишават кръвната глюкоза (КГ) поради по-високите нива на стрес-хормони, увеличаващи глюконеогенезата и инсулиновата резистентност [C] (4). Заболяването повишава продукцията на кетони поради неадекватни нива на инсулина. Заболявания, свързани с повръщане и диария (напр.

гастроентерити), могат да понижават КГ с по-голяма вероятност за хипогликемия, отколкото за хипергликемия. Намаленият прием на храна, лошото усвояване и по-бавното изпразване на стомаха при гастроентерит може да доведе до хипогликемия.

Понякога през инкубационния период на една инфекция, т.е. няколко дни преди началото на заболяването, е налице повишена нужда от инсулин [Е]. Повишените нужди от инсулин могат да персиситират още няколко дни след края на заболяването поради инсулинова резистентност [Е].

Главни принципи :

- Никога да не се спира инсулинът [А]
- Инсулиновите дози може да се наложи да бъдат намалени или увеличени [А].
- Най-честата грешка, която се прави от медицински специалисти и други обгрижващи пациента хора, които не са запознати с диабета, е да препоръчат пропускане на инсулинова доза, защото детето е болно и не се храни, като с това увеличават риска от диабетна кетоацидоза (ДКА).
- Необходимо е по-често мониториране на КГ и кетоните. Всички стойности, упоменати в тази глава, се отнасят до плазмената глюкоза, тъй като повечето измерващи устройства са калибрирани спрямо тази стойност.
- Ако епизодите на хипергликемия, кетоза и повръщане се повтарят, със или без инфекция, трябва да се мисли, че това може да се дължи на пропускане или неадекватно приложение на инсулин. Пропускането на инсулинова доза е особено проблематично през пубертета.
- По-често мониториране

Кръвна глюкоза

- Честото мониториране на КГ осигурява оптимален контрол по време на заболяването (с наблюдение от възрастен, дори и когато се отнася за юноши)
- КГ трябва да се проследява най-малко през 3-4 часа, включително през нощта, а понякога дори на 1-2 часа.

Кетони

Кетоните се произвеждат в черния дроб от свободни мастни киселини, които служат като алтернативен енергиен източник при липса на глюкоза за вътреклетъчния метаболизъм. Кетони в резултат на гладуване се образуват, когато кръвната

глюкоза е ниска. Кетони се образуват и когато липсва инсулин, който да иницира транспорта на глюкозата от кръвното русло към клетката. Кетоните се натрупват поради увеличена липолиза, повишена кетогенеза и намалена утилизация на кетоновите тела поради ниски нива на инсулин. Лентичките за изследване на урина отчитат ацетоацетата (AcAc), докато лентичките за изследване на кръв отчитат бета-хидроксипутирата (BONB). При остра кетоацидоза съотношението между кетоновите тела (BONB:AcAc) се увеличава от нормалното 1:1 до 10:1 или повече (5). В отговор на инсулиновото лечение, нивата на BONB често намаляват много преди тези на AcAc. Често използваният нитропрусиден тест отчита само AcAc в кръвта и урината (5).

- Уринният или, ако е възможен, кръвният тест може да допринесе за контрола по време на заболяване.
- Тестът за кръвни кетони (чрез изследване на BONB) дава допълнителна информация към изследването на уринните кетони(6)[Е]:
- Кръвно ниво на $BONB > 0.5 \text{ mmol/l}$ е патологично за деца с диабет (7, 8) [C, B].
- Проучвания при възрастни показват, че след спиране на помпата диагностицирането на кетоза е значително по-късно, ако се изследва кетонурия, отколкото ако се изследва плазмената кетонемия (9) [C], и че тестът за кетони в урината може да остане положителен повече от 24 часа след преодоляването на кетоацидозата в над 50% от проучените пациенти (10) [C].
- Може да има дисоциация между уринните кетони (AcAc) и кръвните концентрации на BONB, която може да се увеличи до нива, съответни за ДКА, докато уринният кетонов тест е все още отрицателен или показва само следи или лека кетонурия (11) [C].
- Изследването на концентрацията на BONB при деца в домашни условия дава възможност за по-ранна диагноза и лечение на кетоза, в сравнение с изследването на урина за кетони, и намалява свързаните с диабета болнични визити (както посещенията в спешно отделение, така и хоспитализациите) (8) [B].
- Изследването на кръвни BONB може да бъде особено ценно за предотвратяване на ДКА при пациенти, използващи инсулинови помпи, при които се използват само бързодействащи обикновени или аналогови инсулини. Повишаването на кръвните BONB, дължащо се на прекъсване на доставката на инсулин, може бързо да доведе до кетогенеза и кетоза и може да предшества повишаването на уринните кетони [Е].

- По време на овладяването на кетозата кръвните ВОНВ се нормализират по-бързо, отколкото кетоните в урината (5). Мониторирането на ВОНВ предпазва от късна хипогликемия в резултат на свръхлечение с инсулин на базата на персистирането на кетонурия [Е].
- Мониторирането на кръвните ВОНВ може да бъде особено полезно при много малки деца или когато е трудно да се вземе уринна проба.

Семейството трябва да има в наличност средства и информация за лечението през дните на заболяване, включително:

- писмена инструкция за лечението и важни номера/адреси на лекуващия екип
- Запаси от храни и напитки, подходящи за дните с остро заболяване
- Достатъчно запаси от лентички за мониториране на глюкоза и кетони, допълнително инсулин и глюкагонов кит.

Загуба на апетит

- Замяната на обикновеното хранене с лесносмилаеми храни и подсладени със захар напитки осигурява енергия и помага за предотвратяване на последваща кетоза. Необходимите за лечение по време на остро заболяване запаси включват следните неща:
- глюкозни таблетки, сладки и бонбони като например желирани бонбони, сухи плодове и др. за предотвратяване на хипогликемия.
- чиста (преварена/пречистена), студена вода за осигуряване на хидратация
- захар- и електролит-съдържащи течности като спортни напитки, електролитни смеси Lucozade®, Kool-Aid® за осигуряване на хидратация, глюкоза и соли

Поддържане на хидратацията

- Хипергликемията, фебрилитетът, екстремната глюкозурия и кетонурията увеличават загубата на течности
- Шкафът за лечение по време на остро заболяване трябва да има описаните по-горе запаси от средства за предотвратяване на дехидратация
- Течностите за хидратация трябва да съдържат сол и вода, а не само обикновена вода, ако са налице продължаващи загуби поради повръщане или диария. Ако апетитът е намален или КГ е паднала под $\approx 10 \text{ mmol/l}$ (180 mg/dl), трябва да се помисли за подсладени със захар напитки, за да се избегне кетозата в следствие на гладуване (напр. спортни/електролитни напитки, педиатрични електролитни смеси, разредени плодови сокове, кола, и др.). Най-добре е да се премахнат мехурчетата в подсладените със захар напитки (да се отгазират), за да се сведе до минимум нарушаването в храносмилането [Е]. Газираните напитки не влияят на скоростта на изпразване на стомаха, но променят разпределението на храната в стомаха, причинявайки задържането ѝ в проксималната част (12) [В].
- Повишените нива на кетони, независимо дали са свързани с ниска КГ (гладуване) или висока КГ (инсулинов дефицит), водят до гадене и повръщане, а оттам до намален внос на храна и течности, продължаващо повишаване на нивата на кетоните, дехидратация и кетоацидоза.
- В случай, че гаденето, повръщането и диарията персистират, особено при малки деца с диабет, може да се наложи интравенозно вливане на течности.

Таблица 1. Как да изчислим количеството допълнителен инсулин през дните със заболяване, адаптирана по (7, 8, 13-15) [Е]. Няма данни от клинични проучвания

Кетони		Кръвна глюкоза				
Кръвни кетони	Кетони в урината	<5.5 mmol/l <100 mg/dl	5.5-10 mmol/l 100-180 mg/dl	10-14 mmol/l 180-250 mg/dl	14-22 mmol/l 250-400 mg/dl	>22 mmol/l >400 mg/dl
<0.6 mmol/l	Отрицателни или следи	Не добавяй инсулин. Може да е необходимо да се обмислят минидози глюкагон (виж Таб. 2), ако е <4 mmol (70 mg/dl)	Не е необходимо да се безпокоите.	Увеличете дозата инсулин за следващото хранене, ако кръвната глюкоза е все още повишена.	Дайте допълнителни 5% от ТДД или 0,05 Е/кг.	Дайте допълнителни 10% от ТДД или 0,1 Е/кг. Повторете, ако е необходимо.

Кетони		Кръвна глюкоза				
Кръвни кетони	Кетони в урината	<5.5 mmol/l <100 mg/dl	5.5-10 mmol/l 100-180 mg/dl	10-14 mmol/l 180-250 mg/dl	14-22 mmol/l 250-400 mg/dl	>22 mmol/l >400 mg/dl
		Провери КГ и кетоните отново след 2 часа.				
0.6-0.9 mmol/l	Следи или малко	Кетони от гладуване. Необходими са допълнителни въглехидрати и течности.	Кетони от гладуване. Необходими са допълнителни въглехидрати и течности.	Направете допълнително 5% от общата дневна доза или 0,05 U/kg.	Направете допълнително 5-10% от общата дневна доза или 0,05-0,1 U/kg.	Направете допълнително 10% от общата дневна доза или 0,1 U/kg. Повторете, ако е необходимо.
1.0-1.4 mmol/l	Малко или умерено.	Кетони от гладуване. Необходими са допълнителни въглехидрати и течности.	Кетони от гладуване. Необходими са допълнителни въглехидрати и течности. Направете обикновена болус доза.	Необходими са допълнителни въглехидрати и течности. Направете допълнително 5-10% от общата дневна доза или 0,05-0,1 U/kg.	Направете допълнително 10% от общата дневна доза или 0,1 U/kg.	Направете допълнително 10% от общата дневна доза или 0,1 U/kg. Повторете, ако е необходимо.
1.5-2.9 mmol/l	Умерено или голямо	Високи нива на кетони от гладуване. Проверете глюкомера. Проверете отново КГ и кетоните. Необходими са допълнителни въглехидрати и течности.	Високи нива на кетони от гладуване. Необходими са допълнителни въглехидрати и течности. Направете 5% от общата дневна доза или 0,05 E/kg. Повторете, ако КГ се увеличи.	Необходими са допълнителни въглехидрати и течности. Направете допълнително 10% от общата дневна доза или 0,1E/kg.	Направете допълнително 10-20% от общата дневна доза или 0,1E/kg. Повторете дозата след 2 часа, ако кетоните не намаляват.	Направете допълнително 10-20% от общата дневна доза или 0,1E/kg. Повторете дозата след 2 часа, ако кетоните не намаляват.
Може да е необходимо и.в. вливане на глюкоза, ако детето не може да се храни и да приема течности. Риск от развитие на кетоацидоза! Проверявайте КГ и кетоните на всеки час.						
≥3.0 mmol/l	Голямо.	Много високи нива на кетони от гладуване. Проверете глюкомера. Проверете отново КГ и кетоните. Необходими са допълнителни въглехидрати и течности.	Много високи нива на кетони от гладуване. Необходими са допълнителни въглехидрати и течности. Направете допълнително 5% от общата дневна доза или 0,05 E/kg. Повторете, ако кръвната глюкоза се увеличи.	Необходими са допълнителни въглехидрати и течности. Направете допълнително 10 % от общата дневна доза или 0,1 E/kg.	Направете допълнително 10-20 % от общата дневна доза или 0,1 E/kg. Повторете след 2 часа, ако кетоните не намаляват.	Направете допълнително 10-20 % от общата дневна доза или 0,1 E/kg. Повторете след 2 часа, ако кетоните не намаляват.

Има непосредствен риск от кетоацидоза, ако нивата на кръвните кетони са ≥ 3.0 mmol/l. Спешно е необходимо лечение с инсулин! Да се обмисли превеждането на пациента в спешно отделение.

- За да изчислите общата дневна доза, сумирайте всички дози инсулин, даван в обикновен ден (напр. обикновен/краткодействащ +интермедиерен/дългодействащ) или сумирайте базалната скорост и болусите в случаите на лечение с помпа. Не включвайте допълнителните болуси, дадени в случай на неочаквана хипергликемия.
- Високата кръвна глюкоза и повишени кетони показват недостиг на инсулин. Кръвните кетони "от гладуване" обикновено са под 3.0 mmol/l.
- Когато детето е болно или повръща и КГ е под 10-14 mmol/l, 180-250 mg/dl (виж таблицата), той/тя може да се опита да пие подсладени със захар напитки на малки порции, за да задържи КГ. Когато нивата на кетоните се повишават, даването на допълнителен инсулин е приоритет и това ще е трудно осъществимо, ако КГ е ниска.
- Допълнителен инсулин може да бъде даван като бързодействащи инсулинови аналози или обикновен инсулин, но аналоговият е за предпочитане, ако е наличен.
- Бързият аналогов инсулин може да бъде поставен интрамускулно, за да се ускори абсорбцията му.
- През първия час след даването на допълнителния инсулин кетоните нива може да продължат да се покачват бавно (с 10-20%), но след това те би трябвало да спаднат. [E].

Приложение на специфични медикаменти

- Подлежащите заболявания трябва да бъдат третираны както при деца без диабет.
- Лечението на фебрилитет, неразположение и главоболие с антипиретици като парацетамол (ацетаминофен) или ибупрофен е допустимо, но не е задължително.
- Запасите в шкафа за лечение по време на остро заболяване трябва да включват ентрални и ректални препарати за лечение на фебрилитет (антипиретици като Парацетамол, Ибупрофен под формата на орални препарати или като супозитории при случаи на повръщане)
- Неизвестни или съмнителни препарати от алтернативната медицина трябва да бъдат избягвани
- Повръщането може да е причинено от
 - самото заболяване (напр. гастроентерит, хранителна интоксикация или инфекция, хирургично заболяване или друго заболяване),
 - ниска КГ

- от недостиг на инсулин, водещ до висока КГ и кетоза.

- Освен в случаите, когато се подозира хранително отравяне, да се обмисли лечение на повръщането с еднократна инжекция или ректално приложение на антиеметик (като например Phenergan/Promethazine супозитории), за да се подпомогне оралния прием на въглехидрати, освен ако не съществуват притеснения за съзнанието. В случай на висока КГ и голямо количество кетони приоритет трябва да се дава на приложението на допълнителен инсулин. В такава ситуация повръщането често спира след започването на инсулина, което води до обратно развитие на кетозата [E].
- Пероралните средства за симптоматично лечение на повръщане или диария нямат доказана ефикасност и поради това обикновено не се препоръчват [E].
- В някои общности трябва да се имат предвид специфични ендемични или епидемични заболявания (напр. хеморагична треска, малария и др.). Мониторингът и клиничната манифестация на тази заболявания при пациенти с диабет може да бъде усложнено.

Инфекции, свързани с хипергликемия, със или без кетоза

Допълнителен инсулин

- Необходими са допълнителни дози бърз обикновен или аналогов инсулин, заедно с грижливо мониториране, за да се редуцира КГ, да се предотврати кетоацидозата и да се избегне хоспитализацията.
- Дозата и честотата на инжекциите зависи от нивото и продължителността на хипергликемията и тежестта на кетозата.
- При наличие на хипергликемия без кетони или с малки количества кетони препоръките обикновено са да се постави допълнително 5-10 % от общата дневна доза (ОДД) (или 0.05-0.1 U/kg) бърз обикновен или аналогов инсулин. Това може да се повтаря през 2-4 часа на базата на резултатите от мониторирането на КГ (виж Табл.1)
- При наличие на хипергликемия и по-изразена кетонурия (умерена до висока), обикновено се препоръчва да се поставят допълнително 10-20% от ОДД (обикновено не повече от 0.1 U/kg) бърз обикновен или аналогов инсулин. Тази доза следва да се повтаря на всеки 2-4 часа, на базата на резултатите от често изследване на глюкозата и кетоните (виж Табл. 1).

- Препоръчването на допълнителна доза от 0.05 до 0.1 U/kg е обща препоръка за деца със стандартни инсулинови нужди от около 1 U/kg/дневно. При деца, които имат ниски нужди, или при подрастващи с инсулинова резистентност и високи инсулинови нужди трябва по-скоро да се използва изчисляването в проценти, отколкото емпиричната допълнителна доза от 0.1 U/kg [E].
- Когато пациент в ремисия (по време на "медения месец") е болен от остро заболяване, може много бързо да се наложи увеличаване на инсулина до ≈ 1 E/kg/дн. [E]
 - По време на заболяване също така може да е необходимо да се увеличат дозите на базалния инсулин и при инжекционно лечение, и при използване на инсулинова помпа. Когато се използва помпа, базалната скорост временно се увеличава с 20 %, като може да се стигне до 50 или 100% увеличение, докато кръвната глюкоза започне да се нормализира и кетоните да се изчистят [E].

Пример:

Болно дете има КГ 14-20 ммол/л (или 250-360 mg/dl), с умерена кетонурия и/или кръвни кетони от около 1.5 mmol/l. Препоръчайте да се направи 10-20% от общата дневна доза инсулин (или 0.1 U/kg) бърз обикновен или аналогов инсулин на всеки 2-4 часа, докато КГ спадне до <14 mmol/l (<250 mg/dl). След това всяка допълнителна доза може да бъде 5-10% от общата дневна доза. Изследвайте кетоните при всяка микция. Ако е възможно, изследвайте кръвните кетони и ги проверявайте на всеки час, ако са повишени (≥ 0.6 mmol/l).

- След като е даден допълнителен инсулин, кръвните кетони може временно да се увеличат с 10-20% през първите час или два, но след това трябва да се понижат [E].
- Кетоните в урината често остават повишени за много часове, защото кръвните ВОНВ се превръщат в ацетоацетат, който може да бъде измерен в урината (5). Ацетонът може да се складира в мастната тъкан по време на кетозата и заедно с превръщането на ВОНВ в ацетоацетат може да доведе до персистиране на кетонурията, въпреки прекъсването на кетогенезата с прилагането на инсулин (5).

Когато изследването на кетони не е възможно

Строго се препоръчва да има предварително осигурена възможност за някакво изследване на кетони, като лентичките за урина са евтина ин-

вестиция. Но в някои страни дори и те може да не е възможно да се осигурят.

В тези ситуации трябва да се подчертае, че по време на интеркурентни инфекции измерването на КГ е много важно за избягване на кетоацидозата и за предотвратяване на хоспитализация (E).

Полезно е да се осигурят писмени препоръки за това как да се прилага допълнителен инсулин при различни нива на КГ (както в Табл.1) или, ако не е възможно да се измери телесното тегло, да се препоръчат допълнителни дози инсулин в съответствие с възрастта и обичайната обща дневна доза (16) [E].

Инфекции, придружени от хипогликемия

- Тези инфекции често са свързани с гадене и повръщане, със или без диария. Препоръчва се храненето да се замени с даване на малки по обем подсладени със захар течности през кратки интервали и да се поддържа грижливо мониториране на КГ.
- Да се дават достатъчно течности за поддържане на хидратацията. Записвайте колко е изпило детето.
- Внимание към отделянето на урина. Измерване на телесното тегло у дома на всеки 4-6 часа може да служи като ориентир за нуждите от течности. Застой на теглото предполага адекватна хидратация и заместване на течностите.
- Може да се наложи намаляване на ОДД инсулин с 20-50%. Ако обаче дозите са намалени твърде много, съществува риск от развитие на инсулинов дефицит, водещ до кетоза и кетоацидоза [E].
- Редовно проверявайте кетоните, за да прецените дали детето приема достатъчно въглехидрати/захар. Кетоните, свързани с гастроинтестинални заболявания и хипогликемия, обикновено са в резултат по-скоро на неадекватен енергиен внос, отколкото на инсулинов дефицит (напр. кетони от гладуване)
- Ако хипогликемията (<3.5 - 4 mmol/L, 65-70 mg/dL) и гаденето или отказът от храна персистират, инжекция на глюкагон може да разреши хипогликемията и да позволи възстановяване на оралния прим на течности („миниглюкагоново лечение“) (17, 18) (виж Табл. 2). Повторете след 1 час или по-късно, ако е необходимо. Ако хипогликемията персистира, може да се наложи лечение в спешно отделение.

Таблица 2. Препоръчителни дози за „мини“ дозово лечение с Глюкагон (15) (Е) (17, 18) (С)*

Възраст (години)		Количество		
	mcg (µg)	mg	ml (1 mg/ml)	Единици от инсулинова спринцовка
≤2	20	0.02	0.02	2
2-15	10 за година възраст	0.01 за година възраст	0.01 за година възраст	1 за година възраст
>15	150	0.15	0.15	15

* Забележете, че дозите, препоръчани по-горе, са съвсем различни от спешните дози, давани в случай на тежка хипогликемия.

Таблица 3. Лечение по време на остро заболяване с инсулинова помпа

Ако кетоните в урината са отрицателни/следи или кръвните кетони са <0.6 mmol/l	Ако кетоните в урината са умерени/силно повишени. кръвните кетони ≥0.6 mmol/l, или помпата не работи.
Дайте коригиращ болус с помпата*	Може да има проблем с доставящата помпа или да започва сериозно заболяване. Дайте инсулинова инжекция с писалка или спринцовка в зависимост от степента на хипергликемията и кетонурията/кетонемията (както в Таблица 1 по-горе или използвайте индивидуален коригиращ болус*) - така се решава проблемът с механични или катетърни затруднения.
Измервайте КГ на всеки час.	Продължавайте да давате болусни дози с писалка или спринцовка, докато ситуацията е под контрол.
Да се пият допълнителни нисковъглехидратни течности.	Поставете нов инсулин в помпата и нов инфузионен сет и канюла. Настройте базалната скорост, като използвате временна базална скорост с около 20% по-висока, докато КГ намалее.
Ако след 1 час КГ е по-ниска, проверете я отново след 1-2 часа и решете дали е необходима друга коригираща болус доза (използвайте правилото за неизползвания болус**).	Мониторирайте КГ на всеки час.
Ако след първата болус доза КГ не е намаляла, направете инжекция със спринцовка или писалка (виж колона 2).	Пийте допълнително високовъглехидратни течности, ако кетоните са повишени и КГ е ниска, и допълнително нисковъглехидратни "диетични" течности, ако КГ е повишена със или без повишени кетони.
Ако след 2 часа няма подобрение, свържете се с екипа, обслужващ помпата.	Ако след 2 часа КГ е подобрена, използвайте правилото за неизползвания болус, за да решите дали е необходима допълнителна болус доза**. Използването на помпата може да се поднови. Ако КГ остава висока, кетоните персистират, появява се гадене, повръщане или коремна болка, свържете се с екипа, поддържащ помпата, или незабавно идете в болница.

*Коригиращи болуси за корекция на хипергликемията могат да се дават по всяко време или да се добавят към болусите по време на хранене. Полезно указание за пресмятане на коригиращите дози е да се използва правилото на "100" (общата дневна доза се разделя на 100, за да се пресметне с колко mmol/l ще спадне плазмената глюкоза след приложение на 1 единица инсулин) (19, 20). [C, C and E] За mg/dl използвайте правилото на "1800", т.е. разделете 1800 на общата дневна доза. Например, за пациент с 50 Е/дн. КГ следва да падне с около 2 mmol/l (36 mg/dl) за всяка допълнителна единица инсулин. Това пресмятане може да се използва също и за изчисляване на обратна корекция за корекция на хипогликемия (при пациент с 50 Е инсулин дневно даването на 1Е по-малко по време на хранене би трябвало да позволи на плазмената глюкоза да се повиши с 2 mmol/l (36 mg/dl)).

**Коригиращите дози, давани за хипергликемия, трябва да бъдат вземани при обмисляне на остатъчния ефект от всякакви предишни прандиални или коригиращи болус дози. Полезно указание е да се използва "правилото на неизползвания болус", наречено също така "инсулин на борда" (за 1 час се абсорбира приблизително 30% от болуса бързодействащ инсулин). Коригиращите дози трябва да се редуцират съответно на това. Например, ако 5 Е инсулин са били дадени като прандиален болус 2 часа преди това, 60% би трябвало да са абсорбирани и останалите 40% или 2 Е все още биха упражнили ефект. Това трябва да бъде повторено при всяка коригираща доза. Много помпи имат вграден алгоритъм за този тип изчисление.

Специфични препоръки относно лечението на остри заболявания при използване на инсулинови помпи.

Ключовите точки на лечението по време на остро заболяване, споменати по-горе, са същите за използващите инсулинови помпи, както при пациентите на инсулинови инжекции. Пациентите с помпи използват само бързодействащ обикновен или аналогов инсулин и нямат инжектирано депо от бавнодействащ инсулин. Поради това диабетна кетоацидоза може да се развие много бързо. Епизодите на хипергликемия трябва да се вземат много на сериозно, особено ако са придружени с положителни кетонурия и/или кетонемия.

Ако нивата на КГ са 14 mmol/l (250 mg/dl) или повече, следващите стъпки, които трябва да се предприемат, са:

- Незабавно да се провери дали няма проблем с помпата или доставящата система и да се смени инфузионния комплект, катетъра и резервоара за инсулин.
- Да се изследват кетони в кръвта или урината.
- Да се процедира както е посочено в Таблица 3, в зависимост от резултата за кетони. В случай на кетоза винаги трябва да се даде допълнително инсулин с писалка или спринцовка, а не с помпата (тъй като причина за кетозата може да бъде повреда на помпата).
- За да се преодолее инсулиновата резистентност, по време на заболяването може да е необходимо да се увеличат базалната скорост и/или коригиращите болуси.

Може да е необходимо да се намалят прандиалните инсулинови болуси, след като хипергликемията бъде коригирана, тъй като по време на заболяването е възможно пациентът да се храни по-малко и гастроинтестиналната абсорбция може да е нарушена. Хипогликемията трябва да бъде лекувана по обикновения начин. Базалната

скорост на инсулина също е необходимо да се намали, ако КГ все още остава ниска, при условие, че кетоните продължават да са отрицателни.

Препоръки

- Диабетният екип трябва да дава ясни указания на пациентите и семействата им относно контрола на диабета по време на интеркурентно заболяване, за да се избегнат усложнения като:
 - кетоацидоза
 - дехидратация
 - неконтролирана или симптоматична хипергликемия
 - хипогликемия
- Никога да не се спира инсулинът.
- Инсулиновата доза може да е необходимо да се намали или увеличи.
- Появата на повръщане у дете с диабет винаги трябва да се приема като белег за инсулинов дефицит, докато не се докаже друго.
- При дете с интеркурентно заболяване СПЕШНО трябва да се потърси мнението на специалист в случай че (23):
 - подлежащото състояние е неясно
 - продължава загубата на тегло, което показва задълбочаване на дехидратацията
 - повръщането персистира повече от 2 часа (особено при малки деца)
 - КГ продължава да се повишава въпреки допълнителния инсулин
 - родителите не могат да задържат КГ над 3.5 mmol/l (60 mg/dl)
 - кетонурията е тежка и се увеличава/персистира или кръвните кетони са >1-1.5 mmol/l
 - детето става изтощено, объркано, дехидратирано, хипервентилира или има силна коремна болка
 - детето е малко (< 2-3 години) или има друго заболяване, освен диабета
 - пациентите/роднините са изтощени, например от повтаряне на изследванията през нощта

- общуването със семейството е затруднено поради езикова бариера.

Спешна хоспитализация може да се обсъди, ако ситуацията не се подобрява бързо или ако не може да се получи мнение на специалист

- Ако кетонемията е ≥ 3.0 mmol/l, има непосредствен риск от ацидоза. Спешно е необходимо инсулиново лечение! Да се обмисли оценка на състоянието на болния в спешно звено.

- Пациентите с помпа използват само бързодействащ обикновен или аналогов инсулин и нямат инжектирано никакво депо от бавнодействащ инсулин. Заради това диабетна кетоацидоза може да се развие много бързо. Епизоди на хипергликемия трябва да бъдат приемани много сериозно, особено ако са придружени с позитивен тест за кетонурия и/или кетонемия.

Допълнителни препоръки за пациенти и семейства им могат да бъдат намерени в библиографията (16, 24-25)

Книгопис

1. MULLER LM, GORTER KJ, HAK E, GOUDZWAARD WL, SCHELLEVIS FG, HOEPELMAN IM, et al. [Increased risk of infection in patients with diabetes mellitus type 1 or 2]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2006; 150: 549-53.
2. BAGDADE JD, ROOT RK, BULGER RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes*. 1974; 23: 9-15.
3. LIBERATORE RR, Jr., BARBOSA SF, ALKIMIN MG, BELLINATI-PIRES R, FLORIDO MP, ISAAC L, et al. Is immunity in diabetic patients influencing the susceptibility to infections? Immunoglobulins, complement and phagocytic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2005; 6: 206-12.
4. WALKER M, MARSHALL SM, ALBERTI KG. Clinical aspects of diabetic ketoacidosis. *Diabetes/metabolism reviews*. 1989; 5: 651-63.
5. LAFFEL L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999; 15: 412-26.
6. GUERCI B, TUBIANA-RUFI N, BAUDUCEAU B, BRESSON R, CUPERLIER A, DELCROIX C, et al. Advantages to using capillary blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketosis. *Diabetes Metab*. 2005; 31: 401-6.
7. SAMUELSSON U, LUDVIGSSON J. When should determination of ketonemia be recommended? *Diabetes Technol Ther*. 2002; 4: 645-50.
8. LAFFEL LM, WENTZELL K, LOUGHLIN C, TOVAR A, MOLTZ K, BRINK S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2006; 23: 278-84.
9. GUERCI B, BENICHO M, FLORIOT M, BOHME P, FOUIGNOT S, FRANCK P, et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1137-41.
10. UMPIERREZ GE, WATTS NB, PHILLIPS LS. Clinical utility of beta-hydroxybutyrate determined by reflectance meter in the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 1995; 18: 137-8.
11. LAFFEL L, LOUGHLIN C, TOVAR A, ZUEHLKE J, BRINK S. Sick day management (SDM) using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) vs. urine ketones significantly reduces hospital visits in youth with T1DM: A randomized clinical trial. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 2): A105 (abstract).
12. POUDEROUX P, FRIEDMAN N, SHIRAZI P, RINGELSTEIN JG, KESHAVERZIAN A. Effect of carbonated water on gastric emptying and intragastric meal distribution. *Digestive diseases and sciences*. 1997; 42: 34-9.
13. HANAS R. Adjusting insulin doses. In: *Type 1 diabetes in children, adolescents and young adults*. Class Publishing, London, 2007; pp. 128-62.
14. LAFFEL L. Sick-day management in type 1 diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2000; 29: 707-23. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 146-153 Sick day management
15. Australian Government, National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines: Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp102syn.htm>. 2005.
16. HANAS R. Type 1 diabetes in children, adolescents and young adults. How to become an expert on your own diabetes. 3rd Ed. Class Publishing, London, 2007.
17. HAYMOND MW, SCHREINER B. Mini-dose glucagon rescue for hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 643-5.
18. HARTLEY M, THOMSETT MJ, COTTERILL AM. Minidose glucagon rescue for mild hypoglycaemia in children with type 1 diabetes: the Brisbane experience. *Journal of paediatrics and child health*. 2006; 42: 108-11.
19. DAVIDSON P, HEBBLEWHITE H, BODE B, STEED R, WELCH N, GREENLEE M, et al. Statistically Based CSII Parameters: Correction Factor, CF (1700 Rule), Carbohydrate-to-Insulin Ratio, CIR (2.8 Rule), and Basal-to-Total Ratio. *Diab Tech Ther*. 2003; 5: 237 (abstract).
20. ENANDER R, CARLZON E, CHAPLIN J, DAHLSTROM U, GUNDEVALL C, JARELOV-HJALM B, et al. Can the introduction of carbohydrate counting algorithms integrated into pump therapy decrease HbA_{1c} in the children and adolescents with type 1 diabetes? *Pediatric Diabetes*. 2007; 8(Suppl 7): 80 (abstract).
21. AMBLER G, BARRON V, MAY C, AMBLER E, CAMERON F. Caring for Diabetes in Children and Adolescents. A parents manual. Combined Children's Diabetes Services of NSW, Sydney, 2001.
22. WALSH J, ROBERTS R. Pumping insulin. Everything you need for success on a smart insulin pump, 4th edition. Torrey Pines, San Diego, USA, 2006.
23. BRINK SJ. Diabetic ketoacidosis: prevention, treatment and complications in children and adolescents. *Diabetes Nutr Metab*. 1999; 12: 122-35.
24. AMBLER G, AMBLER E, BARRON V, CAMERON F, MAY C. Caring for diabetes in children and adolescents – A parent's manual. Open Training and Education Network - Distance Education, Westmead, Australia, 2001.
25. CHASE HP. Understanding diabetes. 11th Ed. Children's Diabetes Foundation, Denver, USA, 2006. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 146-153

Физическа активност при деца и юноши с диабет

Robertson K, Adolfsson P, Riddell M, Scheiner G, Hanas R. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 154-168. Kenneth Robertson, Peter Adolfsson, Gary Scheiner, Ragnar Hanas and Michael C Riddell

Royal Hospital for Sick Children, Yorkhill, Glasgow, Scotland; The Queen Silvia Children's Hospital, Gothenburg, Sweden; Integrated Diabetes Services, Philadelphia, PA, USA; Department of Pediatrics, Uddevalla Hospital, Uddevalla, Sweden; eSchool of Kinesiology and Health Science, Muscle Health Research Centre, Faculty of Health, York University, Toronto, Canada

Автор за кореспонденция:

Michael C Riddell, PhD

Kinesiology and Health Science, Muscle Health Research Centre, Faculty of Health, York University, 347 Bethune College, 4700 Keele St. Toronto ON, M3J 1P3, Canada.

Tel: (416) 736-2100 x40493;

fax: (416) 736-5774;

e-mail: mriddell@yorku.ca

Конфликт на интереси: PA has received unrestricted support of medical equipment (monitors and sensors) from Medtronic during studies on exercise. GS has sat on the CDE Advisory Panel for Unomedical and Medingo, has received speaker's fees from Dexcom and Medtronic Diabetes, and has received writer's fees from Becton Dickinson and Medtronic Diabetes. The remaining authors have no potential conflicts to declare.

Editors of the ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith, and Peter Swift.

Тази статия е глава от ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Пълният комплект на ръководството може да намерите на адрес: www.ispad.org. Системата за степенуване на доказателства, използвана в ISPAD Guidelines,

е използваната от Американската Диабетна Асоциация (American Diabetes Association). Виж стр. 2 (Въведение в *Pediatric Diabetes* 2009; 10(Suppl.12): 1-2).

Въведение

През 50-те години на XX век Джослин изказа предположение, че спортът е третият задължителен компонент в регулацията на кръвната глюкоза за хора с диабет тип 1, след инсулина и диетичния режим. Въпреки че повечето проучвания показват слабото му влияние върху нивото на HbA_{1c} (1-3) [B], един срезов анализ на данните от по-голяма група показват, че честотата на редовната физическа активност е свързана с по-нисък HbA_{1c} , без увеличаване на риска от тежка хипогликемия (4) [C]. Ползите от спорта отиват доста по-далеч: контрол на теглото, намаляване на сърдечно-съдовия риск, подобро самочувствие (5) [B]. Физическото натоварване след нахранване може да бъде ценен начин да се минимизират постпрандиалните гликемични пикове. [E]. За някои участители във физическа активност е спорадично и това е свързано с мързел, ангажираност с училище или работа. За други ежедневният спорт е част от една обща тренировъчна или оздравителна програма.

Деца и младежите с диабет би следвало да придобиват същите здравни и развлекателни ползи от спорта като възрастните и би трябвало да участвуват в спортна дейност с равни възможности и при еднаква безопасност.

Диабетът не би трябвало да ограничава възможността за успех в избрания спорт. Много известни атлети са доказали това, напр. Сър Стив Редгрейв - петкратен златен олимпийски шампион по гребане, Гари Хол - американският олимпийски шампион по плуване в Атина, Васим Акрам - пакистански играч на крикет на международно ниво, играчът от Главната Лига по бейзбол Джейсън Джонсън, "Железният Мъж" състезателят по триатлон Бил Карлсън и състезателката по голф Мими Хьорт. Темата, свързана със спорта, която най-често се обсъжда със семействата, е избягването на хипогликемия, но превенцията на остра хипергликемия/кетацидоза, също може да бъде обсъждана. (6) [C].

Макар че тази глава е предназначена да обърне внимание на темата за регулацията на кръвната глюкоза по време на различни форми на спортни занимания и тренировки, за професионалистите по диабет и родителите също така е важно да разберат, че ако млад човек се готви да вземе

участие в някаква дейност, която е извънредно напрегната или продължителна, трябва да се обсъди и необходимостта от постепенно ежедневно повишаване на физическото натоварване.

Физиология на физическата активност

Преди обсъждането на ситуацията при диабет тип 1 е полезно да разберем физиологичния отговор при аеробни упражнения с умерена интензивност при индивиди без диабет.

Както е показано на фиг. 1, хората без диабет имат редукция на секрецията на инсулин и увеличаване на глюкозните контрарегулаторни хормони, което води до повишаване на продукцията на глюкоза от черния дроб, съответстваща на усвояването на глюкозата от мускулите по време на активност. Като резултат от тази прецизна автономна и ендокринна регулация нивата на кръвната глюкоза остават стабилни през по-голямата част от дейността (5) [B].

При тип 1 диабет панкреасът не регулира инсулиновите нива в отговор на физическите усилия и затова може да има нарушена контрарегулация, правейки нормалната регулация на източниците на енергия почти невъзможна. Като резултат по време или скоро след упражненията често възниква хипогликемия.

Отговор при физическа активност

В реалния живот младите хора с диабет имат различен отговор на кръвната глюкоза към физическа активност. Кръвно-глюкозният отговор към 60 минути на умерена физическа дейност е донякъде възпроизводима при деца, ако времето на дейността, количеството инсулин и храненето преди заниманията са постоянни (7) [B]. Глюкозната продукция у здрави контролни субекти се увеличава с увеличаване интензивността на упражненията и това може напълно да се обясни с увеличаване на нетната чернодробна гликогеннолиза. Обратно на това пациенти с диабет от 1 тип с лош контрол показват увеличена скорост на глюкозна продукция както в покой, така и по време на физическа активност, които могат да бъдат изцяло за сметка на увеличената глюконеогенеза (8) [B]. Установено е, че младежите с диабет от тип 1 имат намален аеробен капацитет, измерен чрез $VO_2 \text{ max}$, в сравнение със здрави контролни субекти (9) [B]. Общият телесен инсулин-медиран глюкозен метаболизъм при подрастващи корелира със степента на гликемичен контрол, който се оценява по нивото на гликирания хемоглобин (10) [B]. Но дори при едни и същи пациенти е възможно при натоварване кръвната глюкоза да се повиши, понижи или да остане непроменена, в зависимост от условията, както е показано в Таблица 1.

Фиг.1. Физиологични отговори при натоварване при диабетици и здрави индивиди [средните скоби означават плазмената концентрация]

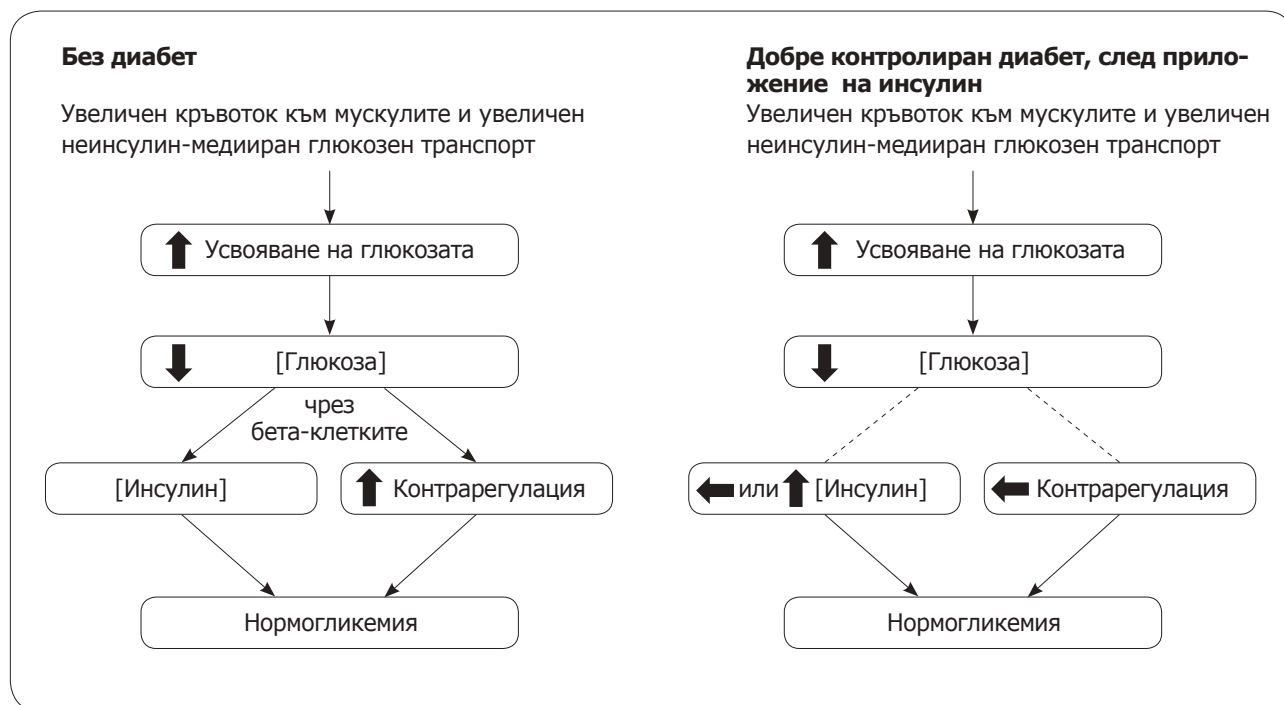


Таблица 1. Фактори, които влияят върху промяната на кръвната глюкоза по време на физическо натоварване

Хипогликемия	Глюкозата е непроменена	Хипергликемия
Хиперинсулинемия, дължаща се на близо до или ексцесивна доза приложен инсулин (както болусен, така и базален). Продължително натоварване - обикновено повече от 30-60 минути и/или липса на допълнителен въглехидратен прием Умерено интензивно аеробно натоварване (50-75% от максималния аеробен капацитет) Нетренираност към натоварването, което води до по-голям разход на енергия, отколкото при тренирано състояние	Инсулин преди натоварването, коригиран съответно Адекватна въглехидратна консумация	Хипоинсулинемично състояние преди или по време на натоварването Емоция от състезание, предизвикваща адренален отговор Кратки, редуващи се периоди на интензивна аеробна дейност, предизвикваща увеличаване на адреналния отговор Ексцесивен прием на въглехидрати След натоварването, когато глюкозната продукция надвишава утилизацията

Фактори, въздействащи на глюкозния отговор към натоварване/физическа активност

Продължителност и интензивност

- Особено важно е добре да се планират продължителните или интензивните аеробни занимания, иначе хипогликемията е почти неизбежна. Почти всички форми на активност, продължаващи >30 минути, вероятно биха изисквали някакво адаптиране на храната и/или инсулина.
 - Повечето отборни спортове и спортовете на открито пространство, както и спонтанната игра на децата, се характеризират с повтарящи се периоди от интензивна активност, прекъсваща по-дълги периоди от ниска до умерена активност или покой. Установено е, че при млади възрастни този тип активност води до по-малко спадане на нивата на кръвната глюкоза в сравнение с продължителното, умерено интензивно натоварване, както по време на физическата активност, така и след нея. (11) [B]. Повтарящите се периоди на високоинтензивно натоварване стимулират по-високи нива на норадреналин, което увеличава нивата на кръвната глюкоза.
 - Умерено интензивното натоварване (40% от максималния VO_2), последвано от интензивно циклично спринтиране с максимална

интензивност, е предпазило от последващо спадане на кръвната глюкоза за най-малко 2 часа след натоварването (12) [B]. Типичните отборни игри, обаче, могат да продължат до 90 минути и горните резултати може да не са приложими за такава продължителност на физическата активност. Освен това, авторите не могат да обяснят защо краткото спринтиране предотвратява спадането на глюкозните нива за толкова дълго, след като повишаването на катехоламините след интензивни упражнения е толкова краткотрайно. (Виж също 'Вид на натоварването').

Тип на натоварването

- Анаеробното напрежение продължава само кратко време (понякога само секунди), но може драматично да увеличи нивото на кръвната глюкоза, дължащо се на отделяне на хормоните адреналин и глюкагон. Това увеличаване на кръвната глюкоза обикновено е преходно, продължава обикновено 30-60 минути и може да бъде последвано от хипогликемия в часовете след приключване на заниманията. Аеробните дейности имат тенденция да намаляват кръвната глюкоза както по време (обикновено 20-60 минути след началото на заниманието), така и след края му (5) [B].

Метаболически контрол

- Когато контролът е лош и нивото на кръвната глюкоза преди натоварването е високо, нивата на циркулиращия инсулин могат да бъдат неадекватни и ефектът от контра-регулирущите хормони ще бъде усилен, което води до по-висока вероятност от кетоза [E].

Ниво на кръвната глюкоза

- Установено е, че високата кръвна глюкоза намалява секрецията на бета-ендорфини по време на заниманията, което води до увеличено усещане за тежест на натоварването (RPE) по време на упражнения с участие на краката (13) [B]. Всъщност дори базисните нива на бета-ендорфини са били редуцирани у диабетици независимо от нивото на кръвната глюкоза и получилият се по този начин намален толеранс към дискомфорт може да компрометира представянето на болни с диабет при спорт. Установено е увеличаване на RPE и у подрастващи с диабет, които правят упражнения за цялото тяло (14) [B], но авторите свързват по-голямото усещане за тежест с функция главно от по-ниския пик на механична сила, който често се наблюдава при тези пациенти (15).
- Децата с диабет могат да имат нормален аеробен капацитет и издръжливост, ако е постигнат добър гликемичен контрол ($HbA_{1c} < 7.0\%$), дори и ако са леко хипергликемични по време на упражненията. В едно проучване капацитетът за физическа работа у добре контролирани предпубертетни момчета не е бил различен от момчета без диабет, съответни по възраст, тегло и показатели на физическа активност, дори ако момчетата с диабет правят упражнения при значително по-висока концентрация на кръвната глюкоза (средна кръвна глюкоза към началото на заниманието 15 mmol/l) (16) [B]. Наред с това постиженията при каране на велосипед от зрели мъже с диабет от тип 1 не се различават, ако глюкозните нива са в интервала между еугликемия и хипергликемия (12 mmol/l , 220 mg/dl) (17). Обратно, аеробният капацитет е по-нисък и появата на умора е по-висока при младежи с диабет от тип 1, когато гликемичният контрол е под оптималния (т.е. $HbA_{1c} > 7.5\%$) (9) [B]. Освен това представянето в спортове като хокей, футбол и ветроходство, където са необходими доста високи нива на когнитивна и прецизност, може да е по-добро по време на нормогликемия (E), отколкото при хипергликемия, въпреки

че все още не са проведени проучвания за доказване на тази хипотеза. Установено е, че когнитивното мислене е по-бавно у младежи с диабет, когато тяхната кръвна глюкоза е хипо- или хипергликемична (18) [C]

Вид и режим на инсулинови инжекции

- Когато бързодействащ (разтворим) инсулин е инжектиран преди спортните занимания, най-вероятното време за хипогликемия ще бъде 2-3 часа след инжекцията, а времето на висок риск след бързодействащ аналогов инсулин е между 40 и 90 минути (19) [B].
- Не открихме проучвания за връзката между времето на поставяне на базалните инсулини (NPH, Гларджин или Детемир) и спортните занимания.
- Когато се провеждат сутрешни или целодневни състезания, дългодействащ базален инсулин, поставян един път дневно вечер, може да бъде заменен с по-краткодействащ (NPH), за да се намали ефекта на базалния инсулин през следващия ден на физическа активност [E].

Вид и режим на хранене

- Храна, съдържаща въглехидрати (ВХ), мазнини и протеини, следва да бъде консумирана около 3-4 часа преди състезанието, за да може да се обработи и да се увеличат до максимум ендогенните енергийни запаси. Това е особено важно за дейностите с по-голяма продължителност. Гликогеновите запаси могат да бъдат увеличени с прием на въглехидратни напитки ($1-2 \text{ g ВХ/kg}$) приблизително 1 час преди дейността; това допринася както за заместване на енергийните запаси, така и за осигуряване на адекватно оводняване (20).
- Ако при краткотрайна активност са необходими допълнителни въглехидрати, тогава е добре да имаме "бързодействащи" въглехидрати под формата на напитка. Една бързодействаща напитка, съдържаща 6% проста захар (напр. захароза, фруктоза, декстроза), осигурява по-добра резорбция в сравнение с други, по-концентрирани напитки с повече от 8% глюкоза, като сок или газирани напитки, които забавят стомашната резорбция и причиняват стомашен дискомфорт (20). Проверявайте съдържанието на спортните напитки, тъй като някои от тях съдържат $>8\%$ глюкоза. Количеството на въглехидратите трябва да съответства колкото е възможно по-точно на количеството въглехидрати, из-

разходвани по време на физическата активност, ако НЕ Е предприето намаляване на инсулина. Най-общо, при млади възрастни с диабет по време на физически занимания трябва да се консумират приблизително 1.0-1.5 g BX/kg телесно тегло, приети по време на пика на инсулиновото действие (20), в зависимост от вида на активността. Виж Таблица 2. Нуждите от въглехидрати ще бъдат по-ниски, ако инсулиновият болус преди храненето, предхождащо физическата дейност, е намален или заниманието се провежда няколко часа след даването на болусната доза.

Когато дейността е по-продължителна от 60 минути, допълнителните въглехидрати, заедно с адаптиране на инсулиновите дози, са особено важни (21) [E].

- Тъй като инсулиновата чувствителност остава повишена за часове след упражненията, въглехидратните запаси трябва да бъдат попълнени бързо, за да се намали рискът от хипогликемия през първите няколко часа след дейността ("въглехидратно презареждане").
- Дейностите с кратка продължителност и висока интензивност на анаеробна активност (като вдигане на тежести, спринтови дисциплини, гмуркане и бейзбол) може да не налагат прием на въглехидрати преди активността, но може да доведат до късен спад на кръвната захар. За спортни дейности от този тип често най-добрата възможност за предпазване от хипогликемия е приемът на допълнителни въглехидрати след заниманието [E].

Таблица 2. Разход на 100 kcal (420 kJ) по време на физическа активност у деца с различно телесно тегло. Имайки предвид, че средно 60% от общата енергия се доставя от въглехидратите, една хлебна единица е равна на 60 ккал или 15 г. въглехидрати.

Активност	Телесна маса(kg)		
	20	40	60
Баскетбол (игра)	30	15	10
Ски бягане	40	20	15
Колоездене 10 км/ч	65	40	25
Колоездене 15 км/ч	45	25	15
Фигурно пързаляне	25	15	10
Хокей на лед (време на леда)	20	10	5
Бягане 8 км/ч	25	15	10
Бягане 12 км/ч	-	10	10
Сноубординг	30	15	10
Футбол	30	15	10
Плуване 30 м/мин кроул	55	25	15
Тенис	45	25	15
Ходене пеш 4 км/ч	60	40	30
Ходене пеш 6 км/ч	40	30	25

Таблицы с указания за въглехидратния прием при различни спортове са дадени в скорошен обзор (89). Тази таблица показва изчисления брой минути, в които дадената дейност продължава и изисква 15 g допълнителни въглехидрати, за да предотврати спадане на кръвната глюкоза. Например, едно 40-килограмово дете трябва да приема 15 g въглехидрати на всеки 15 минути баскетбол, докато едно 60-килограмово дете трябва да консумира 15 g въглехидрати на всеки 10 минути. Ако дозата на препрандиалния или базалния инсулин е намалена, възможно е да са необходими по-малко допълнителни въглехидрати, отколкото е показано в таблицата.

- По-голяма продължителност, по-ниска интензивност на аеробната активност, като футбол (често описван като смес от аеробна и анаеробна активност), колоездене, джогинг и плуване, ще изискват допълнителни въглехидрати преди, възможно по време и често след заниманието [E].
- Съществуват съвременни, небазирани на доказателства ръководства за количеството и режима на увеличен въглехидратен прием с оглед ограничаване на хипогликемията след спортни занимания. Намалването на базалния инсулин, закуските с нисък гликемичен индекс (без болус), или намалените болуси при храненето след спорт обикновено решават проблема [E]. Закуска с комплекс от въглехидрати, мазнини и протеини преди лягане може да намали риска от нощна хипогликемия, предизвикана от активността през деня (22) [B].

Абсорбция на инсулина

- Избор на мястото на инжектиране: Когато инсулинът се инжектира в крайник (ръка или крак) и след това има интензивна активност, възможно е увеличеният кръвоток към крайника да доведе до по-бърза абсорбция и по-изразен метаболитен ефект на инсулина (23) [B]. Това може да е особено значимо, ако инжекционното място е хипертрофично. Например, един колоездач може да постигне по-постоянно инсулиново ниво по-скоро като се инжектира в ръката или корема, отколкото в крака преди състезание.
- Околна температура: Високата температура ще ускори инсулиновата резорбция, а ниската температура ще я намали (24) [B]. Последното може да бъде взето под внимание при плуването на дълги дистанции.
- Повечето проучвания са за абсорбцията на обикновения инсулин. Ефектът е по-малко

изразен при бързодействащите аналози (25) [C]. Един интензивен 30-минутен период на натоварване не увеличава абсорбционната скорост на Гларджина при възрастни с диабет от тип 1 (26) [C].

- Топлината добавя допълнителен стрес за сърдечно-съдовата система, водещ до по-голям енергиен разход и оттам за по-бърз спад на нивата на кръвната глюкоза.

Мускулна маса/брой мускули, използвани при натоварването

- Използването на повече мускули води до по-голям спад на кръвната глюкоза и дейностите с вдигане на тежести имат тенденция да изразходват повече енергия от дейностите без вдигане на тежести.

Състояние

- Пациентите често съобщават, че спадът на кръвната глюкоза може да бъде по-малък при постоянни условия и при рутинно упражняване на даден спорт, въпреки че няма експериментални доказателства, които да проверят тази хипотеза.

Степен на стрес /елемент насъстезателност, включена в дейността

- Адреналният отговор повишава кръвната глюкоза.

Време на активността

- Сутрешната активност преди приложение на инсулин може да не доведе до хипогликемия, тъй като циркулиращите нива обикновено са ниски и глюкозните контрарегулаторни хормони може да са високи (91) [C]. Нещо повече, в такива условия при интензивно натоварване може да възникне тежка хипергликемия, дори да се ускори развитието на кетоацидоза.

Рутинни ежедневни упражнения

- Ежедневната физическа активност следва да бъде част от нормалната рутина, както за здравето като цяло, така и за постоянството на кръвноглюкозния контрол. Установено е, че някои групи ученици и тийнейджъри с диабет са физически по-активни, отколкото техни връстници без диабет (27) [C].
- Редовната и привична активност е по-лесно да се поддържа, защото е част от ежеднев-

ната рутина. Все още може да е необходимо адаптиране в случай на спорадични допълнителни спортни дейности.

- Независимо към какво ниво на тренираност по физкултура и спорт се е приспособило детето или юношата с диабет, добре е да се водят подробни записки за това, което се прави (режим и интензивност на физическата активност), какви въглехидрати са били приети и отговорът на кръвната глюкоза преди, по време и след това. На първо време препоръките на диабетния екип ще бъдат общи, но точните записи ще позволят поиндивидуализирано и ползотворно консултиране [E].
- Когато физическа активност се практикува редовно, инсулиновата чувствителност като цяло се променя. Съществува положителна връзка между гликемичния контрол (т.е. HbA_{1c}) и аеробния фитнес или физическата активност при младежи с диабет от тип 1, внушавайки, че или повишеният аеробен капацитет може да подобри гликемичния контрол, или добрият метаболитен контрол максимизира физическата активност (9) [B]. В проучване сред подрастващи с диабет е наблюдавана обратна връзка между нивата на HbA_{1c} и максималната работоспособност (28) [B]. Липсата на доказателства за подобряването на HbA_{1c} от упражненията може да бъде отнесена към тенденцията да се намаляват прекомерно инсулиновите дози и консумирането на повече въглехидрати в усилие да се избегне хипогликемия (29) [B].

Тренираност

Мениджмънтът на диабета може да варира в зависимост от фазата на тренировки, така че когато издръжливостта е изградена чрез продължителна, умерено интензивна работа, инсулиновият режим и допълнителните въглехидрати могат да бъдат съвсем различни от тези, които се изискват, когато концентрацията е върху силово и високоинтензивно трениране. Виж частта "Продължителност и интензивност" по-горе за повече детайли относно възможния ефект на кратката, високоинтензивна работа върху хипогликемията.

Физическата активност предизвиква промяна в чувствителността на мускулите към инсулин (30) и увеличава активацията на неинсулиночувствителните глюкозни транспортери (GLUT-4) (31). Инсулиновата чувствителност е същата непосредствено след натоварването и 15 часа след него, но след 5 дни намалява до почти

нетренирани нива при здрави възрастни (32). По време на упражненията и непосредствено след тях и от 7 до 11-я час от възстановяването, инсулиновата чувствителност е повишена при подрастващи с диабет тип 1 (33) [B]. В практическия живот упражнения, по-продължителни от 1 час, могат да доведат до повишена инсулинова чувствителност и оттам до увеличен риск от хипогликемия в продължение най-малко на 24 часа (33) [B, E]. Това означава, че подрастващи, които спортуват инцидентно, могат да имат реални затруднения в управлението на техните базални инсулини [E].

Ако хипогликемията е честа, тогава е по-добре да спортува през ден, отколкото няколко дни по-дълго през седмицата, ако това е възможно. Ако не е, необходима е стратегия за алтерниращи базални инсулини за справяне със силно променящата се инсулинова чувствителност. По-малките деца по-често са приблизително еднакво физически активни всеки ден, което води до по-малко флукуиране на кръвната глюкоза след физическо натоварване [E].

Храни с високо съдържание на въглехидрати следва да бъдат консумирани малко след физическото натоварване, за да се получи изпреварване на повишаващата се инсулинова чувствителност, да се подпомогне възстановяването на гликогеновите запаси и да се ограничи хипогликемията след усилие. Инсулиновата доза се нуждае от намаляване (във връзка с нормалното съотношение между инсулина и въглехидратите за индивида), за да се избегне хипогликемия. Добавянето на протеин към храненето след натоварването увеличава глюкозното усвояване и променя гликогеновата ресинтеза у здрави индивиди (34) [C]. Добавените протеини също така стимулират мускулното възстановяване след натоварването.

Добре е извън обсега на тази глава да предложим специфични за спорта тренировъчни съвети, като такава информация може да се намери тук:

- Асоциация за спорт и физкултура при диабет /Diabetes Exercise & Sports Association/ (www.diabetes-exercise.org) - международна организация, която осигурява ръководство и мрежова връзка между начинаещите, здравните професионалисти и опитните спортисти-диабетици.
- www.runsweet.com, където изказвания на спортисти са комбинирани и свързани с препоръките на експерти.

Избор на инсулинов режим

За повечето деца и юноши изборът на инсулинов режим няма да бъде съществено повлиян от техния физкултурни навици. За тези, които спортуват редовно, или множествените дневни инжекции, или лечението с инсулинова помпа ще бъде предпочетено, за да се осигури възможност за манипулиране на инсулиновото „подаване“ преди и след активността.

- Двукратни инжекции през деня:

При този режим може да е трудно да се поддържа много стриктен контрол на кръвната глюкоза, особено при различно ниво на натоварване през седмицата, като задължителният прием на различни форми на въглехидрати преди, по време и след упражненията може да бъде дори по-важен, отколкото при по-гъвкавите режими.

- Трикратен режим на инжектиране:

Режим, при който преди закуска се прилага смесен инсулин, преди вечеря вечерен бърз аналогов инсулин и преди лягане - бавнодействащ инсулин. Този режим трябва да е съпроводен от съответни съвети за прием на въглехидрати при умерено натоварване, напр. танцуване или плуване 2 или 3 вечери в седмицата или през почивните дни.

- Множествени инжекции през деня или инсулинови помпи:

Тези режими позволяват по-голяма гъвкавост при сериозни тренировки и състезания. Както болусът преди натоварване, така и базалната скорост могат да бъдат намалени преди, по време и след натоварването, за да се подпомогне увеличаването на хепаталната глюкозна продукция и да се ограничи хипогликемията (виж по-долу).

Изборът на инсулинов режим винаги е повлиян от много различни фактори, включително от възможността за използване на различни инсулини (и помпи), професионалният и личен опит и от характера на спорта. Няма съмнение, че редуцирането на тренировъчните дни до управляеми отрязъци от 4-6 часа прави контрола на кръвната глюкоза много по-лесен, с възможност да се разпределят тренировъчните/състезателни периоди през целия ден и да се адаптират съответните болусни (а също и базалните) инсулинови дози (35) [C].

Хипогликемия

При възрастни е установено, че автономният и контрарегулаторният отговори към хипогликемия през следващия ден е притъпен от повтарящи се периоди на упражнения с ниска или умерена интензивност (36) [B]. Същият феномен е вероятно да важи и при децата. Глюкозните нужди за поддържане на стабилни глюкозни нива при подрастващи с диабет са повишени по време и скоро след натоварването, както и от 7-мия до 11-ия час след натоварването (33) [B]. При възрастните повтарящи се епизоди на хипогликемия в спокойно състояние води до намален контрарегулаторен отговор при последващо натоварване и увеличава риска от хипогликемия. Следователно може да е необходима два до три пъти повече екзогенна глюкоза за поддържане на еугликемия по време на заниманието, което следва след предходен епизод на хипогликемия (37) [B]. При лабораторни проучвания на подрастващи с диабет, които са получили своята обичайна инсулинова доза и след това са ходили 75 минути по „бягаща пътека“, 86% са имали хипогликемия, ако тяхната начална кръвна глюкоза е била по-малко от 6.6 mmol/l (120 mg/dl). В същото проучване е установено, че 15 g BX често са били недостатъчни да възстановят кръвната глюкоза до нормалната (38) [A]. В друго проучване (39) [B], 45% от децата с диабет от 1 тип са имали спадане на нивата на кръвна глюкоза под 4.0 mmol/l (72 mg/dl) по време на 60 минути умерено интензивно колоездене, проведено след нахранване, при което инсулинът не е бил коригиран съобразно активността. При консумация на допълнителни въглехидрати (пие на 6-8% глюкозен разтвор) при скорост, която съответства на въглехидратната утилизация по време на натоварването (~1.0 грам въглехидрати на килограм телесно тегло за час), спадането на кръвната глюкоза по време на упражнението би могло да се предотврати (39) [B].

- Ако дете с диабет не се чувства добре по време на натоварване и е с признаци и симптоми на хипогликемия, трябва да бъдат дадени глюкозни таблетки или друга форма на бързодействащ въглехидрат като за лечение на хипогликемия, дори ако кръвната глюкоза в момента не може да бъде измерена за потвърждаване на хипогликемията [E].
- За лечение на хипогликемията и увеличаване на кръвната глюкоза с приблизително 3-4 mmol/L (55-70 mg/dl), за дете с тегло 30 kg е необходимо приблизително 9 g глюкоза (0.3 g/kg) и 15 g за дете с тегло 50 kg. Виж частта за хипогликемия за по-подробни препоръки и препратки към литературата.

- При излети или спортни празници всички отговорни възрастни (а също и връстниците) трябва да бъдат предупредени за вероятността от хипогликемия. Трябва да бъдат дадени строги указания да не се допуска човек с диабет да спортува или да тръгва сам, или "да реши" да не изяде закуските, които са осигурени.
- Разумно е, ако млади хора с диабет са били заедно на някакъв празник, да останат на групи най-малко по четирима, така че по двама да могат да се придружат един друг и, ако има нужда, да предупредят възрастните придружители за появата на инцидент с хипогликемия.
- Глюкозни таблетки, глюкозен гел или някаква форма на бързо абсорбираща се захар трябва винаги да се носят от младежите, които спортуват, или поне да са на близко разстояние от мястото на спортуване.
- Виж Таблица 4 за повече съвети как да се избегне хипогликемията при спортуване.

Късна хипогликемия

Хипогликемия може да възникне няколко часа след натоварването, особено когато то е било продължително и с умерена или висока интензивност (40) [C]. Това се дължи на късния ефект от повишената инсулинова чувствителност и забавеното попълване на чернодробните и мускулните гликогенни запаси. Дори единствен период на физическа активност може да увеличи глюкозния транспорт към скелетните мускулни тъкани за най-малко 16 часа след упражненията при здрави лица и при такива с диабет (30) [B]. При контролирано проучване младежи на възраст между 11 и 17 години са имали два пъти повече случаи на хипогликемия през нощта след натоварването в сравнение с нощта след ден без натоварване (без

да е променен базалният нощен инсулин) (41) [A]. Постоянното глюкозно мониториране (ПГМ) може да бъде ценен способ за определяне на кръвноглюкозния отговор и риска от хипогликемия по време и след натоварването (42, 90).

Нагласяване на инсулиновата доза

Състезаващите се атлети могат да бъдат изкушени да редуцират инсулиновите си дози твърде много, за да избегнат хипогликемия и това може да доведе до влошаване на техния метаболитен контрол (29) [B]. Грижливото мониториране и нагаждане спрямо опита са задължителни. При група млади хора на възраст 10-18 години тези, които тренират състезателен спорт най-малко 6 часа седмично, имат по-нисък HbA_{1c} (27) [C].

В едно проучване състезатели по ски-бягане с диабет са били в състояние да издържат няколко часа без хипогликемия, редуцирайки препрандиалната доза с 80 %, а ако дозата е била редуцирана с 50 % - 90 минути (43) [C]. Някои хора откриват, че намаляването на препрандиалната инсулинова доза може да предизвика начално повишаване на кръвната глюкоза с влошаване на тяхното предствяне [E]. В такъв случай за подобри постижения е по-добре да се разчита на допълнителен прием на въглехидрати, отколкото на редукция на дозата.

- Виж таблица 3 за примери за адаптиране на болусните дози преди натоварването с цел избягване на хипогликемия. Когато се прилага бързодействащ инсулинов аналог, е необходимо по-голямо намаляване на дозата 1 час преди натоварването, докато при използване на обикновен инсулин необходимостта от редукция е по-голяма при късните занимания (3 часа след храна) (19) [B].

Таблица 3. Примери за процентна редукция на препрандиалния инсулинов болус преди въглехидратсъдържаща храна, с оглед стриктно избягване на хипогликемия (с помпа или множествени дневни инжекции) за ниска, умерена и висока интензивност на натоварване, продължаващо 30 или 60 минути, са дадени в таблицата. За отбелязване е, че това проучване е проведено при възрастни и не разглежда ефекта от допълнителен въглехидратен прием преди или по време на натоварването. Нещо повече, приспособяването на дозите е било свързано с увеличен брой епизоди на хипергликемия преди и след натоварването. (87)[A]

Интензивност на заниманието	Продължителност на упражненията и препоръчана редукция на инсулина	
	30 минути	60 минути
Ниска (~25% VO_2 макс.)	25%	50%
Умерена (~50% VO_2 макс.)	50%	75%
Висока (~75% VO_2 макс.)	75%	-

Забележка: % VO_2 макс. = процент от максималния аеробен капацитет.

- Когато заниманията са вечерни, е разумно да се редуцира бързия аналог преди вечерното хранене с 25 до 75 %, както и прием на 10-15 грама бърз въглехидрат преди самата активност.
 - Препоръчва се редуциране на инсулина (напр. редукция на вечерния базален инсулин или базалната скорост при помпа, или редукция на следващите прандиални болуси), и/или допълнителна закуска с нисък гликемичен индекс след упражнението.
- При целодневна или нестандартна активност като лагери, походи, каране на ски, водни спортове и др., да се обсъди 30-50% редукция на бавния инсулин вечерта преди и в деня на мероприятията, или 30-50% редукция на базалната скорост на инсулина при помпа в деня и вечерта след активността. Силните преживявания в увеселителните паркове може да увеличат КГ заради отделянето на адреналин (Е).

Инсулинови помпи

- За определени видове спортни дейности (напр. контактни спортове), е подходящо помпата да се сваля преди началото на спортната активност и пациентът да остане без нея до 1-2 часа по време на мероприятията. В такива ситуации пациентите може да се нуждаят от 50% корекция на болуса след натоварването (напр. 50% от пропуснатия базален инсулин по време на прекъснатата връзка), ако е необходимо, за да се избегне евентуалната хипергликемия след натоварване. За да получим значимо намаляване на ефекта от базалния инсулин по време на упражнението, помпата трябва да бъде откачена най-малко 90 минути преди началото на натоварването (44) [С], но много центрове съветват помпата да не се сваля за повече от 2 часа. По-безопасна възможност е да се намали базалната скорост с 50 % 90 минути преди активността и да продължи до края на упражнението.
- Дори ако помпата е свалена по време на упражнението, все още може да възникне хипогликемия няколко часа след края на активността (45) [С].
- Значителният катехоламинов отговор след кратък период на интензивно натоварване (80% VO_2 макс.), води до хипергликемия, която продължава около 2 часа след упражнението при възрастни с диабет от тип 1] (46) [В]. Дори когато плазмената глюкоза преди упражнението е била нормална, има последваща хипергликемия, която продължава 2

часа след натоварването при пациенти с помпа (47) [С]. Тази реакция може да бъде усилена, ако помпата е била свалена по време на упражненията. Увеличаването на кръвната глюкоза може да бъде предотвратено чрез даване на малки допълнителни дози бърз инсулин на полувремето или непосредствено след края на упражнението [Е].

Кетони

- В случай на субинсулинизация, независимо дали заради системно лош контрол или интеркурентно заболяване, всякакви физическо упражнение е потенциално опасно заради ефекта от неинхибираното действие на контррегулаторните хормони. В едно проучване възрастни пациенти, които спортуват с кръвна глюкоза $>20 \text{ mmol/l}$ (260 mg/dl) и кетонурия, показват повишаване на кръвната глюкоза за над 40 минути (48) [В].
- Бързата продукция на кетонни тела, съчетана с нарушено усвояване на глюкозата от мускулите, води не само до по-лошо представяне, но може да доведе до кетоацидотични коремни болки и повръщане. Затова е важно за семейството да е предупредено пациентът да не участва в спортни занимания, ако кръвната глюкоза е висока и има кетонурия (по-малко или повече изразена) (5, 35,48) [А] или нивата на бета-хидроксibuтират (BOHB , „кръвни кетони“) в кръвта са $>0.5 \text{ mmol/L}$.
- Погрешното схващане, че не е необходим инсулин в случай на продължително физическо натоварване, е относително често. Това може да бъде опасна грешка, освен ако не се осигурява инсулиново покритие чрез дългодействащ препарат и под грижливо мониториране на състоянието.
- Изследването на кръвните кетони (чрез измерване на BOHB) осигурява допълнителна информация към изследването на кетоните в урината (49) [Е]. Този метод е отличен за бързо откриване и точно измерване на кетонните нива и е за предпочитане, когато е възможен [Е]. По време на обратното развитие на кетозата, кръвните BOHB се нормализират по-бързо от тези в урината (50). Кръвни $\text{BOHB} >0.5 \text{ mmol/l}$ са патологични за деца с диабет (51, 52) [С, В].

Какво да се яде и пие

Когато инсулинът не е редуциран съобразно натоварването, е необходимо да се консумират допълнителни въглехидрати с оглед избягване на

хипогликемия. Това зависи от вида и продължителността на дейността.

- Количеството необходими въглехидрати зависи повече от теглото на детето и извършваната дейност, отколкото от нивото на циркулиращия инсулин (19) [B]. Може да са необходими до 1.5 грама въглехидрати на килограм телесно тегло на час интензивно натоварване.
- Голям брой графики, показващи въгледратното заместване при специфични физически занимания, базирани на тяхната продължителност и размерите на тялото, се намират в *Think Like a Pancreas* by Gary Scheiner, *Pumping Insulin* (3-то издание) от John Walsh и Ruth Roberts и специално за младежите - в неотдавна публикувания обзорот Riddell и Iscoe 2006 (20).
- Важно е да се напомня на юношите и младите възрастни за ефекта от алкохола върху възможността за отговор към натоварване и за спадане на кръвната глюкоза (виж частите за Хранене и Подрастващи). Алкохолът нарушава глюкозната контрарегулация у пациенти с диабет чрез подтискане на глюконеогенезата (но не и гликогенолизата) (53-56) [B,B,C,B]. Следователно, хипогликемията (особено през нощта), става по-вероятна и е най-добре да се избягва употребата на алкохол при участие в спортно занимание, освен това алкохолът може да наруши също така и самото представяне.
- Без да се отнася само до хора с диабет, рискът от дехидратация следва да се има предвид и фокусът да не е само върху глюкозния контрол. Дори 1% спадане на телесното тегло в резултат на дехидратация може да наруши представянето (57) [C]. На практика чрез използване на специално формулирани напитки може да се удовлетворят и двете потребности, но ако има риск от дехидратация, трябва да се приемат и напитки без захар. Приемът на течности трябва да съответства на загубите с потене и хипервентилация, тъй че да няма промяна в теглото преди и след заниманията. Приемът на течности може да е необходимо да бъде 1.3 л/час при подрастващи, трениращи в гореща и влажна среда (58) [B].

Мониторирание

- Мониторирането на кръвната глюкоза е ключов момент за активно спортуващо дете с диабет, за да могат да се идентифицират тенденциите в гликемичния отговор. Записи-

те трябва да включват бележки за тяхната кръвна глюкоза, времето, продължителността и интензивността на физическата дейност, както и стратегията, използвана за поддържане на глюкозната концентрация в нормални граници. Измерване на глюкозата трябва да се прави преди, по време и след края на мероприятиято, с особено внимание към посоката на промяна в гликемията.

- Мониторирание няколко часа след упражнението и преди лягане е особено важно в дните с много интензивни спортни занимания, когато нощната хипогликемия е честа. Спорно е дали проверените нива на КГ преди лягане могат да предскажат нощна хипогликемия, особено след упражнение. В едно болнично базирано проучване кръвна глюкоза преди лягане по-малко от 7 mmol/l (125 mg/dl) предполага частичен риск от нощна хипогликемия (59) [C], докато друго проучване показва липса на прагова стойност за риск от нощна хипогликемия след натоварване в следобедните часове (41) [A].
- Доказано е, че непрекъснатото глюкозно мониториране (НГМ) е ценно допълнение към мониторирането на кръвната глюкоза както за превенция, така и за ранно откриване на предизвикана от физическо натоварване хипогликемия (42, 90).
- Трябва да се обърне внимание на използването на глюкомери при екстремни температури (60) [B]. Глюкомерите, използващи глюкозната дехидрогеназа, могат да дават по-точни резултати при висока надморска височина. В условия, когато се използва контролен метод за проверка на глюкомера, напр. при колоездачни походи, допълнителни критерии за точността на измерването е температура между 15-30°C. В студена обкръжаваща среда, например при каране на ски, съхраняването на глюкомера и лентичките във вътрешността на дрехите, близо до тялото, обикновено предотвратява неточни показания.
- Специални грижи трябва да се полагат при висока околна температура, където симптомите на хипогликемия могат да бъдат приети за такива на хипоксия/височинна болест.

Училищни мероприятия и лагери за диабетно болни

Тъй като тази глава е насочена главно към практическото поддържане на интензивна и/или продължителна физическа активност, ясно е, че съветите могат да бъдат адаптирани към повечето умерени упражнения. В нормална учебна седмица повечето млади хора ще имат най-малко един

час по физическо възпитание и как те ще се справят с избягването на хипогликемия зависи от всички фактори, споменати по-горе.

- За много от тях всичко, от което се нуждаят, е малка закуска от 10-15 g въглехидрати, например плод или плодов сок, сушени плодове, зърнен, плодово или пълнозърнесто или „спортно“ блокче. Това може също да бъде подходяща възможност да се позволи угощение с шоколад или малко сладкиши. Шоколадът съдържа мазнини, които водят до по-бавна резорбция на захарта (61). Това го прави по-подходящ за продължителна активност с по-ниска интензивност, например пешеходен туризъм, плуване или дълга разходка. Обаче допълнителните калории няма да са от полза за дете с наднормено тегло.
- Когато се използва режим на множествени инжекции или помпа, може да бъде уместно редуциране на болуса преди заниманието или промяна в настройката на временната базална скорост (виж таблицата по-долу).
- За пациенти с помпи може да е най-добре кратък период на изключване, за да има свобода по време на активността.
- За по-дълги периоди на физическа активност (>60 минути), трябва да се обмисли редуциране на базалния инсулин с 30-50%, заедно с осигуряването на въглехидратни закуски.
- Сега често част от училищните прояви са т. нар. „Седмици на физическата активност“, а също така много млади хора с диабет имат възможност да посещават специални диабетни лагери. Тези две ситуации се различават главно по наличието на опитни специалисти, като лагерите обикновено се ръководят и наблюдават от професионалисти по диабет, които дават съвети за нагаждането на инсулина и храненето.
- Клиничните професионалисти могат напредат много повече в ежедневието контрол на диабета чрез участие в диабетни лагери и в някои страни това е задължително изискване.
- Ползите от прекарване на Седмичната на активност на открито са очевидни, като често е подоброено самоуважението, освен това когато активността е споделена с други деца с диабет, налице са реални възможности да се научат по-добри начини за справяне с него. Лагерите за деца с диабет, които включват консултации по хранене и адаптиране на инсулина към физическата активност, могат да доведат до подобрен гликемичен контрол (62-64) [C, C, C].

Таблица 4. Обобщени препоръки за предпазване от хипогликемия при физически активни млади хора с диабет (адаптирани от ref. 88)

- Започване при добро ниво на метаболитен контрол: нито с хипергликемия, нито с кетонурия. Евентуално измерване на кръвната глюкоза преди физическата дейност.
- Винаги да се носи малко захар
- Интензивността и продължителността на активността да се увеличават постепенно
- Няколко часа преди упражнението да се приемат бавно резорбиращи се въглехидрати с оглед да се запълнят чернодробните и мускулни гликогенови резерви
- В случай на непредвидена физическа активност да се увеличи глюкозната консумация непосредствено преди, по време и след активността
- В случай на непредвидена активност да се намали инсулиновата доза по време и след интензивна мускулна активност
- Да не се инжектира инсулинът в място, което ще бъде силно въввлечено в мускулна активност
- Когато физическата активност е планирана за времето на пиково инсулиново действие, трябва да се направи значително редуциране на инсулиновата доза
- Ако активността изисква продължителна издръжливост, да се осигури прием на вода, подсладена с глюкоза, или друг въглехидрат непосредствено преди, по време и след упражнението
- Измерване на кръвната глюкоза преди лягане вечер след голяма физическа активност с оглед избягване на хипогликемия през нощта
- Оценка на ефекта от всяка модификация на инсулиновата доза и всяка промяна в хранителния статус
- Запознаване на придружителите с процедурите и лечението на тежка хипогликемия (инжекция на глюкагон)
- За превенция на хипогликемия, особено при деца, които не са привикнали към физическа активност, може да е необходимо обосноваване да се редуцира инсулиновата доза, като е разумно да се започне с 20-25% редукция на тоталната дневна доза (65) [C].
- При физическа активност за продължителен период, например на ски поход или лагериране на открито, инсулиновата чувствителност ще се увеличи след 1-2 дена, което е възможно да налага обосноваване понижени инсулинови дози (намалени с 20% или понякога дори 50%, особено ако не се отнася за тежки физи-

чески упражнения). Повишената инсулинова чувствителност ще продължи най-малко 2 дни след завръщането у дома (30).

- Там, където младите хора се обгрижват от немедицински професионалисти (напр. учители), жизнено важно е и възрастните, и детето/юношата да са подsigурени със съответна устна и писмена информация, както и с телефонен номер за спешна връзка.
- Специално внимание трябва да бъде отделено на нуждата от планиране на активностите, които често продължават по-дълго от приетото, така че винаги да се носят допълнителни закуски и средства против хипогликемия.
- Дори и много рядко, в някои случаи може да е целесъобразно диабетният екип да препоръча на училището даден младеж с диабет да не участва в училищната седмица на активността. Например, може да не е безопасно, ако дете с диабет е показало застрашаващо поведение - като чести пропуски на инсулинови инжекции или епизоди на симулирана хипогликемия. Негативният опит от грижите за едно трудно дете и влиянието върху другите от групата може да създаде предразсъдъци спрямо други деца с диабет.

Други съвети

Трябва да се направи всичко възможно, за да се подкрепи млад човек с диабет, който има сериозни спортни амбиции или просто иска да разбере как най-добре да поддържа своя контрол, докато спортува. Диабетният екип организира дежурство в случаите, когато се изисква медицински "сертификат", преди да се разреши участие. Такива примери са гмуркането и боксът. Би било нехайство да се даде такъв сертификат без грижливо разглеждане на общия контрол и познанията на участника, а също и възможното влияние на всякакви други здравни фактори, като диабетни усложнения. Може да се използва малко натиск, за да се убеди младия човек, че е в негов интерес да работи с екипа за подобряване на своя самоконтрол.

- Участието в почти всички спортове и упражнения е по-безопасно в компания, а за човек с диабет това е дори още по-важно. Най-малкото, поне един от компанията би следвало да знае някои неща за диабета и как да разпознае и лекува хипогликемия. Всеки участник в спортния екип трябва да е информиран кой човек е с диабет и да знае къде да намери неговите средства против хипогликемия.
- Добра практика е да се носи идентификация

относно диабета" някъде по тялото под формата на устойчива гривна или колие.

- Да се мисли за диабета и в други екстремни ситуации, тъй като това може да бъде животоспасяващо, напр. признаците и симптомите на изтощение и хипотермия лесно биха могли да се сбъркат с хипогликемия. Почти винаги е по-безопасно да се мисли за последното и да се измери кръвната глюкоза или да се третира като хипогликемия.
- Приемът на Ацетазоламид (Дехидратин) за превенция или лечение на височинна болест може да доведе до повишен риск от кетозидоза при човек с диабет (66) [C]. В друго съобщение обаче 73% от участниците с диабет са използвали Ацетазоламид без странични ефекти (67) [C].
 - Клубовете за подводно плуване във Великобритания, както и в много други страни, разрешават на хора с диабет да се гмуркат под сигурен и грижлив контрол (68), докато в Австралия и Нова Зеландия това е разрешено само на хора, чийто диабет се контролира само с диета (69). Определеното възрастово ограничение във Великобритания е ≥ 18 години (≥ 16 години, ако участва в специални тренировъчни програми) (70) [E]. В САЩ е приета същата възрастова граница и на юношите се позволява да се гмуркат след консултация с лекар и с писмена декларация, че разбират как да се справят с диабета си по време на гмуркането. Тази декларация обикновено се дава на тийнейджъри, които се гмуркат със своите родители и след получаване на сертификат за подводно плуване (70).

(<http://www.diversalertnetwork.org/news/download/SummaryGuidelines.pdf>)

Във всички страни, където любителското подводно плуване е разрешено за хора с диабет от тип 1, конкретният човек трябва да е освидетелстван от лекар, че е "годен за гмуркане" и това трябва постоянно да се преоценява (70) [E].

- Съобщени са голям брой гмуркания на хора с диабет, при които не са възникнали смъртни случаи, епизоди на декомпресия или хипогликемия (71) [C], дори и сред 16-17-годишни подрастващи (72) [C]. В друго съобщение хипогликемични епизоди са били предствени в много малък брой, без странични последиствия (73) [C]. Divers Alert Network (DAN) открива, че 1.5% от участниците в група от 1180 водолаза в Project Dive Exploration имат диабет (74) [C]. В това съобщение 4 от 101

инцидента са свързани с диабета, което би могло да покаже, че индивидите с диабет са изложени на по-висок риск, отколкото здравите индивиди.

- Повтарящи се епизоди на хипогликемия трябва да се избягват през дните преди гмуркането, тъй като това би могло да притъпи хормоналния отговор или да доведе до хипогликемия при последващите натоварвания (37) [B].
- Използването на записаните данни от домашните измервания на глюкозата в продължение на 2 седмици прави възможно да се прецени кой е подходящ за подводни спортове.
- С оглед да се предотвратят епизоди на хипогликемия по време на гмуркането, се препоръчва мониториране чрез измерване на глюкозни нива чрез убождане на пръста 60, 30 и 10 min преди гмуркането и непосредствено след него (75). Подобни резултати бяха установени при анализиране на данните от постоянното глюкозно мониториране преди, по време и след гмуркането (76).
- Онези индивиди с диабет от 1 тип, които са допуснати да се гмуркат, трябва да бъдат обучени на сигнала "L" (low/нисък) за хипогликемия (сигнал, изобразяван с ръце по време на подводно плуване). С оглед безопасността те трябва също да бъдат тренирани да използват фруктозен/глюкозен гел за орален прием под повърхността, ако се появят признаци на хипогликемия по време на гмуркане (76).

Захарен диабет тип 2

Обратно на ситуацията при диабет от 1 тип, тук няма съмнение, че физическите упражнения имат пряко и важно участие в лечението на диабет от 2 тип. Физическата активност води до промени в телесната композиция, редуцирайки количеството на мазнините и увеличавайки мускулите, съединителната тъкан и костите. Това увеличава скоростта на обмяната, редуцира кръвното налягане и LDL-холестерола и увеличава HDL-холестерола, намалявайки риска от сърдечносъдови заболявания и смъртност (77). По-голямата част от проучванията на диабет от 2 тип и физическа активност са направени при възрастни, но имаме пълно основание да вярваме, че резултатите са също така приложими и при подрастващи [E].

- Установено е, че начинът на живот на подрастващи с диабет от 2 тип и членовете на семействата им се характеризира с минимална физическа активност (78).

- 16-седмична тренировъчна програма за издръжливост, провеждана два пъти седмично, значително повишава инсулиновата чувствителност при подрастващи с наднормено тегло, независимо от промените в телесната композиция (79).
- Големи клинични проучвания при възрастни с нарушен глюкозен толеранс демонстрират, че промените в стила на живот, включващи упражнения, могат да редуцират заболяемостта от диабет тип 2 (80).
- В един мета-анализ е установено, че тренировките редуцират HbA_{1c} до ниво, което следва да намали риска от диабетни усложнения. Този ефект не е бил медиран основно от загубата на тегло (81).
- Случаите на хипогликемия при диабет от 2 тип са по-редки, отколкото при диабет от 1 тип, отчасти защото контррегулаторните механизми са много по-малко засегнати, но при пациенти, които вземат инсулин или сулфонурейни медикаменти (особено дългодействащи препарати) може да се наложи редуциране на дозата. (82, 83).

Диабетни усложнения

Състезателните спортове като цяло са безопасни за пациенти с диабет от 1 тип, които са с добър метаболитен контрол и без дълготрайни усложнения (84) [E]. Пациентите с пролиферативна ретинопатия или с нефропатия трябва да избягват физически натоварвания, които могат да доведат до високо артериално кръвно налягане (сistolно налягане >180 mm Hg), като например вдигане на тежести (или всякакви упражнения, които включват метода на Валсалва) или участие във високоинтензивни спринтове (85) [E]. Пациентите с усложнения следва да бъдат мониторирани чрез амбулаторно измерване на кръвно налягане по време на натоварването. Пациентите с периферна невропатия трябва да бъдат внимателни и да избягват образуването на мазоли и порезните рани и да избягват бягането и други спортове, които включват прекомерно използване на краката и ходилата (85). Виж статия (84) за по-подробни съвети за диабетните усложнения и упражнения, и (86) за по-пълнен списък със спортно-медицински съвети.

Препоръки

- Да се приспособи инсулиновият режим към физическата активност
- Да се обсъди процентът на редукция на инсулина преди упражнението

- Да се обсъди видът и количеството на въглехидратите, необходими за специфичната дейност
- Всяко натоварване е опасно и трябва да се избегне, ако нивото на кръвната глюкоза преди него е високо (>14 mmol/l, 250 mg/dl), с кетонурия и кетонемия. Да се даде приблизително 0.05 U/kg или 5% от ОДД (обща дневна доза, включваща всички дози преди храненето и базалния инсулин/базалната скорост на помпата) и да се отложи физическата активност, докато кетоните се изчистят.
- Да се консумират до 1.0-1.5 g въглехидрати/кг/час при усилена или по-продължителна активност, когато нивата на циркулиращия инсулин са високи заради това, че инсулиновата доза преди упражнението не е намалена.
- Алкохолът подтиска глюконеогенезата, така че хипогликемията е по-вероятна, ако бъде консумиран алкохол
- Има риск от дехидратация, освен ако не се консумират достатъчно напитки без захар
- Използването на детайлни записки за активността, инсулина, храната и глюкозните резултати е важно за добрия диабетен контрол по време на упражнението
- Хипогликемия може да бъде очаквана по време или скоро след упражнението, но също така е възможна до 24 ч. след това, дължаща се на увеличената инсулинова чувствителност.
- Рискът от нощна хипогликемия след упражнение е висок и трябва да се положат особени грижи, ако нивото на кръвната глюкоза преди лягане е <7.0 mmol/L (125 mg/dL).
- Пациентите с пролиферативна ретинопатия или нефропатия трябва да избягват упражнения, които е възможно да доведат до високо артериално кръвно налягане
- Трябва да се следи дали глюкомерът и тест-лентите подходящи за средата, където ще се използват
- В училище винаги трябва да са лесно достъпни закуски и лекарства за справяне с хипогликемия
- От жизнено важно значение е даването на съвети при планиране на пътуване и физически упражнения, както и упражняване на контрол
- Трябва да се осигурят писмени инструкции за обгрижващите/учителите
- Професионалистите трябва да използват възможността да посещават лагери за деца с диабет

Източници

Книги

- Burr, Nagi. (Eds.). Exercise and Sport in Diabetes. Wiley and Sons, Chichester, UK 1999.
- Colberg S. The Diabetic Athlete, Human Kinetics, Champaign, IL, USA, 2001.
- Hanas R. Type 1 Diabetes in children, adolescents and young adults, Third Edition 2007, Class Publishing, London.
- Pickup J. Williams (Eds.) Textbook of Diabetes, 2003, Blackwell, London.
- Porte and Sherwin (Eds.). Diabetes Mellitus, 5th Edition 1997, Appleton and Lange, Stamford, Connecticut.
- Ruderman N, Devlin J. (Eds.). The Health Professional's Guide to Diabetes and Exercise, 1995, American Diabetes Association, Alexandria, VA, USA.
- Scheiner, G. Think Like A Pancreas, Marlowe & Company, NY, NY, 2004.
- Walsh J, Roberts R. Pumping Insulin, 4th Ed., Torrey Pines Press, San Diego, CA, USA, 2006.

Уеб-сайтове

- www.runsweet.com
- www.childrenwithdiabetes.com/sports/
- www.diabetes-exercise.org
- www.diabetescamps.org/

Книгопис

1. ROBERTS L, JONES TW, FOURNIER PA. Exercise training and glycemic control in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab 2002; 15: 621-7.
2. SARNBLAD S, EKELUND U, AMAN J. Physical activity and energy intake in adolescent girls with Type 1 diabetes. Diabet Med 2005; 22: 893-9.
3. LIGTENBERG PC, BLANS M, HOEKSTRA JB, VAN DER TWEEL I, ERKELENSDW. No effect of long-term physical activity on the glycemic control in type 1 diabetes patients: a cross-sectional study. Neth J Med 1999; 55: 59-63.
4. HERBST A, BACHRAN R, KAPPELLEN T, HOLL RW. Effects of regular physical activity on control of glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160: 573-7.
5. RIDDELL M, PERKINS B. Type 1 diabetes and vigorous exercise: Applications of exercise physiology to patient management. Can J Diab 2006; 30: 63-71.
6. NORDFELDT S, LUDVIGSSON J. Fear and other disturbances of severe hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab 2005; 18: 83-91.
7. TEMPLE MY, BAR-OR O, RIDDELL MC. The reliability and repeatability of the blood glucose response to prolonged exercise in adolescent boys with IDDM. Diabetes Care 1995; 18: 326-32.
8. PETERSEN KF, PRICE TB, BERGERON R. Regulation of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during exercise: impact of type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4656-64.

9. KOMATSU WR, GABBAY MA, CASTRO ML, SARAIVA GL, CHACRA AR, DE BARROS NETO TL, et al. Aerobic exercise capacity in normal adolescents and those with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 145-9.
10. ARSLANIAN S, NIXON PA, BECKER D, DRASH AL. Impact of physical fitness and glycemic control on in vivo insulin action in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 9-15. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 154-168 Robertson et al.
11. GUELFY KJ, JONES TW, FOURNIER PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent highintensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1289-94.
12. BUSSAU VA, FERREIRA LD, JONES TW, FOURNIER PA. The 10-s maximal sprint: a novel approach to counter an exercise-mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 601-6.
13. WANKE T, AUINGER M, FORMANEK D, MERKLE M, LAHRMANN H, OGRIS E, et al. Defective endogenous opioid response to exercise in type I diabetic patients. *Metabolism* 1996; 45: 137-42.
14. RIDDELL MC, BAR-OR O, GERSTEIN HC, HEIGENHAUSER GJ. Perceived exertion with glucose ingestion in adolescent males with IDDM. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 167-73.
15. BAR-OR O, WARD S. Rating of perceived exertion in children. In: BAR-OR O, (ed). *Advances in Pediatric Sports Sciences*. Human Kinetics, Champaign, IL, USA, 1989: pp. 151-68.
16. HEYMAN E, BRIARD D, GRATAS-DELAMARCHE A, DE-LAMARCHE P, DE KERDANET M. Normal physical working capacity in prepubertal children with type 1 diabetes compared with healthy controls. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1389-94.
17. STETTLER C, JENNI S, ALLEMANN S, STEINER R, HOPPELER H, TREPP R, et al. Exercise capacity in subjects with type 1 diabetes mellitus in eu- and hyperglycaemia. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 300-6.
18. GONDER-FREDERICK LA, ZREBIEC JF, BAUCHOWITZ AU, RITTERBAND LM, MAGEE JC, COX DJ, et al. Cognitive Function is Disrupted by Both Hypo- and Hyperglycemia in School-Aged Children with type 1 diabetes: A Field Study. *Diabetes Care* 2009; 32(6): 1001-6.
19. TUOMINEN JA, KARONEN SL, MELAMIES L, BOLLI G, KOIVISTO VA. Exercise-induced hypoglycaemia in IDDM patients treated with a short- acting insulin analogue. *Diabetologia* 1995; 38: 106-11.
20. RIDDELL M, ISCOE K. Physical activity, sport, and pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 60-70.
21. GRIMM JJ, YBARRA J, BERNE C, MUCHNICK S, GOLAY A. A new table for prevention of hypoglycaemia during physical activity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2004; 30: 465-70.
22. HERNANDEZ JM, MOCCIA T, FLUCKEY JD, ULBRECHT JS, FARRELL PA. Fluid snacks to help persons with type 1 diabetes avoid late onset postexercise hypoglycemia. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 904-10.
23. FRID A, OSTMAN J, LINDE B. Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in IDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 473-7.
24. BERGER M, CUPPERS HJ, HEGNER H, JORGENSEN V, BERCHTOLD P. Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations. *Diabetes Care* 1982; 5: 77-91.
25. RAVE K, HEISE T, WEYER C, HERRNBERGER J, BENDER R, HIRSCHBERGER S, et al. Intramuscular versus subcutaneous injection of soluble and lispro insulin: comparison of metabolic effects in healthy subjects. *Diabet Med* 1998; 15: 747-51.
26. PETER R, LUZIO SD, DUNSEATH G, MILES A, HARE B, BACKX K, et al. Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 560-5.
27. BERNARDINI AL, VANELLI M, CHIARI G, IOVANE B, GELMETTI C, VITALE R, et al. Adherence to physical activity in young people with type 1 diabetes. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2004; 75: 153-7.
28. POORTMANS JR, SAERENS P, EDELMAN R, VERTONGEN F, DORCHY H. Influence of the degree of metabolic control on physical fitness in type I diabetic adolescents. *Int J Sports Med* 1986; 7: 232-5.
29. EBELING P, TUOMINEN JA, BOUREY R, KORANYI L, KOIVISTO VA. Athletes with IDDM exhibit impaired metabolic control and increased lipid utilization with no increase in insulin sensitivity. *Diabetes* 1995; 44: 471-7.
30. BORGHOOTS LB, KEIZER HA. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med* 2000; 21: 1-12.
31. GULVE EA, SPINA RJ. Effect of 7-10 days of cycle ergometer exercise on skeletal muscle GLUT-4 protein content. *J Appl Physiol* 1995; 79: 1562-6.
32. MIKINES KJ, SONNE B, TRONIER B, GALBO H. Effects of acute exercise and detraining on insulin action in trained men. *J Appl Physiol* 1989; 66: 704-11.
33. MCMAHONSK, FERREIRA LD, RATNAMN, DAVEY RJ, YOUNGS LM, DAVIS EA, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 963-8.
34. BERARDI JM, PRICE TB, NOREEN EE, LEMON PW. Postexercise muscle glycogen recovery enhanced with a carbohydrate-protein supplement. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 1106-13.
35. PERKINS B, RIDDELL M. Type 1 Diabetes and Exercise: Using the Insulin Pump to Maximum Advantage. *Can J Diab* 2006; 30: 72-80.
36. SANDOVAL DA, GUY DL, RICHARDSON MA, ERTL AC, DAVIS SN. Effects of low and moderate antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1798-806.
37. GALASSETTI P, TATE D, NEILL RA, MORREY S, WASSERMAN DH, DAVIS SN. Effect of antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to subsequent euglycemic exercise in type 1 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1761-9.
38. TANSEY MJ, TSALIKIAN E, BECK RW, MAURAS N, BUCKINGHAM BA, WEINZIMER SA, et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 20-5.
39. RIDDELL MC, BAR-OR O, AYUB BV, CALVERT RE, HEIGENHAUSER GJ. Glucose ingestion matched with total carbohydrate utilization attenuates hypoglycemia during exercise in adolescents with IDDM. *Int J Sport Nutr* 1999; 9: 24-34.
40. MACDONALD MJ. Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1987; 10: 584-8.
41. TSALIKIAN E, MAURAS N, BECK RW, TAMBORLANE WV, JANZ KF, CHASE HP, et al. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005; 147: 528-34. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 154-168 Exercise
42. ADOLFSSON P, LINDBLAD B. Glucose monitoring during various types of physical exercise in adolescents with diabetes. *J PEM* 2002; 15(Suppl 4): PP 1 (poster).
43. SANE T, HELVE E, PELKONEN R, KOIVISTO VA. The adjustment of diet and insulin dose during long-term endurance

- exercise in type 1 (insulin-dependent) diabetic men. *Diabetologia* 1988; 31: 35-40.
44. FROHNAUER M, LIU K, DEVLIN J. Adjustment of Basal Lispro insulin in CSII to minimize glycemic fluctuations caused by exercise. *DiabRes Clin Pract* 2000; 50(suppl 1): S80(abstract).
 45. ADMON G, WEINSTEIN Y, FALK B, WEINTROB N, BEN-ZAQUEN H, OFAN R, et al. Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 116: e348-55.
 46. MARLISS EB, VRANIC M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation: implications for diabetes. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 1): S271-83.
 47. MITCHELL TH, ABRAHAM G, SCHIFFRIN A, LEITER LA, MARLISSEB. Hyperglycemia after intense exercise in IDDM subjects during continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1988; 11: 311-7.
 48. WAHREN J, FELIG P, HAGENFELDT L. Physical exercise and fuel homeostasis in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1978; 14: 213-22.
 49. GUERCI B, TUBIANA-RUFI N, BAUDUCEAU B, BRESSON R, CUPERLIER A, DELCROIX C, et al. Advantages to using capillary blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketosis. *Diabetes Metab* 2005; 31: 401-6.
 50. LAFFEL L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 412-26.
 51. SAMUELSSON U, LUDVIGSSON J. When should determination of ketonemia be recommended? *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 645-50.
 52. LAFFEL LM, WENTZELL K, LOUGHLIN C, TOVAR A, MOLTZ K, BRINK S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006; 23: 278-84.
 53. SILER SQ, NEESE RA, CHRISTIANSEN MP, HELLERSTEIN MK. The inhibition of gluconeogenesis following alcohol in humans. *Am J Physiol* 1998; 275: E897-907.
 54. PLOUGMANN S, HEJLESEN O, TURNER B, KERR D, CAVAN D. The effect of alcohol on blood glucose in Type 1 diabetes-metabolic modelling and integration in a decision support system. *International journal of medical informatics* 2003; 70: 337-44.
 55. TURNER BC, JENKINS E, KERR D, SHERWIN RS, CAVAN DA. The effect of evening alcohol consumption on next morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1888-93.
 56. AVOGARO A, BELTRAMELLO P, GNUDI L, MARAN A, VALERIO A, MIOLA M, et al. Alcohol intake impairs glucose counterregulation during acute insulin-induced hypoglycemia in IDDM patients. Evidence for a critical role of free fatty acids. *Diabetes* 1993; 42: 1626-34.
 57. WILK B, YUXIA H, BAR-OR O. Effect of body hypohydration on aerobic performance of boys who exercise in the heat. *Medicine and science in sports and exercise* 2002; 34(suppl 1).
 58. PETRIE HJ, STOVER EA, HORSWILL CA. Nutritional concerns for the child and adolescent competitor. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif. 2004; 20: 620-31.
 59. WHINCUP G, MILNER RD. Prediction and management of nocturnal hypoglycaemia in diabetes. *Arch Dis Child* 1987; 62: 333-7.
 60. OBERG D, OSTENSON CG. Performance of glucose dehydrogenase and glucose oxidase-based blood glucose meters at high altitude and low temperature. *Diabetes Care* 2005; 28: 1261.
 61. WELCH IM, BRUCE C, HILL SE, READ NW. Duodenal and ileal lipid suppresses postprandial blood glucose and insulin responses in man: possible implications for the dietary management of diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 1987; 72: 209-16.
 62. SANTIPRABHOB J, LIKITMASKUL S, SRIWIJITKAMOL A, PEERAPATDIT T, SAWATHIPARNICH P, NITIYANANT W, et al. Improved glycemic control among Thai children and young adults with type 1 diabetes participating in the diabetes camp. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(Suppl 8): S38-43.
 63. POST EM, MOORE JD, IHRKE J, AISENBERG J. Fructosamine levels demonstrate improved glycemic control for some children attending a diabetes summer camp. *Pediatr Diabetes* 2000; 1: 204-8.
 64. STRICKLAND AL, MCFARLAND KF, MURTIASHAW MH, THORPE SR, BAYNES JW. Changes in blood protein glycosylation during a diabetes summer camp. *Diabetes Care* 1984; 7: 183-5.
 65. BRAATVEDT GD, MILDENHALL L, PATTEN C, HARRIS G. Insulin requirements and metabolic control in children with diabetes mellitus attending a summer camp. *Diabet Med* 1997; 14: 258-61.
 66. MOORE K, VIZZARD N, COLEMAN C, MCMAHON J, HAYES R, THOMPSON CJ. Extreme altitude mountaineering and Type 1 diabetes; the Diabetes Federation of Ireland Kilimanjaro Expedition. *Diabet Med* 2001; 18: 749-55.
 67. KALSON NS, DAVIES AJ, STOKES S, FROST H, WHITEHEAD AG, TYRRELL-MARSH I, et al. Climbers with diabetes do well on Mount Kilimanjaro. *Diabet Med* 2007; 24: 1496.
 68. BRYSON P, EDGE C, LINDSAY D, WILLSHURST P. The case for diving diabetics. *SPUMS* 1994; 24: 11-3. 69. DAVIES D. *SPUMS statement on Diabetes*. *SPUMS* 1992; 22: 31-2.
 70. POLLOCK N, UGUCCIONI D, DEAR G. (Eds). *Diabetes and recreational diving: guidelines for the future*. Proceedings of the undersea and hyperbaric medical society/divers alert network 2005, June 19 workshop. *Divers Alert Network*, Durham, NC, 2005.
 71. DEAR G, POLLOCK NW, UGUCCIONI DM, DOVENBARGER J, FEINGLOS MN, MOON RE. Plasma glucose responses in recreational divers with insulin-requiring diabetes. *Undersea Hyperb Med* 2004; 31: 291-301.
 72. POLLOCK NW, UGUCCIONI DM, DEAR G, BATES S, ALBUSHIES TM, PROSTERMAN SA. Plasma glucose response to recreational diving in novice teenage divers with insulin-requiring diabetes mellitus. *Undersea Hyperb Med* 2006; 33: 125-33. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 154-168. Robertson et al.
 73. EDGE CJ, ST LEGERDOWSE M, BRYSON P. Scuba diving with diabetes mellitus-the UK experience 1991-2001. *Undersea Hyperb Med* 2005; 32: 27-37.
 74. POLLOCK CA. *Annual Diving Report - 2007 Edition* (Based on 2005 Data) *Divers Alert Network*, Durham, NC, 2007; pp. 119 pp.
 75. LERCH M, LUTROP C, THURM U. Diabetes and diving: can the risk of hypoglycemia be banned? *SPUMS J* 1996; 26: 62-6.
 76. ADOLFSSON P, ORNHAGEN H, JENDLE J. The benefits of continuous glucose monitoring schedule in individuals with type 1 diabetes during recreational diving. *J Diab Sci Tech* 2008; 2: 778-84.
 77. HU FB, STAMPFER MJ, SOLOMON C, LIU S, COLDITZ GA, SPEIZER FE, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001; 134: 96-105.
 78. PINHAS-HAMIEL O, STANDIFORD D, HAMIEL D, DOLAN LM, COHEN R, ZEITLER PS. The type 2 family: a setting for

- development and treatment of adolescent type 2 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 1063-7.
79. SHAIBI GQ, CRUZ ML, BALL GD, WEIGENBERG MJ, SALEM GJ, CRESPO NC, et al. Effects of resistance training on insulin sensitivity in overweight Latino adolescent males. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 1208-15.
 80. LINDSTROM J, LOUHERANTA A, MANNELIN M, RASTAS M, SALMINEN V, ERIKSSON J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; 26: 3230-6.
 81. BOULE NG, HADDAD E, KENNY GP, WELLS GA, SIGAL RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286: 1218-27.
 82. SIGAL RJ, KENNY GP, WASSERMAN DH, CASTANEDASCEPPA C, WHITE RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1433-8.
 83. ZAMMIT NN, FRIER BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005; 28: 2948-61.
 84. American Diabetes Association (clinical practice recommendations): Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl 1): S58-62.
 85. WASSERMAN DH, ZINMAN B. Exercise in individuals with IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 924-37.
 86. COLBERG S. The Diabetic Athlete. Prescriptions for exercise and sports. Human Kinetics, Champaign, IL, 2001.
 87. RABASA-LHORET R, BOURQUE J, DUCROS F, CHIASSON JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 2001; 24: 625-30.
 88. DORCHY H, POORTMANS JR. Juvenile Diabetes and Sports. In: BAR-OR O, (ed).: *The Child and Adolescent Athlete*. Blackwell Science, Oxford, 1996.
 89. RIDDELL MC, BAR-OR O. American Diabetes Association. In: RUDERMAN N, DEVLIN JT, SCHNEIDER SH, eds. *Handbook of Exercise in Diabetes: Children and Adolescents*. American Diabetes Association, 2002: 547-566.
 90. RIDDELL M, PERKINS B. Exercise and glucose metabolism in persons with diabetes mellitus: perspectives on the role for continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 914-923.
 91. RUEGEMER JJ, SQUIRES RW, MARSH HM, et al. Differences between prebreakfast and late afternoon glycemic responses to exercise in IDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 104-110.

Подготовка на деца и юноши с диабет, нуждаещи се от оперативна интервенция

Betts P, Brink S, Silink M, Swift PGF, Wolfsdor J, Hanas R. Management of children and adolescents with diabetes requiring surgery. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 169 – 174.

Peter Bettsa, Stuart Brinkb, Martin Silinkc, Peter GF Swiftd, Joseph Wolfsdorfe and Ragnar Hanasf; Southampton University Hospitals Trust, Southampton, UK; Department of Pediatrics, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA; Childrens Hospital, Leicester, Royal Infirmary, Leicester LE1 5WW, UK; Institute of Endocrinology, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia;

Division of Endocrinology, Children's Hospital, Boston, MA, USA; f Department of Pediatrics, Uddevalla Hospital, Uddevalla, Sweden

Автор за кореспонденция:

Ragnar Hanas, MD, PhD Department of Pediatrics, Uddevalla Hospital, S-451 80 Uddevalla, Sweden.
Tel: 146 522 92000; fax: 146 522 93149;
e-mail: ragnar.hanas@vgregion.se

Конфликт на интереси: SB is the owner of the New England Diabetes and Endocrinology Center (NEDEC) and President of New England Diabetes and Endocrinology Research Fund, Incorporated (NEDERF, Inc.). He is a member of the advisory panel, standing committee or board of directors: for American Diabetes Association (ADA), Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF), International Diabetes Federation (IDF), International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), American Academy of Pediatrics (AAP), Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES); has received honoraria or speaker's fees from Eli Lilly, Novo-Nordisk, Minimed, LifeScan, Genentech, Serono, Teva Pharmaceuticals; and has received grants from Eli Lilly, Novo-Nordisk, NIH, SelfCare, Inverness Medical, Medical Foods, Abbott-Mediasense, LifeScan, Genentech, Pharmacia, Bristol-Squibb Myers, Pfizer, Serono, Johnson and Johnson. The remaining authors have declared no conflicts of interest.

Editors of the ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 compendium: Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith, Peter GF Swift.

Тази статия е глава от ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Пълният комплект на ръководството може да намерите на адрес: www.ispad.org. Системата за степенуване на доказателства, използвана в ISPAD Guidelines, е използваната от Американската Диабетна Асоциация (American Diabetes Association). Виж стр. 2 (Въведение в *Pediatric Diabetes* 2009; 10(Suppl.12): 1–2).

Когато децата с диабет се нуждаят от оперативна интервенция или други процедури, изискващи седирание или анестезия, оптималният мениджмънт трябва да подsigури адекватно хидратиране и близка до нормалната гликемия, като в същото време минимизира риска от хипогликемия. Стресът от операцията може да доведе до остра хипергликемия, която повишава риска от постоперативна инфекция (1, 2) [B].

Доказателствени контролирани проучвания относно периоперативните грижи при деца не са провеждани, но наскоро е публикуван обзор за мениджмънта в литературата по анестезиология (3); нашите настоящи гайдлайни са в съответствие с препоръките на този обзор. През 2003 г. (4) е публикуван обзор за периоперативен мениджмънт на тип 1 диабет при възрастни.

Настоящите ревизирани насоки се базират на тези в изданието на насоките на ISPAD от 2000 г. с допълнения и подобрения от австралоазиатските Насоки за клинична практика: Тип 1 диабет при деца и юноши (5), и на Канадската диабетна асоциация: Насоки за клиничната практика относно превенцията и мениджмънта на диабета в Канада (6). Тъй като има малко научни статии от значение за мениджмънта по време на оперативни интервенции, препоръките се базират предимно на експертен консенсус.

Гликемични цели при оперативни интервенции

В миналото възрастните пациенти с диабет са имали приблизително десетократно повишен риск от постоперативна ранева инфекция (проучване при 23000 пациента през 1973) (7) [C]. Когато кръвната глюкоза (КГ), обаче, се поддържа между 6,8 и 9,3 mmol/l (122-168 mg/dl) след голяма по обем съдова операция, няма разлика в риска от постоперативна ранева инфекция (8) [B]. Поддържането на КГ нива под 11 mmol/l (200 mg/dl) за първите

два постоперативни дни понижава риска от стернална ранева инфекция след сърдечна операция от 2,4% до 1,5% (9) [C]. Подобреният постоперативен гликемичен контрол (нива на плазмената глюкоза от 4,5-6,0 mmol/l [$\approx$ 80-110 mg/dl]) чрез използването на продължителна интравенозна (i.v.) инсулинова инфузия сигнификантно намалява смъртността и заболяемостта при пациенти, които се нуждаят от постоперативни интензивни грижи и механична вентилация след оперативни интервенции с голям обем (10) [A]. При тази степен на строг гликемичен контрол, 5,2% от пациентите са преживели хипогликемични епизоди в сравнение с 0,8% в контролната група; никой от епизодите, обаче, не е бил тежък (11) [A].

Безопасното осъществяване на такъв интензивен гликемичен контрол с продължителна i.v. инсулинова инфузия изисква писмен протокол и обучение на персонала, за да се осигури ефективност и да намали риска от хипогликемия.

За да се постигне оптимален гликемичен контрол, може да е необходимо повишаване на инсулиновата доза в деня на оперативна интервенция с голям обем и приблизително за два дни след операцията. Това най-добре се постига чрез продължителна i.v. инсулинова инфузия дори и след възобновяване на ентéralното хранене (12) [C]. Подходящите периоперативни гликемични цели за кратки и малки по обем хирургични процедури са по-неясни. До днес нито едно интервенционално проучване не е оценило влиянието на различните КГ нива върху смъртността и заболяемостта при тези обстоятелства. Няколко проучвания при възрастни, обаче, които сравняват различни методи за постигане на гликемичен контрол по време на малки и средни по обем операции, не демонстрират някакъв страничен ефект от поддържането на периоперативни гликемични нива между 5 – 11 mmol/l ($\sim$ 90 – 200 mg/dl), (13, 14) [A] (15) [B].

Тъй като данните при възрастни показват странични ефекти от хипергликемията и подкрепят строгия периоперативен контрол на глюкозата при пациенти, подлежащи на големи по обем хирургични интервенции, изглежда основателно да се целят нива на КГ между 5 – 10 mmol/l (90 – 180) mg/dl) по време на хирургични процедури при деца [E].

Ползите от строгия гликемичен контрол трябва да се преценяват спрямо риска от периоперативна хипогликемия, която може да не се разпознае по време на анестезия; този риск, обаче, може да бъде намален чрез често мониториране на капилярната КГ.

Деца с диабет тип 1 или тип 2 на терапия с инсулин, които се нуждаят от хирургична процедура с голям обем

- Трябва да бъдат приети в болница за обща анестезия
- Нуждаят се от инсулин дори и при гладуване за избягване на кетоацидоза
- Трябва да получат инфузия на глюкоза, ако не приемат храна повече от два часа преди анестетика за предотвратяване на хипогликемия.
- Трябва внимателно да бъдат мониторирани чрез капиллярно измерване на кръвната глюкоза за хипо- и хипергликемия. Стресът, причинен от операцията, може да доведе до хипергликемия и повишени нужди от инсулин.
- Анестезията може да доведе до вазодилатация и да понижи кръвното налягане (АН). При неочаквано остро състояние (спадане на АН), трябва да се инфузира бързо физиологичен разтвор 0,9% (ФР) или Рингеров лактат. В този случай калиеви разтвори не трябва да се инфузират бързо.

Полезно е в подготовката на деца с диабет, подлежащи на хирургична интервенция, процедурите да се разделят на две категории:

(a) **Малки по обем операции** или процедури, които изискват кратка обща анестезия (ОА) [или дълбока седация], обикновено с по-малко от 1 час продължителност, и които не би трябвало да имат голямо въздействие върху гликемичния контрол. Примерите включват: ендоскопии, биопсия на йейюну, аденотонзилектомия, поставяне на подкрепящ пръстен, или повтарящи се кратки процедури като в онкологията или отделенията по изгаряния.

Детето обикновено се изписва от болницата в деня на процедурата.

(b) **Голямата по обем операция**, която изисква по-продължителна обща анестезия (ОА), се свързва с по-голям риск от метаболитна декомпенсация и детето е малко вероятно да бъде изписано от болницата в деня на процедурата.

Въпреки че по-голямата част от хирургичните процедури са планови, и двата вида (малки и големи) процедури могат да са спешни.

Планови операции

Трябва да се извършват при възможно най-добър контрол на диабета.

- Ако гликемичният контрол не е устойчив или е лош, обмислете хоспитализация преди оперативната интервенция за оценка и стабилизация на гликемичния контрол.
- Ако контролът остане проблемен, оперативната интервенция трябва да се отложи.

Плануване на оперативна интервенция

- Процедурите за предпочитане се планират първи в хирургичната листа, най-добре сутрин.

Хоспитализирайте следобед преди операцията за големи по обем операции, но при подходящи условия е възможна хоспитализация рано в деня на операцията и за малки, и за големи по обем операции [E].

Табл. 1

Насоки за инфузии при хирургични процедури

1. Поддържаща инфузионна терапия:

- Глюкоза
5 % глюкоза; 10 % при опасение от хипогликемия. Ако КГ е висока (>14 mmol/l, 250 mg/dl), използвайте 0,45 % физиологичен серум или 0,9 % физиологичен серум без глюкоза и увеличете подаването на инсулин, но добавете 5% глюкоза, ако КГ падне под 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Натрий
Широко се използва 0.18 - 0.25% (40 mmol Na/l) разтвор на натрий с глюкоза. Има доказателства, че рискът от остра хипонатриемия може да се увеличи, когато се използват хипотонични поддържащи разтвори (т.е. $<0.9\%$ NaCl) при хоспитализирани деца (17). Много центрове използват 0.45 - 0.9% разтвор (77 - 154 mmol Na/l). Като компромис може да се даде 0.45% разтвор на NaCl с 5% глюкоза, грижливо да се мониторира електролитите и да се премине към 0.9% разтвор на NaCl, ако плазмената концентрация на Na се понижи.
- Калий
Мониторирайте електролитите. След хирургичната интервенция добавете 20 mmol калиев хлорид на всеки литър интравенозна течност. В някои центрове рутинно добавят калий, само ако инфузията се налага да продължи повече от 12 ч.

Пример за изчисляване на поддържащите нужди ([E] таблиците за това варират в зависимост от центровете, затова използвайте такава, която е локално одобрена и възприета).

Потребности от течности за 24 ч. в зависимост от теглото:

- За всеки кг от 3 до 9 kg - 100 мл/кг
- За всеки кг от 10 до 20 кг добавете допълнително по 50 мл/кг
- За всеки кг над 20 кг добавете допълнително 20 мл/кг (максимум 2000 мл за жени, 2500 мл за мъже)

2. Инфузия на инсулин

- Добавете 50 Е бързодействащ инсулин към 50 ml 0.9% разтвор на NaCl, за да получите разтвор с концентрация на инсулин 1 Е/мл; закачете спринцовката на инфузора и етикетирайте грижливо
- Започнете вливане със скорост 0.025 ml/кг/ч (т.е. 0.025 Е/кг/час), ако кръвната глюкоза е $<6-7$ mmol/l, 0.05 ml/кг/ч, ако е 8 - 12 mmol/l, 0.075 ml/кг/ч между 12 - 15 mmol/l и 0.1 Е/кг/ч, ако е >15 mmol/l.
- Целта е да се поддържа КГ между 5 и 10 mmol/l, в зависимост от вида на интервенцията, чрез почасова корекция на инсулиновата инфузия. КГ трябва да се измерва най-малко на 1 час, докато пациентът е на венозна инфузия с инсулин
- Не спирайте инсулиновата инфузия, ако КГ $<5-6$ mmol/l (90 mg/dl), тъй като това отново ще предизвика хипергликемия. Намалете скоростта на инсулиновата инфузия. Инсулиновата инфузия може да бъде временно спряна, ако КГ <4 mmol/l (55 mg/dl), но само за 10-15 минути.

Вечерта преди хирургичната интервенция

- Честото мониториране на КГ е важно, особено преди основните хранения и междинните закуски, и преди лягане (да се измери β -хидроксibuтират в кръвта и/или концентрация на кетоните в урината, ако КГ $>15-20$ mmol/l) [E]
- Дайте обичайния вечерен или преди лягане инсулин(и) и закуската преди лягане
- Кетоза или тежка хипергликемия налагат корекция, за предпочитане чрез интравенозна инфузия на инсулин за през нощта, и могат да отложат операцията.

Големи по обем планови операции

(които изискват минимум, една нощ постоперативен болничен престой)

- Процедурите е за предпочитане да са първи в оперативната листа, най-добре сутрин
- Без твърда храна поне 6 часа преди операцията

- Чисти течности (включително кърма) може да се разрешат до 4 часа преди операцията (да се уговори с анестезиолог)
- Пропуснете сутрешната доза инсулин
- Поне два часа преди операцията започнете i.v. инфузия на инсулин (да се разтворят 50 единици обикновен [разтворим] инсулин в 50 ml физиологичен разтвор, 1 единица=1 ml) и 5% глюкоза (10% ако има съмнение за хипогликемия) (вж. Табл. 1) (4) [E]. Ако кръвната глюкоза е висока (>14 mmol/l, 250 mg/dl), да се използва 1/2 физиологичен разтвор или ФР без глюкоза и да се повиши скоростта на инсулиновата инфузия, но да се добави 5% глюкоза, когато КГ спадне под 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Да се мониторира КГ на всеки час преди операцията и на всеки 30-60 мин по време на операцията, и докато детето излезе от анестезията [E].
- Да се мониторира КГ на всеки час в продължение на 4 часа след операцията, или докато пациентът е на i.v. инсулин.
- Да се цели поддържане на КГ между 5 – 10 mmol/l (90 – 180 mg/dl) и да се използва корекция на скоростта на инсулиновата инфузия по време на операцията [E]. При i.v. инсулин, подходящо начално съотношение на инсулин към глюкоза за предпубертетни деца обикновено е 1 единица на 5 g от i.v. глюкоза, а за юноши 1 единица на 3 g от i.v. глюкоза (3). Дозата се наглася спрямо КГ отговор.
- След като пациентът се събуди, би трябвало да е възможно да се нагласи i.v. инсулинът да поддържа КГ в идеалните граници, 4.5 – 8 mmol/l (80 – 160 mg/dl), без прекален риск от хипогликемия. (Табл. 1) [E]
- При невъзможност за приемане през устата, i.v. инсулиновата инфузия трябва да продължи, докато е нужно.

Малки по обем хирургични манипулации

(когато изписването обикновено е в деня на интервенцията)

- Процедурите за предпочитане трябва да са първи в хирургичната листа, най-добре сутрин
- Да се целят стойности на КГ 5 – 10 mmol/l (90 – 180 mg/dl) по време на и след операцията [E]

Алгоритми за различните типове инсулинови режими са предложени по-долу. За повече подробности, вж. приложение (3)

- Без твърда храна за поне 6 часа преди общата анестезия
- Чисти течности (включително кърма) може да се разрешат до 4 часа преди операцията (да се уговори с анестезиолог)

(а) Пациенти на двукратен дневен инсулинов режим

Сутрешни операции, насрочени за 08.00 ч. - 09.00 ч.

- В 07.00 ч. дайте 50% от обичайната доза интермедиерен инсулин (NPH, lente). Пропуснете кратко- или бързодействащия инсулин, освен при нужда за корекция на хипергликемия. Да се започнат интравенозни вливания на течности (да се използва 5 – 10% глюкоза, ако е нужна, за да се избегне хипогликемия)
 - След операцията, започнете орален прием или да се продължи i.v. вливания на глюкоза в зависимост от състоянието на детето. Да се дават малки дози кратко- или бързодействащ инсулин (според обичайния корекционен фактор), ако е необходимо, за да се редуцира хипергликемията или да се балансира приемът на храна. Вечерната или нощната доза инсулин се прави както обикновено.
- Като алтернатива може да се започне i.v. инсулинова инфузия в 07.00ч. (вж. по-долу).
 - Ако е започнат i.v. инсулин, продължителната инсулиновата инфузия до обяд и после направите малка доза кратко- или бързодействащ инсулин, чието действие да продължи до вечерния или нощен инсулин.

- Ако детето напълно се е възстановило, може да се изпише от болницата по-късно през деня.

Следобедни операции насрочени за 13.00 ч. - 14.00 ч.

- В 07.00 ч. дайте 50% от обичайната доза интермедиерен инсулин (NPH, lente).
- Като алтернатива, дайте 30-40% от обичайната сутрешна доза кратко- или бързодействащ инсулин (но не интермедиерен или дългодействащ инсулин) и използвайте i.v. инфузия на инсулин, като започнете поне два часа преди операцията (Табл. 1)
- Да се даде на детето лека закуска. Чисти

течности могат да се разрешат до 4 часа преди анестезия. Да се започнат i.v. вливания на течности (и i.v. инфузия на инсулин, ако е подходящо), 2 часа преди операцията или не по-късно от обед (Табл. 1)

- След това да се продължи като при сутрешна операция (по-горе)

(b) Пациенти на basal-bolus инсулинов режим (16)

Сутрешни операции насрочени за 08.00 ч - 09.00 ч.

- Деца на базал-болусен режим имат полза от това, че не се прекъсва базалният им инсулин преди малки по обем процедури. Това е от значение особено при деца, нуждаещи се от повтарящи се процедури.
- Ако е налице модел с ниски стойности на КГ в сутрешните часове, да се обмисли намаляване с 20-30% на дозата на дългодействащия инсулин, правен предходната вечер.
- Ако продължителността на общата анестезия е по-малка (<1 час), да се направят 50% от обичайната доза на интермедиерен инсулин (NPH, lente), или 75 – 100%, ако пациентът е на дългодействащ инсулин (glargine, detemir, ultratard), в 07.00 ч. и да се започне i.v. инфузия на течности, съдържащи 5% глюкоза (10% при висок риск от хипогликемия). Да не се дава кратко- или бързодействащ инсулин сутрин, ако не е необходима корекция на хипергликемия.
- Като алтернатива, i.v. инфузия на обикновен инсулин може да се започне по време на закуска (като се пропускат всички видове сутрешен подкожен инсулин).
- Да се правят измервания на КГ преди, по време на и непосредствено след обща анестезия (поне на всеки час) и при нужда да се увеличи концентрацията на глюкозата в i.v. течности на 10%, за да се избегне хипогликемия. Да се нагласи инфузията на глюкоза и инсулин (чрез подкожен бързодействащ инсулин или i.v. инфузия), за да се поддържат периперативни нива на КГ в рамките на 5 – 10 mmol/l [E]
- В постоперативния период, при нужда може да се прави допълнителен кратко/бързодействащ инсулин към 10-11 ч. предиобед (10 – 25% от тоталната дневна доза) и при поносимост, лека закуска.
- По-късно през деня целта е да се възобновят нормалните хранения и инсулинови дози преди храна, веднага щом детето е в състояние да се храни.

Следобедни операции насрочени за 13.00 ч. - 14.00 ч.

- На пациента обикновено се разрешават закуска и чисти течности до 4 часа преди операцията.
- На закуска направете обичайната доза бързодействащ инсулин, или 50 – 60% от обичайната доза на краткодействащ инсулин и обичайната доза на базален интермедиерен или дългодействащ инсулин (ако обичайно се прави по това време).
- Започнете i.v. инфузия на течности, съдържащи 5% глюкоза (10% при повишен риск от хипогликемия), при поддържаща скорост на вливане приблизително 2 часа след закуска.
- Измервайте капилярна КГ на всеки час и при нужда коригирайте концентрацията на глюкозата в инфузионния разтвор, за да се избегне хипогликемия. Правете допълнителен i.v. инсулин при нужда, за да се поддържа периперативната концентрация на КГ в таргетните граници.
- След оперативна интервенция може да е необходим i.v. инсулин или допълнителен кратко-/бързодействащ инсулин, до възстановяване на обичайното хранене.
- По-късно, при възможност, да се възстановят храненията и обичайния инсулин в подходящите часове.

(c) Пациенти с инсулинови помпи (CSII)

Диабетният екип трябва да определи подхода си в зависимост от индивидуалния пациент и процедура.

- Когато дете с непрекъсната подкожна инсулинова инфузия отива в операционната зала, е важно да се укрепи мястото на подкожна инфузия, за да не се измести и прекъсне подаването на инсулин по време на процедурата.
- Ако общата анестезия е кратка (< ~ 1 час), помпата може да продължи инфузията на базален инсулин, докато продължава i.v. инфузията на 5% глюкоза в поддържаща скорост (вж. по-долу). Да не се дава сутрешна/преди закуска болус доза, освен ако не е нужна за корекция на хипергликемия. Да се мониторира нивата на КГ на всеки час преди операцията и поне на всеки половин час по време на общата анестезия.
- При нужда могат да се дават коригиращи дози инсулин с помпата преди и след операцията. Като алтернатива, дайте допъл-

нително i.v. инсулин, за да се поддържат периперативните нива на КГ в рамките на таргетните стойности.

- Болус за хранене се прави, когато пациентът е готов да се храни.
- Алтернативно, подкожната инсулинова инфузия (с помпа) може да се прекъсне и да се започне i.v. инфузия на инсулин и глюкоза, както е описано по-горе, докато задоволителното хранене се възстанови.

Малки по обем процедури, изискващи гладуване - опростени процедури

За кратки процедури (с или без седирание или анестезия) и когато се предполага бързо възстановяване, опростен протокол може да се формулира от опитния персонал в анестезията при деца с диабет и може да включва следните възможности:

- Процедури рано сутрин (напр. 08.00 – 09.00 ч.): отложете инсулина и храненето до непосредствено след процедурата
- Двукратен дневен инсулин: направете 50% от обичайната инсулинова доза [NPH/lente и кратко-/бързодействащ] или направете повтарящи се малки дози кратко-/бързодействащ инсулин (20 – 50% от сутрешната му доза)
- Basal/bolus или CSII: Направете обичайния базален инсулин/ продължете базалната инфузия на инсулин сутринта и, при нужда, добавете малки дози бързодействащ инсулин. Направете болус доза и дайте храна, когато детето може да се храни отново.

Спешни операции

- Без течности, храна или медикаменти през устата; при някои спешни състояния, стомахът трябва да се изпразни с назогастрична тръба.
- Да се осигури i.v. път
- Измерете теглото, серумните електролити, КГ, кръвните газове и кръвния β -хидроксibuтират или концентрацията на кетони в урината преди анестезията.

При наличие на кетоацидоза, следвайте протокола за ДКА и отложете операцията, докато се коригират циркулиращият обем и електролитният дефицит.

- При липса на кетоацидоза, започнете интравенозни инфузии на течности и инсулин, като за планова операция.

Диабет тип 2

За хората с тип 2 диабет на терапия с инсулин, да се следват инсулиновите гайдлайни като за планова операция, в зависимост от типа на инсулиновия режим

Пациенти на перорална терапия:

Metformin: да се спре 24 часа преди процедурата за планова операция, ако са изминали по-малко от 24 часа от последната доза при спешна операция, е жизнено важно поддържането на хидратация с интравенозни течности преди, по време на и след операцията.

Сулфонилурея или тиазолидиндиони: да се спрат в деня на операцията.

Да се мониторира КГ на всеки час и при повишаване над 10 mmol/l (180 mg/dl), приложете венозен инсулин както при планова операция, за да се нормализират нивата, или подкожен инсулин, ако процедурата е малка.

Препоръки

- ДКА може да се представи като „остър корем“
- Остро заболяване може да ускори появата на ДКА (със силна коремна болка)
- При всяка възможност, операции на деца и юноши с диабет трябва да се извършват центрове с подходящ персонал и условия за грижа за децата с диабет.
- За да се осигури най-високото ниво на сигурност, се изисква внимателно взаимодействие между хирургичните, анестезиологични и екипите за грижа за децата с диабет преди хоспитализирането за планова операция и колкото е възможно по-скоро след приемане за спешна хирургична намеса.
- Плановата операция трябва да се поставя на първо място в хирургичната листа, за предпочитане сутрин.
- Центрове, изпълняващи хирургични процедури на деца с диабет, трябва да имат писмен протокол за постоперативен мениджмънт на диабета в отделенията, където се приемат децата.

Интравенозен достъп, инфузия на глюкоза и често мониториране на КГ е от изключителна важност при всички ситуации с обща анестезия. Обикновено 5% глюкоза е достатъчна; 10% глюкоза може да е необходима при повишен риск от хипогликемия.

- Повишените кетони в кръвта (β -хидроксисибутират; beta-hydroxybutyrate, ВОНВ) и повишената концентрация на КГ изискват допълнителен инсулин и вероятно интравенозни течности за корекция. Подобна корекция също изисква преценка за отлагане на плановата хирургична процедура. Преносим уред за измерване на нивата на ВОНВ работи добре в болнична обстановка и може да е достатъчен за мониториране

Книгопис

1. GOLDEN SH, PEART-VIGILANCE C, KAO WH, BRAN- CATI FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1408 – 14.
2. POMPOSELLI JJ, BAXTER JK, 3rd, BABINEAU TJ, POMFRET EA, DRISCOLL DF, FORSE RA, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *Jpn*. 1998; 22: 77 – 81.
3. RHODES ET, FERRARI LR, WOLFSDORF JI. Perioperative management of pediatric surgical patients with diabetes mellitus. *Anesth Analg*. 2005; 101: 986 – 99.
4. GLISTER BC, VIGERSKY RA. Perioperative management of type 1 diabetes mellitus. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2003; 32: 411 – 36.
5. APEG. (Australasian Paediatric Endocrine Group). Australian Clinical Practice Guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents. Australian Government: National Health and Medical Research Council, 2005.
6. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diab*. 2003; 27(suppl2): S84 – 93.
7. CRUSE PJ, FOORD R. A five-year prospective study of 23,649 surgical wounds. *Arch Surg*. 1973; 107: 206 – 10.
8. HJORTTRUP A, RASMUSSEN BF, KEHLET H. Morbidity in diabetic and non-diabetic patients after major vascular surgery. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1983; 287: 1107 – 8.
9. ZERR KJ, FURNARY AP, GRUNKEMEIER GL, BOOKIN S, KANHERE V, STARR A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *The Annals of thoracic surgery*. 1997; 63: 356 – 61.
10. VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F, VERWAEST C, BRUYNINCKX F, SCHETZ M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1359 – 67.
11. VAN DEN BERGHE G, WOUTERS PJ, BOUILLON R, WEEKERS F, VERWAEST C, SCHETZ M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Critical care medicine*. 2003; 31: 359 – 66.
12. KAUFMAN FR, DEVGAN S, ROE TF, COSTIN G. Perioperative management with prolonged intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin in children with type I diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 1996; 10: 6 – 11.
13. HEMMERLING TM, SCHMID MC, SCHMIDT J, KERN S, JACOBI KE. Comparison of a continuous glucose-insulin-potassium infusion versus intermittent bolus application of insulin on perioperative glucose control and hormone status in insulin-treated type 2 diabetics. *Journal of clinical anaesthesia*. 2001; 13: 293 – 300.
14. CHRISTIANSEN CL, SCHURIZEK BA, MALLING B, KNUDSEN L, ALBERTI KG, HERMANSEN K. Insulin treatment of the insulin-dependent diabetic patient undergoing minor surgery. Continuous intravenous infusion compared with subcutaneous administration. *Anaesthesia*. 1988; 43: 533 – 7.
15. RAUCOULES-AIME M, LUGRIN D, BOUSSOFARA M, GASTAUD P, DOLISI C, GRIMAUD D. Intraoperative glycaemic control in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes. *British journal of anaesthesia*. 1994; 73: 443 – 9.
16. KILHAM H, ISAACS D. (Eds.). *Endocrinology and Diabetes. The Children's Hospital at Westmead handbook: clinical practice guidelines in paediatrics*. 4th Ed. McGraw-Hill Australia Pty Ltd, 2004: pp. 186 – 216.
17. CHOONG K, KHO ME, MENON K, BOHN D. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 828 – 35.
18. REWERS A, MCFANN K, CHASE HP. Bedside monitoring of blood beta-hydroxybutyrate levels in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Technol Ther*. 2006; 8: 671 – 6.

Психологична подкрепа при деца и подрастващи с диабет

Delamater AM. Психологична подкрепа при деца и подрастващи с диабет. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 175–184.

Alan M. Delamater, PhD.
University of Miami, Department of Pediatrics, Miami, Florida

Автор за кореспонденция:

Alan Delamater, PhD Professor of Psychology,
University of Miami, Department of Pediatrics, Miami, Florida, USA.
e-mail: adelamater@med.miami.edu

Благодарности

Barbara Anderson, Chas Skinner, Tim Wysocki.

Конфликт на интереси:

Авторът не е деклариал конфликт на интереси.

Редактори на ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith и Peter Swift.

Тази статия представлява раздел в ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Пълният набор от ръководства може да бъде намерен на www.ispad.org. Системата за класифициране на доказателствата използвана в ISPAD Guidelines е същата, която се използва от American Diabetes Association. Виж страница 2 (Въведение в *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 1–2).

През последните четири десетилетия беше създадена съществена изследователска основа, която дава данни за значимата роля на психосоциалните фактори при лечението на захарен диабет тип 1 при деца и подрастващи (1–6). Този раздел разглежда основните данни от проучванията, касаещи психологичното приспособяване, психиатричните нарушения, невро-когнитивното функциониране и обучение, семейната динами-

ка, социалната подкрепа, стреса и справянето с него, качеството на живот и поведенческите интервенции при деца и подрастващи със захарен диабет тип 1. На базата на данните от тези проучвания се предлагат препоръки за оптимална психологична грижа.

Данните от изследванията, касаещи психологичната грижа за младите хора със захарен диабет тип 2, са оскъдни. Поради това, тази глава не е насочена специфично към диабет тип 2.

В ISPAD Consensus Guidelines 2000 се казва, че "Психосоциалните фактори са най-важният компонент, повлияващ грижите и лечението на диабета" и продължава като дава следните три основни препоръки (7):

- 1) Социалните работници и психолозите трябва да бъдат част от интердисциплинарен лекуващ екип
- 2) Явните психологични проблеми при младите хора или членовете на семейството трябва да получат подкрепа от лекуващият екип и специално внимание от страна на специалисти по психично здраве
- 3) Лекуващият екип трябва да премине обучение за разпознаване, идентифициране и осигуряване на информация и консултиране по психологични проблеми, свързани с диабета.

Тези основни препоръки остават в сила и понастоящем и се допълват с повече специфични препоръки, касаещи психологичната грижа.

Психологично приспособяване и психични нарушения

Резултатите от изследванията показват, че децата със захарен диабет тип 1 са изложени на риск от проблеми с приспособяването в първоначалния период на адаптация след поставяне на диагнозата (8–9; В). При наличие на проблеми с приспособяването, децата са изложени на по-висок риск от трайни затруднения в приспособяването (9–11; В). Налице са все повече данни, особено от Северна Америка, че младите хора с диабет имат по-голяма честота на психиатрични нарушения (12–14; В). В десетгодишно проспективно проучване от поставяне на диагнозата захарен диабет тип 1 се установява, че подрастващите с диабет са изложени на по-висок риск за различни психиатрични заболявания; момчетата има по-голяма вероятност да развият заболяване в сравнение с момчетата, а половината от тези с анамнеза за лош гликемичен контрол имат поставена психиатрична диагноза (14; В). Децата с рецидивираща ДКА имат по-често психично

нарушение в сравнение с децата с добър метаболитен контрол (15; В). Депресията се асоциира с лош гликемичен контрол и по-голяма честота на хоспитализациите (16–19; В), въпреки, че е необходимо да се проведат повече проучвания в тази насока. Изследванията също така показват, че проблеми в поведението се свързват с недобър гликемичен контрол (20–21; В). Въпреки, че скорошно лонгитудинално проучване сред подрастващи не установява групови различия в психосоциалното приспособяване, с времето сред младежите с диабет тип 1 се изясняват социални затруднения и хранителни разстройства (22; В). Налице са също така данни, че при подрастващите с диабет, особено при момичетата, има по-висока честота на хранителни разстройства и че те се асоциират с лош гликемичен контрол (23–25; В). Съгласно направена оценка, 10% от подрастващите момичета с диабет тип 1 отговорят на диагностичните критерии за хранително разстройство, което е два пъти повече в сравнение с момичетата без диабет (24; В). Оставени без намеса, нарушенията в храненето и манипулирането на инсулиновото лечение могат да се влошат с времето и да повишат риска от сериозни здравни рискове (26; В). Дори на субклинични нива се наблюдава, че гликемичният контрол се влошава при влошаване на симптомите на хранителното разстройство (27–28; В). В едно скорошно проучване, обаче, макар че хранителните разстройства се установяват често при млади момичета с диабет тип 1, не се наблюдава взаимовръзка между хранителното нарушение и гликемичния контрол (29; В).

Лошият гликемичен контрол се свързва с няколко други психосоциални проблеми, включващи тревожност и ниско самочувствие (30; С). Когато психологичните проблеми на приспособяването са налице и през късното юношество, има данни, насочващи към по-висок риск от недобро лечение на диабета в по-късната възраст (31–32; В).

Развитие на познавателните функции и справяне с училище

Изследвания, касаещи развитието на познавателните функции показват, че младите хора с диабет са изложени на по-висок риск от затруднения при обработка на информацията и имат проблеми при обучението в училище, особено при ранно начало на диабета (33–34; В) и анамнеза за тежки хипогликемии (35, 36; В). Изследванията също така показват, че младежите с диабет имат по-голяма вероятност за проблеми с обучението, като те са по-чести сред момчетата, отколкото момичетата (37, 38; В). Училищните постижения

и представянето в училище са по-слаби при деца с лош метаболитен контрол (39, 40; С).

Проспективни проучвания при деца с ново диагностициран диабет показват леко изразени невропсихологични дефицити две години след поставяне на диагнозата, с по-ниска скорост на обработване на информацията и влошаване на концептуалното мислене и придобиването на нови познания (41; В). Предиктори за тези проблеми са ранно начало на диабета (преди четири годишна възраст), което се свързва с по-лошо зрително-пространствено функциониране и рецидивиращи тежки хипогликемии и хипергликемии, които са свързани с влошаване на паметта и способността за обучение.

(42; В). Изследване на невро-психологичното функциониране шест години след поставяне на диагнозата установява, че децата с диабет се представят по-лошо при показателите за интелект, внимание, скорост на обработка и дългосрочна памет в сравнение с децата от контролната група. Децата с ранно начало на диабета (преди четири годишна възраст) показват недостатъчност на вниманието, скоростта на обработка и ексекутивното функциониране, а тези с рецидивиращи тежки хипогликемии имат като цяло по-ниски интелектуални способности (43; В). Резултатите от скорошен мета анализ показват, че децата с диабет тип 1 имат разнообразие от леко изразени когнитивни нарушения и леко понижено цялостно интелектуално функциониране (44; А).

При описване на училищния опит на учениците с диабет, по-добър гликемичен контрол и качество на живот настъпват, когато персоналът в училището и приятелите са преминали известно обучение относно диабета и неговото лечение (45; С).

Семейна среда

Множество данни от научната литература доказват, че факторите на семейната среда са неделаема част от лечението на диабета при децата. Резултатите от няколко кръстосани и проспективни проучвания показват, че високата степен на семейна сплотеност, постигането на съгласие по отношение на отговорностите за лечението на диабета, подкрепящото поведение и съвместното разрешаване на проблемите, се свързват с по-добро спазване на режима и по-добър гликемичен контрол, докато конфликтите, разпиляването на отговорностите и противоречията по отношение на режима се свързват с по-лошо придържане

към режима и по-лош гликемичен контрол (30, 46–52, 53; В-С). Съществена семейна дисфункция при по-голяма част от семействата се наблюдава в клинични проучвания при подрастващи с рецидивираща ДКА (15; В; 53–54; С).

Проучванията също така показват, че в САЩ социално-демографските фактори като самотен родител (55–57; В), по-ниски доходи и малцинствен етнически произход (58–61; В) са свързани с по-висок риск от лош контрол на диабета.

Важно е да се отбележи, че много родители имат психологични проблеми след като на техните деца бъде поставена диагнозата диабет тип 1. Майките изглежда, че са изложени на риск за проблеми с психологичното приспособяване след поставяне на диагноза на детето им, като при приблизително една трета от майките се установява клинично значима депресия. Повечето от тези проблеми на приспособяването, обаче, се преодоляват в рамките на първата година след поставяне на диагнозата (62; С). По-малко проучвания са насочени към психологичното поведение на бащите. Едно проучване установява, че 24% от майките и 22% от бащите отговарят на критериите за диагностициране на посттравматично стресово разстройство шест седмици след поставяне на диагноза на тяхното дете (63; С). Друго проучване установява, че недоброто психологично приспособяване на бащите предвещава лош гликемичен контрол при децата пет години след поставяне на диагнозата (64; С).

Социална подкрепа

Социалната подкрепа от родителите и другите членове на семейството е от особена важност за децата и подрастващите с диабет тип 1. Изследванията показват, че членовете на семейството, които оказват голяма подкрепа при лечението на диабета имат деца, които по-добре се справят с режима си (47, 65; С). В тях също така се отбелязва, че нивата на специфичната за диабета семейна подкрепа са в обратна връзка с възрастта на младежа (по-големите деца и подрастващите съобщават за значимо по-малка семейна подкрепа). Младежите могат да получат необходимата подкрепа от своите семейства, а също така важна емоционална подкрепа от техните приятели (47; С). Когато младежите приемат, че негативните реакции на връстниците им се дължат на грижата, която полагат за здравето си, е налице по-голяма вероятност да имат затруднения при спазването на режима и по-силно изразен свързан с диабета стрес, което от своя страна влошава гликемичния контрол (66; В).

Стрес и справяне с него

Проучванията показват, че децата с високи нива на ежедневен стрес имат по-лош метаболитен контрол (67, 68; С). Специфичният за диабета стрес също така е свързан с влошаване на гликемичния контрол (66; В). Проучванията, изследващи начините на общуване и справяне показват, че младежите с недобър метаболитен контрол е вероятно да използват заучената безпомощност като стил (69; С) и да действат чрез отбягване и самозалъгване в отговор на стрес (70, 71; С), докато младежите с добър гликемичен контрол имат високи нива на самостоятелна ефективност (72; С) и се включват в активно справяне (71; С). Неадаптивните стратегии за справяне също така се свързват с недобро придържане към режима (73; С).

При подрастващите е изследван модела на познания за здраве. Данните показват, че познаването на сериозността на диабета, собствената податливост към усложнения, разходите за спазването на режима и вярата в ефикасността на лечението се асоциират както със спазването на режима така и с гликемичния контрол (74–76; В-С). Проучванията също така показват, че техните лични модели на разбиране на болестта диабет са свързани с психологичното приспособяване и придържане към режима: по-голямото влияние на диабета е свързано с по-изразена тревожност, докато вярата в ефективността на лечението е показател за по-добър диетичен самоконтрол (77; В). Също така е известно, че собственият модел за разбиране на диабета медиира взаимовръзката между личностните променливи (емоционална стабилност и съвестност) и моделите на поведение по отношение на грижата за собственото здраве (78; В). Проучванията на здравните рискове, свързани с диабета, показват, че младежите подценяват рисковете за собственото здраве, а възприемат като по-големи рисковете от диабета, когато са отнесени към други младежи (79; С).

Качество на живот

Някои изследователски данни показват, че качеството на живот е по-ниско при децата с диабет в сравнение със здравите деца (80, 81; В), особено когато родителите определят качеството на живот на детето си (81–83; В). Има известни данни, че качеството на живот е по-ниско при момичетата и младежите с по-кратка давност на заболяването (84; С) и при тези, в чиито семейства има свързан с диабета конфликт (85; В). По-неблагоприятно качество на живот също изглежда,

че е свързано със схващането на младежите, че диабетът е объркващ, труден за лечение и стресиращ и е свързан с по-висока честота на депресия (86; С). Друго проучване установява, че положителното качество на живот е свързано с депресия и по-нисък социално-икономически статус (87; С). Има известни данни, че по-добро качество на живот се свързва с по-добър гликемичен контрол, зависимостта обаче между гликемичния контрол и качеството на живот изглежда слаба (87–91; В-С). Изглежда, че качеството на живот не се повлиява неблагоприятно от използването на инсулинова помпа (92; В). Като цяло, когато младите хора с диабет определят собственото си качество на живот, е налице тенденция да не се оценяват много по-различно от връстниците си (81–83, 85, 91, 93; В-С).

Психосоциални и поведенчески интервенции

Системният преглед на наличната литература показва, че няколко контролирани проучвания показват ефикасност от психосоциални и поведенчески интервенции при деца и подрастващи с диабет (1–4, 94; А), въпреки че тези данни имат известни методологични ограничения (95, 96; А). Повечето от тези интервенции включват семейството като интегрална част от лечението.

Резултатите от тези проучвания показват, че основани на семейството поведенчески методи, като поставяне на цели, самоконтрол, позитивна подкрепа, поведенчески договори, подкрепяща комуникация с родителите и поделена по подходящ начин отговорност за лечението на диабета, подобряват спазването на режима и гликемичния контрол (97, 98; А). В допълнение, тези интервенции подобряват взаимоотношенията родители - подрастващи (97, 100–102; А) и подобряват спазването на режима (102; А). Нови проучвания със семейна поведенческа терапия със специфично за диабета приспособяване показват подобряване на семейния конфликт и придържане към режима (103; А), както и подобрен гликемичен контрол за период от 18 месеца (104; А).

Като се има предвид каква криза представлява поставянето на диагнозата за децата и техните семейства, периодът точно след поставянето на диагнозата предоставя възможности за интервенция. Описва се и се съобщава, че програмите за интердисциплинарни интервенции подобряват резултатите (105, 106, С). Психоеобразователни интервенции с деца и техните семейства, които насърчават уменията за разрешаване на проблеми и повишават подкрепата от страна на родите-

лите рано в хода на заболяването, са показали, че подобряват дългосрочния гликемичен контрол при децата (107; А). Други проучвания, касаещи психосоциални интервенции след поставяне на диагнозата, показват по-добро функциониране на семейството без да се установява подобряване на гликемичния контрол (108, 109; А).

Изследванията показват, че когато родителите позволяват на по-големите деца и подрастващите да имат автономност по отношение на грижата за собственото здраве преди да са достигнали достатъчна когнитивна и социална зрялост, съществува по-голяма вероятност младежите да имат проблеми с лечението на диабета (110; В). И така, критичен аспект от поведенческата фамилна терапия на диабета е да се намерят начини родителите и членовете на семейството да останат ангажирани и подкрепящи, но не и натрапчиви в ежедневните грижи за своите деца.

Интервенции, базирани на насочена към семейството работа в екип, засилват участието на семейството, без да причиняват семейни конфликти или да повлияват негативно качеството на живот на младежите и спомагат за превенция на влошаването на гликемичния контрол (111; А). Психоеобразователна интервенция, предоставяна от "care ambassador (посланик на добрия контрол)" при редовни амбулаторни визити, води до подобряване честотата на амбулаторните визити и намаляване на острите усложнения като хипогликемия и посещения в спешните отделения (112; А).

Друг подход се използва при провеждане в дома цялостна интензивна терапия с подрастващи, живеещи в града, с трайно лош метаболитен контрол, която е популация от пациенти, на които не се отделя много внимание в клиничната литература. Първоначалните проучвания върху този подход предполагат, че той има потенциал да подобри резултатите (113; С). Резултатите от скорошно обширно проучване показват, че този подход подобрява честотата на изследванията на кръвната глюкоза, намалява хоспитализациите, подобрява гликемичния контрол и понижава медицинските разходи (114, 115, А).

Оценявани са също така и интервенциите върху групи връстници и те показват, че оказването на подкрепа в групата връстници и разрешаването на проблеми може да подобри краткосрочния гликемичен контрол (116, 117; А). Упражняването на груповите способности за справяне подобряват гликемичния контрол и качеството на живот на

подрастащите, които са включени в интензифицирани инсулинови режими (118–120; A).

Управление на стреса, разрешаване на проблеми и упражняване на уменията за справяне в малки групи младежи понижават свързания с диабета стрес (121, 122; A), подобряват социалното взаимодействие (123; A) и честото мониториране на кръвната захар и подобряват гликемичния контрол (124; A).

От решаващо значение е да се поддържа траен контакт със семействата, тъй като данните от проучванията показват, че децата, които имат редки и нередовни срещи с лекуващия екип, е по-вероятно да имат значими проблеми с метаболитния контрол (125, 126; B). Също така е важно да се отбележи, че началният период на юношеството представлява високо рисков период за лечението на диабета с наблюдавано във времето влошаване на придържането към режима (127, 128; B), което би могло да се дължи на по-слабо участие на родителите.

Мотивиращите интервюта изглежда, че са обещаващ подход при подрастащите, като първоначалните проучвания показват подобрен гликемичен контрол (129, 130; C). Скорошно многоцентрово рандомизирано проучване демонстрира, че мотивиращото интервю с подрастащия подобрява дългосрочния гликемичен контрол и качеството на живот (131; A). Друго проучване, което е насочено към мотивация с индивидуализиран подход с участието на личен терапевт показва по-добри гликемични цели при по-големите, но не и при по-малките подрастащи (132; A).

В обобщение, резултатите от контролирани интервенционни изследвания показват, че основаващите се на семейството интервенции, използващи позитивно стимулиране и поведенчески договори, упражняване на способностите за комуникация, постигане на споразумение по отношение на целите на лечението на диабета и съвместно разрешаване на проблеми, са довели не само до по-добро отношение на режима поведение и по-добър гликемичен контрол, но също така до подобряване на семейните взаимоотношения (A). Групови интервенции за млади хора с диабет, насочени към уменията за справяне, също така оказват позитивен ефект върху спазването на режима, гликемичния контрол и качеството на живот (A). Индивидуалните интервенции с подрастащите показват, че мотивиращите интервюта подобряват дългосрочния гликемичен контрол и психосоциалните резултати (A).

Препоръки

Следните препоръки са изградени въз основа на Ръководствата на ISPAD от 2000 година (7) и са в съответствие със последните мнения и ръководства публикувани от American Diabetes Association (133), Австралия (APEG Clinical Practice Guidelines, www.nhmrc.gov.au/publications/pdf/cp102.pdf), Канада (www.diabetes.ca/cpg2003) и Великобритания (www.nice.org.uk/pdf/type1diabetes).

- Необходимо е да се осигурят средства за включване в интердисциплинарни лекуващи екипи на професионалисти с опит в психичното здраве и поведението на децата и подрастащите. Специалистите по психично здраве трябва да включват психолози и социални работници.

1. Професионалистите в областта на психичното здраве трябва да могат да взаимодействат не само с родителите и семействата по време на клиничните визити, в рамките на които да провеждат скрининг и по-пълна оценка на психосоциалното функциониране, но също така да оказват помощ на лекуващия екип при разпознаване и повлияване на проблеми с психичното здраве и поведението (A, E).

2. Необходимо е да има улеснен достъп до консултация с психиатър в случаите на тежка психопатология и евентуална необходимост от приложение на психотропни медикаменти (E).

3. Всички специалисти в областта на психичното здраве и поведение трябва да са преминали обучение относно диабета и неговото лечение (E).

4. Членовете на интердисциплинарния лекуващ екип трябва да се стремят да поддържат редовен, траен и непрекъснат контакт с пациентите и техните семейства. При пропускане на клинични визити или в случай, че визитите не са чести, трябва да се осигурят други начини за връзка, например по телефона, или чрез електронна поща (B, E).

5. Рутинно трябва да се прави оценка на напредъка в развитието във всички сфери на качеството на живот (т.е. физическо, интелектуално, академично, емоционално и социално развитие) (A, B, E). Качеството на живот може да бъде определено посредством надеждни методи, които имат добра клинична приложимост (134, A). Изключително важно е да се проследява представянето в училище при децата, които заболяват от диабет преди

5-годишна възраст и имат анамнеза за значими епизоди на хипогликемия през първите години (В). Тези деца, както и децата, които изпитват трудности при обучение в училище, трябва да бъдат насочени за психо-образователна или невропсихологична оценка, за да се установи дали са налице трудности при обучението (В). Необходимо е да бъдат формулирани специфични планове за диабетна грижа, които да касаят училищната среда и училищният персонал да бъде обучен по отношение на лечението на диабета (В, Е).

6. Необходимо е да се провежда рутинна оценка на приспособяването към съзряването и разбирането на лечението на диабета, включително на свързаните с диабета познания, способност за коригиране на инсулиновата доза, определяне на цели, възможности за разрешаване на проблеми, придържане към режима и автономност и способността за грижа за собственото здраве. Това е особено важно през последните години от детството и преди юношеството, в който период в много семейства детето започва да поема отговорността за лечението на диабета преди да е достигнало достатъчна зрялост, за да се грижи ефективно за собственото си здраве (В).

7. Идентифицирането на психосоциални проблеми с приспособяването, депресии, хранителни разстройства и други психични нарушения трябва да се осъществява през предварително планирани периоди от време и от професионалисти по психично здраве (В, Е). Тези оценки са от особена важност при млади хора, които не достигат терапевтичните цели или, които имат трайно недобър метаболитен контрол (високи стойности на HbA_{1c} , повтарящи се ДКА) (В, Е).

8. Интердисциплинарният екип трябва да има за цел осигуряване на превантивни интервенции за пациентите и техните семейства (което да включва обучение на родителите в умения за ефективно управление на поведението) в ключовите моменти от развитието, особено след поставяне на диагнозата и преди периода на юношеството (А, Е). Тези интервенции трябва да наблягат на подходящото участие и подкрепа на семейството (напр., работа в екип) при лечението на диабета, уменията за ефективно разрешаване на проблеми и самоуправление и на реалистичните очаквания по отношение на гликемичния контрол (А, Е).

9. Интердисциплинарният екип трябва да се стреми да осигури оценка на цялостното семей-

но функциониране (конфликти, разбирателство, приспособимост, родителска психопатология) и свързаното с диабета функциониране (общуване, участие на родителите и подкрепа, роли и отговорности при моделите на поведение, касаещи грижата за собственото здраве) особено, когато са налице данни за културни, езикови или семейни проблеми или трудности при приспособяването към диабета (А, В, Е).

10. Основани на доказателства психосоциални, поведенчески или психиатрични интервенции трябва да бъдат достъпни за пациентите или семействата, в които има конфликти, нарушено общуване, поведенчески или психични затруднения или проблеми с привързаността, засягащи гликемичния контрол (А, В, Е).

11. При съветване на младите хора и техните родители по отношение напредъка в лечението на диабета и окуражаване на интензифицирането на инсулиновите режими от полза би могло да бъде провеждането на мотивиращи интервюта (А). Това би могло да помогне при изясняване на целите на пациента и неговите родители и за разрешаване на амбивалентността по отношение на интензифицирането на режима. На пациентите не трябва да се отказва достъп до интензифициране на режима, по причина ограничени познания, тъй като дори младежи с малки възможности за самостоятелно лечение са показали подобрение на фона на интензивна инсулинова терапия (135; А).

12. Подрастващите трябва да бъдат окуражавани да придобиват все повече отговорности в лечението на диабета, но при продължаващо, основано на взаимно съгласие участие и подкрепа от страна на родителите (А, Е). Преходът към лечение в диабетни центрове за възрастни трябва да бъде обсъден, договорен и внимателно планиран с подрастващите, техните родители и лекуващия възрастните диабетици екип доста преди реалния трансфер към център за възрастни (Е) (виж частта, посветена на юношеството).

Книгопис

1. DELAMATER AM. Psychological issues in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. In R.MENON and M. SPERLING (Eds.), *Pediatric diabetes*. Kluwer Academic Publishers, 2003.
2. DELAMATER AM, JACOBSON AM, ANDERSON B, COX D, FISHER L, LUSTMAN P, RUBIN R. & WYsocki T. Psychosocial therapies in diabetes: Report of the Psychosocial Therapies-Working Group. *Diabetes Care* 2001; 24: 1286-1292.
3. HAMPSON SE, SKINNER RC, HART J, STOREY L, GAGE H, FOXCROFT D, KIMBER A, CRADOCK S, MCEVILLY EA. Behavioral interventions for adolescents with type 1 diabetes: How

- effective are they? *Diabetes Care* 2000; 23: 1416–1422.
4. WINKLEY K, LANDAU S, EISLER I, ISMAIL K. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 333: 65–68.
 5. LARON Z (Ed), *Psychological Aspects of Balance of Diabetes in Juveniles*, Pediatric Adolescent Endocrinology, S. Karger, 1977: 3: 1–120.
 6. LARON Z, GALATZER A (Eds), *Psychological Aspects of Diabetes in Children and Adolescents*, Pediatric and Adolescent Endocrinology, S. Karger, 1982: 10: 1–247.
 7. ISPAD. Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. 2000. <http://www.diabetesguidelines.com/health/dkw/pro/guidelines/ispad/ispad.asp>.
 8. KOVACS M, FEINBERG TL, PAULASKAS S, FINKELSTEIN R, POLLOCK M, & CROUSE-NOVAK M. Initial coping responses and psychosocial characteristics of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatrics* 1985; 106: 827–834.
 9. GREY M, CAMERON M, LIPMAN T, & THURBER F. Psychosocial status of children with diabetes in the first 2 years after diagnosis. *Diabetes Care* 1995; 18: 1330–1336.
 10. JACOBSON AM, HAUSER ST, LAVORI P, et al. Family environment and glycemic control: a four-year prospective study of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Psychosom Med* 1994; 56: 401–409.
 11. KOVACS M, HO V, & POLLOCK MH. Criterion and predictive validity of the diagnosis of adjustment disorder: a prospective study of youths with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 523–528.
 12. BLANZ B, RENSCH-RIEMANN B, FRITZ-SIGMUND D, & SCHMIDT M. IDDM is a risk factor for adolescent psychiatric disorders. *Diabetes Care* 1993; 16: 1579–1587.
 13. KOVACS M, GOLDSTON D, OBROSKY D, & BONAR L. Psychiatric disorders in youths with IDDM: Rates and risk factors. *Diabetes Care* 1997 20: 36–44.
 14. NORTHAM EA, MATTHEWS LK, ANDERSON PJ, CAMERON FJ, & WERTHER GA (2004).: Psychiatric morbidity and health outcome in type 1 diabetes—perspectives from a prospective longitudinal study. *Diabetic Medicine*, 22: 152–157.
 15. LISS D, WALLER D, KENNARD B, MCINTIRE D, CAPRA P, & STEPHENS J. (1998).: Psychiatric illness and family support in children and adolescents with diabetic ketoacidosis: A controlled study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37: 536–544.
 16. LA GRECA AM, SWALES T, KLEMP S, MADIGAN S, & SKYLER J. Adolescents with diabetes: Gender differences in psychosocial functioning and glycemic control. *Children's Health Care* 1995; 24: 61–78.
 17. HOOD K, HUESTIS S, MAHER A, BUTLER D, VOLKENING L, LAFFEL L. Depressive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1389–1391.
 18. STEWART S, RAO U, EMSLIE G, KLEIN D, WHITE P. Depressive symptoms predict hospitalization for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115: 1315–1319.
 19. LAWRENCE J, STANDIFORD D, LOOTS B, KLINGENSMITH G, WILLIAMS D, RUGGIERO A, LIESE A, BELL R, WAITZFELDER B, MCKEOWN R, for the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2006; 117: 1348–1358.
 20. NAAR-KING S, IDALSKI A, ELLIS D, FREY M, TEMPLIN T, CUNNINGHAM P, & CAKAN N. Gender differences in adherence and metabolic control in urban youth with poorly controlled type 1 diabetes: The mediating role of mental health symptoms. *Journal of Pediatric Psychology* 2006; 31: 793–802.
 21. HOLMES C, CHEN R, STREISAND R, MARSHALL D, SOUTER S, SWIFT E, & PETERSON C. Predictors of youth diabetes care behaviors and metabolic control: A structural equation modeling approach. *Journal of Pediatric Psychology* 2006; 31: 770–784.
 22. HELGESON VS, SNYDER PR, ESCOBAR O, SIMINERIO L, & BECKER D. Comparison of adolescents with and without diabetes on indices of psychosocial functioning for three year. *Journal of Pediatric Psychology* 2007; 32: 794–806.
 23. DANEMAN D, OLMSTED M, RYDALL A, MAHARAJ S, RODIN G. Eating disorders in young women with type 1 diabetes: Prevalence, problems and prevention. *Hormone Research* 1998; 50(Suppl 1): 79–86.
 24. JONES JM, LAWSON ML, DANEMAN D, OLMSTED MP, RODIN G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: Cross sectional study. *British Medical Journal* 2000; 320: 1563–1566.
 25. NEUMARK-SZTAINER D, PATTERSON J, MELLIN A, ACKARD D, UTTER J, STORY M, & SOCKALOSKY J. Weight control practices and disordered eating behaviors among adolescent females and males with type 1 diabetes: Associations with sociodemographics, weight concerns, familial factors, and metabolic outcomes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1289–1296.
 26. RYDALL AC, RODIN GM, OLMSTED MP, DEVENYI RG, DANEMAN D. Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1849–1854.
 27. BRYDEN KS, NEIL A, MAYOU RA, PEVELER RC, FAIRBURN CG, & DUNGER DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse: A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22: 1999: 1956–1960.
 28. MELTZER LJ, JOHNSON SB, PRINE JM, BANKS RA, DESROSIERS PM, & SILVERSTEIN JH. Disordered eating, body mass, and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 678–682.
 29. COLTON P, OLMSTED M, DANEMAN D, RYDALL A, & RODIN G. Disturbed eating behavior and eating disorders in preteen and early teenage girls with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1654–1659.
 30. ANDERSON BJ, MILLER JP, AUSLANDER WF, & SANTIAGO JV. Family characteristics of diabetic adolescents: Relationship to metabolic control. *Diabetes Care* 1981; 4: 586–594.
 31. BRYDEN KS, PEVELER RC, STEIN A, NEIL A, MAYOU RA, DUNGER DB. Clinical and psychological course of diabetes from adolescence to young adulthood: A longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1536–1540.
 32. WYSOCKI T, HOUGH BS, WARD KM, & GREEN LB. Diabetes mellitus in the transition to adulthood: Adjustment, self-care, and health status. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 1992; 13: 194–201.
 33. HOLMES C, & RICHMAN L. Cognitive profiles of children with insulin-dependent diabetes. *Developmental and Behavioral Pediatrics* 1985; 6: 323–326.
 34. RYAN C, VEGA A, LONGSTREET C, & DRASH A. Neuropsychological changes in adolescents with insulin-dependent diabetes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1984; 52: 335–342.
 35. RYAN C, VEGA A, & DRASH A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985; 75: 921–927.
 36. ROVET J, EHRLICH R, & HOPPE M. Specific intellectual deficits associated with the early onset of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *Child Development* 1988; 59: 226–234.
 37. HOLMES C, DUNLAP W, CHEN R, & CORNWELL J. Gender differences in the learning status of diabetic children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1992; 60: 698–704.

38. SCHOENLE EJ, SCHOENLE D, MOLINARI L, LARGO RH. Impaired intellectual development in children with type 1 diabetes: association with HbA_{1c}, age of diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002; 45: 108–114.
39. MCCARTHY AM, KINDGREN S, MENGELING M, TSALIKIAN E, ENGVALL J. Factors associated with academic achievement in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 112–117.
40. RYAN CM. Searching for the origin of brain dysfunction in diabetic children: going back to the beginning. *Ped Diab* 2008; 9: 527–530.
41. NORTHAM E, ANDERSON P, WERTHER G, WARNE G, ADLER R, & ANDREWES D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 1998; 21: 379–384.
42. NORTHAM E, ANDERSON P, WERTHER G, WARNE G, ADLER R, & ANDREWES D. Predictors of change in the neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 1999; 22: 1438–1444.
43. NORTHAM EA, ANDERSON PJ, JACOBS R, HUGHES M, WARNE GL, WERTHER GA. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care* 2001; 24: 1541–1546.
44. NAGUIB JM, KULINSKAYA E, LOMAX CL, GARRALDA ME/ Neurocognitive performance in children with type 1 diabetes—A Meta analysis. *Journal of Pediatric Psychology* 2009; 34: 271–282.
45. WAGNER J, HEAPY A, JAMES A, & ABBOTT G. Glycemic control, quality of life, and school experiences among students with diabetes. *Journal of Pediatric Psychology* 2006; 31: 764–769.
46. MILLER-JOHNSON S, EMERY R, MARVIN R, CLARKE W, LOVINGER R, & MARTIN M. Parent-child relationships and the management of insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1994; 62: 603–610.
47. LA GRECA AM, AUSLANDER WF, GRECO P, SPETTER D, FISHER EB, & SANTIAGO JV. I get by with a little help from my family and friends: Adolescents' support for diabetes care. *Journal of Pediatric Psychology* 1995; 20: 449–476.
48. ANDERSON BJ, 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. *Journal of Pediatrics* 1997; 130: 257–265.
49. DAVIS CL, DELAMATER AM, SHAW KH, LA GRECA AM, EIDSON MS, PEREZ-RODRIGUEZ JE, & NEMERY R. Parenting styles, regimen adherence, and glycemic control in 4- to 10-year-old children with diabetes. *Journal of Pediatric Psychology* 2001; 26: 123–129.
50. WYSOCKI T, IANNOTTI R, WEISSBERG-BENCHELL J, HOOD K, LAFFEL L, ANDERSON BJ, & CHEN R. 2008.: Diabetes problem solving by youths with type 1 diabetes and their caregivers: measurement, validation and longitudinal associations with glycemic control. *Journal of Pediatric Psychology*, 33(8): 875–884.
51. HELGESON VS, REYNOLDS KA, SIMINERIO L, ESCOBAR O, & BECKER D. Parent and adolescent distribution of responsibility for self-care: Links to health outcome. *Journal of Pediatric Psychology* 2008; 33: 497–508.
52. WYSOCKI T, NANSEL TR, HOLMBECK G, CHEN RS, LAFFEL L, ANDERSON BJ, & WEISSBERG-BENCHELL J. Collaborative involvement of primary and secondary caregivers: Associations with youths' diabetes outcomes. *Journal of Pediatric Psychology*, E-publication ahead of print January, 2009.
53. CAMERON FJ, SKINNER TC, DEBEAUFORT CE et al. On behalf of the Hvidoere Study Group on childhood diabetes. Are family factors universally related to metabolic outcomes in adolescents with type 1 diabetes? *Diabet Med* 2008; 25: 463–468.
54. ORR D, GOLDEN MP, MYERS G, & MARRERO DG. Characteristics of adolescents with poorly controlled diabetes referred to a tertiary care center. *Diabetes Care* 1983; 6: 170–175.
55. WHITE K, KOLMAN M, WEXLER P, POLIN G, & WINTER RJ. Unstable diabetes and unstable families: A psychosocial evaluation of diabetic children with recurrent ketoacidosis. *Pediatrics* 73: 749–755 1984.
56. FORSANDER GA, SUNDELIN J, & PERSSON B. Influence of the initial management regimen and family social situation on glycemic control and medical care in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1462–1468.
57. OVERSTREET S, GOINS J, CHEN RS, HOLMES CS, GREER T, DUNLAP WP, & FRENTZ J. Family environment and the interrelation of family structure, child behavior, and metabolic control for children with diabetes. *Journal of Pediatric Psychology* 1995; 20: 435–447.
58. THOMPSON SJ, AUSLANDER WF, & WHITE NH. Comparison of single-mother and two-parent families on metabolic control of children with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 234–238.
59. AUSLANDER WF, THOMPSON S, DREITZER D, WHITE NH, & SANTIAGO JV. Disparity in glycemic control and adherence between African-American and Caucasian youths with diabetes: Family and Community Contexts. *Diabetes Care* 1997; 20: 1569–1575.
60. DELAMATER AM, ALBRECHT DR, POSTELLON DC, & GUTAI JP. Racial differences in metabolic control of children and adolescents with Type I diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 20–25.
61. DELAMATER AM, SHAW K, APPELEGATE B, PRATT I, EIDSON M, LANCELOTTA G, GONZALEZ-MENDOZA L, & RICHTON S. Risk for metabolic control problems in minority youth with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 700–705.
62. GALLEGOS-MACIAS A, MACIAS S, KAUFMAN E, SKIPPER B, KALISHMAN N. Relationship between glycemic control, ethnicity and socioeconomic status in Hispanic and white non-Hispanic youths with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2003; 4: 19–23.
63. KOVACS M, FINKELSTEIN R, FEINBERG TL, CROUSENOVAK M, PAULASKAS S, POLLOCK M. Initial psychologic responses of parents to the diagnosis of insulin dependent diabetes mellitus in their children. *Diabetes Care* 1985; 8: 568–575.
64. LANDOLT MA, RIBI K, LAIMBACHER J, VOLLRATH M, GNEHM HE, & SENNHAEUSER FH. Posttraumatic stress disorder in parents of children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Psychology* 2002; 27: 647–652.
65. FORSANDER GA, PERSSON B, SUNDELIN J, BERGLUND E, SNELLMAN K, & HELLSTROM R. Metabolic control in children with insulin-dependent diabetes mellitus 5 y after diagnosis: Early detection of patients at risk for poor metabolic control. *Acta Paediatr* 1998; 87: 857–864.
66. LA GRECA AM, & BEARMAN KJ 2002.: The Diabetes Social Support Questionnaire—Family Version: Evaluating adolescents' diabetes-specific support from family members. *Journal of Pediatric Psychology*, 27: 665–676.
67. HAINS A, BERLIN KS, DAVIES WH, SMOTHERS MK, SATO AF, & ALEMZADEH R. Attributions of adolescents with type 1 diabetes related to performing diabetes care around friends and peers: The moderating role of friend support. *Journal of Pediatric Psychology* 2007; 32: 561–570.
68. HANSON SL, & PICHET JW. Perceived stress and diabetes control in adolescents. *Health Psychology* 1986; 5: 439–452.
69. WORRALL-DAVIES A, HOLLAND P, BERG I, & GOODYER I. The effect of adverse life events on glycemic control in children with insulin dependent diabetes mellitus. *European*

- Child and Adolescent Psychiatry 1999; 8: 1–6.
70. KUTTNER MJ, DELAMATER AM, & SANTIAGO JV. Learned helplessness in diabetic youths. *Journal of Pediatric Psychology* 15: 581–594 1990.
 71. DELAMATER AM, KURTZ SM, BUBB J, WHITE NH, & SANTIAGO JV. Stress and coping in relation to metabolic control of adolescents with type I diabetes. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 1987; 8: 136–140.
 72. GRAUE M, WENTZEL-LARSEN T, BRU E, HANESTAD B, SOVIR O. The coping styles of adolescents with type 1 diabetes are associated with degree of metabolic control. *Diabetes Care* 2004; 27: 1313–1317.
 73. GROSSMAN HY, BRINK S, & HAUSER ST. Self-efficacy in adolescent girls and boys with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 10: 324–329 1987.
 74. HANSON CL, CIGRANT JA, HARRIS M, CARLE DL, RELYEA G, BURGHEN GA. Coping styles in youths with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1989; 57: 644–651.
 75. BOND GG, AIKEN LS, & SOMERVILLE SC. The health belief model and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Health Psychology* 1992; 11: 190–198.
 76. BROWNLEE-DUFFECK M, PETERSON L, SIMONDS JF, GOLDSTEIN D, KILO C, & HOETTE S. The role of health beliefs in the regimen adherence and metabolic control of adolescents and adults with diabetes mellitus. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 55: 139–144 1987.
 77. PALARDY N, GREENING L, OTT J, HOLDERBY A, & ATCHISON J. Adolescents' health attitudes and adherence to treatment for insulin-dependent diabetes mellitus. *Developmental and Behavioral Pediatrics* 1998; 19: 31–37.
 78. SKINNER TC, & HAMPSON SE. Personal models of diabetes in relation to self-care, well-being, and glycemic control: A prospective study in adolescence. *Diabetes Care* 2001; 24: 828–833.
 79. SKINNER TC, HAMPSON SE, & FIFE-SCHAW C. Personality, personal model beliefs, and self-care in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Health Psychology* 2002; 21: 61–70.
 80. PATINO AM, SANCHEZ J, EIDSON M, & DELAMATER AM. Health beliefs and regimen adherence in minority adolescents with type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Psychology*, 2005; 30: 503–512.
 81. VARNI J, BURWINKLE T, JACOBS J, GOTSCHALK M, KAUFMAN F, JONES K. The PedsQL in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 631–637.
 82. UPTON P, EISER C, CHEUNG I, HUTCHINGS HA, JENNEY M, MADDOCKS A, RUSSELL IT, WILLIAMS JG. Measurement properties of the UK English version of the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL) generic core scales. *Health Qual Life Outcomes*, 3(1): 22. 2005.
 83. HESKETH KD, WAKE MA, CAMERON FJ. Health-related quality of life and metabolic control in children with type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care*, 27(2): 415–420, 2004.
 84. WAKE M, HESKETH K, CAMERON F. The Child Health Questionnaire in children with diabetes: cross-sectional survey of parent and adolescent-reported functional health status. *Diabet Med* 17(10): 700–707, 2000.
 85. INGERSOLL GM, & MARRERO DG. A modified quality-of-life measure for youths: Psychometric properties. *The Diabetes Educator* 1991; 17: 114–120.
 86. LAFFEL L, CONNELL A, VANGSNESS L, GOEBELFABBRI A, MANSFIELD A, & ANDERSON BJ. General quality of life in youth with type 1 diabetes: Relationship to patient management and diabetes-specific family conflict. *Diabetes Care* 2003; 26: 3067–3073.
 87. GREY M, BOLAND EA, YU C, SULLIVAN-BOLYAI S, & TAM-BORLANE WV. Personal and family factors associated with quality of life in adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 909–914.
 88. HASSAN K, LOAR R, ANDERSON BJ, HEPTULLA R. The role of socioeconomic status, depression, quality of life, and glycemic control in type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatrics* 2006; 149: 526–531.
 89. GUTTMANN-BAUMAN I, FLAHERTY BP, STRUGGER M, & MCEVOY RC. Metabolic control and quality-of-life self-assessment in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 915–918.
 90. HOEY H, AANSTOOT H, CHIARELLI F, DANEMAN D, DANNE, et al. for the Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1923–1928.
 91. HESKETH K, WAKE M, CAMERON FJ. Health-related quality of life and metabolic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 415–420.
 92. WAGNER VM, MULLER-GODEFFROY E, VON SENGBUSCH S, HAGER S, THYEN U. Age, metabolic control and type of insulin regime influences health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr*, 2005; 164: 491–496.
 93. VALENZUELA J, PATINO AM, MCCULLOUGH J, RING C, SANCHEZ J, EIDSON M, NEMERY R, DELAMATER AM. Insulin pump therapy and health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Psychology* 2006; 31: 650–660.
 94. DEWIT M, DELEMARRE-VAN DERWAAL HA, GEMKE RJB, SNOEK FJ. Monitoring Health Related Quality of Life (HRQoL) in Adolescents. Baseline data from a randomised controlled cross-over multi-centre study (RCT: ISRCTN65138334). *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 18–57.
 95. HAMPSON SE, SKINNER TC, HART J, et al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1–79.
 96. NORTHAM EA, TODD S, & CAMERON FJ 2005.: Interventions to promote optimal health outcomes in children with type 1 diabetes—are they effective? *Diabetic Medicine*, 23: 113–121.
 97. MURPHY H, RAYMAN G, SKINNER TC. Psychoeducational interventions for children and young people with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2006; 23: 935–943.
 98. ANDERSON BJ, BRACKETT J, HO J, & LAFFEL L. An office-based intervention to maintain parent-adolescent teamwork in diabetes management: Impact on parent involvement, family conflict, and subsequent glycemic control. *Diabetes Care* 1999; 22: 713–721.
 99. SATIN W, LA GRECA A, ZIGO M, & SKYLER J. Diabetes in adolescence: Effects of multifamily group intervention and parent simulation of diabetes. *Journal of Pediatric Psychology* 1989; 14: 259–276.
 100. WYsocki T, MILLER K, GRECO P, HARRIS MA, HARVEY L, TAYLOR A, MCDONELL K, & WHITE NH. Behavior therapy for families of adolescents with diabetes: Effects on directly observed family interactions. *Behavior Therapy* 1999; 30: 507–525.
 101. WYsocki T, HARRIS MA, GRECO P, BUBB J, DANDA CE, HARVEY LM, MCDONELL K, TAYLOR A, & WHITE NH. Randomized, controlled trial of behavior therapy for families of adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Psychology* 2000; 25: 23–33.
 102. WYsocki T, GRECO P, HARRIS MA, BUBB J, & WHITE NH. Behavior therapy for families of adolescents with diabetes: Maintenance of treatment effects. *Diabetes Care* 2001; 24: 441–446.

103. WYSOCKI T, HARRIS M, BUCKLOH L, MERTLICH D, LOCHRIE A, TAYLOR A, SADLER M, MAURAS N, WHITE N. Effects of behavioral family systems therapy for diabetes on adolescents' family relationships, treatment adherence, and metabolic control. *Journal of Pediatric Psychology* 2006; 31: 928-938.
104. WYSOCKI T, HARRIS M, BUCKLOH L, MERTLICH D, LOCHRIE A, MAURAS N, WHITE N. Randomized trial of behavioral family systems therapy for diabetes: Maintenance of effects on diabetes outcomes in adolescents. *Diabetes Care* 2007; 30: 555-560.
105. LARON Z, et al. A multidisciplinary comprehensive ambulatory treatment scheme for diabetes mellitus in children. *Diabetes Care* 1979; 2: 342-348.
106. GALATZER A, et al. Crisis intervention program in newly diagnosed diabetic children. *Diabetes Care* 1982; 5: 415-419.
107. DELAMATER AM, BUBB J, DAVIS S, SMITH J, SCHMIDT L, WHITE N, & SANTIAGO JV. Randomized, prospective study of self-management training with newly diagnosed diabetic children. *Diabetes Care* 1990; 13: 492-498.
108. SUNDELIN J, FORSANDER GA, MATTSON SE. Family-oriented support at the onset of diabetes mellitus: A comparison of two group conditions during 2 years following diagnosis. *Acta Paediatr* 1996; 85: 49-55.
109. SULLIVAN-BOLYAI S, GREY M, DEATRICK J, et al. Helping other mothers effectively work at raising young children with type 1 diabetes. *Diabetes Educator* 2004; 30: 476-484.
110. WYSOCKI T, TAYLOR A, HOUGH B, LINSCHIED T, YEATES K, NAGLIERI J. Deviation from developmentally appropriate self-care autonomy: Association with diabetes outcomes. *Diabetes Care* 1996; 19: 119-125.
111. LAFFEL L, VANGSNESS L, CONNELL A, GOEBELFABRI A, BUTLER D, & ANDERSON BJ. Impact of ambulatory, family-focused teamwork intervention on glycemic control in youth with type 1 diabetes. *Journal of Pediatrics* 2003; 142: 409-416.
112. SVOREN B, BUTLER D, LEVINE B, ANDERSON BJ, & LAFFEL L. Reducing acute adverse outcomes in youths with type 1 diabetes: A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2003; 112: 914-922.
113. HARRIS MA, & MERTLICH D. Piloting home-based behavioral family systems therapy for adolescents with poorly controlled diabetes. *Children's Health Care*, 2003; 32: 65-79.
114. ELLIS D, FREY M, NAAR-KING S, TEMPLIN T, CUNNINGHAM P, & CAKAN N. Use of multisystemic therapy to improve regimen adherence among adolescents with type 1 diabetes in chronic poor metabolic control. *Diabetes Care*, 2005; 28: 1604-1610.
115. ELLIS D, NAAR-KING S, FREY M, TEMPLIN T, ROWLAND M, & CAKAN N. Multisystemic treatment of poorly controlled type 1 diabetes: Effects on medical resource utilization. *Journal of Pediatric Psychology*, 2005; 30: 656-666.
116. ANDERSON BJ, WOLF RM, BURKHART MT, CORNELL RG & BACON GE. Effects of peer-group intervention on metabolic control of adolescents with IDDM: Randomized outpatient study. *Diabetes Care*, 12(,): 179-183, 1989.
117. KAPLAN RM, CHADWICK MW, & SCHIMMEL LE. Social learning intervention to promote metabolic control in Type I diabetes mellitus: Pilot experimental results. *Diabetes Care* 8: 152-155 1985.
118. BOLAND EA, GREY M, OESTERLE AL, FREDRICKSON L, & TAMBORLANE WV. Continuous subcutaneous insulin infusion: A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779-1784.
119. GREY M, BOLAND EA, DAVIDSON M, YU C, SULLIVAN-BOLYAI S, & TAMBORLANE WV. Short-term effects of coping skills training as adjunct to intensive therapy in adolescents. *Diabetes Care* 1998; 21: 902-908.
120. GREY M, BOLAND E, DAVIDSON M, YU C, & TAMBORLANE W. Coping skills training for youth on intensive therapy has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. *Journal of Pediatrics* 2000; 137: 107-113.
121. BOARDWAY RH, DELAMATER AM, TOMAKOWSKY J, & GUTAI JP. Stress management training for adolescents with diabetes. *Journal of Pediatric Psychology* 1993; 18: 29-45.
122. HAINS AA, DAVIES WH, PARTON E, TOTKA J, & AMOROSO-CAMARATA J. A stress management intervention for adolescents with type 1 diabetes. *The Diabetes Educator* 2000; 26: 417-424.
123. MENDEZ F, & BELENDEZ M. Effects of a behavioral intervention on treatment adherence and stress management in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1370-1375.
124. COOK S, HEROLD K, EDIDIN DV, & BRIARS R. Increasing problem solving in adolescents with type 1 diabetes: The Choices Diabetes Program. *The Diabetes Educator* 2002; 28: 115-124.
125. JACOBSON AM, HAUSER ST, WILLETT J, WOLFSDORF J, & HERMAN L. Consequences of irregular versus continuous medical follow-up in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatrics* 1997; 131: 727-733.
126. KAUFMAN FR, HALVORSON M, & CARPENTER S. Association between diabetes control and visits to a multidisciplinary pediatric diabetes clinic. *Pediatrics* 1999; 103: 948-951.
127. JACOBSON AM, HAUSER ST, LAVORI P, WOLFSDORF J, HER-SKOWITZ R, MILLEY J, BLISS R, GELFAND E, WERTLIEB D, STEIN J. Adherence among children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus over a four-year longitudinal follow-up: I. The influence of patient coping and adjustment. *Journal of Pediatric Psychology* 1990; 15: 511-526.
128. JOHNSON SB, KELLY M, HENRETTA JC, CUNNINGHAM WR, TOMER A, SILVERSTEIN JH. A longitudinal analysis of adherence and health status in childhood diabetes. *Journal of Pediatric Psychology* 1992; 17: 537-553.
129. VINER R, CHRISTIE D, TAYLOR V, HEY S. Motivational/solution-focused intervention improves HbA_{1c} in adolescents with type 1 diabetes: A pilot study. *Diabetic Medicine*, 2003; 20: 739-742.
130. CHANNON S, SMITH VJ, GREGORY JW. A pilot study of motivational interviewing in adolescents with diabetes. *Archives of Disease in Childhood* 2003; 88: 680-683.
131. CHANNON SJ, HUWS-THOMAS MV, ROLLNICK S, HOOD K, CANNINGS-JOHN RL, ROGERS C, GREGORY JW. A multi-center randomized controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1390-1395.
132. NANSEL T, IONNOTTI FJ, SIMONS-MORTON BG, COX C, PLOTNICK LP, CLARK LM, ZEITZOFF L. Diabetes personal trainer outcomes: short-term and 1-year outcomes of a diabetes personal trainer intervention among youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2417-2471.
133. SILVERSTEIN J, KLINGENSMITH G, COPELAND K, PLOTNICK L, KAUFMAN F, LAFFEL L, DEEB L, GREY M, ANDERSON B, HOLZMEISTER LA, & CLARK N. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 186-212.
134. DE WIT M, DELEMARRE-VAN DER WAAL HA, POUWER F, GEMKE RJB, SNOEK FJ. Monitoring Health-Related-Quality-of-Life in Adolescents with Diabetes: a Review of Measures. *Arch Dis Child* 2007; 92: 434-439.
135. WYSOCKI T, HARRIS M, WILKINSON K, SADLER M, MAURAS N, & WHITE NH. Self-management competence as a predictor of outcomes of intensive therapy or usual care in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2043-2047.

Диабет при подрастващи

Court JM, Cameron FJ, Berg-Kelly K, Swift PGF.
Диабет при подрастващи.

Pediatric Diabetes 2009; 10 (Suppl. 12): 185–194.
John M Courta, Fergus J Camerona, Kristina Berg-Kellyb и Peter GF Swiftc

Department of Endocrinology and Diabetes, Royal children's Hospital, Parkville, Australia; Department of Pediatrics, Queen Silvia Children's Hospital, Gottenburg, Sweden; Leicester Royal Infirmary Children's Hospital, Leicester, UK

Автор за кореспонденция:

Fergus Cameron
Department of Endocrinology and Diabetes,
Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia.
e-mail: fergus.cameron@rch.org.au

Благодарности: Barbara Anderson.

Конфликт на интереси: FC е получил финансиране на изследвания, спонсориране на пътувания и хонорари от следните, имащи отношение към диабета компании: Novo Nordisk, Eli Lilly, Aventis, Medtronic, Abbott/Medisense и Animas. Той е член на Hvidoere Study Group of Childhood Diabetes, която се подкрепя от Novo Nordisk. KB-K има ежегодни ангажменти, лекции и семинари, заплатени от Sanofi-Aventis и са предназначени за екипите, занимаващи се с диабет. Тя чете лекции, касаещи въпросите на съзряването на подрастващите и прехода към лечение като възрастен. Останалите автори не са декларирали потенциални конфликти.

Редактори на ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium; Kim Donaghue, Ragnar Hanas, Georgeanna Klingensmith и Peter Swift.

Тази статия е глава от ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Пълният комплект ръководства може да бъде намерена на www.ispad.org. Системата за степенуване на доказателствата използвана в ISPAD Guidelines е същата като използваната от American Diabetes Association. Виж страница 2 (the Introduction in

Pediatric Diabetes 2009; 10 (Suppl. 12): 1–2).

Юношеството е преходен етап в развитието между детството и зрелостта, което включва биологичните и физиологичните промени на пубертета. То поставя изключителни предизвикателства пред диabetиците, техните семейства и лекуващите екипи (1,2).

Макар че по-голямата част от подрастващите се адаптират добре към трудните предизвикателства на пубертета, трябва да се знае, че нуждите им от здравни грижи и емоционални потребности са доста различни от тези на по-малките деца или по-възрастните. Юношеството е подготовка за превръщането в независим възрастен и може да доведе до провали и грешки, както и до успехи.

В контекста на захарен диабет тип 1 много подрастващи влошават метаболитния контрол C (3–5), което често се дължи на непостоянен режим на хранене и физическа активност C (6,7), недобро придържане към терапевтичния режим C (8–11), опасно и рисково поведение C E (1,2,12,13), хранителни разстройства C (14–18) и ендокринните промени, свързани с пубертета, които водят до по-изразена инсулинова резистентност B (19). Промените в хабитуса, особено повишаване на телесното тегло при момичетата C E (3,5,20–23) може да бъде нежелан свързан с диабета страничен ефект, което понякога се свързва с изменения в темпа на пубертетното съзряване (C) (23, 24), провокирайки пропускане на инсулина, за да се постигне намаляване на телесното тегло (C) (12, 16, 18).

Поради това се препоръчва E (1,2,25–30) лекуващите екипи на подрастващи с диабет да:

- Имат разбиране за психосоциалното и физиологичното съзряване през юношеството (1, 2). Това включва познаване на необходимостта на младите хора да преминат (около и след 10-годишна възраст) от "конкретно мислене", с ограничена абстрактна способност за разбиране на перспективите във времето или последствията от техните действия, към познавателната способност на възрастните с по-реалистична представа за бъдещето, което бива постигнато с различни темпове в късните етапи на юношеството (31).
- Знаят, че хроничните състояния биха могли да спрат някои млади хора при навлизането им в живота, докато други съзнателно показват рисково поведение включително лечението на техния диабет.

- Разработят комуникативни способности (напр. доверчивост, авторитетност [не авторитарност], предоставяне на достатъчно време, задаване на отворени въпроси, насоченост към пациента, наблюдаване на невербални послания и поверителност).
- Разберат, че вниманието към потребностите на съзряването на младите хора могат да бъдат също толкова важни за качеството на живот, както и специфичното лечение на диабета (32,33).
- Разпознаят колко силно е влиянието на променящата се социална среда върху поведението. Подрастващите имат силна необходимост да се впишат и да бъдат приети извън семейството – най-вече от връстниците им.
- Приемат появяващите се разлики в начина на живот и променящите се нужди на подрастващите. Изучаването на различни начини на живот е част от съзряването на идентичността и включва експериментирание в много области, най-често в компанията на връстници.
- Идентифицират тези елементи на грижата за диабета, които са уникални за подрастващите.
- Да осигурят планиран преход към лечение на вече възрастен пациент в най-подходящото време (33).

Важни доказателства, подкрепящи тези препоръки бяха разгледани наскоро в ръководствата на Australasian Paediatric Endocrine Group (28) и на UK National Institute of Clinical Excellence (NICE) (30).

Поява на потребности у подрастващите във връзка с настъпващата независимост и разликите в начина на живот

Тези потребности са свързани със следното:

- Първостепенно значение да си част от група връстници и да се впишеш в социалните норми и поведението на групата. Контролът на диабета може да не е на челна позиция в списъка с приоритетите.
- Експериментирание и изпробване на различни начини на живот, които не са в съответствие с очакванията и обичаите на семейството.
- Нарастваща независимост от грижите, полагани от родителите.
- Желание за усамотение и лично пространство
- Очаквания за правото на съгласие или за отказ от съгласие за съответното лечение.

- Натиск и съревнование за постигане на успехи в обучението.
- Започване на работа.
- Контакт с тютюнопушене, алкохол и забранени вещества и медикаменти.
- Непостоянни навици на сън и липса на постоянна рутина в ежедневните дейности.
- Различни степени на физическа активност: понякога голямо нарастване на спортната активност, но за много други, намалена физическа активност и повече време, прекарано за компютърни игри, интернет и телевизия.
- Трудности при спазване на съветите и отговора на конвенционални методи на здравна просвета.

Определяне на уникалните за подрастващите компоненти на лечението

Оптималната грижа за подрастващите с диабет не е било обект на щателни научни изследвания и резултатите от проучванията са противоречиви. Психологическите и образователни интервенции са разгледани обширно и изводите са, че те биха могли да имат ползотворни резултати, но ефектите са скромни А (34,35). Ползата е по-скоро върху психологичните крайни цели, отколкото върху гликемичния контрол А (35).

Предлаганите стратегии могат да включват:

- Създаване на взаимоотношения, базирани на доверие между подрастващия и лекуващия екип Е (1,30). Подрастващите развиват по-добър самоконтрол, когато медицинските професионалисти ги мотивират С (1,36).
- Оказване на помощ на подрастващите за уточняване на приоритетите и за поставяне на малки постижими цели, особено там, където е налице конфликт между нуждите за лечението на диабета и социалното развитие на юношата и дейностите на връстниците.
- Осигуряване на правилно насочено обучение, което да спомогне за разбиране на физиологичните промени през пубертета, ефекта им върху дозата на инсулина, трудностите при контрола на телесното тегло и регулирането на диетата.
- Организиране на редовен скрининг за откриване на ранните признаци на усложненията, за да се стимулира практическото разбиране на съществуващите възможности и непосредствените и индивидуалните ползи от подобрения метаболитен контрол С (33, 37).
- Разпознаване на настъпващата зрялост на подрастващия, поощряване на неговата са-

моувереност и ефикасност, като консултациите все повече се насочват към подрастващия, но в същото време се запазва доверието и подкрепата на родителите (38).

- Оказване на помощ на подрастващите и техните родители относно уговаряне на нови нива за участие на родителите в задачите, свързани с лечението на диабета (33).

Независимостта се постига постепенно

- Подпомагане на родителите за промяната на тяхната роля от пълна към споделена отговорност с подрастващия. Това се основава на данните, че подкрепата и участието от страна на родителите през периода на юношеството се свързва с по-добри резултати С Е (1,38,39).
- Идентифициране и съветване по отношение на това, кои модели на възпитание е по-вероятно да имат успех в сравнение с други [виж Таблица 1 и (40,41)].

- Изработване на индекс за усет за симптоми, насочващи към проблеми с душевното здраве като депресия, хранителни разстройства, "diabetes burnout" (диабетно изхабяване), употреба на забранени или непозволенни медикаменти, забавено умствено развитие, синдром на дефицит на вниманието и хиперактивност и наличие на изоставяне или злоупотреби в семейството. Идентифициране на нуждата от и ефективността на специализирана психологична консултация в някои ситуации В (42). Техниката HEADS (което е акроним от Home (Дом), Education (Образование), Activities during spare time (Занимания в свободното време), Drugs and Sexual activities (Наркотици и Секс) е от помощ при провеждане на скрининг за налични проблеми в психосоциалната сфера, които биха могли да взаимодействат със самостоятелно лечение Е (43).

Таблица 1. Методи на възпитание според L Steinberg (40) и свободно интерпретирани от K Berg-Kelly 2007 (41)

	Взискателен Стимулиращ	Невзискателен Нестимулиращ
С емпатия към младия човек	Авторитетен	Милостив Толерантен
Без емпатия Студен	Авторитарен Строг/Суров	Незаинтересован Небрежен Безразличен

- Осигуряване на здравно обучение, което използва стратегии, които насърчават оптимално по отношение на грижата за здравето поведение [Вижд. в Ръководството главите, които касаят психологичните въпроси и обучението]. Въпреки че са налице достатъчно данни, че познанието само по себе си предвещава по-добри самоконтрол и грижи, тази асоциация в периода на юношеството е слаба (1). И така изключително важно е подрастващите да имат информация по отношение на диабета и неговото лечение, представянето на тази информация, обаче, само чрез конвенционално обучение може да се окаже недостатъчно за усвояване на оптималната грижа за здравето (Е).
- Окуражаване на юношата да участва с родителите си и членовете на лекуващия екип

при вземане на решения, касаещи лечението на диабета.

- Позволяване на юношата да се учи от грешките, без това да се съпровожда от морално осъждане.
- Предлагане на разнообразни възможности за обучение, включително насочени към подрастващия дискусии с отворен край и споразумения В (44), обсъждане на свързаните със здравето въпроси за качеството на живот (45), разрешаване на проблеми, поставяне на цели В (42,46), подходящи за възрастта писмени материали, CD-та/филми, текстови съобщения В (47), използване на интернет, включване на връстници и групово обучение.
- Авторитетният родител поставя подходящи за възрастта изисквания, вземайки пред-

вид степента на зрялост и потребностите на съзряването, като внимателно обяснява причините за забрана на определени видове поведение и се съгласява със стратегии на поведение заедно с младия човек в конструктивен диалог. Авторитетният родител, обаче, не се пазари по отношение на сериозни въпроси и има ясна цел по отношение на това кое е важно в дългосрочен план. Авторитетните родители нямат голяма нужда от подкрепа, а се нуждаят от медицинска информация.

- Авторитарният, строг родител издава заповеди, поставя неговите, нейните собствени амбиции на първо място и не взема предвид потребностите и чувствата на детето. Строгите и взискателни семейства може да се нуждаят от подкрепа за разработване на по-адекватен подход при възпитанието, индивидуално или в групи.
- Толерантните, милостиви родители са много състрадателни и се грижат прекалено много за техните деца, като изцяло се идентифицират с нуждите на своите деца и не обичат да ги нараняват, като ги въвличат в конфликтни ситуации за ежедневни неща.
- Небрежните, незаинтересовани, безразлични родители могат да имат сериозни умствени проблеми, които да не позволяват да разбират и помагат на децата си. Небрежните родители се нуждаят от внимателна работа със социални служби за изясняване причините за проблема.

Подкрепа извън клиниката

Макар че няма проучване, което да показва ясна полза върху гликемичния контрол от присъединяване към групи за подкрепа на диабетиците или от организирани ваканции, е налице единодушие, че осигуряването на възможности за развлекателни и обучителни занимания извън клиниката би могло да има образователна стойност за някои подрастващи Е. Самата среща с хора в подобна ситуация и възможността за обмяна на идеи може да има важна терапевтична стойност (Е).

Препоръчва се да:

- Има информация относно лагери за тийнейджъри диабетици и развлекателни ваканции, групи за подкрепа, дискуссионни срещи и други занимателни дейности.
- Поощряване на тези дейности и вдъхване на увереност, че те са безопасни, добре организирани и имат адекватна медицинско осигу-

ряване и възможност за спешни медицински процедури.

- Има достъпна информация, касаеща пътуването на диабетиците (особено до чужди държави) физическата активност, различните видове спорт и занимания с висока активност.

Неоптимален метаболитен контрол

Израстването на фона на хронично заболяване като диабета има множество ефекти, но метаболитният контрол често се влошава през пубертета и годините на юношеството. Причините за това са много (виж по-горе).

В допълнение към физиологичните промени, лекуващият екип трябва да има в предвид следното:

- Социалният контакт с връстници е от изключителна важност за повечето подрастващи и е често в конфликт с възможността им за оптимален контрол на диабета.
- Подрастващите с диабет имат същите потребности да изследват околния свят, както и другите млади хора, обаче проучванията показват, че много от тях са по-уязвими и са подложени на по-голям натиск да се приспособят към нормите на връстниците С (32,33)
- Проучванията показват в известна степен по-често въвличане в рисков за здравето поведение при юношите с хронични заболявания С (13,48).
- Юношите могат да усвоят не взискателен ниско рисков метаболитен контрол посредством съзнателно коригиране на техния диабет към стойности на кръвната захар, при които няма риск от хипо- или хипергликемия/кетонемия и по този начин диабетът не би нарушавал ежедневието им (49).
- Може да е полезно да се преговаря от гледна точка на цена/полза, което да помогне на младия човек да разбере краткосрочните и дългосрочните последствия от определен модел на поведение, а също така и на потенциалните ползи.

Тежка хипогликемия

В периода на юношеството може да има епизоди на тежка хипогликемия поради лош метаболитен контрол, влошаващ се от непостоянния начин на живот и рисково поведение. Това влошаване може да настъпи и в резултат от включване на по-интензивен режим на лечение В (50), макар че са налице данни, че това би могло да се из-

бегне посредством насочване на вниманието към подробно обучение В (51–53) [виж Ръководството относно хипогликемия].

Специфичните проблеми през юношеството включват:

- Изчезване на усета за хипогликемия или промяна на продромалните симптоми. Епизод на тежка хипогликемия може да доведе до период на нарушаване на съзнанието.
- Страхът от хипогликемия може да е свързан с по-лош метаболитен контрол С (54).
- Объркване с алкохолна интоксикация.
- Объркване с ефектите на непозволените медикаменти.
- Нощни или ранни сутрешни епизоди, които са свързани с нарушени навици за сън.
- Ефектът на хипогликемията върху шофирането.
- Ефектът на хипогликемията върху академичните, спортните и професионалните постижения.

Младите хора трябва да бъдат окуражавани да разберат ползите, които им носи по-добрият контрол. Подрастващите трябва да получат съвети за хипогликемията, които да им позволят да предприемат правилни мерки за разпознаване, лечение и предпазване от хипогликемия С (53,55). Подрастващите трябва да бъдат окуражавани да информират своите приятели относно рисковете, симптомите и лечението на хипогликемията при нарушаване на рутината на социалните ангажменти (1).

Алкохол, тютюнопушене и медикаменти

Алкохолът, тютюнът и непозволените медикаменти представляват съществен проблем в някои държави по време на гимназиалното обучение (56) (С).

Съветите по отношение на алкохола, тютюнопушенето и медикаментите трябва да включват Е:

- Окуражаване на въздържане от тютюнопушене и тежка алкохолна злоупотреба и даване на съвет относно избягване на опасностите от лекарствата, които биха могли да повлияят мозъчната функция или водят до зависимост или пристрастяване.
- Възприемане на реалистичен поучителен подход към алкохола, вместо абсолютна забрана по медицински причини.
- Предоставяне на информация относно ефектите от алкохола, особено при по-малките

подрастващи, върху черния дроб посредством инхибиране на глюконеогенезата и възможността от настъпване на забавена тежка хипогликемия.

- Методи за избягване на нощната хипогликемия, ако вечерта е консумиран алкохол посредством прием на въглехидрати едновременно с приема на алкохол, поддържане на добра хидратация, измерване стойността на кръвната захар преди лягане и прием на въглехидрат преди лягане свеждат риска от хипогликемия до минимум.
- Сигурност, че юношите и техните приятели са наясно, че по време на събирания, където се консумира алкохол, може да настъпи хипогликемия, ако алкохола се консумира без храна; че повръщането, особено с пропускане на обичайната доза инсулин, е опасно и може да доведе до навлизане на храна в дихателните пътища или до кетоацидоза; че хипогликемията може да бъде сгрешена с интоксикация и че е важно преди заспиване да се провери стойността на кръвната захар.

Информирането и обучаването на колегите и приятелите става все по-важно, когато младият човек придобие независимост от семейството си, особено когато се отдалечава от дома си, за да отиде на работа, в колежа или в университета.

- Авторитетен, но предложен с разбиране съвет по отношение на тютюнопушенето като допълнителен рисков фактор за съдовите усложнения на диабета С (57,58).
- Оказване на помощ на юноша, който пуши да спре посредством осигуряване на специфични интервенции, които спомагат за спиране на тютюнопушенето (пластири, когнитивно-поведенческа терапия, медикаменти и др.).
- Познаване на факта, че канабисът може да наруши хранителните навици (изразена консумация на храна по време на и загуба на апетита след пушене на канабис) и може да намали мотивацията за поддържане на добър контрол върху диабета.
- Непозволените медикаменти могат да нарушат мозъчната функция, като увеличават риска от грешки и нещастни случаи при лечението на диабета.
- Осъзнаване, че провеждането на политика за намаляване на риска би могло да бъде по-реалистично от абсолютната забрана на експериментирането с непозволените медикаменти.
- Въвеждане на стратегии за управление на стреса по време на юношеството, различ-

ни от медикаментозните напр. релаксация, йога, психологична оценка за тревожност или депресия, хипноза и т.н.

Медицинските професионалисти трябва да разберат, че образователните послания, които са мотивиращи, които разрешават проблеми, поставят цели и които окуражават подрастващите да разработват свои собствени стратегии за избягване на тези проблеми са по-успешни в сравнение със заплахите или индуцирането на страх Е (1,33).

Шофиране

Няма причина, поради която лице с диабет да не може да притежава шофьорска книжка (с изключение на големи търговски и пътнически превозни средства Е (59) при положение, че диабетът е добре контролиран, липсват зрителни увреждания и че лицето може да разпознава хипогликемиите. В различните държави правилата са различни.

Многонационално проучване показва, че хората с диабет тип 1 имат повече нещастни случаи в сравнение с тези без диабет С (60), но тази информация не се потвърждава от всички организации (59, 61). Проучванията показват намаляване на честотата на автомобилни инциденти след преминаване на програма за специфично обучение относно разпознаване на хипогликемията С (53, 55).

Младият човек, който планира да получи шофьорска книжка трябва да бъде посъветван по отношение на съответните правила и в частност по отношение на:

- Превенция на хипогликемията по време на шофиране (особено, ако разпознаването на хипогликемията представлява проблем) посредством контролиране стойностите на кръвната захар преди започване на шофирането и чрез подходящ прием на храна (59).
- Насърчаване постигането на стабилен метаболически контрол (особено избягване на хипогликемията), което би могло да спомогне да се определи дали лицето с диабет е подходящо да притежава шофьорска книжка. Епизоди на тежка хипогликемия в предшестващите месеци кара много от властите да отсрочат издаването на шофьорска книжка.
- Редовно контролиране на зрителната острота.

Работа

Не трябва да съществува дискриминация или стигми по отношение на хората с диабет на работното им място Е (61, 62). Повечето млади хора с диабет биха били добри работници поради способността им да си организират живота и да се грижат за здравето си.

Съветите по отношение на работата трябва да включват:

- Ако бъдат попитани за здравето, да не укриват диабета, а да се насърчават да информират потенциалните си работодатели относно диабета и неговото лечение.
- Значението на обективна медицинска експертиза от лекуващия екип може да увери работодателите, че диабетът не трябва да се прима като недостатък при наемането на работа.
- Съвет по отношение на тези професии, които може да са недостъпни за лица с диабет, напр. полиция, пожарна, армия и някои държавни служби, шофиране на големи товарни превозни средства или пилотиране на самолети. Разпоредбите в отделните държави са различни.
- Уверяване на работодателите, че младите хора с диабет стават добри работници, при положение че са показали зряла грижа за себе си, самодисциплина и отговорност.

Заклучението на препоръките, е че младите хора с диабет трябва да бъдат подготвени за работното място

- посредством насочване на вниманието към отговорен самоконтрол, включващ измерване на стойностите на кръвната захар.
- избягване на епизоди на тежка хипогликемия
- откровеност спрямо работодателя по отношение на диабета.
- лекарят трябва да бъде подготвен да изготви доклад за потенциалните работодатели, който да подкрепя отговорния млад човек с диабет.

Сексуално здраве

Съветите към младите хора по отношение на сексуалното здраве варират между отделните държави и култури, но обичайно включват:

- Сексуалната активност не трябва да се осъжда.
- Където е приложимо, съвет по отношение на методите за избягване на бременност и бо-

лести предавани по полов път (БППП), както за момчетата, така и за момичетата.

- Превенция на хипогликемията по време на или след полов акт.
- Съвети по отношение на хигиената на гениталиите, гъбични инфекции, менструация и БППП.

Консултация преди забременяване

Момичетата трябва да бъдат наясно с важността на планираната бременност. Лошият гликемичен контрол около периода на концепция повишава риска от вродени малформации, спонтанен аборт и смърт на плода С (63,64).

Консултацията преди забременяване и обучение много преди възможността за забременяване са препоръчителни, като се набляга на:

- Важността на добрия гликемичен контрол преди забременяването, особено рисковете за развитието на ембриона и плода.
- Разбиране важността на добрия контрол по време на бременност за избягване на фетална макрозомия и неонатална хипогликемия и също така избягване на майчината хипогликемия и кетоацидоза.
- Обсъждане на генетичното влияние на диабета с младия човек и партньора.

Достъпът до експертно проследяване на бременността трябва да включва:

- Съвместно проследяване от акушерка и лекар, които имат специфичен опит по отношение на диабета и бременността.
- Раждането на бебето да бъде в болница, която има възможност да осигури експертна перинатална и неонатална грижа.

Импотентност

Мъжете с дългогодишен диабет могат да станат импотентни поради автономна невропатия С (65). По-младите мъже могат да се страхуват от това усложнение и да се нуждаят от консултация със специалист.

Импотентността през юношеството се среща рядко и може да се дължи по-скоро на психологически причини, отколкото на самия диабет.

Контрацепция

Лекуващият екип трябва да бъде чувствителен към религиозните и културните влияния, засяга-

щи индивидуалния избор на метода на контрацепция.

- Когато момиче с диабет започне да води полов живот, трябва да го прави със знанието как да избягва непланирана бременност Е (66).
- Планирана бременност при жена с диабет с добър гликемичен контрол и в добро здравословно състояние носи рискове, които не са съществено по-високи от тези в общата популация.

Барьерни методи

- Световните кампании за безопасен секс, БППП и СПИН позволиха на юношите да са по-информирани по отношение на барьерните методи и по специално за презервативите.
- Презервативите предлагат най-добрата протекция спрямо БППП за цялата полова система (по-слабо срещу херпес) и значимо предпазване от бременност.
- Диафрагмите, които понякога се носят от жените продължително, предлагат допълнителна към осигуряваната от кондомите протекция, но когато се прилагат самостоятелно осигуряват по-малко ефективна контрацепция от презервативите и не предпазват от вагинални инфекции.
- Спермицидните гелове вероятно увеличават ефективността на барьерните методи.

Орални контрацептиви (ОК)

- В миналото се считаше, че ОК имат нежелани ефекти върху метаболитния контрол и липидния профил и повишават риска от хипертония, сърдечно-съдови и тромбоемболични заболявания, особено ако е налице фамилна анамнеза за DVT или други съдови феномени.
- Новите ОК с по-ниска доза на естрогените (<50 µg етинилестрадиол) и различни прогестерони понижават тези рискове, но могат да бъдат по-скъпи Е (2,66).
- Младите жени с диабет, които използват ОК, трябва да бъдат проследявани редовно, особено за стойностите на артериалното налягане, нежелани реакции като главоболие, промени в настроението, изменения в гърдите, генитални инфекции.
- При започване приема на ОК инсулиновите нужди могат леко да нараснат.
- В случай че проблем представляват наличие на акне или хирзутизъм, приложението на ОК съдържащ ципротерон ацетат може да е от помощ.

- Съдържащите само прогестерон ОК може да не осигуряват достатъчно ефективна контрацепция при тийнейджърки с безотговорно поведение.
- При някои обстоятелства, ако е налице възможност за нежелана бременност, може да бъде от полза сексуално активните млади хора да бъдат уведомени относно наличието на хормонално хапче за спешна контрацепция след полов контакт.

Депо хормонални инжекции

- Депо-инжекциите съдържат по-високи дози хормон (хормони) и поради това могат да повлияят контрола на кръвната глюкоза и е по-вероятно да имат нежелани реакции.
- Те могат да са от полза, когато девойката има безотговорен начин на живот, изложена е на риск от бременност и има вероятност да забравя приема ОК.

Вътрематочни средства (ВМС)

- ВМС не са подходящи за нераждали момичета.
- ВМС не осигуряват предпазване от БППП.

Преход от педиатрични към диабетни центрове за възрастни

Концепцията за преход включва "планирано, целенасочено преминаване на юношата или младия човек с хронично заболяване от насочено спрямо детето (и семейството) към ориентирано спрямо възрастните здравеопазване" (2).

Преминаването от педиатричен към ориентиран спрямо възрастните център не трябва да включва внезапен, неочакван преход, а да бъде организиран процес на подготовка и адаптация. Процесът трябва да бъде част от висококачествено обслужване на пациентите с диабет (включително използване на свързани бази данни) и трябва да включва и двата лекуващи екипа, схващането за двете различни системи на обслужване и различаващите се очаквания на тези, които предоставят и тези, които получават грижи.

Подходящата възраст за преминаване от центрове за деца или подрастващи към центрове за възрастни варира в зависимост от зрелостта на подрастващия, достъпността на подходящите услуги за младите хора в клиника за възрастни и може да бъде определяно от болницата и клиничните възможности и разпоредби. Младите хора имат различно мнение относно подходящата възраст за осъществяване на прехода С Е

(30,32,33,67,68). Съвременна теория за психологията на развитието предлага преходът да се осъществи при започване на зрелостта, а не на етап млад възрастен (69).

Налице е потенциална опасност младите хора да се изгубят в процеса на прехода и да прекъснат редовните посещения в специализирания център С (70). Това вероятно е свързано с лошо спазване на лечението и повишен риск от остри (11) и дългосрочни усложнения на диабета, включително и повишена смъртност С (71).

Тъй като не са провеждани контролирани проучвания, почти всички от следващите препоръки се основават на консенсуси Е. За успешно преминаване в център за възрастни трябва да се вземат предвид следните стъпки:

- Откриване на това звено, което има възможност да покрие потребностите на младите хора с диабет.
- Осигуряване на съвместна клиника за подрастващи или млади възрастни с членове от двата лекуващи екипа, които да работят заедно за улесняване на прехода за подрастващите и техните родители.
- Създаване на връзка между педиатричните и центровете за възрастни.

В идеалния случай това трябва да включва определяне на специално лице, което би могло да преминава от единия център в другия и така да подпомогне прехода на младия човек в центъра за възрастни. Налице са данни, че назначаването на специализирана медицинска сестра при юношите е успешно в тази ситуация С (72). В случай че не е възможно да се разполага с такова лице, представител на педиатричния екип трябва да поеме отговорността за взаимодействие с екипа за възрастните и двете групи трябва да имат съгласие за предприеманите действия

- Обсъждане с подрастващия и неговите родители много преди това, относно най-точното време за прехода, което да се базира на техните предпочитания и готовност, също така и от достъпността на центровете и в някои държави според изискванията на здравно-осигурителната система. За предпочитане е да има възможност за флексибилност по отношение на прехода, тъй като семейните обстоятелства и психосоциалната зрялост на подрастващия широко варират.
- Изработване на точни, документирани планове за преходните центрове и осигуряване на клиничен обзор на историята на заболя-

ването на младия човек, която да включва показателите за степента на контрол, резултатите от скрининга за усложнения и информация по отношение на всички съпътстващи заболявания, които могат да окажат влияние върху лечението на пациента.

- Изработване на добра комуникация, включително и на писмен протокол (28–30,33), с който да се улесни съвместната работа между всички служби, които отговарят за младия човек, особено на всички членове на двата лекуващи екипа, а също така и личния лекар и където е достъпно, сестрински персонал.
- Уверяване, че не е налице значимо разминаване в грижите в периода между напускане на детския център и включването в центъра за възрастни и че младият човек не е изгубен за проследяване (33). Това може да се случи, ако младият човек не успее да уговори или да спазва часа си за посещение или се чувства некомфортно в новия център и изгуби връзката си със специално определен член на екипа.
- Диабетният център трябва да разполага с механизми, включително с база-данни и специално определен специалист, който да идентифицира и открива всички млади хора, които не са успели да посетят консултациите за проследяване.
- Центровете за възрастни трябва да бъдат насърчавани да осигуряват дългосрочно проследяване и определяне на резултатите на пациентите, които са развили диабет като деца или подрастващи, тъй като много проучвания показват недобър гликемичен контрол и дългосрочна заболяемост С (73,74).

Обобщение

- Юношеството, преходен етап в развитието, поставя изключителни предизвикателства пред хората с диабет, техните семейства и лекуващите екипи.
- Здравните потребности на подрастващите са отчетливо по-различни от тези на децата и възрастните.
- Юношеството често се свързва с влошаване на метаболитния контрол в резултат на разнообразие от физиологични и психосоциални фактори.

Препоръки

Лекуващите екипи трябва да:

- разбират физиологичните и психосоциални промени на развитието в периода на

юношеството и индивидуалните елементи, необходими за лечението. Това включва изграждащата се независимост, справяне с предизвикателства като личностни взаимоотношения, натискът оказван от групата връстници, учението, спорта, навлизането в работна среда и експозиция към тютюнопушене, алкохол и наркотици.

- бъдат наясно, че хроничните заболявания като диабета, имат възможността да потиснат жизнения опит, но биха могли и да провокират поемането на рискове и експериментирание.
- направят опит да създадат последователни, основаващи се на доверие и мотивиращи взаимоотношения с юношата
- придобият комуникативни способности, които да улеснят преподаването и обучението в тази възрастова група.
- предложат разнообразие от обучителни възможности, включващи дискусии с отворен край, разрешаване на проблеми, съвместно поставяне на цели и приложение на модерните технологии.
- приемане на потребността от усамотение и лично пространство.
- спомагане за уточняване приоритетите на младия човек и поставяне на постижими цели.
- позволяване на подрастващия да се учи от грешките си, без морално осъждане.
- насърчаване на самоувереността и ефикасността, при съхраняване на доверието и подкрепата, оказвани от родителите и семейството.
- организиране на редовен скрининг за усложнения на диабета, който да насърчи разбирането за необходимостта от и непосредствените ползи от по-добрия метаболитен контрол.
- приучване към разпознаване на симптомите на психични здравни проблеми (депресия, хранителни разстройства, употреба на непозволени медикаменти и т.н.) и евентуалната нужда от психиатрично лечение.
- бъдат подготвени да дадат съвет по отношение на шофиране и започване на работа и да бъдат наясно с културните и религиозни влияния, да предложат консултация по отношение на алкохола и наркотиците, сексуалното здраве, контрацепцията и преконачионната фаза.
- осигурят плавно преход към лечението на изграждащия се възрастен, осъзнавайки опасностите, които носи един неуспешен преход, водещ до не посещаване на клиниката и по-голям риск от усложнения.

Книгопис

1. SKINNER TC, CHANNON S, HOWELLS L, MCEVILLY A. Diabetes during adolescence. Chapter 2 in Psychology in Diabetes Care. Eds. SNOEK FJ, SKINNER TC. 2000. Publ: John Wiley & Sons, Chichester, England
2. Diabetes and the Adolescent. 1998: Eds WERTHER GA, COURT JM. Miranova Publishers, Melbourne
3. MORTENSEN HB, ROBERTSON KJ AANSTOOT HJ, DANNE T, HOLL RW, HOUGAARD P et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1998; 15: 752 – 759.
4. VANELLI M, CHIARELLI F, CHIARI G, TUMINI S, COSTI G, DI RICCO L et al. Metabolic control in children and adolescents with diabetes: experience of two Italian Regional Centers. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 403 – 409.
5. DABADGHAO P, VIDMAR S, CAMERON FJ. Deteriorating diabetic control through adolescence- do the origins lie in childhood? *Diabet Med* 2001; 18: 889 – 894.
6. WEBB KL, DOBSON AJ, O'CONNELL DL, TUPLING HE, HARRIS GW, MOXON JA et al. Dietary compliance among insulin-dependent diabetics. *J Chronic Dis* 1984; 37: 633 – 643.
7. LOMAN DG, GALGANI CA. Physical activity in adolescents with diabetes. *Diabetes Educ* 1996; 22: 121 – 125.
8. CERKONEY KA, HART LK. The relationship between the health belief model and compliance of persons with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1980; 3: 594 – 598.
9. LAGRECA A, AUSLANDER W, GRECO P, SPETTER D, FISHER E and SANTIAGO J. I get by with a little help from my family and friends: Adolescents' support for diabetes care. *J Pediatr Psych* 1995; 20: 449 – 476.
10. DU PASQUIER-FEDIAEVSKY L, TUBIANA-RUFI N. Discordance between physician and adolescent assessments of adherence to treatment: influence of HbA_{1c} level. The PEDIAB Collaborative Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 1445 – 1449.
11. MORRIS AD, BOYLE DI, MCMAHON AD, GREENE SA, MACDONALD TM, NEWTON RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control and ketacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside, Scotland. Medicines Monitoring Unit. *Lancet* 1997; 350: 1505 – 1510
12. BRYDEN KS, NEIL A, MAYOU RA, PEVELER RC, FAIRBURN CG, DUNGER DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; Dec;22: 1956 – 1960.
13. SAWYER SM, DREW S, YEO MS, BRITTO MT. Adolescents with a chronic condition: challenges living, challenges treating. *Lancet* 2007; 369: 1481 – 89
14. RODIN G, JOHNSON L, GARFINKEL P, DANEMAN D, KENSHOLE A. Eating disorders in female adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *Int J Psychiatr Med* 1986; 16: 49 – 57.
15. DANEMAN D, OLMSTED M, RYDALL A, MAHARAJ S, RODIN G. Eating disorders in young women with type 1 diabetes. Prevalence, problems and prevention. *Horm Res* 1998; 50(Suppl 1): 79 – 86.
16. JONES JM, LAWSON ML, DANEMAN D, OLMSTED MP, RODIN G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ* 2000; 320: 1563 – 6.
17. PEVELER RC, FAIRBURN C, BOLLER I, DUNGER DB. Eating disorders in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 1356 – 1360.
18. PEVELER RC, BRYDEN KS, NEIL HAW et al. The relationship of disordered eating habits and attitudes to clinical outcomes in young adult females with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 84 – 88
19. AMIEL SA, SHERWIN RS, SIMONSON DC, LURITANO AA, TAMBORLANE W. Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *New Engl J Med* 1986; 315: 1273 – 1280.
20. BOGNETTI E, MACELLARO P, NOVELLI D, MESCHI F, CIRALLI F, CHIUMELLO G. Prevalence and correlates of obesity in insulin dependent diabetic patients. *Arch Dis Child* 1995; 73: 239 – 242.
21. DOMARGARD A, SARNBLAD S, KROON M, KARLSSON I, SKEPPNER G, AMAN J. Increased prevalence of overweight in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1223 – 1228.
22. INGBERG CM, SARNBLAD S, KROON M, KARLSSON I, SKEPPNER G, AMAN J. Body composition in adolescent girls with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2003; 20: 1005 – 1011.
23. CODNER E, BARRERA A, MOOK-KANAMORI D et al. Ponderal gain, waist-to-hip ratio and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 182 – 189
24. DANIELSON KK, PALTA M, ALLEN C, D'ALESSIO. The association of increased glycosylated hemoglobin levels with delayed age at menarche in young women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6466 – 6471
25. WERTHER GA, CAMERON FJ, COURT JM. Adolescent Diabetes in Type 1 Diabetes: Etiology and Treatment. Ed. MA SPERLING, Humana Press, Ottawa, 2003.
26. Type 1 diabetes in children and adolescents, Canadian Diabetes Association e-guidelines: <http://www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx>
27. SILVERSTEIN J, KLINGENSMITH G, COPELAND K, PLOTNICK L, KAUFMAN F, LAFFEL L, DEEB L, GREY M, ANDERSON B, HOLZMEISTER LA, CLARK N. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association (ADA Statement). *Diabetes Care* 2005; 28: 186 – 212.
28. Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents. Australian Paediatric Endocrine Group. http://www.chw.edu.au/prof/services/endocrinology/apeg/apeg_handbook_final.pdf
29. Resources to support the delivery of care for children and young people with diabetes. DiabetesUK. http://www.diabetes.org.uk/good_practice/children/downloads/resource.pdf
30. Type 1 diabetes: Diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. National Institute for Clinical Excellence: <http://www.nice.org.uk/pdf/CG015NICEguideline.pdf>
31. CROMER BA, TARNOWSKI KJ. Noncompliance in adolescents: a review. *Developmental and Behavioral Pediatrics* 1989; 10: 207 – 215
32. J-C SURIS, MICHAUD P-A, VINER R. The adolescent with a chronic condition. Part I: developmental issues. *Arch Dis Child* 2004; 89: 938 – 942
33. MICHAUD P-A, SURIS J-C, VINER R. The adolescent with a chronic condition. Part II: healthcare provision. *Arch Dis Child* 2004; 89: 943 – 949.
34. HAMPSON SE, SKINNER TC, HART J et al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1 – 79
35. WINKLEY K, LANDAU S, EISLER I, ISMAIL K. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 333: 65 – 68.

36. KYNGAS H, HENTINEN M, BARLOW JH. Adolescents' perceptions of physicians, nurses, parents and friends: help or hindrance in compliance with diabetes self-care. *J Adv Nurs* 1998; 27: 760 – 69.
37. PATINO AM, SANCHEZ J, EIDSON M, DELAMATER AM. Health beliefs and regimen adherence in minority adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2005; 30: 503 – 512
38. 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 – 265
39. WHITE K, KOLMAN ML, WEXLER P et al. Unstable diabetes and unstable families: a psychosocial evaluation of diabetic children with recurrent ketoacidosis. *Pediatrics* 1984; 73: 749 – 755
40. STEINBERG L. The family at adolescence: transition and transformation. *J of Adolescent Health* 2000; 27: 170 – 178
41. Berg-Kelly K 2007 — personal communication
42. NORTHAM EA, TODD S, CAMERON FJ. Interventions to promote optimal health outcomes in children with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 113 – 121
43. GOLDENRING JM, ROSEN DS. Getting into adolescents heads: an essential update. *Contemporary Pediatrics*; 21:64
44. HOWELLS L, WILSON A, SKINNER TC et al. A randomised control trial of the effect of negotiated telephone support on glycaemic control in young people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 643 – 648
45. DE WIT M, DELAMARRE-VAN DE WAAL H, BOKMA JA, HAASNOOT K, HOUDIJK MC, GEMKE RJ, SNOEK FJ. Monitoring and discussing health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes improve psychosocial well-being. *Diab Care* 2008; 31: 1521 – 1526
46. SWIFT PGF, DEBEAUFORT CE, SKINNER TC et al. for the Hvidovre Study Group. Services provided by the diabetes team: do they affect glycemic outcome? *Pediatr Diab* 2006; 7(Suppl 5): 19 – (OP6)
47. FRANKLIN VL, WALLER A, PAGLIARI C, GREENE SA. A randomised controlled trial of Sweet Talk, a text messaging system to support young people with diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 1332 – 1338
48. SURIS J-C. Chronic conditions and adolescence. *J Pediatr Endoc and Metab* 2003; 6: 247 – 251
49. VINER R. 2008 — personal communication
50. Diabetes Control and Complications Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1994; 125: 177 – 88
51. NORDFELDT S, LUDVIGSSON J. Severe hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 497 – 503
52. DORCHY H. Insulin regimens and insulin adjustments in young diabetic children, adolescents and young adults: personal experience. *Diabet Metab (Paris)* 2000; 26: 500 – 507
53. COX DJ, GONDER-FREDERICK L, JULIAN DM, CLARKE W. Long-term follow-up evaluation of blood glucose awareness training. *Diabetes Care* 1994; 17: 1 – 5
54. GREEN LB, WYSOCKI T, REINECK BM. Fear of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *J Pediatr Psychol* 1990; 15: 633 – 641
55. GONDER-FREDERICK L, COX D, KOVATCHEV B et al. A biopsychobehavioral model of risk of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 1997; 20: 661 – 668
56. MARTINEZ-AGUAYO A, ARANEDA JC, FERNANDEZ D, GLEISNER A, PEREZ V, CODNER E. Tobacco, alcohol and illicit drug use in adolescents with diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 265 – 271
57. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes and tobacco use: a harmful combination. Position Statement 2003. www.idf.org
58. SINHA RN, PATRICK AW, RICHARDSON L, WAL- LYMAHMED M, MACFARLANE IA. A six-year follow-up study of smoking habits and microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J.* 1997; 73: 293 – 294
59. Diabetes and driving: information sheet. May 2005: www.diabetes.org.uk
60. COX DJ, PENBERTHY JF, ZREBIEC J et al Diabetes and driving mishaps; frequency and correlations from a multinational survey. *Diabetes Care* 2003; 26: 2329 – 34
61. Hypoglycemia and Employment/Licensure. American Diabetes Association: Position Statement. *Diabetes Care* 2006; 29(Suppl S67)
62. Diabetes and employment: information sheet www.diabetes-healthnet.ac.uk/leaflets/employment.htm
63. RAY JG, BRIEN TE, CHAN WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes: a meta-analysis. *Quart J Med* 2001; 94: 435 – 444
64. SMALL M, CASSIDY L, LEIPER JM, PATERSON KR, LUNAN CB, MACCUISH AC. Outcome of pregnancy in insulin dependent (type1) diabetic women between 1971 and 1984. *Quart J Med* 1986; 61: 1159 – 1169
65. FEDELE D, COSCELLI C, CUCINOTTA D et al. Diade study group. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. *J Urol* 2001; 166: 1368 – 1371
66. PETERSEN KR, SKOUBY KO, JESPERSEN J. Contraception guidance in women with pre-existing disturbances in carbohydrate metabolism. *Eur J of Contraception & Reproductive Health* 1996; 1: 53 – 59
67. COURT JM. Issues of transition to adult care. *J Pediatr* 1993; 29(Suppl 1): S53 – 55
68. PACAUD D, MCCONNELL B, HUOT C, AEBI C, YALE J. Transition from pediatric care to adult care for insulin-dependent diabetes patients. *Canadian J Diab Care* 1996; 20: 14 – 20
69. WEISSBERG-BENCHELL J, WOLPERT H, ANDERSON BJ. Transitioning from pediatric to adult care. *Diabetes Care* 2007; 30: 2441 – 2446
70. KIPPS S, BAHU T, ONG K et al. Current methods of transfer of young people with type 1 diabetes to adult services. *Diabet Med* 2002; 19: 649 – 654
71. ROBERTS SE, GOLDACRE MJ, NEIL HAW. Mortality of young people admitted to hospital for diabetes: database study. *BMJ* 2004; 328: 741 – 742
72. CARSON C. Adolescence to adulthood: how to keep adolescents in the system. *J Diabetes Nursing* 2003; 7(1): 24–27
73. WILLS CJ, SCOTT A, SWIFT PGF, DAVIES MJ, MACKIE ADR, MANSELL P. Retrospective review of care and outcomes in young adults with type 1 diabetes. *BMJ* 2003; 327: 260 – 261
74. LAING SP, SWERDLOW AJ, SLATER SD, BOTHJA JL, BURDEN AC, WAUGH NR, SMITH AWM, HILL RD, BINGLEY PJ, PATTERSON C, QIAO Z, KEEN H. The British Diabetic Association Cohort Study. I: all- cause mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 459 – 465

Микроваскуларни и макроваскуларни усложнения, асоциирани със захарен диабет при деца и юноши

Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents.

Pediatric Diabetes 2009; 10 (Suppl. 12): 195 – 203.

Kim C. Donaghuea, Francesco Chiarellib, Daniela Trottab, Jeremy Allgrovec and Knut Dahl-Jorgensend

The Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Australia; Department of Paediatrics, University of Chieti, Italy; Department of Paediatric Endocrinology and Diabetes, Royal London Hospital, Whitechapel, London E1 1BB, UK; Department of Pediatrics, Ullevål University Hospital, and Faculty of Medicine, University of Oslo, Norway

Автор за кореспонденция:

Assoc. Prof. Kim Donaghue
The Children's Hospital at Westmead, Locked Bag 4001, Westmead, NSW 2145, Australia.
Tel: C61 2 9845 3172; fax: C61 2 9845 3170;
e-mail: kimd@chw.edu.au

Благодарности на:

Esko Wiltshire, Gisela Dahlquist, Kenneth Lee Jones, Edna Roche, Amina Balafrej and Riccardo Bonfanti.

Конфликт на интереси:

Авторите не декларират конфликт на интереси.

Editors of the ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith, and Peter Swift.

Тази статия е глава от ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Пълният

комплект на ръководството може да намерите на адрес: www.ispad.org. Системата за степенуване на доказателства, използвана в ISPAD Guidelines, е използваната от Американската Диабетна Асоциация (American Diabetes Association). Виж стр. 2 (Въведение в Pediatric Diabetes 2009; 10(Suppl.12): 1–2).

Хроничните съдови усложнения на диабета включват ретинопатия, нефропатия, невропатия и макроваскуларни заболявания. Последствията са развитие на:

- Зрителни нарушения и слепота вследствие на диабетна ретинопатия
- Бъбречна недостатъчност и хипертония вследствие на диабетна нефропатия
- Болка, парестезии, мускулна слабост и автономна дисфункция вследствие на диабетна невропатия
- Сърдечни заболявания, периферна съдова болест и инсулти вследствие на макроваскуларните усложнения.

Клинично изявените васкуларни усложнения, свързани с диабета, са редки в детската и юношеска възраст. Въпреки това, ранни функционални и структурни отклонения могат да са налице само няколко години след началото на заболяването.

Детството и юношеството са периоди, по време на които интензивното обучение и терапия биха могли да предотвратят и забавят началото и прогресията на тези усложнения (1) (A).

В много центрове, разполагащи със специализирани клиники, се наблюдава спадане в честотата на усложненията (2-4). Тези данни са за период от време, през който настъпиха съществени промени в начина на лечение на диабета, идентифицираха се предполагаемите рискови фактори, въведе се редовен скрининг за усложненията. Няма доказателства обаче, че това е световна тенденция: в области с недостиг в здравното обслужване все още рискът от развитие на усложнения остава голям.

Интервенционални проучвания за интензифициране на гликемичния контрол

Изследването на диабетния контрол и усложнения - DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) бе мултицентрично, рандомизирано контролирано клинично проучване включващо 1441 пациента с тип 1 захарен диабет, което се проведе в Северна Америка

за периода 1983-1993 година (5). При набирането на участниците, 195 са били в юношеска възраст (13-17 години): не са включени деца (1). След завършване на DCCT проучването (средна продължителност на проследяването на юношеската група - 7.4 години), рандомизирането е прекратено и за двете терапевтични групи (интензифицирано и конвенционално лекуваните), след което проследяването на тези пациенти продължава в проучването EDIC (the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study) (6). Четири години по-късно няма сигнификантни различия в стойностите на HbA_{1c} между лекуваните преди това съотв. с интензифицирани или конвенционални режими.

Проучването DCCT даде недвусмислени доказателства, че в сравнение с конвенционалния тип лечение, интензифицираната диабетна терапия и подобреният гликемичен контрол водят до значително намаляване на риска от развитие на усложнения (5) (A).

Проучването EDIC показва, че този положителен ефект се запазва след рандомизацията, т.е. че съществува ефект на „запаметяване“ на подобрения гликемичен контрол. В допълнение то показва положителен ефект на интензифицираната терапия и по отношение на редукцията на макроваскуларните нарушения (7) (A).

В юношеската кохорта интензифицираното лечение в сравнение с конвенционалното намалява риска и прогресията на ретинопатия с 53%, клинично изявена нефропатия с 60% и микроалбуминурия с 54%. Разликата в стойностите на HbA_{1c} е 8.1 срещу 9.8 %. Ползите от интензифицираната терапия за бившата адолесцентна група се запазват и по време на EDIC проучването: интензивно лекуваната преди това група е със 74% по-малко ретинопатия, 48% по-малко микроалбуминурия и 85% по-малко албуминурия (6).

В сравнение с конвенционалната терапия, интензифицираното лечение намалява с 60% риска за развитие на диабетна невропатия сред всички участници.

За 17 годишен период на проследяване, кардиоваскуларните инциденти намаляват с 50% сред интензивно лекуваните в сравнение с лекуваните конвенционално (7).

DCCT проучването потвърди, че подобряването на гликемичния контрол може в началото си да

доведе до влошаване на диабетната ретинопатия. Въпреки това, обаче, след период от 1.5 до 3 години, предимствата от интензифицираното лечение стават явни (8-10). По време на DCCT дългосрочните ползи от интензифицираното инсулиново лечение значително превишиха по значение риска от ранното ретинално влошаване. Мониториране на очния статус се препоръчва преди започване на интензифицирано лечение и всеки 3 месеца за срок от 6 до 12 месеца след това при всички пациенти с дълготрайно лош контрол, особено ако по време на интензифицирането е налице умерено изразена непролиферативна ретинопатия или по-висока степен на ретинално увреждане (E).

Други рискови фактори за развитие на усложнения

Давността на диабета, по-голямата възраст и пубертетът са рискови фактори за развитие на усложнения (11). Предпубертетните години от общата продължителност на диабета имат значително по-малко значение, особено когато началото на заболяването е по-отдалечено назад във времето от настъпването на гонадархе (12) B. При еднаква давност на диабета, възрастта и пубертетът увеличават риска от ретинопатия и повишават AER (albumin excretion rate=степен на албуминова екскреция) (13) (B).

Тютюнопушенето се асоциира с повишен риск от развитие на персистираща микроалбуминурия или макроалбуминурия (4, 14). Свидетелствата за влиянието на тютюнопушенето върху развитието на ретинопатия са по-неясни. Тип 1 захарен диабет и тютюнопушенето се потенцират взаимно и в съчетание водят до повишена заболеваемост и смъртност от кардиоваскуларни инциденти (15) (B).

Артериалната хипертония има много по-голямо значение за развитието на сърдечно-съдови заболявания у диабетно болните пациенти в сравнение с недиабетиците (16). Контролът на кръвното налягане (<130/80 mmHg при възрастни) е ефективен за намаляване на заболеваемостта и смъртността от кардиоваскуларни заболявания сред диабетиците (17) (A).

И в двете проучвания (DCCT/EDIC) наличието на дислипотеинемия се свързва с развитието на микроалбуминурия и ретинопатия. Развитието на микроалбуминурия се асоциира с висок общ и LDL-холестерол и високи нива на триглицеридите, а за мъжете и с по-голям размер на LDL частиците и аполипопротеин B (B).

Фамилността за усложнения увеличава риска от развитие на нефропатия (20) и ретинопатия (25). (В)

По-високият BMI (индекс на телесна маса) е рисков фактор за ретинопатия (22), невропатия (23), микроалбуминурия (24) и сърдечно-съдови заболявания (25) (В).

Начинът на живот: мъже с диабет и заседнал начин на живот имат по-голяма смъртност от физически активните (26). (В)

Диабетна ретинопатия

Юношите имат по-висок риск от развитие на прогресираща и застрашаваща зрението ретинопатия в сравнение с възрастни пациенти (27, 28). Прогресията може да е бърза, особено при тези с лош гликемичен контрол (29). Следователно, през юношеството усилията трябва да са насочени към скриниране за ранни симптоми на ретинопатия и определяне на модифицируемите рискови фактори. Обратно развитие на ретинопатията също е възможно (27, 28, 30).

Прогресия на ретинопатията

Непролиферативната ретинопатия се характеризира с появата на микроаневризми, спе-

цифични за диабетните очни изменения, хеморагии - както пре-, така и интравитреални, меки и твърди ексудати вследствие на микроинфаркти и изливи съот. на протеини или липиди, интравитреални микроваскуларни нарушения и дилатации, свиване и нагъване на съдовете. Непролиферативната ретинопатия не засяга зрението и не винаги прогресира до пролиферативна ретинопатия.

Пре-пролиферативната ретинопатия се характеризира със съдови оклузии, прогресивни интравитреални микроваскуларни нарушения и инфаркти на влакната на зрителния нерв, водещи до образуване на памукообразни инфилтрати.

Пролиферативната ретинопатия (ПРП) се характеризира с неоваскуларизация на ретината и/или задната повърхност на стъкловидното тяло. Кръвоносните съдове може да руптурират и да настъпи кървене в стъкловидното тяло, което сериозно уврежда зрението. Разрастването на съединителна тъкан води до образуването на адхезии, които могат да причинят кървене и отлепване на ретината. С много висок риск за последващо увреждане на зрението са локализациите и степента на преретиналните кръвоизливи и тези в стъкловидното тяло (31).

Таблица 1. Скрининг, рискови фактори и интервенции на съдовите усложнения: нивото на достоверност за рисковите фактори и интервенции се отнася до проучвания при възрастни, с изключение на подобряването на гликемията

	Начало на скрининга	Методи за скриниране	Рискови фактори	Потенциални интервенции
Ретинопатия	Ежегодно от 11 год. възраст при 2 годишна давност и от 9 год. възраст при 5 годишна давност (Е)	Фундусна фотография или офталмоскопия след мидриаза (по-малко чувствителна) (Е)	Хипергликемия (А) Високо АН (В) Липидни нарушения (В) Висок BMI (С)	Подобрение на гликемичния контрол (А), лазер-терапия (А)
Нефропатия	Ежегодно от 11 год. възраст при 2 годишна давност и от 9 год. възраст при 5 годишна давност (Е)	Урина: Съотношение албумин/креатинин или първа сутрешна урина за албуминова концентрация (Е)	Високо АН (В) Липидни нарушения (В) Тютюнопушене (В)	Подобрение на гликемичния контрол (А), ACEI и AIIIRA (А), Намаляване на АН (В)
Невропатия	Неуточнено	Анамнеза и преглед	Хипергликемия (А) Висок BMI (С)	Подобрение на гликемичния контрол (А)
Макроваскуларни усложнения	след 12 год. възраст	Липиден профил на всеки 5 години, артериално налягане ежегодно (Е)	Хипергликемия (А) Високо АН (А) Липидни нарушения (В) Висок BMI (В) Тютюнопушене (В)	Подобрение на гликемичния контрол (А), контрол на АН (В), статини (А)

Макулопатията се характеризира с намален съдов отговор и образуване на микроаневризми, които водят до ексудация и оток на централната част на ретината.

Диагностика на Ретинопатията

Най-чувствителните методи за определяне на ретинопатията са стереоскопичната фотография на очното дъно и флуоресцеиновата ангиография.

Стереоскопичната фотография на очното дъно на 7 полета има по-голяма чувствителност за установяването както на непролиферативна, така и на пролиферативна ретинопатия в сравнение с директната офталмоскопия (28, 32, 33) А. Флуоресцеиновата ангиография дава информация за функционални изменения (съдов пермеабилитет), както и разкрива структурни промени в кръвоносните съдове, докато фотографията на очното дъно показва само структурните промени.

Таблица 2. Цели за различни параметри за намаляване на риска от микроваскуларни и кардиоваскуларни усложнения при деца и юноши със Захарен диабет тип 1. Нивото на достоверност се отнася до проучвания при възрастни.

Параметър	Цел	Достоверност
Гликиран хемоглобин (DCCT стандарт)	≤ 7.5% без тежки хипогликемии	A
LDL-холестерол	< 2.6 ммол/л	A
HDL-холестерол	>> 1.1 ммол/л	C
Триглицериди	< 1.7 ммол/л	C
Артериално налягане	<90-ти персентил за възраст, пол и височина; < 130/80	C/B
БМИ	< 95-ти персентил	E
Тютюнопушене	Никакво	A
Физическа активност	> 1 час умерена физическа активност дневно	B
Седящи занимания	< 2 часа дневно	B
Здравословна диета	Калориен внос подходящ за възрастта и нормалния растеж. Мазнини < 30% от калорийния внос, наситени мазнини < 10% от калорийния внос. Прием на фибри 25-35 гр. дневно. Повишаване приема на пресни плодове и зеленчуци.	E

Други техники за изследване включват индиректната офталмоскопия и монохроматична еднopolева фотография. При възрастните диабетици разширяването на зениците намалява честотата на техническите пропуски, но не подобрява чувствителността и специфичността на изследванията по отношение установяването на диабетна ретинопатия или определянето на нуждата от допълнителни консулти в сравнение с болни, изследвани чрез фотография на очно дъно на единично поле без дилатация на зениците (34). В кохорта от новозаболели, след 6 годишна дав-

ност на диабета и HbA_{1c} от 8.7%, 7-полевата стереоскопична фундусна фотография намира начална ретинопатия (1 микроаневризма или хеморагия) при 8% от децата на възраст под 11 години и при 12% при предпубертетните деца. Това е съпоставимо с установената честота на ретинопатия от 25% при юноши над 11 години и 29% при пубертетни юноши (13) В. Скриниране след 11 годишна възраст при 2 годишна давност на диабета и след 9 годишна възраст при 5 годишна давност би уловило повечето случаи на ретинопатия при децата и юношите (E).

Таблица 3. Препоръчителни прагови стойности за различни параметри за започване на лечение или първична превенция. Нивото на достоверност се отнася до проучвания при възрастни.

Прагова стойност	Вид на интервенцията	Степен на достоверност
Артериално налягане > 90-ти персентил за възраст, пол и височина	Промяна в начина на живот	B
Артериално налягане > 90-ти персентил независимо от начина на живот	АСЕ-инхибитор	E
Артериално налягане > 95-ти персентил	Промяна в начина на живот и АСЕ-инхибитор	A
LDL-холестерол > 2.6 ммол/л	Промяна в диетата	A/C
LDL-холестерол > 3.4 ммол/л и един или повече рискови фактори за кардиоваскуларни усложнения	Статини	A/C

Лазер-терапия на ретинопатията

При установяване на застрашаваща зрението ретинопатия са налице ограничен брой терапевтични възможности. Панретиалната фотокоагулация, по-известна като «лазер-терапия», се състои в многократни, дискретни прогаряния на ретината в нейните срединни и периферни зони, без засягане на централната макулна част. Доказано е, че прогресията на зрителната загуба се забавя в над 50% от пациентите с пролиферативна ретинопатия (31, 35) A. Въпреки това, фотокоагулацията не е индицирана за леките или средно-тежки непролиферативни форми на ретинопатия (36). Странични ефекти от лечението са намаленото нощно и периферно зрение и леки промени в цветното зрение. Усложненията на лазер-терапията са хеморагии в стъкловидното тяло и хироидеята или нарушения в зрението вследствие на изместване на коагулираните участъци.

Диабетна нефропатия

Диабетната нефропатия се дефинира като персистираща протеинурия над 500 мг/24 часа или албуминурия по-голяма от 300мг/24 часа и обикновено се съчетава с хипертония и намалена гломерулна филтрация (GFR) (37). Терминалната бъбречна недостатъчност може да настъпи много години след това и изисква провеждането на диализа или осъществяването на бъбречна трансплантация. Диабетната нефропатия е водещата причина за инвалидизиране и смъртност сред млади хора с тип 1 захарен диабет (38).

Ранното откриване на диабетната нефропатия и своевременното лечение на кръвното налягане имат решаваща роля за предотвратяване развитието на терминална бъбречна недостатъчност у млади хора и възрастни с диабет (39) E.

Диагноза на началната нефропатия

Първият клиничен симптом е микроалбуминурията. Тя се дефинира (37) като всяко едно от следващите:

- Степен на албуминова екскреция (AER) м/у 20 и 200 6g/min или 30-300 mg/24h във 24-часова урина
- Албуминова концентрация (AC) 30-300mg/L (сутрешна порция урина)
- Албумин/креатининово съотношение (ACR) 2.5-25mg/mmol или 30-300 mg/ml (spot urine=единична порция урина) при мъже и 3.5-25 mg/mmol при момичета (поради по-малката креатининова екскреция).

В лонгитудинални проучвания са използвани и други дефиниции. Връзката между нощната уринна колекция и съотношението албумин към креатинин в първата сутрешна порция урина е установена чрез линейна регресия: AER 20-2006g/min отговаря на ACR от 3.5-35 mg/mmol при мъже и 4.0-35 mg/mmol за жени (16). То също съответства на 2.4 и 2.2 стандартни отклонения над средните норми за общата популация. Случайни ACR са по-високи в сравнение с първата сутрешна ACR, като 3 mg/mmol отговаря на 4.5 mg/mmol за мъже и на 5.2 mg/mmol за жени (17).

Микроалбуминурия се потвърждава при наличието на 2 или 3 положителни проби от 3 последователни изследвания за период от 3-6 месеца. Доказано е, че персистиращата микроалбуминурия има предиктивна стойност по отношение развитието на терминална бъбречна недостатъчност (2, 30, 31, 40-42) и е свързана с повишен риск от появата на макроваскуларно заболяване (43, 44) (В).

Повишение на AER в границите на микроалбуминурия идентифицира пациентите, които са с повишен риск от развитие на бъбречно увреждане (24, 45, 46) В. Загуба на нормалния спад на артериалното налягане през нощта при провеждане на 24 часово мониториране е ранен маркер за диабетно бъбречно увреждане, и предхожда микроалбуминурията (47). Микроалбуминурията също така може и да регресира (48), особено у юноши (24, 49). Прогресията на микроалбуминурията се предхожда от бъбречна хипертрофия (50) (В).

Модификатори. Физическите упражнения повишават албуминовата екскреция у здрави недиабетици и в още по-голяма степен при диабетци. Дори умерени физически натоварвания могат да повлияят правилното интерпретиране на данните (37). За правилното интерпретиране на персистиращо завишените AER, особено при деца с малка давност на диабета, е необходимо да се изключат други причини за албуминурия като IgA нефрит или други характерни за детската възраст нефрити.

В кохорта от новозаболените, след 6 годишна давност ранното повишение на AER (над $7.5 \mu\text{g}/\text{min}$) е установено при 5% от децата под 11 годишна възраст, а в други 5% от предпубертетните деца не е открита микроалбуминурия. Това е сравнимо с ранното покачване на AER в 25% от юношите над 11 години и 26% от пубертетните юноши 13. Скриниране след 11 годишна възраст при 2 годишна давност на диабета и след 9 годишна възраст при 5 годишна давност, би уловило повечето случаи на начална микроалбуминурия при децата и юношите (Е).

Антихипертензивно лечение за превенция на нефропатия

Ефективна антихипертензивна терапия при пациенти с нефропатия удължава времето до развитието на терминална бъбречна недостатъчност (51) В. Скоро проведено проспективно проучване показва подобрена прогноза за бъбречна функция от 5-7 години от началото на нефропатията до средно 21.7 години (52), предимно вследствие

на агресивна антихипертензивна терапия, и по-малко благодарение на подобрения гликемичен контрол и отказ от тютюнопушене (В).

Стойности на артериалното налягане между 90 и 95 персентил се дефинират като прехипертония (53, 54). Протоколите и референтните стойности за 24 часово мониториране на артериалното налягане също са публикувани (21, 47). Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEI) са средства на избор за лечение на хипертония в детската и юношеска възраст (55). Те са доказано ефективни и безопасни по време на краткосрочни изследвания (28, 56). Клиничните ползи от приложението на ангиотензин II рецепторни антагонисти е сходно с това наблюдавано при употребата на ACEI, но все още не са широко използвани при деца. Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEI) и антагонистите на ангиотензин II рецептора (AIIA) намаляват прогресията от микроалбуминурия до макроалбуминурия и увеличават регресионната честота до нормоалбуминурия (57) А. За тези с микроалбуминурия, ACEI и AIIA намаляват удвояването на серумния креатинин. Докато ACEI намаляват общата смъртност, то употребата на AIIA се асоциира с увеличаване на общата смъртност в сравнение с плацебо (А).

Въпреки посочените при възрастни пациенти факти, все още съществуват притеснения по отношение използването на ACEI за дълготрайно профилактиране на бъбречната функция при млади пациенти без хипертония. При мета-анализи на индивидуалните данни се установява, че ползата от лечение е по-малка при тези пациенти, които са с по-ниски нива на микроалбуминурия (58) (А). Млади хора с микроалбуминурия следва да приемат ACEI с десетилетия. Страничните ефекти са кашлица, хиперкалиемия, главоболие и импотенция (57). Освен това, наскоро се появиха съобщения и за повишаване на честотата на вродени малформации на деца, родени от жени недиабетички, които са използвали ACEI препарати след първия триместър, но не и у такива, лекувани с други антихипертензивни средства (59).

Диабетна невропатия

Диабетът може да засегне соматичната и автономна нервна система. Соматичните невропатии, асоциирани с диабет, попадат в две категории: Фокални невропатии, включващи мононевропатии като синдром на карпалния канал, пареза на перонеалния нерв, пареза на трети черепно-мозъчен нерв и проксимални нервни увреждания (напр. диабетна амиотрофия).

Диабетна сензомоторна полиневропатия е най-честата генерализирана невропатия и поради тази причина терминът «диабетна невропатия» е по-често използваният. Това е полиневропатия поради дифузия характер на увреждане на периферните нервни влакна, моторни, сензорни и автономни. Такава увреда настъпва подмолно и прогресивно и в началото се характеризира със загуба на сетивност, а по-късно със загуба на моторните функции, разпространявайки се под формата на чорап и ръкавица.

Автономната невропатия води до постурална хипотензия, повръщания, диария, пареза на пикочния мехур, импотенция, потене, повишен светлинен рефлекс, ретроградна еякулация. Нарушения на сърдечния ритъм с удължаване на QT интервала се асоциират с повишаване на риска от внезапна смърт (60).

Клинична оценка на невропатията

Клиничната оценка включва анамнеза, особено за изтръпване, персистиращи болки или парестезии; физикално изследване на ахилесовите рефлекс, вибрационен усет и усет за допир (чрез конвенционално неврологично изследване или използване на монофиламенти).

Тестовите за автономната нервна система включват: сърдечна честота при дълбоко дишане, изправяне от легнало положение, приомите на Валсалва, вариация на сърдечната честота при покой, QT интервали, постурални промени в артериалното налягане и зеничен отговор на светлина и адаптация към тъмно. Тестовите за периферната нервна система включват: отчитане на количествена вибрация, праг на температурна разлика и нервна проводимост. Последните се употребяват най-вече по време на проучвания. Възрастови и половоспецифични референтни граници следва да бъдат използвани при интерпретиране на резултатите.

В юношеска популация отклоненията в тестовите за нервна функция не са намалели, независимо от подобрението на ретинопатията и нефропатията за същия период от време: периферните нервни нарушения всъщност са се увеличили (3). Това най-вероятно се дължи на повишаването на индекса на телесна маса, което е настъпило за по същото време (B).

Макроваскуларна болест

Смъртността и заболяемостта от кардиоваскуларни заболявания (CVD) са значително по-високи

сред хората с диабет в сравнение с популацията недиабетици (61) (B).

Хипертонията има по-голямо значение за развитието на сърдечно-съдови заболявания при пациенти с диабет, отколкото при недиабетици (16). Контролът на артериалното налягане (<130/80 mmHg при възрастни) намалява кардиоваскуларната заболяемост и смъртност при диабет (17) (A).

Фамилната анамнеза за ранна сърдечно-съдова болест (преди 55 години), липидни нарушения, тип 2 захарен диабет, хипертония (10) и тютюнопушенето правят риска за диабетика още по-голям (B).

Атеросклерозата започва в детството и юношеството, което се демонстрира от съотношението на дебелината на интима-медия на каротидните артерии и аортата (62) и тихата коронарна атеросклероза, измерена чрез вътресъдов ултразвук при млади пациенти със захарен диабет от детството (9) B. Тихата коронарна атеросклероза (9) и сърдечно-съдовите инциденти (7) са тясно свързани с лошият гликемичен контрол (A).

Холестеролът играе важна роля в началото и прогресията на атеросклерозата (53). Добре контролираният тип 1 захарен диабет не е свързан с тежки нарушения на липидната обмяна, но по-детайлни изследвания на отделните липопротеинови субкласове показват атерогенни констелации (18). Лошият гликемичен контрол се асоциира с още по-атерогенен липопротеинов профил (63).

Липидните отклонения, свързани с повишен кардиоваскуларен риск, се асоциират и с централен тип затлъстяване при тип 1 диабет (както и при тип 2 диабет) (64). Индивиди с тип 1 захарен диабет са с повишен риск от развитие на хиперхолестеролемия в сравнение с недиабетици. Честотата достига до 50% в едно от проучванията сред млади хора (65). Честотата на повишен не-HDL-холестерол е била 25% в проучване на индивиди с тип 1 диабет под 21 годишна възраст (66).

При възрастни статините са ефективни за първична и вторична превенция от развитие на сърдечно-съдови инциденти, инсулти и реваскуларизации на крайници (67) A. Изследването Сърдечна Протекция (The Heart Protection Study) представлява 5 годишно интервенционално проучване на 5963 пациента с диабет, 10% от които са с тип 1 диабет. Ефектът е бил независим от гликемичния контрол и нивата на холестерола.

Краткотрайни проучвания показват, че симвастатин, ловастатин и правастатин са ефективни и безопасни при употреба от деца и юноши (68-70). Не са наблюдавани никакви странични действия както по отношение на растежа, така и спрямо пубертетното развитие по Танер, тестикуларния обем, менархе, други ендокринни функции, чернодробни и мускулни ензими. Ефикасността и безопасността на статините при употребата им при деца с тип 1 захарен диабет изисква допълнителни рандомизирани проучвания, които са необходими също така и за определяне на възрастта, от която може да започне лечението. Особено внимание следва да се отдели на симптомите от страна на мускулната и съединителната тъкан, тъй като съществува риск от развитие на рабдомиолиза (71).

Скрининг и превенция на усложненията

Скринингът за диабетни усложнения цели да открие субклинични отклонения, които могат да бъдат лекувани така, че да се забави прогресията им до клинична изява

- Подобряването на гликемичния контрол ще намали риска от развитие и прогресиране на диабетни васкуларни отклонения (А).
- Началните очни прегледи трябва да започнат скоро след поставяне на диагнозата, за да бъдат установени катаракта или други очни рефрактерни аномалии, които изискват лечение (Е).
- Скрининг за ретинопатия и микроалбуминурия трябва да започнат от 11 годишна възраст при 2 годишна давност на диабета и след 9 годишна възраст при 5 годишна давност, както и 2 години след началото на диабета при юноши (13) (Е).
- Изследването за ретинопатия трябва да се състои най-малкото от офталмоскопия при разширени зеници, проведено от опитен специалист. (Е).
- Скринингът за ретинопатия обикновено е ежегоден, но ако се установи риск от загуба на зрението, трябва да се извършва по-често. За пациенти с давност на диабета под 10 години, минимална непролиферативна ретинопатия и добър гликемичен контрол, може да се провежда фундусна фотография веднъж на всеки 2 години (27) (Е).
- Лазер терапията намалява честотата на загуба на зрението при тежките форми на ретинопатия (А).
- Ежегодният скрининг за микроалбуминурия трябва да се провежда с някой от следните методи (13):

- Първа сутрешна порция урина (Albumin Concentration)

- Съотношение албумин/креатинин в урината (ACR)

- Количество урина за определен период от време (AER) – даването на сутрешна урина (нощна колекция урина) е като цяло по-лесно за юношите и по-малко се влияе от ефектите на движение и поза.

- Поради биологичната вариабилност, 2 до 3 последователни проби урина са необходими за доказване на микроалбуминурия. Физическото натоварване и менструалните кръвотечения могат да променят резултата.
- Положителни резултати от скрининга изискват допълнителни контролни изследвания, тъй като микроалбуминурията може да не е постоянна и да изчезне.
- Когато се докаже персистираща микроалбуминурия, се препоръчва скриниране и за ретинопатия, невропатия и нарушения в липидната обмяна.
- ACE инхибитори се препоръчват за приложение при деца с хипертония (55) Е. Краткотрайни проучвания доказват тяхната ефективност и безопасност при децата (28, 56), но са противопоказани по време на бременност.
- ACE-инхибитори и блокери на ангиотензин II рецептора (AIIRA) препарати трябва да се прилагат при пациенти с персистираща микроалбуминурия за предотвратяване прогресията към протеинурия при юноши Е.
- Кръвно налягане трябва да се мери поне веднъж годишно. Е За подвърждаване на хипертонията може да се използва 24-часово амбулаторно мониториране (Е).
- Стойностите на артериалното налягане трябва да се сравняват с възрастово-специфични персентилни криви. (55). Артериалното налягане трябва да се поддържа под 95 персентил за съответната възраст, както при всички деца с хипертония (55) (Е).
- Скрининг за кръвни липиди на гладно се препоръчва скоро след поставяне на диагнозата (когато диабетът е стабилизирал) при всички деца над 12 годишна възраст Е. Ако са налице нормални стойности, изследването може да се повтаря на 5 години. Ако е налице фамилност за хиперхолестеролемия, ранна сърдечно-съдова болест или ако фамилната анамнеза е неизвестна, скринирането трябва да започне на 2 годишна възраст (8). (Е).
- LDL-холестеролът трябва да е под 2.6 mmol/l. Ако подобряването на диабетния контрол и

промяната в диетичните навици не доведе до спадане на холестерола до желаните нива, употребата на статини може да се обмисли, въпреки тяхната несигурна безопасност при дълготрайно приложение (55) (E).

- Спирането или незапочването на тютюнопушенето намалява прогресията на микроалбинурията и сърдечно-съдовите болести (52). (B)

Книгопис

1. DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *Journal of Pediatrics* 1994; 125: 177 – 188.
2. OJESTIG M, ARNQVIST HJ, HERMANSSON G, KARL-BERG BE, LUDVIGSSON J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1994; 330: 15 – 18.
3. MOHSIN F, CRAIG ME, CUSUMANO J, CHAN AK, HING S, LEE JW, SILINK M, HOWARD NJ, DONAGHUE KC. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002. *Diabetes Care*. 2005; 28(8): 1974 – 80.
4. ROSSING P, HOUGAARD P, PARVING HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care* 2002; 25: 859 – 864.
5. DCCT 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 – 986.
6. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159 – 2167.
7. NATHAN DM, CLEARY PA, BACKLUND JY, GENUTH SM, LACHIN JM, ORCHARD TJ, RASKIN P, ZINMAN B. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353(25): 2643 – 53.
8. American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(7): 2194 – 7.
9. LARSEN J, BREKKE M, SANDVIK L, ARNESEN H, HANSEN KF, DAHL-JORGENSEN K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycaemic control. *Diabetes*. 2002; 51(8): 2637 – 41.
10. MAKIMATTILA S, YLITALO K, SCHLENZKA A, TASKINEN MR, SUMMANEN P, SYVANNE M, YKI-JARVINEN H. Family histories of Type II diabetes and hypertension predict intima-media thickness in patients with Type I diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 711 – 718.
11. KROLEWSKI AS, WARRAM JH, CHRISTLIEB AR, BUSICK EJ, KAHN CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *American Journal of Medicine* 1985; 78: 785 – 794.
12. DONAGHUE KC, FAIRCHILD JM, CRAIG ME, CHAN AK, HING SJ, CUTLER LR, HOWARD NJ, and SILINK M. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003; 26: 1224 – 9.
13. DONAGHUE KC, CRAIG ME, CHAN AK, FAIRCHILD JM, CUSUMANO JM, VERGE CF, CROCK PA, HING SJ, HOWARD NJ, SILINK M. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabet.Med.* 2005; 22: 711 – 718.
14. COUPER JJ, STAPLES AJ, COCCIOLONE R, NAIRN J, BADCOCK N, HENNING P. Relationship of smoking and albuminuria in children with insulin-dependent diabetes. *Diabetic Medicine* 1994; 11: 666 – 669.
15. GAY EC, CAI Y, GALE SM, BARON A, CRUICKSHANKS KJ, KOSTRABA JN, HAMMAN RF. Smokers with IDDM experience excess morbidity. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes Care* 1992; 15: 947 – 952.
16. STAMLER J, VACCARO O, NEATON JD, WENTWORTH D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434 – 444.
17. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG, DAHLOF B, ELMFELDT D, JULIUS S, MENARD J, RAHN KH, WEDEL H, WESTERLING S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755 – 1762.
18. JENKINS AJ, LYONS TJ, ZHENG D, OTVOS JD, LACKLAND DT, MCGEE D, GARVEY WT, KLEIN RL. DCCT/EDIC Research Group: Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney International*. 2003; 64(3): 817 – 28.
19. LYONS TJ, JENKINS AJ, ZHENG D, LACKLAND DT, MCGEE D, GARVEY WT, KLEIN RL. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 2004; 45: 910 – 918.
20. SEAKWIST ER, GOETZ FC, RICH S, BARBOSA J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *New England Journal of Medicine* 1989; 320: 1161 – 1165.
21. SOERGEL M, KIRSCHSTEIN M, BUSCH C, DANNE T, GELLERMANN J, HOLL R, KRULL F, REICHERT H, REUSZ GS, RASCHER W. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects *Journal of Pediatrics* 1997; 130: 178 – 184.
22. DORCHY H, CLAES C, VEROUUGSTRAETE C. Risk factors of developing proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients: role of BMI. *Diabetes Care*. 2002; 25(4): 798 – 9.
23. DE BLOCK CE, DE LEEUW IH, VAN GAAL LF. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 1649 – 1655.
24. STONE ML, CRAIG ME, CHAN AK, LEE JW, VERGE CF, DONAGHUE KC. Natural history and risk factors for microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care* 2006; 29: 2072 – 2077.
25. KOIVISTO VA, STEVENS LK, MATTOCK M, EBELING P, MUGGEO M, STEPHENSON J, IDZIOR-WALUS B. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 689 – 697.
26. MOY CS, SONGER TJ, LAPORTE RE, DORMAN JS, KRISKA AM, ORCHARD TJ, BECKER DJ, DRASH L. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am.J.Epidemiol.* 1993; 137: 74 – 81.
27. MAGUIRE A, CHAN A, CUSUMANO J, HING S, CRAIG M, SILINK M, HOWARD N, DONAGHUE K. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2005; 28(3): 509 – 13.

28. SOFFER B, ZHANG Z, MILLER K, VOGT BA, SHAHINFAR S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2003; 16(10): 795 – 800.
29. MAGUIRE A, CUSUMANO JM, CRAIG ME, DONAGHUE KC. The Case for Biennial Retinopathy Screening in Children and Adolescents: Response to Stefansson. *Diabetes Care* 2006; 29: 178 – 179.
30. KLEIN R, KLEIN BE, MOSS SE, DAVIS MD, DEMETS DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Archives of Ophthalmology* 1984; 102: 520 – 526.
31. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 1978; 85: 82 – 106.
32. HUTCHINSON A, MCINTOSH A, PETERS J, O'KEEFFE C, KHUNTI K, BAKER R, BOOTH A. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy – a systematic review. *Diabetic Medicine*. 2000; 17(7): 495 – 506.
33. MOSS SE, KLEIN R, KESSLER SD, RICHIE KA. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985; 92: 62 – 67.
34. MURGATROYD H, ELLINGFORD A, COX A, BINNIE M, ELLIS JD, MACEWEN CJ, LEESE GP. Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetic eye disease. *Br.J.Ophthalmol*. 2004; 88: 920 – 924.
35. BAILEY CC, SPARROW JM, GREY RH, CHENG H. The National Diabetic Retinopathy Laser Treatment Audit. III. Clinical outcomes. *Eye*. 1999; 13(Pt 2): 151 – 9.
36. FERRIS F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1996; 94: 505 – 37.
37. MOGENSEN CE, KEANE WF, BENNETT PH, JERUMS G, PARVING HH, PASSA P, STEFFES MW, STRIKER GE, VIBERTI GC. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080 – 1084.
38. SCHULTZ CJ, KONOPELSKA-BAHU T, DALTON RN, CARROLL TA, STRATTON I, GALE EA, NEIL A, DUNGER DB. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. *Oxford Regional Prospective Study Group*. *Diabetes Care* 1999;22: 495 – 502.
39. TWYMAN S, ROWE D, MANSELL P, SCHAPIRA D, BETTS P, LEATHERDALE B. Longitudinal study of urinary albumin excretion in young diabetic patients – Wessex Diabetic Nephropathy Project. *Diabet.Med*. 2001; 18: 402 – 408.
40. ROSSING P: The changing epidemiology of diabetic microangiopathy in type 1 diabetes.[see comment]. [Review] [52 refs]. *Diabetologia*. 2005; 48(8): 1439 – 44.
41. RUGGENENTI P, REMUZZI G. Kidney Failure Stabilizes after a Two-Decade Increase: Impact on Global (Renal and Cardiovascular) Health. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 146 – 150.
42. MATHIESEN ER, OXENBOLL B, JOHANSEN K, SVENDSEN PA, DECKERT T. Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; 26:406 – 410.
43. MOGENSEN CE, CHRISTENSEN CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *New England Journal of Medicine* 1984; 311: 89 – 93.
44. VIBERTI GC, HILL RD, JARRETT RJ, ARGYROPOULOS A, MAHMUD U, KEEN H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1: 1430 – 1432.
45. BORCH-JOHNSEN K, ANDERSEN PK, DECKERT T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28: 590 – 596.
46. VALDORF-HANSEN F, JENSEN T, BORCH-JOHNSEN K, DECKERT T. Cardiovascular risk factors in type I (insulin-dependent) diabetic patients with and without proteinuria. *Acta Medica Scandinavica* 1987; 222: 439 – 4.
47. AMIN R, TURNER C, VAN AKEN S, BAHU TK, WATTS A, LINDSELL DR, DALTON RN, DUNGER DB. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: The Oxford Regional Prospective Study. *Kidney International*. 2005; 68(4): 1740–9.
48. COUPER JJ, CLARKE CF, BYRNE GC, JONES TW, DONAGHUE KC, NAIRN J, BOYCE D, RUSSELL M, STEPHENS M, RAYMOND J, BATES DJ, MCCAUL K. Progression of borderline increases in albuminuria in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1997; 14: 766 – 771.
49. LURBE E, SOROF JM, DANIELS SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J.Pediatr*. 2004; 144: 7 – 16.
50. PERKINS BA, FICOCIELLO LH, SILVA KH, FINKELSTEIN DM, WARRAM JH, KROLEWSKI AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348(23): 2285 – 93.
51. RUDBERG S, DAHLQUIST G. Determinants of progression of microalbuminuria in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 369 – 371.
52. ZERBINI G, BONFANTI R, MESCHI F, BOGNETTI E, PAESANO PL, GIANOLLI L, QUERQUES M, MAESTRONI A, CALORI G, DEL MASCHIO A, FAZIO F, LUZI L, CHIUMELLO G. Persistent renal hypertrophy and faster decline of glomerular filtration rate precede the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 2620 – 2625.
53. PARVING HH. Impact of blood pressure and antihypertensive treatment on incipient and overt nephropathy, retinopathy, and endothelial permeability in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 260 – 269.
54. ASTRUP AS, TARNOW L, ROSSING P, PIETRASZEK L, RIIS HP, PARVING HH. Improved prognosis in type 1 diabetic patients with nephropathy: a prospective follow-up study. *Kidney Int*. 2005; 68: 1250 – 1257.
55. STEINBERG D: Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat. Med*. 2002; 8: 1211 – 1217.
56. YOSHINO G, KAZUMI T, IWAI M, MATSUBA K, IWATANI I, MATSUSHITA M, KASAMA T, BABA S. Recommendation for strict control of plasma triglyceride in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1988; 11: 794 – 795.
57. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114 (2 Suppl 4th Report): 555 – 76.
58. WELLS T, FRAME V, SOFFER B, SHAW W, ZHANG Z, HERERA P, SHAHINFAR S. Enalapril Pediatric Hypertension Collaborative Study Group: A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2002;42(8): 870 – 80.
59. STRIPPOLI GF, CRAIG M, DEEKS JJ, SCHENA FP, CRAIG JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ*. 2004; 329(7470): 828.

60. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group: Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Annals of Internal Medicine*. 2001; 134(5): 370 – 9.
61. COOPER WO, HERNANDEZ-DIAZ S, ARBOGAST PG, DUDLEY JA, DYER S, GIDEON PS, HALL K, RAY WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N.Engl.J.Med*. 2006; 354:2443 – 2451.
62. MASER RE, MITCHELL BD, VINIK AI, FREEMAN R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1895 – 1901.
63. LAING SP, SWERDLOW AJ, SLATER SD, BURDEN AC, MORRIS A, WAUGH NR, GATLING W, BINGLEY PJ, PATTERSON CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003; 46(6): 760 – 5.
64. JARVISALO MJ, RAITAKARI M, TOIKKA JO, PUTTO-LAURILA A, RONTU R, LAINE S, LEHTIMAKI T, RONNEMAA T, VIIKARI J, RAITAKARI OT. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. 2004; 109(14): 1750 – 5.
65. JENKINS AJ, LYONS TJ, ZHENG D, OTVOS JD, LACKLAND DT, MCGEE D, GARVEY WT, KLEIN RL. DCC/EDIC Research Group: Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. *Diabetes Care*. 2003; 26(3): 810 – 8.
66. IDZIOR-WALUS B, MATTOCK MB, SOLNICA B, STEVENS L, FULLER JH. Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet.Med*. 2001; 18: 786 – 796.
67. WADWA RP, KINNEY GL, MAAHS DM, SNELL-BERGEON J, HOKANSON JE, GARG SK, ECKEL RH, REWERS M. Awareness and treatment of dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1051 – 1056.
68. MAAHS DM, MANIATIS AK, NADEAU K, WADWA RP, MCFANN K, KLINGENSMITH GJ. Total cholesterol and high-density lipoprotein levels in pediatric subjects with type 1 diabetes mellitus. *J.Pediatr*. 2005; 147: 544 – 546.
69. COLLINS R, ARMITAGE J, PARISH S, SLEIGH P, PETO R. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial.[see comment]. *Lancet*. 2003; 361(9374): 2005 – 16.
70. DE JONGH S, OSE L, SZAMOSI T, GAGNE C, LAMBERT M, SCOTT R, PERRON P, DOBBELAERE D, SABORIO M, TUOHY MB, STEPANAVAGE M, SAPRE A, GUMBINER B, MERCURI M, VAN TROTSBURG AS, BAKKER HD, KASTELEIN JJ. Simvastatin in Children Study Group: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation*. 2002; 106(17): 2231 – 7.
71. STEIN EA, ILLINGWORTH DR, KWITEROVICH PO, Jr, LIACOURAS CA, SIIMES MA, JACOBSON MS, BREWSTER TG, HOPKINS P, DAVIDSON M, GRAHAM K, ARENSMAN F, KNOPP RH, DUJOVNE C, WILLIAMS CL, ISAACSOHN JL, JACOBSEN CA, LASKARZEWSKI PM, AMES S, GORMLEY GJ. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 137 – 144.
72. WIEGMAN A, HUTTEN BA, DE GROOT E, RODENBURG J, BAKKER HD, BULLER HR, SIJBRANDS EJ, KASTELEIN JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 331 – 337.
73. GRAHAM DJ, STAFFA JA, SHATIN D, ANDRADE SE, SCHECH SD, L A GRENADE L, GURWITZ JH, CHAN KA, GOODMAN MJ, PLATT R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585

Други усложнения и асоциирани състояния при деца и юноши с диабет

Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, Donaghue KC. Other complications and conditions associated with diabetes in children and adolescents.

Pediatric Diabetes 2009; 10 (Suppl. 12): 204-210.

Olga Kordonouria, Ann M Maguireb, Mikael Knipc, Edith Schoberd, Renata Lorinie, Reinhard W Hollf, and Kim C Donaghueb

Children's Hospital auf der Bult, Hannover, Germany; the Children's Hospital at Westmead, NSW, Australia; University of Helsinki, Finland; Medical University Vienna, Austria; University of Genova, Italy; Università t Ulm, Uni West, Germany; University of Sydney, Australia

Автор за кореспонденция:

Prof. Dr. med. Olga Kordonouri
Diabetes Center for Children and Adolescents
Children's Hospital auf der Bult Hannover, Germany
Tel: +49 511/8115-3340;
fax: +49 511/8115-3334;
e-mail: kordonouri@hka.de

Благодарности на: Thomas Kapellen, Arlan Rosenbloom and Houssam El-Sabban

Конфликт на интереси:

Авторите не декларират конфликт на интереси.

Editors of the ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith, and Peter Swift.

Тази статия е глава от ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Пълният комплект на ръководството може да намерите на адрес: www.ispad.org. Системата за степенуване на доказателства, използвана в ISPAD Guidelines, е използваната от Американската Диабетна Асоциация (American Diabetes Association). Виж

стр. 2 (Въведение в Pediatric Diabetes 2009; 10(Suppl.12): 1-2).

Нарушения в растежа и развитието

Мониторирането на растежа и развитието и използването на растежни криви е от решаващо значение при проследяването на децата и юношите с диабет.

По-висок ръст при поставяне на диагноза тип 1 Захарен диабет е съобщаван често (1-4). Точният механизъм за това, както и дали по-високият ръст се задържа впоследствие остават неясни. Някои изследвания съобщават, че лошо контролираните пациенти показват намаление на стандартните отклонения за ръст през последващите няколко години, докато по-добре контролираните пациенти запазват своя по-добър растеж (3, 4). Други изследвания не доказват такава връзка с диабетния контрол (1).

В скоро публикувано австралийско проучване, деца лекувани със съвременни режими (диагностицирани след 1990 година) запазват своя по-добър растеж за разлика от деца диагностицирани преди 1991 година (2). Въпреки че средният гликиран хемоглобин не се различава значимо, диагностицираните след 1990 година деца правят сигнификантно по-висок брой инсулинови приложения дневно.

Лошото наддаване на тегло и ръст, хепатомегалията (NASH – неалкохолен стеатозен хепатит) и закъсняването в пубертетното съзряване (Синдром на Mauriac) може да се наблюдават при деца с дълготрайно лошо контролиран диабет. Инсулиновият дефицит, целиакията и други гастроинтестинални нарушения трябва да се имат предвид, като причини в тези случаи. Приложението на растежен хормон за лечение на изоставането в растежа на дете с диабет няма място, освен ако не е документиран съпътстващ дефицит на растежен хормон.

Когато, след поставяне на диагнозата, детето или юношата достигне задоволително тегло, натрупването на наднормена телесна маса може да означава повишен енергиен внос, а това би могло да е следствие от приложението на изключително високи дози екзогенен инсулин. Наднорменото телесно тегло се среща по-често по време и след пубертета (5). DCCT, както и други проучвания показват, че наднормената телесна маса е страничен ефект на интензифицираната инсулиноterapia и подобрява метаболитен контрол (6-8). Тъй като

затлъстяването е модифицируем кардиоваскуларен рисков фактор, неговото внимателното проследяване и лечение би следвало да бъде подчертано.

Момичетата изглеждат са подложени на по-висок риск от затлъстяване и развитие на хранителни разстройства. С наднормено тегло се свързват рисковете от развитие на хиперандрогенизъм и яйчникова поликистоза (9).

Тъй като по време на юношеския растежен скок са необходими по-високи дози инсулин, не трябва да се забравя необходимостта от намаляване на инсулиновите дози след приключване на пубертетното развитие.

Асоциирани автоимунни заболявания

Островноклетъчни антитела (ICA), както и автоантитела към инсулина, към 65-kDa изоформата на декарбоксилазата на глутаминовата киселина (GAD65), и към свързаните с протеиновата тирозинфосфатаза (PTP) молекули IA-2 (ICA512) и IA-2 β (phogrin), се срещат сред преобладаващото болшинство от децата, достигнали до клинично изявен тип 1 Захарен диабет (10, 11). Висок процент от децата с тип 1 Захарен диабет имат също така доловими органоспецифични антитела (напр. срещу щитовидна жлеза, надбъбреци) в сравнение с децата от общата популация.

Членовете на семействата на деца с диабет имат по-голяма вероятност да притежават автоантитела и да развият прояви на автоимунно заболяване за разлика от общата популация (12, 13).

Хипотиреоидизъм

При деца и юноши с диабет първичен хипотиреоидизъм дължащ се на автоимунен тиреоидит се наблюдава в около 3-8 % (14) или 0,9 на 100 пациентогодини (15). През първата година след диагностицирането на диабета антитиреоид антитела се срещат в до 25% от диабетичите (16-20) и имат предиктивна стойност за развитието на клиничен или компенсиран хипотиреоидизъм (20). Тиреоидни антитела се срещат по-често сред момичета, отколкото при момчета и често се повишават с напредването на пубертетното съзряване (20).

Клиничните симптоми могат да включват безболкова гуша, наднормено тегло, забавяне в растежа, летаргия, нетърпимост към студ, брадикардия. Диабетният контрол може да не е сериозно засегнат.

Хипотиреоидизмът се потвърждава чрез установяването на нисък свободен тироксин и повишени стойности на концентрацията на ТСХ.

Лечението се основава на заместване с орален Л-тироксин (Т4) в количества достатъчни да нормализират ТСХ нивата, което обикновено води до намаляване на гушата, ако такава вече е налична.

Хипертиреоидизъм

Хипертиреоидизмът в съчетание с диабет е порядък отколкото хипотиреоидизма (18, 21), но е по-чест в сравнение с общата популация. Може да се дължи на Болестта на Грейвс или на хипертиреоидна фаза на тиреоидита на Хашимото. Наличието на хипертиреоидизъм трябва да се обсъжда при необясними трудности в поддържането на гликемичния контрол, загуба на тегло без загуба на апетит, вълнение, тахикардия, тремор, непоносимост към топлина, уголемяване на щитовидната жлеза или при поява на характерните очни симптоми.

Лечението е с анти-тиреоидни препарати като карбимазол или пропиоурацил. Бета-адренергични блокери са полезни по време на острата тиреотоксична фаза за контрол на тахикардията и вълнението. Терапевтичните възможности за персистиращите или рецидивиращи форми на хипертиреоидизъм включват хирургично лечение и лечение с радио-активен йод.

Целиакия

Целиакията се среща в 1-10% от децата и юношите с диабет или в 0.7 на 100 пациентогодини (15, 22-30). Целиакията често протича асимптомно (26, 28, 31) и не е задължително да се асоциира с лош растеж или лош диабетен контрол (въпреки това тя трябва да се изключи при такива ситуации). Всяко дете с гастроинтестинални оплаквания, включващи диария, коремна болка, подуване на корема, диспепсия, рецидивиращи афтозни улцерации, необяснимо изоставане в растежа или анемия трябва да бъде изследвано. Неразпознатата целиакия се асоциира също с повишена честота на хипогликемични епизоди и прогресивна редукция на инсулиновите нужди за период от 12 месеца преди поставяне на диагнозата (32).

Скринирането за целиакия се основава на установяване на наличието на IgA антиендомизиумни (EmA) антитела и IgA антитела насочени срещу тъканната трансглутаминаза (tTG). Въпреки че

опитът с наскоро въведените проби за тъканна трансглутаминаза (tTG) показва, че tTG може би са по-чувствителни от ЕМА (91% срещу 86%), то последните са по-специфични за целиакия (100% срещу 96%) (33). Антиглиадиновите антитела би следвало да са по-чувствителни за целиакия отколкото ЕМА и tTG при много малките деца (<2 години), въпреки че тяхната специфичност остава умерена.

Дефицит на IgA (който се среща в 1:500 души) трябва да се изключи при скринирането за целиакия чрез измерване на тоталните нива на IgA. IgA антитела може да не бъдат установени при IgA дефицит, което води до фалшиво отрицателни резултати. Ако детето е дефицитно за IgA, е необходимо IgG антиглиадинови и IgG tTG антитела да се използват за скрининг (34). Това е особено важно, тъй като целиакията е по-честа сред деца с IgA дефицит отколкото в общата популация (1.7% в сравнение с 0.25%) (35).

В случаите на завишени нива на антителата е необходимо провеждането на тънкочревна биопсия за потвърждаване на диагнозата (MARSH Класификация) (36).

Свободната от глютен диета нормализира тънкочревната мукоза, но макар и често, не винаги подобрява диабетния контрол (37).

У дете с доказана целиакия и липса на симптоми, диетата е оправдана с цел намаляване на риска от развитието на последващи гастроинтестинални тумори и състояния, дължащи се на субклинична малабсорбция (напр. остеопороза и железен дефицит). Тези препоръки имат превантивен характер, тъй като досега няма литература, документираща дългосрочна полза от безглутеновата диета при асимптоматични деца с диагностицирана целиакия при рутинно скриниране. Проучване при една серия деца показва повишение на съотношението ръст/тегло след включване на безглутенова диета (31). Друго проучване показва неспецифично повишение на BMI и неспецифично намаление на гликирания хемоглобин (38). Някои проучвания демонстрират краткотрайни ползи при други пациентски групи като подобрене на общото състояние и костната минерална плътност (39-41).

Рискът от целиакия е негативно и независимо свързан с възрастта при началото на диабетното заболяване, като е трикратно по-висок при деца <4 години за разлика от тези >9 години; (42). Той е също така по-голям при поставяне на диагнозата и през първите 5 години след това:

в едно проучване при ежегодно скриниране за ЕМА и биопсия 3.3% са били позитивни при поставяне на диагнозата; 3.3 % след 1 година; 1.7% след 2 години; 1.7% след 3 години и 0.3% след 5 години (43)

Деца с доказана целиакия трябва да бъдат консултирани с детски гастроентеролог и да получат указания от детски диетолог с опит в безглутеновото хранене.

Витилиго

Витилигото е придобито нарушение в пигментацията характеризиращо се със загуба на меланоцити, което води до образуването на бели петна по кожата или левкодермия (44). То е аутоимунно заболяване, което често се асоциира с тип 1 захарен диабет и е налице в около 6% от децата с диабет (45). Лечението е трудно и множество терапевтични схеми са използвани до момента, но с малък успех.

Първична надбъбречна недостатъчност (Болест на Адисон)

До 2% от пациентите с тип 1 захарен диабет имат антитела срещу надбъбречните жлези (16, 46, 47). Болестта на Адисон рядко се съчетава с тип 1 диабет в рамките на аутоимунните полигландуларни синдроми (АПС I и АПС II). АПС I съчетава наличието на кожнолигавична кандидоза и хипопаратиреоидизъм и се причинява от мутация на ген регулиращ аутоимунитета (AIRE – Autoimmune regulatory gene) разположен на хромозома 21q22.3 (48, 49). АПС II е по-чест сред възрастни, но се среща и при деца в асоциация с аутоимунен тиреоидит (50).

Заболяването се подозира при наличието на клиника на чести хипогликемии, необяснимо намаляване на инсулиновите нужди, засилено кожно пигментиране, умора, загуба на тегло, хипонатриемия и хиперкалиемия.

Диагнозата се базира на нисък кортизолов отговор след стимулация с АКТХ. Лечението с глюкокортикостероиди е спешно и доживотно. В някои случаи лечението трябва да бъде допълнено и с минералкортикостероид.

При асимптомните деца с установени при рутинен скрининг положителни надбъбречни антитела, повишаването на нивата на АКТХ предполага изчерпващи се синтезни способности на надбъбречната кора и начало на развитие на първична надбъбречна недостатъчност.

Друго заболяване, характерно за малката детска възраст, което се съчетава с диабет е Синдромът на Х-свързана имунна дисрегулация и полиендокринопатии (IPEX), протичащо с тежка ентевропатия и автоимунни симптоми и се дължи на дефект на гена FOX-P3 (51).

Липодистрофия (липоатрофия и липохипертрофия)

Липоатрофията понастоящем, след въвеждането на човешките инсулини, се среща рядко. Скорошни съобщения описват липоатрофия при пациенти на лечение с инсулинови помпи, използващи инсулин Lispro или инсулин Lantus (52-54), но това са все пак редки странични ефекти.

Липохипертрофията е честото усложнение на инсулиновата терапия. Открива се в около 48% от болните с тип 1 диабет и се асоциира с по-висок гликиран хемоглобин, повече инжекции и по-голяма давност на диабета, но не и с дължината на използваните игли (55, 57).

Диабетна липоидна некробиоза

Представява локализиран предимно претибиално, добре окръглени, надигнати червеникави лезии, в които понякога се образуват централни некрози. Докладваната честота сред децата варира между 0.06% и 10% (45, 60). Етиологията е неясна. Диабетната липоидна некробиоза се свързва с подлежащи микроваскуларни усложнения (61, 62). През годините при възрастни са използвани широк спектър от лечебни схеми включващи: локални, системни или приложени в лезиите кортикостероиди, аспирин, циклоспорин, микофенолат, бекаплермин, ексцизии и присадки, лазерна хирургия, хипербарна оксигенация, локално приложение на граулоцит-макрофаг колони-стимулиращ фактор и фотохимиотерапия с PUVA локално (63-70). Нито едно от тях не е доказано за ефективно при провеждането на контролирани клинични проучвания, а много от тези терапии имат и значими странични ефекти.

Ограничения в ставната подвижност (ОСП)

Ограниченията в подвижността на ставите е най-ранно проявяващото се клинично хронично усложнение на тип 1 диабет в детска възраст. Състои се в образуването на двустранни, неболезнени, но добре видими котрактури на ставите на пръстите и големите стави, покрити с плътна въскоподобна кожа. Според първоначалното му описание, при което се асоциира с нисък ръст и ранни микроваскуларни усложнения, то се оказ-

ва често срещано при тип 1 и тип 2 диабет, има широка вариабилност на увредите и се засягат около 30% от младежите, като корелира с нарушенията в растежа (71, 72). Промените започват от метакарпофалангеалните и проксималните интерфалангеални стави на петите пръсти и се разпространяват радиално с въвличането на дисталните интерфалангеални стави. Включването на големи стави е предимно за сметка на ставите на китките и лакътните стави, но глезените и цервикалните и тораколумбални отдели на гръбнака също могат да бъдат засегнати. Ограниченията са само леко инвалидизиращи, дори и когато са тежко изразени.

Лесен метод за изследване е пациентът да направи опит за плантарно допиране на интерфалангеалните стави (73). Невъзможността за това е важно да се потвърди, че се дължи на ОСП чрез пасивно изследване. С малки изключения, ОСП се появява след 10 годишна възраст. Интервалът между установяването на леки ОСП до достигане до среднотежки и тежки промени при болните, при които има прогресия, варира от няколко месеца до няколко години, след което настъпва стабилизация (72).

Кожната биопсия показва активирани фибробласти и усилен колагенова полимеризация в грубия ендоплазматичен ретикулум (74). Биохимичната основа на ОСП изглежда е свързана с образуването на крайни продукти на засилено гликиране (AGE – advanced glycation end products). Това води до намалена еластичност на периартикуларния и кожен колаген и редукция на ставните движения. Флуоресценцията на кожния колаген, отразяваща степента на акумулиране на стабилни крайни продукти от реакциите на гликиране, съпътствано от повишено образуване на кръстосани връзки, дехидратацията и кондензацията на колагена, се увеличава с възрастта, но с абнормна скорост при тип 1 диабет, корелирайки с наличието на ретинопатия, нефропатия и ОСП (75).

ОСП се свързва с 3-4 пъти по-голям риск от развитие на ретинопатия, нефропатия, и невропатия (72, 76, 77). Въпреки че трансверзални проучвания с изследване на гликиран хемоглобин не доказват връзка с диабетния контрол, лонгитудинални проучвания показват, че повишаване с един процент на средния гликиран хемоглобин от началото на диабета, корелира с повишаване на риска от развитие на ОСП с около 46% (ОСП) (78).

Между средата на 70-те и средата на 90-те години се отчита над 4-кратна редукция в честотата на

ОСП сред деца (79) и в по-малка степен при възрастни (80), със значимо намаляване на тежестта на засягане, най-вероятно вследствие на подобряния гликемичен контрол през този период.

Отоци

Образуването на генерализирани отоци вследствие задръжка на вода е рядко усложнение на инсулиновата терапия. Отоците могат да бъдат наблюдавани при постигането на добър гликемичен контрол след дълги периоди на лош метаболитен контрол, особено ако е имало значително пропускане на инсулинови инжекции преди това (81, 82). Отоците спонтанно отзвучават за няколко дни до седмици по време на подобряването на гликемичния контрол.

Препоръки

- Мониториране на растежа и физическото развитие с използването на растежни криви е от съществено значение в продължителния контрол на децата и юношите с диабет.
- Скрининг на тиреоидната функция чрез изследване на ТСХ и антитела се препоръчва при поставяне на диагнозата, и на всеки 2 години след това при асимптомните пациенти без гуша, както и при липсата на тиреоидни антитела. В останалите случаи е показано по-често проследяване.
- Скрининг за целиакия трябва да се провежда при поставяне на диагнозата, ежегодно през следващите 5 години, и на всеки 2 години след това. По-често проследяване е показано ако има клинични съмнения или е налице първородственик с целиакия.
- Децата с тип 1 захарен диабет с установена целиакия при рутинно скриниране трябва да бъдат консултирани от детски гастроентеролог, а при подвърждаване на диагнозата следва да получат консулт от детски диетолог с опит в безглутеновата диета.
- Рутинен клиничен преглед за кожни и ставни промени трябва да бъде провеждан. Редовен лабораторен и рентгенологичен скрининг не се препоръчва. Не съществуват утвърдени терапевтични схеми за лечение на липодистрофията, липоидната некробиоза или ограниченията на ставните движения.

Книгопис

1. BOGNETTI E, RIVA MC, BONFANTI R, MESCHI F, VISCARDI M, CHIUMELLO G. Growth changes in children and adolescents with short-term diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1226 – 1229.

2. DONAGHUE KC, KORDONOURI O, CHAN A, SILINK M. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Archives of Disease in Childhood*. 2003; 88: 151 – 154.
3. GUNCZLER P, LANES R. Poor metabolic control decreases the growth velocity of diabetic children. *Diabetes Care* 1999; 22: 1012.
4. HOLL RW, GRABERT M, HEINZE E, SORGO W, DEBATIN KM. Age at onset and long-term metabolic control affect height in type-1 diabetes mellitus. *European Journal of Pediatrics*. 1998; 157: 972 – 977.
5. HOLL RW, HEINZE E, SEIFERT M, GRABERT M, TELLER WM. Longitudinal analysis of somatic development in paediatric patients with IDDM: genetic influences on height and weight. *Diabetologia* 1994; 37: 925 – 929.
6. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N.Engl.J.Med.* 1993; 329: 977 – 986.
7. HOLL RW, GRABERT M, SORGO W, HEINZE E, DEBATIN KM. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM. *Diabetologia* 1998; 41: 542 – 547.
8. THON A, HEINZE E, FEILEN KD, HOLL RW, SCHMIDT H, KOLETZKO S, WENDEL U, NOTHJUNGE J. Development of height and weight in children with diabetes mellitus: report on two prospective multicentre studies, one cross-sectional, one longitudinal. *European Journal of Pediatrics* 1992; 151: 258 – 262.
9. CODNER E, SOTO N, LOPEZ P, TREJO L, AVILA A, EYZAGUIRRE FC, INIGUEZ G, CASSORLA F. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J.Clin.Endocrinol. Metab* 2006; 91: 2250 – 2256.
10. ATKINSON MA, EISENBARTH GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221 – 229.
11. EISENBARTH GS, GOTTLIEB PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N.Engl.J.Med.* 2004; 350: 2068 – 2079.
12. SOUGIOULTZOGLOU F, FALORNI A, KASSI G, BROZZETTI A, KARAMITSOS D, KOLIAKOS GG. Coincidence of high antiislet and antithyroid autoantibody titres in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 2005; 113: 85 – 89.
13. SUMNIK Z, KOLOUSKOVA S, MALCOVA H, VAVRINEC J, VENHACOVA J, LEBL J, CINEK O. High prevalence of celiac disease in siblings of children with type 1 diabetes. *Eur. J.Pediatr.* 2005; 164: 9 – 12.
14. HANSEN D, BENNEBAEK FN, HOIER-MADSEN M, HEGEDUS L, JACOBSEN BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur.J.Endocrinol.* 2003; 148: 245 – 251.
15. GLASTRAS SJ, CRAIG ME, VERGE CF, CHAN AK, CUSUMANO JM, DONAGHUE KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care* 2005; 28: 2170 – 2175.
16. DE BLOCK CE, DE LEEUW IH, VERTOMMEN JJ, ROOMAN RP, DU CAJU MV, VAN CAMPENHOUT CM, WEYLER JJ, WINNOCK F, VAN AUTREVE J, GORUS FK, THE BELGIAN DR. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and celiac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clinical & Experimental Immunology* 2001; 126: 236 – 241.
17. HOLL RW, BOHM B, LOOS U, GRABERT M, HEINZE E, HOMOKI J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type. *Hormone Research* 1999; 52: 113 – 118..

- KONTIAINEN S, SCHLENZKA A, KOSKIMIES S, RILVA A, MAENPAA J. Autoantibodies and autoimmune diseases in young diabetics. *Diabetes Research* 1990;13: 151 – 156.
19. KORDONOURI O, KLINGHAMME A, LANG EB, GRUTERS-KIESLIC A, GRABERT M, HOLL RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002; 25: 1346 – 1350.
 20. KORDONOURI O, HARTMANN R, DEISS D, WILMS M, GRUTERS-KIESLICH A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch.Dis.Child* 2005; 90: 411 – 414.
 21. UMPIERREZ GE, LATIF KA, MURPHY B, LAMBETH HC. Stentz: Thyroid Dysfunction in Patients With Type 1 Diabetes: A longitudinal study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1181 – 1185.
 22. AKTAY AN, LEE PC, KUMAR V, PARTON E, WYATT DT, WERLIN SL. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2001; 33: 462 – 465.
 23. CALERO P, RIBES-KONINCKX C, ALBIACH V, CARLES C, FERRER J. IgA anti gliadin antibodies as a screening method for nonovert celiac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 1996; 23: 29 – 33.
 24. CARLSSON AK, AXELSSON IE, BORULF SK, BRED-BERG AC, LINDBERG BA, SJOBERG KG, IVARSSON SA. Prevalence of IgA-antiendomysium and IgA-anti gliadin autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children and adolescents. *Pediatrics* 1999; 103: 1248 – 1252.
 25. CRONE J, RAMI B, HUBER WD, GRANDITSCH G, SCHOBERT E. Prevalence of Celiac Disease and Follow-up of EMA in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2003; 37: 67 – 71.
 26. DE V, I, GHIRLANDA G, GASBARRINI G. Prevalence of celiac disease in type I diabetes: a multicentre study. *Acta Paediatrica Supplement*. 1996; 412: 56 – 57.
 27. HANSEN D, BENNEDBAEK FN, HANSEN LK, HOIER-MADSEN M, HEGEDU LS, JACOBSEN BB, HUSBY S. High prevalence of celiac disease in Danish children with type I diabetes mellitus.[comment]. *Acta Paediatrica* 2001; 90: 1238 – 1243.
 28. NOT T, TOMMASINI A, TONINI G, BURATTI E, POCECCO M, TORTUL C, VALUSSI M, CRICHIUTTI G, BERTI I, TRIVISOLI C, AZZONI E, NERI E, TORRE G, MARTELOSSI S, SOBAN M, LENHARDT A, CATTIN L, VENTURA A. Undiagnosed celiac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 151 – 155.
 29. SMITH CM, CLARKE CF, PORTEOUS LE, ELSORI H, CAMERON DJ. Prevalence of celiac disease and longitudinal follow-up of anti gliadin antibody status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*. 2000; 1(4): 199 – 203.
 30. WESTMAN E, AMBLER GR, ROYLE M, PEAT J, CHAN A. Children with celiac disease and insulin dependent diabetes mellitus – growth, diabetes control and dietary intake. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 1999; 12: 433 – 442.
 31. SAUKKONEN T, VAISANEN S, AKERBLUM HK, SAVILAHTI E, Childhood Diabetes in Finland Study Group. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: a study of growth, glycaemic control, and experiences of families. *Acta Paediatrica* 2002; 91: 297 – 302.
 32. MOHN A, CERRUTO M, LAFUSCO D, PRISCO F, TUMINI S, STOPPOLONI O, CHIARELLI F. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2001; 32: 37 – 40.
 33. TESEI N, SUGAI E, VAZQUEZ H, SMECUOL E, NIVELONI S, MAZURE R, MORENO ML, GOMEZ JC, MAURINO E, BAI JC. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect celiac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003; 17: 1415 – 1423.
 34. LENHARDT A, PLEBANI A, MARCHETTI F, GERARDUZZI T, NOT T, MEINI A, VILLANACCI V, MARTELOSSI S, VENTURA A. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti gliadin IgG antibodies in the diagnosis of celiac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig. Liver Dis*. 2004; 36: 730 – 734.
 35. CATALDO F, MARINO V, BOTTARO G, GRECO P, VENTURA A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr* 1997; 131: 306 – 308.
 36. MARSH MN, CROWE PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin.Gastroenterol*. 1995; 9: 273 – 293.
 37. AMIN R, MURPHY N, EDGE J, AHMED ML, ACERINI CL, DUNGER DB. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2002; 25: 1117 – 1122.
 38. ACERINI CL, AHMED ML, ROSS KM, SULLIVAN PB, BIRD G, DUNGER DB. Celiac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 38 – 44.
 39. CORAZZA GR, DI SARIO A, CECCHETTI L, JORIZZO RA, DI STEFANO M, MINGUZZI L, BRUSCO G, BERNARDI M, GASBARRINI G. Influence of pattern of clinical presentation and of gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult celiac disease. *Bone* 1996; 18: 525 – 530.
 40. FABIANI E, CATASSI C, VILLARI A, GISMONDI P, PIERDOMENICO R, RATSCH IM, COPPA GV, GIORGI PL. Dietary compliance in screening-detected celiac disease adolescents. *Acta Paediatrica Supplement* 1996; 412: 65 – 67.
 41. MUSTALAHTI K, COLLIN P, SIEVANEN H, SALMI J, MAKI M. Osteopenia in patients with clinically silent celiac disease warrants screening. *Lancet* 1999; 354:744 – 745.
 42. CERUTTI F, BRUNO G, CHIARELLI F, LORINI R, MESCHI F, SACCHETTI C. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1294 – 1298.
 43. LARSSON K, CARLSSON A, CEDERWALL E, JONSSON B, NEIDERUD J, JONSSON B, LERNMARK A, IVARSSON SA, Skane Study Group. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2008; 9(4 Pt 2): 354 – 9.
 44. HANDA S, DOGRA S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India. *Pediatric Dermatology* 2003; 20: 207 – 210.
 45. VERROTTI A, CHIARELLI F, AMERIO PL, MORGESE G. Skin diseases in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 1995; 4: 41 – 43.
 46. FALORNI A, LAURETI S, NIKOSHKOV A, PICCHIO ML, HALLENGREN B, VANDEWALLE CL, GORUS FK, TORTOIOLI C, LUTHMAN H, BRUNETTI P, SANTEUSANIO F. 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with endocrine autoimmune diseases are highly specific for Addison's disease. *Belgian Diabetes Registry. Clinical & Experimental Immunology* 1997; 107: 341 – 346.
 47. PETERSON P, SALMI H, HYOTY H, MIETTINEN A, ILONEN J, REIJONEN H, KNIP M, AKERBLUM HK, KROHN K. Ster-

- oid 21-hydroxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus. *Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. Clinical Immunology & Immunopathology* 1997; 82: 37 – 42.
48. AALTONEN J, BJORSES P, SANDKUIJL L, PERHEEN- TUPA J, PELTONEN L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat.Genet.* 1994; 8: 83 – 87.
 49. AHONEN P, MYLLARNIEMI S, SIPIA I, PER- HEENTUPA J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N.Engl.J.Med.* 1990; 322: 1829 – 1836.
 50. DITTMAR M, KAHALY GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J.Clin. Endocrinol.Metab* 2003; 88: 2983 – 2992.
 51. CHATILA TA, BLAESER F, HO N, LEDERMAN HM, VOULGA- ROPOULOS C, HELMS C, BOWCOCK AM. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X- linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. *J.Clin.Invest* 2000; 106: R75 – R81.
 52. AMPUDIA-BLASCO FJ, GIRBES J, CARMENA R. A case of lipotrophy with insulin glargine: long-acting insulin analogs are not exempt from this complication. *Diabetes Care* 2005; 28: 2983.
 53. AMPUDIA-BLASCO FJ, HASBUM B, CARMENA R. A New Case Of Lipotrophy With Lispro Insulin In Insulin Pump Therapy: Is there any insulin preparation free of complications? *Diabetes Care* 2003; 26: 953.
 54. GRIFFIN ME, FEDER A, TAMBORLANE WV. Lipoat- rophy Associated With Lispro Insulin in Insulin Pump Therapy: An old complication, a new cause? *Diabetes Care* 2001; 24: 174.
 55. HAUNER H, STOCKAMP B, HAASTERT B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 1996; 104: 106 – 110.
 56. KORDONOURI O, LAUTERBORN R, DEISS D. Lipo- hypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 634.
 57. SAEZ-DE-IBARRA L, GALLEGU F. Factors related to lipo- hypertrophy in insulin-treated diabetic patients: Role of educational intervention. *Practical Diabetes International* 1998; 15: 9 – 11.
 58. JOHANSSON UB, AMSBERG S, HANNERZ L, WREDLING R, ADAMSON U, ARNQVIST HJ, LINS PE. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care* 2005; 28: 2025 – 2027.
 59. THOW JC, JOHNSON AB, MARSDEN S, TAYLOR R, HOME PD. Morphology of palpably abnormal injection sites and effects on absorption of isophane(NPH) insulin. *Diabetic Medicine* 1990; 7: 795 – 799.
 60. DE SILVA BD, SCHOFIELD OMV, WALKER JD. The prevalence of necrobiosis lipoidica diabetorum in children with type 1 diabetes. *British Journal of Dermatology* 1999; 141: 593 – 594.
 61. KELLY WF, NICHOLAS J, ADAMS J, MAHMOOD R. Necrobiosis lipoidica diabetorum: association with background retinopathy, smoking, and proteinuria. A case controlled study. *Diabetic Medicine* 1993; 10: 725 – 728.
 62. VERROTTI A, CHIARELLI F, AMERIO P, MORGESE G. Necrobiosis lipoidica diabetorum in children and adolescents: a clue for underlying renal and retinal disease. *Pediatric Dermatology* 1995; 12: 220 – 223.
 63. BOYD AS. Tretinoin treatment of necrobiosis lipoidica diabetorum. *Diabetes Care* 1999; 22: 1753 – 1754.
 64. D'ARGENTO V, CURATOLLI G, FILOTICO R, FOTI C, VENA GA. Cyclosporin A in the treatment of necrobiosis lipoidica diabetorum. *Journal of Dermatological Treatment* 1997; 8: 123 – 125.
 65. EVANS AV, ATHERTON DJ. Recalcitrant ulcers in necrobiosis lipoidica diabetorum healed by topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *British Journal of Dermatology* 2002; 147: 1023 – 1025.
 66. LING TC, THOMSON KF, GOULDEN V, GOODFIELD MJ. PUVA therapy in necrobiosis lipoidica diabetorum. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 46: 319 – 320.
 67. MORENO-ARIAS GA, CAMPS-FRESNEDA A. Necrobiosis lipoidica diabetorum treated with the pulsed dye laser. *Journal of Cosmetic & Laser Therapy* 2001; 3:143 – 146.
 68. NGUYEN K, WASHENIK K, SHUPACK J. Necrobiosis lipoidica diabetorum treated with chloroquine. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 46: S34 – S36.
 69. STEPHENS E RJGP. Becaplermin and necrobiosis lipoidica diabetorum: results of a case control pilot study. *Journal of Diabetes & its Complications* 2001; 15: 55 – 56.
 70. TIDMAN M. Management of necrobiosis lipoidica. *Clinical & Experimental Dermatology* 2002; 27: 328 – 337.
 71. GRGIC A, ROSENBLOOM AL, WEBER FT, GIOR- DANO B, MALONE JJ, SHUSTER JJ. Joint contracture – common manifestation of childhood diabetes mellitus. *J.Pediatr.* 1976; 88: 584 – 588.
 72. ROSENBLOOM AL, SILVERSTEIN JH, LEZOTTE DC, RILEY WJ, MACLAREN NK. Limited joint mobility in diabetes mellitus of childhood: natural history and relationship to growth impairment. *J.Pediatr.* 1982; 101: 874 – 878.
 73. ROSENBLOOM AL, SILVERSTEIN JH, LEZOTTE DC, RICHARDSON K, MCCALLUM M. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. *N.Engl.J.Med.* 1981; 305: 191 – 194.
 74. HANNA W, FRIESEN D, BOMBARDIER C, GLADMAN D, HANNA A. Pathologic features of diabetic thick skin. *J.Am. Acad.Dermatol.* 1987; 16: 546 – 553.
 75. MONNIER VM, VISHWANATH V, FRANK KE, ELMETS CA, DAUCHOT P, KOHN RR. Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N.Engl.J.Med.* 1986; 314: 403 – 408.
 76. GARG SK, CHASE HP, MARSHALL G, JACKSON WE, HOLMES D, HOOPS S, HARRIS S. Limited joint mobility in subjects with insulin dependent diabetes mellitus: relationship with eye and kidney complications. *Archives of Disease in Childhood* 1992; 67: 96 – 99.
 77. STARKMAN HS, GLEASON RE, RAND LI, MILLER DE, SOELDNER JS. Limited joint mobility (LJM) of the hand in patients with diabetes mellitus: relation to chronic complications. *Ann.Rheum.Dis.* 1986; 45: 130 – 135.
 78. SILVERSTEIN JH, GORDON G, POLLOCK BH, ROSENBLOOM AL. Long-term glycemic control influences the onset of limited joint mobility in type 1 diabetes. *J.Pediatr.* 1998; 132: 944 – 947.
 79. INFANTE JR, ROSENBLOOM AL, SILVERSTEIN JH, GARZARELLA L, POLLOCK BH. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976-78 and 1998. *Journal of Pediatrics* 2001; 138: 33 – 37.
 80. LINDSAY JR, KENNEDY L, ATKINSON AB, BELL PM, CARSON DJ, MCCANCE DR, HUNTER SJ. Reduced prevalence of limited joint mobility in type 1 diabetes in a U.K. clinic population over a 20-year period. *Diabetes Care* 2005; 28: 658 – 661.
 81. HIRSHBERG B, MUSZKAT M, MAROM T, SHALIT M. Natural course of insulin edema. *Journal of Endocrinological Investigation* 2000; 23: 187 – 188.
 82. WHEATLEY T, EDWARDS OM. Insulin oedema and its clinical significance: metabolic studies in three cases. *Diabetic Medicine* 1985; 2: 400 – 404.

