

Snezana Lesovic<sup>1</sup>, Silvija Sajic<sup>2</sup>

## **METABOLIČKA KONTOLA I UHRANJENOST DECE I ADOLESCENATA OBOLELIH OD DIABETES MELLITUSA TIP 1**

### ***UVOD***

Deca i adolescenti uzrasta do 19 godina čine 2-4% obolelih od šećerne bolesti. Smatra se da 98% obolelih ima dijabetes tip 1, koga odlikuje kompletna insulinozavisnost, emocionalna nestabilnost, značajan morbiditet i sklonost akutnim komplikacijama.

### ***CILJ***

Cilj ove studije je da se utvrdi uhranjenost (procenjena ITM kg/m<sup>2</sup>) obolelih u odnosu na uzrast, pol, tip insulinske terapije i ostvarenu metaboličku kontrolu (HbA1c %).

### ***METOD RADA***

Analizirano je 100 ispitanika (55 devojčica i 45 dečaka) UDK u Beogradu tokom osmogodišnjeg perioda rasta i razvoja uzrasta od 2.-18. godine sa zadovoljavajućom metaboličkom kontrolom, a nakon remisije bolesti. Ispitanici su podeljeni u dve grupe: preadolescenti i adolescenti.

### ***REZULTATI***

Prosečan ITM u oba pola od 5. do 7. godine iznosi 16,3 kg/m<sup>2</sup>. ITM pokazuje očekivan značajan porast od 12. godine u oba pola. Devojčice imaju značajno veći

---

<sup>1</sup> Dr Snežana Lešović mr sc, pedijatar Zdravstveni centar Užice, Centar za majku i dete, Kosovska bb, Užice, e-mail: lsnez@eunet.rs

<sup>2</sup> Univerzitetska Dečja klinika Beograd.

ITM u 13, 14, 16 i 18. godini od dečaka istog uzrasta. Adolescenti na IITh imaju veće prosečne vredosti.

ITM u odnosu na ispitanike na KITH (22,23 vs 18,83), posebno ispitanice čiji je ITM značajno veći od dečaka istog uzrasta (23,18 vs 19,83). Adolescenti imaju značajno pogoršanje metaboličke kontrole u odnosu na preadolescente (9,2 vs 8,5 %), posebno ispitanice (9,45).

## **ZAKLJUČAK**

Adolescenti na IITh imaju veće prosečne vrednosti ITM u odnosu na ispitanike na KITH, pri čemu je u ispitanica ta razlika značajna, a u dečaka ne. Porast ITM praćen je pogoršanjem metaboličke kontrole. IITh je udružena sa boljom metaboličkom kontrolom, primenom većih dnevnih doza insulina i porastom ITM posebno u adolescenata ženskog pola.

## **METABOLIC CONTROL AND BODY MASS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS SUFFERING FROM DIABETES MELLITUS TYPE 1**

### **INTRODUCTION**

Children and adolescents up to the age of 19 make 2-4% of those suffering from diabetes. It is believed that 98% of the patients have diabetes type 1, which is characterized by total insulin dependency, emotional instability, considerable morbidity and proneness to acute complications.

### **AIM**

The aim of this study is to establish the body mass (estimated BMI) of patients in relation to their age, sex, type of insulin therapy and achieved metabolic control (HbA<sub>1c</sub>%).

### **METHODOLOGY**

100 patients were examined (55 girls and 45 boys) at UCH in Belgrade during the eight-year-long period of growth and development of children with a satisfactory metabolic control, aged 2-18, after remission. The examinees were divided into two groups: pre-adolescents and adolescents.

## **RESULTS**

An average BMI in 5-to-7-year-olds of both sexes is 16.3 kg/m<sup>2</sup>. BMI shows an expected and significant increase from the age of 12 in both sexes. Girls have a considerably higher BMI at the age of 13, 14, 16 and 18 than boys of the same age. Adolescents who are on IITh have higher average BMI values than the examinees who are on KITh (22.23 vs 18.83), especially female examinees whose BMI is notably higher than the one in boys of the same age (23.18 vs 19.83). Adolescents show a considerable decline in their metabolic control in comparison to pre-adolescents (HbA<sub>1c</sub>% 9.2 vs 8.5), which is especially the case with female examinees (9,45%).

## **CONCLUSION**

Adolescents on IITh have higher average BMI values in comparison to examinees on KITh, and these differences are considerably greater in female examinees than in boys.

BMI increase in adolescents is followed by metabolic control deterioration. IITh is combined with a better metabolic control due to the application of larger daily insulin doses and BMI increase, especially in female adolescents.

## **UVOD**

Deca i adolescenti uzrasta do 19 godina čine 2-4% od ukupnog broja obolelih od šećerne bolesti, koja je istovremeno najčešći endokrino-metabolički poremećaj u ovoj životnoj dobi (1). Smatra se da oko 98% dece i adolescenata ima klasičan oblik dijabetesa tip 1(DMT1), koga odlikuje kompletna insulin-zavisnost, češće akutne infekcije, emocionalna nestabilnost, značajan morbiditet i sklonost akutnim komplikacijama. Nestabilnost, nagle promene nivoa glikoze u krvi iz dana u dan i u različitim fazama rasta i razvoja (pubertet), uz hormonalni disbalans, otežavaju postizanje optimalne glikemijske kontrole, koja je osnov prevencije hroničnih komplikacija dijabetesa.

U toku lečenja mogući su brojni problemi: subdoziranost, prisutan Mauriacov Sy, ponavljane hipoglikemije, česte hospitalizacije zbog dijabetesne ketoacidoze, nestabilan tok bolesti ili gojaznost obolelih (2).

U poslednje tri decenije evidentan je porast prevalencije gojaznosti u dečjem uzrastu, kao i porast incidence dijabetesa tipa 1, pa problem razvoja prekomerne težine postaje sve aktuelniji. Za dijagnozu i praćenje stepena gojaznosti u detinjstvu koriste se percentilne vrednosti indeksa telesne mase (ITM). Tokom detinjstva vrednosti ITM menjaju se zavisno od uzrasta. ITM raste skokovito u ranom životnom

dobu od  $10,6 \text{ kg/m}^2$  u 35-toj gestacijskoj nedelji do  $14,0 \text{ kg/m}^2$  u 42-goj gestacijskoj nedelji. U 8 mesecu ITM ima najveću vrednost  $17,6 \text{ kg/m}^2$  i potom opada i u uzrastu od 3. do 6. godine ne pokazuje vlike varijacije. U petoj godini iznosi  $15,5 \text{ kg/m}^2$ , što je i najniži ITM tokom detinjstva. U periodu od 6. do 8. godine ITM naglo raste, kao i u preadolescentnom i adolescentnom uzrastu- adiposity rebound (skok debljine). Tokom puberteta devojke imaju veće vrednosti ITM u odnosu na dečake. Ispoljavanje adiposity rebound u ranijem uzrastu predstavlja veći rizik za gojaznost u odreslom dobu (3).

Rast i razvoj, prekomerna ishrana i fizička neaktivnost su udruženi sa povećanjem masne mase tela, povećanom sekrecijom citokina koji u genetski podložnih osoba dovode do insulinske rezistencije, metaboličkog sindroma i dijabetesa. Kod obolelih od dijabetesa problem gojaznosti je sve značajniji. Potenciranjem metaboličkih abnormalnosti u gojaznih značajno se pogoršava metabolička kontrola i stvarju uslovi za ubrzani razvoj kasnih komplikacija. Gojaznost je udružena sa padom insulinske senzitivnosti, pogoršanjem glikoregulacije i brojnim metaboličkim poremećajima koji nastaju usled povećane insulinske rezistencije (IR). Oboleli od dijabetesa tokom puberteta imaju dvostruko veću IR od zdravih adolescenata sa normalnom telesnom masom zbog većeg poraste sekrecije hprmona rasta (GH). Ova razlika u osetljivosti na insulin između zdravih i obolelih, samo je jedan od brojnih razloga koji ograničavaju naše sposobnosti da predvidimo insulinske potrebe dece u različitim periodima rasta i razvoja. U DMT1 u uslovima redukovane portalne insulinemije smanjena je produkcija hepatičnog IGF 1 („sindrom neosetljivosti na hormon rasta“ GHIS) pa dolazi do porasta sekrecije GH i daljeg porasta IR. Perzistiranje abnormalnosti na nivou osovine *Portalni inuslin-GH-IGF 1-polni steroidi* ometa normalan pubertetski rast i razvoj uslovljavajući u adolescentnom periodu izuzetno nestabilan dijabetes i poemećaje rasta i razvoja. Najizraženija IR se javlja u devojaka u ranijim pubertetskim stadijumima, što se poklapa sa ranijim ubrzanjem rasta s obzirom na to da male doze estrogena snažno stimulišu pojačanu sekreciju GH. Kod dečaka ubrzanje rasta se odigrava u sredini puberteta kada viši nivoi androgena dovode do velikog skoka GH i kada je IR visoka, ali manja nego u devojčica. Devojke obolele od dijabetesa u periodu puberteta su češće gojazne u odnosu na dečake zbog promena telesnog sastava (procentualno povećanje mase masnog tkiva), insulinske i leptinske rezistencije uzrokovane promenama hormonskog statusa (4).

### **CILJ RADA:**

Utvrđiti učestalost gojaznosti u dece i adolescenata obolelih od DMT1;  
Utvrđiti uhranjenost obolelih (procenjena ITM) obolelih u odnosu na uzrast, pol, tip insulinske terapije i ostvarenu metaboličku kontrolu (HbA1c %).

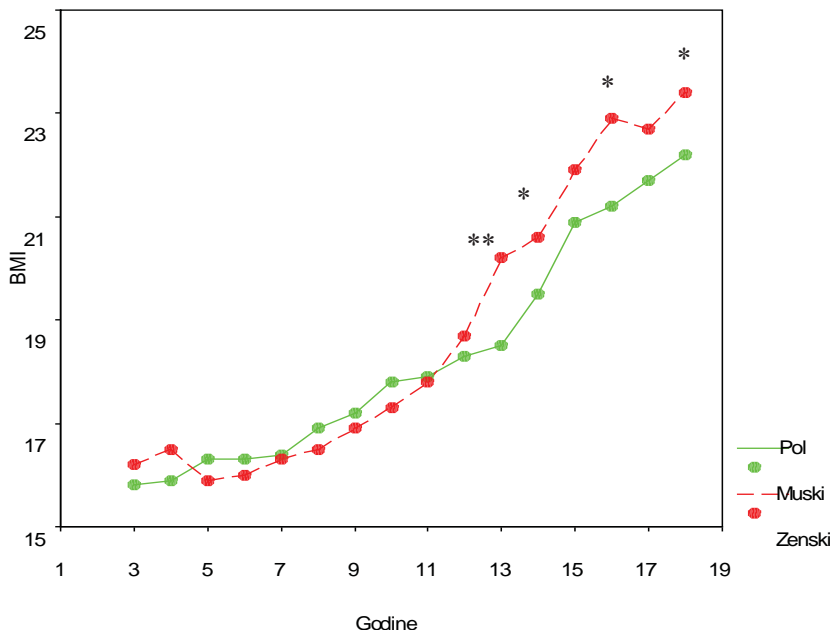
### **METOD RADA:**

Istraživanje obuhvata 100 dece i adolescenata uzrasta od 2. do 18. godine sa trajanjem dijabetesa dužim od 2 godine. Analizirano je 55 devojčica i 45 dečaka podeljenih u dve uzrasne grupe: preadolescenti i adolescenti. Podaci dobijeni praćenjem obolelih tokom rasta i razvoja (period 8 godina) omogućili su zaključivanje o uhranjenosti obolelih (ITM) u odnosu na terapijski režim (konvencionalna insulinska terapija KITH ili intenzivirana IITH), ostvarenu metaboličku kontrolu (na osnovu koncentracije glikozilisanog hemoglobina HbA1c%) i insulinske doze (IJ/kgTM). Svi pacijenti primaju regularni i insulin intermedijernog dejstva i redovno se kontrolišu u Univerzitetskoj dečjoj klinici u Beogradu.

### **REZULTATI DISKUSIJA:**

U vreme početka bolesti prosečan uzrast obolelih je 8,8 godina (1,6-15,3), a prosečno trajanje bolesti 6,1 godina (2,4-14,2). Osam pacijenata adolescentnog uzrasta je gojazno (ITM  $\geq$ P97) 8% (8/100). Učestalost gojaznosti kod devojčica iznosi 9,09% (5/55), a kod dečaka 6,6% (3/45). Devojčice imaju veće vrednosti ITM od dečaka, ali ta razlika nije značajna.

*Grafikon 1.* Srednje vrednosti BMI za devojčice i dečake u odnosu na uzrast

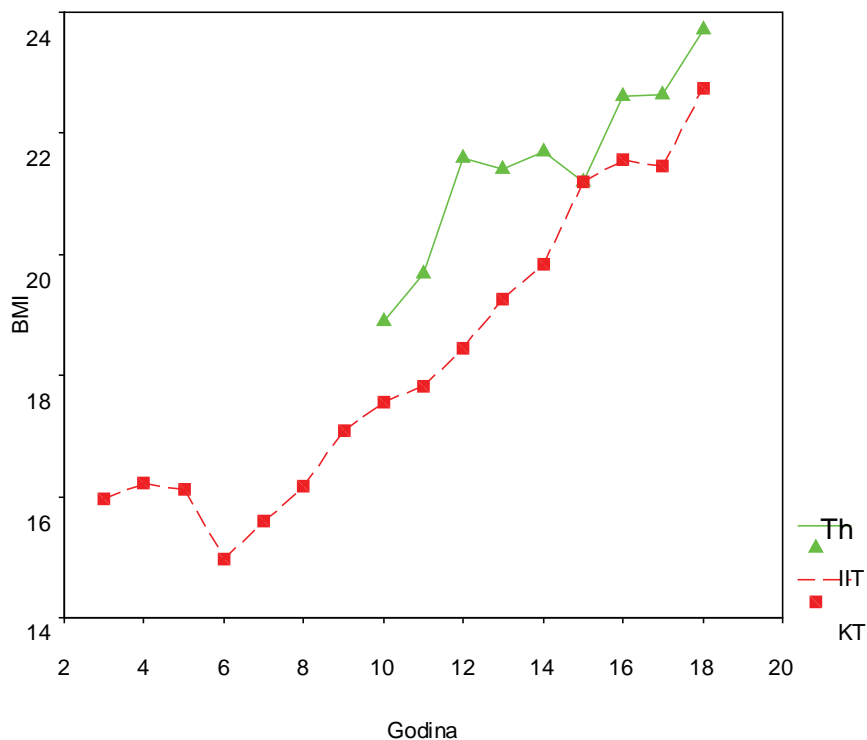


BMI i kod dečaka i kod devojčica pokazuje porast od dvanaeste godine, pri čemu je taj porast veći u devojčica.

Kod devojčica postoje statistički značajno veće vrednosti BMI u trinaestoj ( $t=4,245$   $df=47$   $p<0,001$ ), četrnaestoj ( $t=2,047$   $df=46$   $p<0,046$ ), šesnaestoj ( $t=2,562$   $df=40$   $p<0,014$ ), i osamnaestoj ( $t=2,233$   $df=27$   $p<0,034$ ), godini u odnosu na dečake.

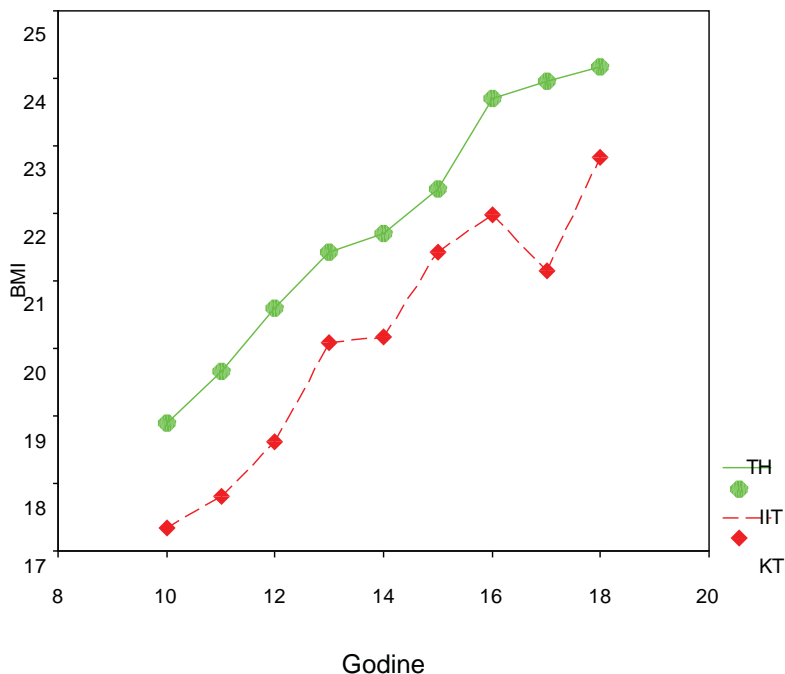
Ispitanici na IITh imaju veće vrednosti ITM u odnosu na ispitanike na KITH i ta razlika je značajna (22,23 vs 18,34).

Grafikon2. BMI i tip insulinske terapije



Gojazni adolescenti u oba pola na intenziviranoj insulinskoj terapiji imali su veće prosečne vrednosti BMI u odnosu na ispitanike na konvencionalnoj terapiji, pri čemu je kod devojčica ta razlika značajna (19,83 vs 23,18).

Grafikon 3. ITM devojčica u odnosu na terapijski režim



Gojazne devojčice ne dobijaju značajno različite doze insulina od negojaznih, ali imaju lošiju metaboličku kontrolu. Može se pretpostaviti da su insulinske doze relativno niske za stepen insulinske rezistencije u gojaznih devojaka.

Devojčice u svim uzrastima, a posebno u pubertetu dobijaju više insulina od dečaka (1,2 vs 1,07). I pored viših insulinskih doza, devojčice imaju značajno lošiji kvalitet metaboličke kontrole u odnosu na dečake, posebno tokom puberteta (HbA1c% 9,45 vs 9,01).

Prosečan ITM kod svih devojčica je bio  $18,74\text{kg/m}^2$  (14,4-28,54), a kod svih dečaka  $18,29\text{kg/m}^2$  (14,58-27,00). Prosečan ITM kod devojčica i dečaka naše studije od 5 do 7. godine iznosio je oko  $16,3\text{kg/m}^2$ . ITM i kod devojčica i dečaka pokazuje značajan porast od 12. godine, a taj porast je u devojčica izraženiji. Statistički značajno veće vrednosti ITM devojčice su imale u 13. godini ( $p < 0,01$ ), 14. godini ( $p < 0,05$ ), 16. godini ( $p < 0,05$ ) i 18. godini ( $p < 0,05$ ) u odnosu na dečake istog uzrasta. Kod devojaka ITM se menja u toku puberteta, značajno raste od 13. godine, odnosno porast telesne mase koji nastaje oko menarhe nastavlja se do 16. godine. U adolescentkinja sa dijabetom u uzrastu za menarhu dolazi do ispoljavanja "disfunkcije u porastu težine". U tom periodu je neophodna pažljiva insulinska supstistucija, da bi se u genetski sklonih osoba izbeglo pokretanje procesa razvoja gojaznosti (5).

Istraživanjem je dokazano da postoji visoka statistički značajna razlika ( $p < 0,01$ ) u vrednostima ITM prema tipu primenjene insulinske terapije i kod adolescenata i kod svih ispitanika zajedno. To ukazuje na pozitivnu korelaciju između intenzivirane insulinske terapije i dijabetesnog stanja uopšte i porasta ITM. Porast ITM kod adolescenata na intenziviranoj insulinskoj terapiji u odnosu na adolescente na konvencionalnoj terapiji ( $22,23 \pm 1,42 : 19,83 \pm 1,91$ ) može biti uzrokovan njihovim većim dnevnim insulinskim dozama ( $1,20 \pm 0,1 : 1,05 \pm 0,1$ ), kao i slobodnijim stavom prema dijeti (6). Učestalo dobijanje insulina u okviru IITh uz slobodniji odnos prema dijetetskom režimu ishrane može da ima za posledicu značajne varijacije telesne mase i to u kratkom vremenskom periodu, čime je povećana mogućnost da se prekorači kritična vrednost ITM, posle čega kod osoba genetski predisponiranih za gojaznost dolazi do pokretanja mehanizama razvoja gojaznosti. Jednom dostignuta visoka ITM vrednost koja za određeni uzrasti i pol znači gojaznost (akumuliranje telesne masnoće preko kritičnog niva), porast insulinske rezistencije, porast nivoa leptina, tj razvoj leptinske rezistencije čine osovinu među čijim komponentama postoji pozitivna korelacija i visoka zavisnost. Ženski polni steroidi, koji svojim delovanjem povećavaju insulinsku i leptinsku rezistenciju, doprinose održavanju i povećanju već uspostavljene gojaznosti, zbog čega su dijabetične adolescentkinje u većem riziku za da razviju gojaznost od dečaka. Utvrdili smo visoko statistički značajnu razliku u vrednostima ITM u adolescenata ženskog pola ( $p < 0,01$ ), u odnosu na tip primenjene insulinske terapije. Značajano veće prosečne vrednosti ITM imale su ispitanice na intenziviranoj terapiji (23,18:19,83). Dakle, adolescenti u oba pola na intenziviranoj insulinskoj terapiji imali su veće prosečne vrednosti ITM u odnosu na ispitanike na konvencionanoj terapiji, pri čemu je kod devojčica (23,83:19,83) ta razlika značajna, a kod dečaka ne (21,04:19,57). Rezultati danskog istraživanja ukazuju na rast ITM u adolescenata na intenziviranoj insulinskoj terapiji (7). U istraživanju iz 18 zemalja razvijenog sveta zapažen je značajno veći ITM kod dece dijabetičara u odnosu na zdravu decu, kao i značajan porast ITM u devojčica na intenziviranoj insulinskoj terapiji (8). Slično nalaze i finski autori (9). Rezultati DCCT nalaze da je intenziviranom terapijom moguće odložiti početak i usporiti napredovanje dijabetesnih komplikacija, ali je istovremeno ovaj vid terapije udružen sa 2-4 puta većim rizikom od ozbiljnih hipoglikemija i značajnim porastom telesne težine u intenzivno tretiranih adolescenata (10). Autori iz Španije (11) i Austrije (12) ukazuju da u adolescenata na intenziviranoj insulinskoj terapiji uz primenu insulinskih analoga ne dolazi do značajnog povećanja ITM nađenog u dosadašnjim studijama.

Devojčice imaju veće insulinske doze od dečaka, posebno tokom puberteta, što ukazuje na izraženiju insulinsku rezistenciju u devojaka, i veće insulinske potrebe a ipak ostvaruju lošiju metaboličku kontrolu, a ne razlikuju se značajno u telesnim masama. Supstitucija egzogenog insulina, posebno nagle promene insulinskih doza mogu biti faktor rizika za ispoljavanje disfunkcije u porastu telesne mase naročito u devojčica pubertetskog uzrasta (uzrast oko menarhe). Insulinske potrebe zavise od



energetskog unosa, fizičke aktivnosti, psihičkog statusa (emocionalnog stanja), uzrasta, pola i pubertetskog stadijuma (insulinska rezistencija u devojaka). Neadekvatna supstitucija insulina (subdoziranost ili prevelike doze) kod osoba sa genetski izraženom insulinskom rezistencijom uzrok je neravnoteže na nivou Insulin-GH-IGF-1 i promena leptinske sekrecije što dovodi do porasta telesne mase, razvoja gojaznosti i potenciranja insulinske rezistencije. Naši gojazni adolescenti imaju značajno lošiju metaboličku kontrolu iako primaju veće doze insulina od negojaznih pacijenata (HbA1c 9,03 vs 8,48).

U toku poslednje dve decenije, brojne multucentrične studije, kao i DCCT, jasno ukazuju da intenzivirani insulinski tretman značajno smanjuje rizik za nastanak kasnih komplikacija kod dijabetičara. Ove studije su fokusirale intenziviranu insulinsku terapiju kao najefikasniju terapiju insulinom. Osnovni cilj lečenja - postizanje približno normalnih glikemija, jedino se može ostvariti ovim vidom lečenja. Intenzivirana insulinska terapija je način lečenja kojim se oponaša fiziološka sekrecija insulina u cilju postizanja skoro normoglikemija. Sprovodi se multiplim injekcijama insulina ili kontinuiranom subkutanom infuzijom insulina pomoću insulinskih pumpi. Intenzivirana insulinska terapija nazvana bazal-bolus režim podrazumeva primenu 3-5 injekcija insulina. Tri doze brzodelujućeg insulina se daju pre doručka, ručka i večere i jedna doza intermedijernog insulina pred spavanje, a u zavisnosti od nivoa glikemija, veličine obroka i fizičke aktivnosti. Ovom terapijom očekuje se popravljavanje glikoregulacije i izbegavanje većih oscilacija glikemija vezanih za uzimanje obroka, a povećava se fleksibilnost u ishrani i fizičkoj aktivnosti, čime se popravljiva kvalitet života (13).

Intenzivirana insulinska terapija, kako je pokazala DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) studija predstavlja terapiju izbora za adolescente, a za odrasle bolesnike postala je neporecivi standard. Rezultati DCCT studije pokazuju da je ovom terapijom moguće ostvariti bolju metaboličku kontrolu, kao i odložiti početak i usporiti napredovanje dijabetesnih komplikacija. Ovaj vid terapije praćen je povećanjem telesne mase i češćim hipoglikemijskim epizodama (14). Za uspešnu intenzivnu kontrolu dijabetesa, deca bi trebalo da su dobro motivisana, oslobođena strahova od igle, da imaju podršku porodice i prijatelja i da dobro poznaju svoju bolest. Intenzivirana insulinska terapija samo uz adekvatnu edukaciju i samokontrolu, dovodi do poboljšanja kontrole dijabetesa i odlaganja i sprečavanja pojave mikroangiopatije. Ovim vidom terapije je i u naših adolescenata postignuta značajno bolja metabolička kontrola bolesti. Naše istraživanje, međutim, ukazuje na značajno lošiju metaboličku kontrolu adolescenata u odnosu na mlađe uzraste. To nas obavezuje da uočimo i korigujemo sve činioce koji nepovoljno utiču na metaboličku kontrolu. Bolja metabolička kontrola može se ostvariti pored veće zastupljenosti intenzivirane insulinske terapije i intenzivnim vođenjem dijabetesa u celini. Zadovoljavajućom samokontrolom (česti kontrolni pregledi, često određivanje glikemija, aktivno i svakodnevno adaptiranje insulinskih doza) uz kontinuiranu edukaciju i motivaciju, mogu se prevazići objektivni

problemi obolelih (popuštanje elana dece i roditelja tokom trajanja bolesti) i poboljšati metabolička kontrola. Sprečavanje razvoja gojaznosti u dijabetične dece omogućiti će kvalitetniju kontrolu bolesti, adekvatan rast i razvoj, biće izbegnuto dugotrajno perzistiranje i akumulacija metaboličkih abnormalnosti karakterističnih za gojaznost, koje u adultnoj populaciji značajno povećavaju ukupni morbiditet. Prevencija gojaznosti kod dece adolescenata obolelih od DMT1 ima sve veći značaj.

### **ZAKLJUČAK:**

Učestalost gojaznosti kod naše dece i adolescenata obolelih od DMT1 nije veća u odnosu na vršnjake u drugim dijabetičnim populacijama. Razvoj gojaznosti devojčica u pubertetskom uzrastu je češća pojava u odnosu na dečake. Adolescenti na IITh imaju veće prosečne vrednosti ITM u odnosu na ispitanike na KITH, pri čemu je u ispitanica ta razlika značajna, a kod dečaka ne. Porast ITM praćen je pogoršanjem metaboličke kontrole. IITh je udružena sa boljom metaboličkom kontrolom, primenom većih dnevnih doza insulina i porastom ITM posebno u adolescenata ženskog pola. Mere za prevenciju gojaznosti kod dece adolescenata obolelih od DMT1 imaju sve veći značaj.

### **Literatura:**

1. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 1).
2. Silink M.: Childhood diabetes in the young child. Program and abstracts Beijing International Symposium on pediatric diabetology and endocrinology, 1994; 28
3. Whitaker RS, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Deitz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *New England J of Med* 1997; 13 869-73.
4. Dorchy N.: Insulin regimens and insulin adjustments in diabetic children, adolescents and young adults: Personal experience. *Diabetes Metabolism* 2000; 26: 500-7.
5. O Dea J., Abraham S. 1995. Should body-mass index be used in young adolescents? *Lancet* 345; 657.
6. Kerouz N. et al. Insulin doses in children using conventional therapy for insulin dependent diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 1995; 29 : 113-120.
7. Mortensen H. B., Villumsen J., Petersen K. E. et al.: Relationship between insulin injection regimen and metabolic control in young Danish Type 1 diabetic patients. *Diabetic Med*, 1992; 9: 834-839.
8. Mortensen N. B., Robertson K. J., Danne T. et al: Insulin Management and Metabolic Control of Type 1 Diabetes Mellitus in childhood and Adolescence in 18 Countries. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 752-759.
9. Virtanen S. M.: Metabolic control and diet in Finnish diabetic adolescents. *Acta Paediatr*, 1992; 81: 239-47.

10. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Influence of intensive diabetes treatment on quality of life outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1996; 19:195.
11. Tuset M. J., Martinez B. T., Alonso B. et al: Insulin Lispro treatment in adolescents and young people with type 1 diabetes *An Esp Pediatr*, Apr. 2000.
12. Schober E., Schoenle E., Vad D. et al. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Metab*, 2002, Apr; 15(4): 369-76.
13. Brink S.J.: Pediatric, adolescent and young-adult nutrition issues in IDDM. *Diabetes Care* 1988; 11: 192-200.
14. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. The diabetes control and complications trial. *Ped. J. Pediatr* 1994; 125: 177-187.