

KAUNO MEDICINOS UNIVERSITETAS

Rimantė Dobrovolskienė

**1 TIPO CUKRINIŲ DIABETU
SERGANČIŲ VAIKŲ
LIGOS KONTROLĖS YPATUMAI**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (07 B)

Kaunas, 2008

Disertacija rengta 2003–2007 metais Kauno medicinos universitete.

Mokslinis vadovas:

Dr. **Bronislava Urbonaitė** (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai,
medicina – 07 B)

Konsultantas:

Dr. **Rytas Ostrauskas** (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai,
medicina – 07 B)

TURINYS

1	Įvadas	5
2	Darbo tikslas ir uždaviniai	7
3	Literatūros apžvalga	8
3.1	Ūmios cukrinio diabeto komplikacijos	8
3.2	Lėtinės cukrinio diabeto komplikacijos	9
3.3	Vaikų cukrinio diabeto kontrolė pasaulyje	11
3.4	Vaikų cukrinio diabeto kontrolė ir jos kokybė Lietuvoje.	16
4	Tyrimo medžiaga ir metodai	21
4.1	Darbo schema.....	21
4.2	Tiriamasis kontingentas	21
4.3	Tyrimo metodika.....	24
4.3.1	Bendra apžiūra	24
4.3.2	Cukrinio diabeto kompensacijos įvertinimas	25
4.3.3	Gydymas insulinu	25
4.3.4	Ūmios cukrinio diabeto komplikacijos	25
4.3.5	Lėtinės cukrinio diabeto komplikacijos	25
4.4	Statistinė analizė	26
5	Rezultatai	28
5.1	Vaikų, sergančių 1 tipo CD, fizinis vystymasis	28
5.1.1	Augimas	28
5.1.2	Kūno masė.....	29
5.1.3	Brendimas	31
5.1.4	Arterinis kraujo spaudimas	32
5.2	Gydymas insulinu	35
5.3	Glikemijos kontrolė.....	37
5.4	Ūmios 1 tipo CD komplikacijos.....	39
5.4.1	Ketoacidozė.....	39
5.4.2	Hipoglikemija.....	41
5.5	Lėtinės 1 tipo CD komplikacijos	44
5.5.1	Retinopatija	44
5.5.2	Katarakta	46
5.5.3	Mikroalbuminurija	48
5.5.4	Periferinė neuropatija.....	50
5.6	Dislipidemija ir ankstyvos išeminės širdies ligos rizika vaikams, sergantiems 1 tipo CD.....	54
6	Rezultatų aptarimas.....	64
7	Išvados	74
8	Literatūros sąrašas.....	75
9	Disertacijos tema spausdintų darbų sąrašas	99

SANTRUMPOS

CD	–	cukrinis diabetas
1 tipo CD	–	1 tipo cukrinis diabetas
HbA1c	–	glikozilintas hemoglobinas
PSO	–	pasaulio sveikatos organizacija
KMI	–	kūno masės indeksas
AKS	–	arterinis kraujo spaudimas
n	–	tiriamųjų skaičius
p	–	statistinio reikšmingumo lygmuo
PI	–	pasikliautinis intervalas
ŠS	–	šansų santykis
χ^2	–	chi kvadrato kriterijus
l.l.sk	–	laisvės laipsnių skaičius
SD	–	standartinis nuokrypis
F	–	Fišerio kriterijus.

1. ĮVADAS

Cukrinis diabetas yra daugybinės etiologijos metabolinis sutrikimas, kuriam būdinga lėtinė hiperglikemija, angliavandenių, riebalų ir baltymų apykaitos sutrikimas, atsiradę dėl sutrikusio insulino išskyrimo, veikimo arba jų abiejų (WHO, 1999; ISPAD 2006). 1 tipo cukrinio diabeto (1 tipo CD) atveju dažniausiai pažeidžiamos Langerhanso salelių β -ląstelės, kurios gamina insuliną, reguliuojantį gliukozės lygį kraujyje. Mažėjant insulino gamybai, išsivysto cukrinis diabetas, kurio gydymui būtinas insulinas gyvybei išsaugoti (Sabbah E. et al., 2000; Norkus A. ir kt., 2007). 1TCD yra dažniausia lėtinė vaikų ir paauglių liga išsivysčiusiose šalyse (Danne T. et al., 2007). Vaikų sergamumas 1 tipo cukriniu diabetu didėja daugelyje pasaulio šalių (Soltesz G. et al., 2003). Prognozuojama, kad kasmet pasaulyje bus diagnozuota 70 000 naujų susirgimo 1 tipo cukriniu diabetu atvejų 0–14 metų amžiaus vaikų grupėje. Kiekvienais metais 1 tipo cukrinio diabeto paplitimas pasaulyje tarp ikimokyklinių vaikų didėja 5 proc., tarp paauglių – 3 proc. (Soltesz G. et al., 2007). Lietuvoje vaikų 1 tipo cukrinio diabeto paplitimas auga 4,04 proc. per metus. Aritmetinis vaikų 1 tipo cukrinio diabeto paplitimo vidurkis yra 49,59/100000 vaikų populiacijos. Didžiausias vaikų 1 tipo cukrinio diabeto paplitimas yra 10–14 metų amžiaus vaikų grupėje – 86,95/100000 vaikų populiacijos (Marčiulionytė D. ir kt., 2006) Lietuvoje nacionalinis vaikų 1 tipo cukrinio diabeto registras vykdomas nuo 1983 metų (Ostrauskas R. ir kt., 2000; Urbonaitė B. ir kt., 1998). Registro duomenų bazė leido palyginti Lietuvos vaikų 1 tipo cukrinio diabeto sergamumo rodiklius su kitų šalių sergamumo rodikliais, dalyvauti tarptautinėse epidemiologinių 1TCD tyrimų programose: DIAMOND (PSO tarptautinis projektas, tiriantis vaikų 1TCD etiologiją (WHO, 1991), EURODIAB ACE (Europos šalių vaikų 1TCD etiologinis tyrimas, remiantis epidemiologiniais pagrindais (Dahlquist G et al., 1999), DIABALT (Baltijos šalių – Švedijos, Suomijos, Lenkijos, Estijos, Latvijos ir Lietuvos – vaikų 1TCD sergamumo tyrimas (Padaiga Ž. ir kt., 1997); vykdyti Lietuvos vaikų populiacinius 1TCD tyrimus: klinikinė vaikų 1TCD manifestavimo charakteristika (Padaiga Ž. ir kt., 1999) vaikų, sergančių 1TCD, psichologinis prisitaikymas (Padaiga Ž. ir kt., 1995), klinikinė studija „Gliukozės kiekio kraujyje monitoravimas namuose“ (Padaiga Ž. ir kt., 1995) vaikų, sergančių 1TCD, mirtingumo rizika (Urbonaitė B. ir kt., 2000) aplinkos faktorių įtaka vaikų 1TCD išsivystymui (Pundziūtė–Lyckå A. et al., 2000) ir kt.

Multicentrinės, randomizuotos Diabeto kontrolės ir komplikacijų klinikinės studijos (DKKS) (DCCT Research Group, 1993) rezultatai atskleidė blogos metabolinės 1 TCD kontrolės ir kraujagyslinių pažeidų tarpusavio ryšį. Sunkios, kliniškai išreikštos mikroangiopatijos ir makroangiopatijos vaikams nustatomos retai, tačiau ankstyvieji funkciniai ir struktūriniai smulkiųjų kraujagyslių pakitimai gali būti pastebimi jau po 2–5 m. nuo 1 TCD diagnozavimo (Donaghue K. et

al., 1997). Esant blogai glikemijų kontrolei, praėjus 12 metų nuo 1TCD diagnozavimo, daugiau nei 50 proc. vaikų ir paauglių, sergančių 1TCD, atsiranda lėtinės komplikacijos (Gallego P. et al., 2007). Reguluoti gliukozės kiekį kraujyje šiame amžiuje yra ypatingai sunku dėl besikeičiančio gyvenimo stiliaus, nereguliarios mitybos, svyruojančio insulino poreikio, hipoglikemijų, psichologinių ir socialinių aspektų (Danne T. et al., 2007). Vėlyvųjų cukrinio diabeto komplikacijų atsiradimą galima atitolinti tik intensyviai kontroliuojant sergančių 1 TCD vaikų glikemiją (White N. et al., 2001) . Diabetinė ketoacidozė ir sunki hipoglikemija yra ūmios, pavojingos gyvybei 1TCD komplikacijos. Nežiūrint didelės pažangos cukrinio diabeto gydyme, šios komplikacijos išlieka pagrindine 1TCD sergančių vaikų mirties priežastimi (Rewers A. et al., 2002). Epidemiologinių tyrimų rezultatai rodo, kad Lietuvoje 1TCD sergantiems vaikams yra 7,7 kartus didesnė mirtingumo rizika, nei kitiems bendraamžiams (Urbonaitė B. ir kt., 2000). Tarp 1TCD sergančių vaikų ir paauglių nustatomas didesnis autoimuninio tiroidito ir celiakijos paplitimas nei bendroje vaikų populiacijoje (Glastras S. Et al., 2005).

Cukrinis diabetas – lėtinė liga, pakeičianti žmogaus gyvenimą socialiniu ir psichologiniu aspektu. Ypač pažeidžiami lėtinės ligos tampa paaugliai. Nuolat išgyvenama įtampa griežtai kontroliuojant ligą, įvairių komplikacijų baimė, aiškos ateities nebuvimas sąlygoja cukriniu diabetu sergančių paauglių depresiskumą (Žilinskienė J ir kt., 2007). Įvairių autorių duomenimis, prislėgta nuotaika vargina nuo 8 iki 14 proc. 1TCD sergančių paauglių (Lawrence J., 2006). Depresija yra siejama su blogesne glikemijų kontrole, didesniu hospitalizacijų skaičiumi. Todėl būtina laiku pastebėti ir gydyti 1TCD sergančių vaikų ir paauglių psichikos sutrikimus. (Hood K., 2006; Stewart S., 2005).

Disertacijoje pateikiami duomenys leidžia įvertinti vaikų cukrinio diabeto gydymo kokybę Lietuvoje 2003–2007 metais, esant šiuolaikiškoms savikontrolės priemonėms ir naujiems insulino preparatams.

2. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas:

Įvertinti 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ligos kontrolę Lietuvoje.

Uždaviniai:

1. Įvertinti 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų glikemijos kontrolę.
2. Nustatyti ūmių cukrinio diabeto komplikacijų dažnį tarp 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų.
3. Nustatyti lėtinių cukrinio diabeto komplikacijų dažnį tarp 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų.
4. Įvertinti širdies kraujagyslių ligų rizikos veiksnius 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams.

Darbo mokslinis naujumas

1992–1993 m. atlikta klinikinė studija „Gliukozės kiekio monitoravimas kraujyje“ bei 1993–1997 m. vykdyta „Dvynių programa“ padėjo pagrindus vaikų cukrinio diabeto gydymo kokybės gerinimui Lietuvoje. Disertacijoje pateikiami duomenys leidžia įvertinti vaikų cukrinio diabeto gydymo kokybę Lietuvoje 2003–2007 m., esant šiuolaikiškoms savikontrolės priemonėms, insulino pompoms ir naujiems insulino preparatams. Taikant klinikinius ir laboratorinius tyrimus, kompleksiškai įvertinta 1 tipo cukriniu diabetu sergančių 1–17 metų vaikų ligos kontrolė Lietuvoje: fizinis vystymasis, brendimas, ūmios ir lėtinės komplikacijos, ankstyvos aterosklerozės, širdies kraujagyslių ligų rizika.

Praktinė reikšmė

Gauti rezultatai yra svarbūs įvertinant sveikatos priežiūros paslaugų poreikį 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams ir paaugliams. Jie gali būti panaudoti gerinant medicininę pagalbą cukriniu diabetu sergantiems vaikams visose sveikatos priežiūros įstaigose: tiek pirminės sveikatos priežiūros centruose, tiek antro ir trečio lygio specializuotas medicinos paslaugas teikiančiose ligoninėse. Sukauptus duomenis galima panaudoti studentų mokymui, gydytojų bei kitų sveikatos priežiūros specialistų kvalifikacijos kėlimui.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. Ūmios cukrinio diabeto komplikacijos

Diabetinė ketoacidozė

Diabetinė ketoacidozė (DKA) yra metabolinių sutrikimų, kylančių dėl insulino trūkumo, padarinys. Padidėjus gliukozės produkcijai, kartu sumažėjus panaudojimui, staiga pakyla gliukozės kiekis kraujyje. Tai sukelia osmotinę diurezę, kurios pasėkoje organizmas netenka skysčių ir elektrolitų. Aktyvuojama renino–angiotenzino–aldosterono sistema, padidėja kalio netekimas. Jei hiperglikemija ir dehidratacija išlieka ilgą laiką, padidėja smegenų edemos grėsmė. Sustiprėjus kataboliniais procesais, ląstelės netenka kalio, natrio ir fosfatų. Padidėjęs laisvų riebiųjų rūgščių atsipalaidavimas iš periferinių riebalų atsargų sudaro sąlygas ketoninių kūnų gamybai kepenyse. Susikaupus ketoniniams kūnams, išsenka buferinės sistemos ir išsivysto metabolinė acidozė (Kitabchi A., et al, 2001). Diabetinė ketoacidozė yra dažniausia mirties priežastis tarp sergančiųjų cukriniu diabetu (Curtis J.R. et al., 2002, Edge J.A, et al 1999). Dauguma mirčių įvyksta dėl smegenų edemos (Edge J.A, et al 2001, Lawrence S.e. et al., 2005).

DKA simptomai : pykinimas, vėmimas, anoreksija, troškulys, poliurija, silpnumas, pilvo skausmai, regėjimo sutrikimai, mieguistumas, tachikardija, hipotonija, dehidratacija, svorio netekimas, šilta, sausa oda, hiperventiliacija (Kusmaulio kvėpavimas), sutrikusi sąmonė, koma (Dunger D, et al, 2004).

DKA kriterijai: ryški gliukozurija ir ketonurija, hiperglikemija > 11 mmol/l,

Ph $< 7,3$, bikarbonatai < 15 mmol/l, dehidratacija > 5 proc. (Wolfsdorf J., et al., 2007).

Potencialios DKA gydymo komplikacijos: hipohidratacija arba hiperhidratacija, hipoglikemija, hipokalemija, hipernatremija, smegenų edema (Glaser N, et al., 2001).

DKA gydymo tikslas: rehidratacija per 24–48 val; gliukozės ir elektrolitų balanso atstatymas; gliukozės kiekis kraujyje turi mažėti ne greičiau kaip 5,5 mmol/l. Kuo didesni metaboliniai pakitimai, tuo turi būti lėtesnė rehidratacija (Wolfsdorf J., et al., 2007).

Klinikinis būklės įvertinimas: sąmonės būklė, dehidratacijos laipsnis, šoko ar blogos kraujotakos požymiai, acidozės požymiai – hiperventiliacija, vėmimas, diurezė, netekto svorio kiekis. Klinikinis būklės įvertinimas turi būti vykdomas kas valandą (Muir A.B, et al, 2004).

Hipoglikemija

Hipoglikemija – gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimas $< 3,5$ mmol/l, sukeliantis neurologinę disfunkciją. Tai dažniausia ūmi cukrinio diabeto komplikacija (Bulsara M.K, et al, 2004, Jones T.W, et al, 2003), viena iš mirtingumo dėl cukrinio diabeto priežasčių (Diliberti J.H., et al., 2001,

Nishimura R., et al, 2001). Dauguma vaikų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, lengvą hipoglikemiją patiria kartą per savaitę, vidutinę – kelis kartus per metus, sunkią – kartą per kelis metus. Hipoglikemija gali išsivystyti bet kuriuo paros metu. Kliniškai ji pasireiškia autonominės nervų sistemos sudirginimo (prakaitavimas, drebulys, dažnas širdies plakimas, nerimas, alkis) ir gliukozės kiekio sumažėjimo smegenyse (sutrikęs mąstymas, nuotaikų kaita, dirglumas, mieguistumas, galvos skausmai, svaigimas, nuovargis, vėliau traukuliai ir sąmonės netekimas) simptomais (Smith D., et al, 2002). Kartais neuroglikopenija gali išsivystyti anksčiau, nei autonominės nervų sistemos sudirginimo simptomai. Tokiais atvejais hipoglikemija vaiką ištinka netikėtai (Cryer P. E., et al, 2004). Mąstymo sutrikimai vystosi, kai gliukozės kiekis kraujyje svyruoja 2,6–3,5 mmol/l. Rekomenduojama gliukozės kiekį kraujyje palaikyti virš 4 mmol/l. (Strudwick S.K., et al, 2005, Wysocki T., et al., 2003).

Pagal sunkumą hipoglikemija skirstoma į lengvą (1 laipsnio), vidutinio sunkumo (2 laipsnio), sunkią (3 laipsnio). Lengvą hipoglikemiją vaikai ir paaugliai suvokia, patys gali suteikti sau pagalbą. Vidutinio sunkumo hipoglikemijos metu vaikams reikalinga aplinkinių pagalba, tačiau dažniausiai pakanka saldaus gėrimo ir papildomo angliavandenių turinčio maisto (Ryan C.M., et al, 2002). Sunkios hipoglikemijos metu vaikai būna be sąmonės, būtina švirkšti medikamentus: gliukagoną ir gliukozę.

Hipoglikemiją sukeliantys veiksniai: nepakankama mityba, padidėjęs fizinis krūvis, padidinta insulino dozė, sutrikęs gliukagono ir katecholaminų veikimas, alkoholis. Dažniau hipoglikemija išsivysto jaunesniems nei 6 metų vaikams. Besikartojančios hipoglikemijos sutrikdo augančio vaiko smegenų vystymąsi. Dėl to gali nukentėti pažintinės funkcijos, atmintis, dėmesio sukaupimas (Northam E.A., et al, 2001). Esant dideliems pažeidimams gali išsivystyti antrinė epilepsija. Labai pavojinga vaikų sveikatai yra naktinė hipoglikemija (Porter P.A., et al, 1997). Ji vaikus ištinka dažnai, gali tęstis ilgai. Naktinę hipoglikemiją galima įtarti, jei vaikas blogai miega, blaškosi, ryte vargina galvos skausmai. Prieš pusryčius atlikus tyrimą, galima rasti žemą gliukozės kiekį kraujyje. Naktinę hipoglikemiją galima įrodyti tik atlikus glikemijos tyrimą (Cameron F.J., et al., 2004).

3.2. Lėtinės cukrinio diabeto komplikacijos

Diabeto Kontrolės ir Komplikacijų Tyrimo studija (DCCT) ir kitos studijos patvirtino intensyvios insulino terapijos svarbą kraujagyslinių cukrinio diabeto komplikacijų prevencijos procese (DCCT, 1993). Visų pasaulio šalių mokslininkai dirba, stengdamiesi išaiškinti, kas sukelia šias grėsmingas komplikacijas.

A. Bierhaus teigia, kad svarbią rolę diabetinių angiopatijų susiformavimui turi heterogeniniai baltymų, lipidų ir gliukozės, fruktozės, triozės kompleksai, nusėdantys ant

kraujagyslių endotelio (Bierhaus A, et al., 1998). Šiuo metu aktyviai ieškoma diabetinės nefropatijos genetinių markerių. Manoma, kad juos galima rasti tarp genų, koduojančių renino–angiotenzino sistemą. Tačiau, nežiūrint pastangų, dar nėra rasta genetinių markerių, duodančių apčiuopiamą klinikinę naudą diabetinės nefropatijos prevencijai (Doria A., 1998).

Klinikinis diabetinės nefropatijos apibūdinimas yra paremtas stadijų nustatymu: normoalbuminurija, mikroalbuminurija ir makroalbuminurija. Priklausomai nuo stadijos, vystosi įvairaus laipsnio diabetinė glomerulopatija su glomerulų bazinės membranos pažeidimu. Diabetinės glomerulopatijos laipsnį gali prognozuoti ilgalaikė glikemijos kontrolė, diabeto trukmė ir glomerulų filtracijos greitis. Lengvas glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas pacientams, kuriems stebima mikroalbuminurija, yra susijęs su kapiliarų diametro ir bazinės membranos sustorėjimu. Pirmojoje „rizikos“ arba normoalbuminurijos stadijoje albuminų ekskrecijos greitis yra pastoviai $< 20 \mu\text{g}/\text{min}$. Glomerulų filtracijos greitis dažnai yra padidintas, tačiau arterinis kraujo spaudimas paprastai yra normalus. Antrojoje – mikroalbuminurijos stadijoje albuminų ekskrecijos greitis padidėja nuo 20 iki $200 \mu\text{g}/\text{min}$. Ši stadija retai stebima, jei diabeto trukmė yra mažesnė nei penki metai, o paciento amžius < 12 metų. Manoma, kad mikroalbuminurijos stadijai išsivystyti, turi reikšmės metaboliniai ir hormoniniai pokyčiai, vykstantys paauglių organizmuose brendimo metu. Mikroalbuminurijos stadijos metu paprastai išlieka padidėjusi glomerulų hiperfiltracija, tačiau kyla arterinis kraujo spaudimas. Kartais jau šios stadijos metu glomerulų filtracija pradeda mažėti. Trečiosios, makroalbuminurijos, stadijos metu albuminų ekskrecijos greitis būna didesnis nei $200 \mu\text{g}/\text{min}$. Ši stadija vadinama klinikinės arba išreikštos diabetinės nefropatijos stadija. Jos metu progresuoja glomerulų filtracijos greičio mažėjimas, stebimas pastoviai padidintas arterinis kraujospūdis. Nesuteikiant tinkamos pagalbos, gali išsivystyti terminalinė inkstų nepakankamumo stadija. Pagerėjusi metabolinė kontrolė gali stipriai sulėtinti bazinės membranos storėjimą ir diabetinės glomerulopatijos progresavimą cukriniu diabetu sergantiems vaikams, kuriems yra išreikšta diabetinės mikroalbuminurijos stadija (Rudberg S., 1998).

Berlyno Charite–Virchowo vaikų klinikoje atlikta studija, siekiant išsiaiškinti glikemijos kontrolės reikšmę diabetinės mikroalbuminurijos išsivystymui. Nustatyta, kad mikroalbuminurijos išsivystymą galima prognozuoti tiriant fermento N–acetyl– β –D–glucosaminidazės ekskreciją. 50 proc. pacientų, kuriems buvo padidėjusi šio fermento ekskrecija bei glikozilintas hemoglobinas didesnis nei devyni procentai, penkių metų bėgyje išsivystė mikroalbuminurija. Todėl šis tyrimas yra vertingas, prognozuojant mikroalbuminurijos išsivystymą ir intensyvinant cukrinio diabeto kontrolę (Kordonouri O., et al., 1998). Pagrindiniai biocheminiai markeriai, kuriais remiantis galima prognozuoti diabetinės nefropatijos išsivystymą, lieka albumino ekskrecijos greitis ir glikozilintas hemoglobinas (Dahl – Jørgensen K., 1998).

Kita grėsminga cukrinio diabeto kraujagyslinė komplikacija yra diabetinė retinopatija. Berlyno Retinopatijos Studijos metu diabetu sergančių vaikų tinklainė buvo tiriama fluorescuojančios angiografijos būdu. Nuo 1977 iki 1997m. ištyrus 494 pacientus, sergančius cukriniu diabetu, patvirtinta, kad bloga ilgalaikė glikemijos kontrolė tiek prepubertatiniame amžiuje, tiek pubertate yra didžiausias rizikos faktorius diabetinių tinklainės pakitimų išsivystymui. Norint atitolinti diabetinės retinopatijos vystymąsi, reikia skirti didelį dėmesį gerai glikemijos kontrolei jau pirmųjų cukrinio diabeto diagnozavimo metų bėgyje. Kitų faktorių: amžiaus diagnozės metu, brendimo, lipidų, arterinio kraujospūdžio, genetinių faktorių, rūkymo, reikšmė diabetinės retinopatijos išsivystymui priklausė nuo individualių organizmo ypatybių (Dane T., et al., 1998).

Dahl–Jørgensen teigia, kad svarbią reikšmę mikroangiopatijų išsivystymui turi glikemijos svyravimai. Dideli ir greiti gliukozės kiekio kraujyje pakitimai gali labai pakenkti tinklainei. Oslo studijos metu pusei pacientų pakeitusių standartinį insulino režimą į intensyvų, stebėti praeinantys tinklainės mikroinfarktai. Kai kuriems pacientams išsivystė tranzitorinė proliferacinė retinopatija (Dahl – Jørgensen K., 1998).

Aprašoma, cukriniu diabetu sergantiems paaugliams gali išsivystyti ne tik mikroangiopatija, bet ir makroangiopatija. Framinghamo studija parodė, kad jauni žmonės, sergantys nuo insulino priklausomu cukriniu diabetu turi riziką ankstyvai mirčiai dėl kardiovaskulinių ligų (Kannel W.B., 1979).

Bloga cukrinio diabeto kontrolė, kuri sietina ne tik su pastovia hiperglikemija, bet ir su dažnomis hipoglikemijomis, yra specifiniu rizikos faktoriumi diabetinės neuropatijos išsivystymui. Tai įrodyta KMU Endokrinologijos institute ištyrus 267 ligonius, sergančius nuo insulino priklausomu cukriniu diabetu. Šiems ligoniams buvo tiriamas periferinės neuropatijos markeris – vibracinio jutimo slenkstis rankoje ir kojoje. Susirgus jauname amžiuje ir esant didesnei nuo insulino priklausomo diabeto trukmei, galimi didesni pokyčiai regos sistemoje ir nerviniame audinyje (Žalinkevičius R., 1998).

3.3. Vaikų cukrinio diabeto kontrolė pasaulyje

Nuo insulino priklausomas cukrinis diabetas yra viena iš dažniausiai sutinkamų endokrininių ligų vaikų amžiuje. Jis susijęs su augančiu sergamumu ir mirtingumu visose amžiaus grupėse. Reikia siekti cukriniu diabetu sergančių vaikų priežiūros kokybės gerinimo, kad būtų galima sumažinti diabeto komplikacijų dažnį bei mirtingumą nuo šios sunkios lėtinės ligos.

Šiai problemai spręsti didelį dėmesį skiria Pasaulinė Sveikatos Organizacija. Leidinyje „Nacionalinių diabeto programų įgyvendinimas“ pateikiamos pagrindinės rekomendacijos nacionalinėms administracinėms struktūroms, sveikatos apsaugos ministerijoms, sveikatos apsaugos

organizatoriams, medikams – profesionalams, cukriniu diabetu sergantiems žmonėms, kaip vykdyti cukrinio diabeto prevencijos programas, kad sumažinti šios ligos daromą žalą visuomenei. Tik gerai kontroliuojant cukrinį diabetą galima išvengti arba atitolinti jo komplikacijas, sustabdyti jų progresavimą ir tokiu būdu sumažinti invalidumą, ankstyvą nedarbingumą bei prailginti sergančiųjų gyvenimą (WHO, 1995, Lietuvos Sveikatos Programa, 1997).

Pirminės profilaktikos tikslas yra sumažinti sergamumą cukriniu diabetu, keičiant rizikos grupių bei visos visuomenės gyvenimo stilių bei elgesį. Pagrindinis tikslas yra sumažinti rizikos faktorių paplitimą (viršsvoris, netinkama mityba, mažas fizinis aktyvumas), kol liga dar neišsivysčiusi.

Antrinės profilaktikos tikslas yra sustabdyti ligos progresavimą, plitimą. Vienas iš svarbiausių šios profilaktikos veiksnių yra rizikos grupių atrinkimas, cukrinio diabeto ir gliukozės tolerancijos sutrikimo išaiškinimui.

Tretinės profilaktikos tikslas yra cukrinio diabeto komplikacijų prevencija ir jų progresavimo sulaikymas. Šį tikslą galima pasiekti gerinant pacientų priežiūrą: metabolinę kontrolę, mokymą, vykdant diabeto komplikacijų išaiškinimą ir savalaikį jų gydymą (WHO, 1995).

Diabetologai, sveikatos priežiūros organizatoriai visame pasaulyje stengiasi pagerinti cukrinio diabeto kontrolės kokybę. Tačiau problema reikalauja naujų sprendimo kelių, daugumos cukriniu diabetu sergančių pacientų metabolinė kontrolė išlieka bloga.

F. Chiarelli siūlo įvairių šalių vyriausybėms investuoti pinigus į specialius fondus, skirtus stuktūrizuotai diabeto priežiūros strategijai vystyti. Jis siūlo kurti regioninius vaikų diabeto priežiūros centrus, kur dirbtų multidisciplinarinė komanda: diabetologai, seserys–diabeto mokytojos, dietologai, socialiniai darbuotojai, psichologai. Visi komandos nariai turi vadovautis bendra filosofija, sudarant gydymo ir priežiūros planus. Diabeto priežiūros planavime turi dalyvauti ir kiti specialistai: oftalmologai, neurologai, podiatristai. Tėvų asociacijos turi dirbti kartu su diabeto centrų komandomis ir šeimomis. Svarbi diabeto priežiūros dalis turi būti diabeto mokymas, vykdomas įvairių programų, vasaros stovyklų metu (Chiarelli F., 1998).

D.Schulundt nurodo, kad vasaros stovyklos yra puiki galimybė padėti vaikams, sergantiems cukriniu diabetu, išmokyti planuoti mitybą ir pakeisti elgesį, dalyvaujant kombinuotose problemos mokymo ir elgesio terapijos programose (Schlundt D., 1999).

Vaikų Diabeto centras yra įsteigtas Ciuricho Vaikų Klinikoje. Šis centras kontroliuoja apie 25 proc. Šveicarijos vaikų, kuriems yra naujai diagnozuotas cukrinis diabetas. Gera diabeto kontrolė čia paremta ilgo bendravimo strategija, kuri prasideda klinikos priėmimo kambaryje, atvykus pacientui, kuriam pirmą kartą diagnozuojamas cukrinis diabetas. Jau čia pacientą ir jo tėvus pasitinka gydytojas–diabetologas. Jis paaiškina ligos esmę, priežastis ir galimus gydymo būdus. Vaikas praleidžia ligoninėje 10–20 dienų, kol personalas įsitikina, kad šeimos nariai yra

kompetetingi ir pasiruošę kontroliuoti diabetą namie. Diabeto centro komandos principinė strategija yra atsakomybės perdavimo iš tėvų jų vaikui provokacija. Tai svarbu, nes yra įtraukiami nuo paciento amžiaus priklausantys pedagoginiai aspektai. Pagrindinė taisyklė yra paauglio atsakomybės už savo sveikatą ir diabeto kontrolę stimuliacija. 12-ieji metai yra tinkamiausias amžius pakeisti insulino naudojimo schemą iš standartinės į intensyvią. Todėl paaugliai yra hospitalizuojami 5 dienoms į diabeto centrą, kur pakartoja ir pagilina žinias apie cukrinį diabetą, išmoksta naują insulino leidimo schemą bei pasikartoja diabeto savikontrolės įgūdžius. Pagerėjusi motyvacija ir paties paauglio atsakomybė leidžia pasiekti gerą diabeto kontrolę paauglystės metu (Schoenle E.J., 1998).

Norėdami pagerinti savo pacientų glikemijos kontrolę, Los Angelo (JAV) Vaikų Diabeto Centro darbuotojai, sukūrė standartinės insulino dozės pakeitimo taisykles – algoritmą. Jos padėjo 1 tipo CD sergantiems vaikams ir paaugliams keisti insulino dozę, priklausomai nuo suvalgyto angliavandenių kiekio ir glikemijos. Algoritmą buvo patogiu naudoti, nes jis buvo atspausdintas ant nedidelės plastikinės kortelės. Studijos autorė F. Kaufman teigia, kad naudojantis šiuo algoritmu, net 96 proc. Los Angelo Vaikų Diabeto Centro darbuotojų prižiūrimų pacientų ėmė savarankiškai keisti insulino dozę, (Kaufman F.R., 1999).

A. Urban teigia, kad tradicinį diabeto mokymo stacionare būdą gali pakeisti Diabeto Centro namų mokymo sesuo. Pensilvanijos vaikų klinikoje stengiamasi pereiti prie pacientų apmokymo namų sąlygomis. Pagrindines žinias apie cukrinį diabetą ir jo kontrolę pacientas gauna 3 dienų laikotarpyje ligoninėje, o vėliau namų priežiūros sesuo tampa diabeto mokymo koordinatoriumi paciento namuose. Tokiu būdu paciento priežiūra saugiai perkeliama iš stacionarinės į ambulatorinės priežiūros grandį bei sutaupomos lėšos, sutrumpėjus stacionarizavimo trukmei (Urban A.D., 1998).

Nežiūrint į tai, kad yra tarptautinės rekomendacijos vaikų cukrinio diabeto gydymui, vis dar trūksta informacijos apie patikimiausią diabeto terapiją, insulino leidimo schemas. Diabeto Kontrolės ir Komplikacijų studija teigė, kad 13–17 m. paaugliams intensyvi insulino terapija leido pagerinti gyvenimo kokybę ir sumažinti mikrovaskulines komplikacijas vėlesniame gyvenime (DCCT, 1993). Tačiau rezultatai taip pat parodė, kad šiems pacientams nuo 2 iki 4 kartų padidėjo sunkių hipoglikemijų rizika bei padidėjo pacientų svoris. Remdamasi Diabeto Kontrolės ir Komplikacijų studijos duomenimis, Amerikos Diabeto asociacija metais paruošė naujas rekomendacijas cukrinio diabeto gydymui. Jose nurodoma, kad norint išvengti vėlyvųjų diabeto komplikacijų, būtina laikyti artimą normai gliukozės kiekį kraujyje. Gliukozę kraujyje reikia tirti mažiausiai 3–4 kartus paroje. Glikozilintas hemoglobinas turi būti tiriamas bent 2 kartus metuose. Reikia siekti, kad jo lygis būtų < 7 proc. Jeigu glikozilintas hemoglobinas > 8 proc., yra būtina cukrinio diabeto gydymo plano korekcija (ADA, 2005).

1988–1990 m. Danijoje buvo ištirta 1000 vaikų, sergančių cukriniu diabetu. Tai sudarė 80 proc. visų Danijos vaikų, sergančių šia liga. Studijos rezultatai parodė, kad glikemijos kontrolė buvo nepakankama, nežiūrint į tai, jog didesnė dalis (54 proc.) tirtų pacientų gavo intensyvią insulino terapiją. Glikozilintas hemoglobinas (HbA_{1c}) ir insulino dozė išaugo brendimo metu ir berniukams ir mergaitėms. Nestebėta skirtumo tarp HbA_{1c} dydžių, esant skirtingam insulino injekcijų skaičiui. Vaikai, o ypač mergaitės, gavusios daugiau insulino injekcijų per dieną, turėjo žymiai aukštesnį kūno masės indeksą (Mortensen H., 1998).

Panašūs rezultatai gauti 18 šalių vykdytoje vaikų ir paauglių, sergančių cukriniu diabetu, metabolinės kontrolės palyginimo studijoje. Studijoje dalyvavo 2 873 vaikai. Paaiškėjo, kad brendimo metu padidėjo HbA_{1c} kiekis tiek berniukams, tiek mergaitėms. Glikemijos kontrolė nepriklausė nuo insulino injekcijų skaičiaus. Tik trečdalis pacientų turėjo HbA_{1c} mažesnę nei 8 proc. (Mortensen H., 1998).

Danijos studijoje pateiktus duomenis patvirtina ir Kanadoje atliktas darbas, tiriant paaugles mergaites ir jaunas merginas, sergančias cukriniu diabetu. Išaiškinta, kad šių amžiaus grupių pacientės turėjo daug psichologinių valgymo sutrikimų (bulimija ir kt), kurie sąlygojo svorio augimą, insulino dozės mažinimą arba net jo nutraukimą, diabeto kontrolės pablogėjimą, komplikacijų progresą. Padėti šioms mergaitėms pavyko, tik pravedus individualius ir grupinius psichoterapijos kursus, įtraukus ir šeimas į diabeto mokymo programas (Daneman D., 1998).

Bloga glikemijos kontrolė kenkia vaikų fiziniam vystymuisi. Jau minėtoje Danijoje vykdytoje vaikų diabeto kontrolės studijoje ūgio (SDS) atsilikimas, nežiūrint diabeto trukmės, stebėtas tik tiems vaikams, kurie turėjo labai aukštą HbA_{1c}. Vertinant glikemijos kontrolę pagal skirtingas amžiaus grupes, geresnė glikemija stebėta 1–11 m. amžiaus vaikų grupėje. Čia 41 proc. vaikų turėjo HbA_{1c} žemiau 8 proc. . Tuo tarpu 12–18 m. amžiaus grupėje tik 29 proc. vaikų HbA_{1c} buvo žemesnis už 8 proc., nežiūrint, kad 38 proc. buvo gydomi daugkartinėmis insulino injekcijomis. Studijos metu sunkios hipoglikemijos buvo užregistruotos 22/100 pacientų per metus. Tačiau vertinant jas pagal amžiaus grupes, pastebėta, kad mažesniems vaikams hipoglikemijos stebėtos žymiai dažniau: 60/100 pacientų per metus. Todėl mažiems vaikams griežta glikemijos kontrolė turi būti taikoma ypač atsargiai, nes stipri hipoglikemija gali pakenkti normaliam centrinės nervų sistemos išsivystymui. Vertinant studijos rezultatus, padaryta išvada, kad vaikus, sergančius cukriniu diabetu, turi stebėti visa medikų–profesionalų komanda, o diabeto gydymo ir mokymo programos turi būti pritaikytos prie kiekvienos šalies kultūrinių standartų (Mortensen h.B., 1998).

Vaikų diabeto priežiūra yra sudėtinga ir dėl vaikų amžiaus psichologinių ypatumų. E.Boland pastebėjo, kad cukriniu diabetu sergančių vaikų glikemijos kontrolė pablogėja mokinių vasaros atostogų metu. Ji stebėjo ir lygino 40-ties vaikų HbA_{1c} lygį vasaros metu ir prasidėjus mokslo metams. Paaiškėjo, kad HbA_{1c} lygis pakilo gegužės–liepos mėnesiais ir vėl sumažėjo iki įprastinio

lygio rugpjūčio–spalio mėnesiais. Diabetu sergančio vaiko šeimos elgesio ir gyvenimo kokybės įvertinimo anketos parodė, kad vaikai, paprasčiausiai, norėjo pailsėti nuo intensyvios diabeto priežiūros vasaros atostogų metu (Boland E., 1999).

S. Amir nurodo, kad cukriniu diabetu sergančio paauglio gebėjimas efektyviai elgtis įtakoja diabeto savikontrolės rezultatus. Nesugebėjimas efektyviai elgtis, susidūrus su problemine ar konfliktine situacija, gali vystytis į savikontrolės nepaisymo elgesį. Toks elgesys, sergant diabetu, lemia dažną hospitalizaciją, dažnas ūmias komplikacijas bei ankstyvą vėlyvųjų komplikacijų vystymąsi (Amir S., 1990). D.J. Kavanagh ir S. Gooley vykdyta studija patvirtino, kad gerinant pacientų motyvaciją diabeto savikontrolei, gerėja glikemijos kontrolė (Kavanagh D.J., 1993).

Diabetu sergančio vaiko tėvų gyvenimo kokybės analizė yra taip pat yra labai svarbi Diabeto Centrų psichologų veiklos sritis. JAV, Tenesės–Memfio universitete atlikta studija, kurios metu naudojant gyvenimo kokybės klausimyną, buvo bandoma išsiaiškinti, kas labiausia jaudina cukriniu diabetu sergančio vaiko tėvus. Paaiškėjo, kad tėvai labiausiai pergyvena dėl vaikai gresiančių diabeto komplikacijų, labai nenoriai pasakoja kitiems apie savo vaiko cukrinį diabetą. Jaunesnio mokyklinio amžiaus vaikų tėvai atžymi geresnę gyvenimo kokybę, nei paauglių tėvai. Darniose šeimose lengviau pakeliami gyvenimo sunkumai, nei išsiskyrusiose. Tėvų pasitenkinimą sukelia gera metabolinė kontrolė, atsispindinti HbA1c tyrimuose (Faulkner M.S., 1998).

Panašias išvadas pateikia ir psichologas iš Izraelio V. Florian, apibendrinamas 88 diabetu sergančių vaikų mamų atsakymus į savijautos ir elgesio klausimynų klausimus. Jis nurodo, kad motinos palaikymas padeda vaikui priimti skiriamą gydymo režimą (Florian V., 1998).

Pasaulinė Sveikatos Organizacija (PSO) parengė strateginį sveikatos politikos dokumentą: „Sveikata visiems XXI amžiuje“. Jame išdėstytos pagrindinės strateginės sveikatos politikos kryptys XXI amžiui. 16 šio dokumento siekinys apibrėžia vadovavimą sveikatos priežiūros kokybei. Jame nurodoma, jog iki 2010 m. valstybės turi užtikrinti, kad vadovavimas sveikatos sektoriui tiek visuomenei skirtose sveikatos programose, tiek individualaus paciento priežiūros lygmenyje, būtų nukreiptas į sveikatos rezultatus (WHO, 1998).

Tinkamai diabeto priežiūrai didelę reikšmę turi šalių socialinis–ekonominis lygis, sveikatos apsaugos sistema. Būtina sąlyga yra geras medicinos darbuotojų, psichologų, socialinių darbuotojų pasiruošimas, lengvai prieinama visiems diabetu sergantiems vaikams medicinos priežiūra, insulinas, savikontrolės priemonės, diabeto mokymo programos. Analizuojant diabeto priežiūros paslaugų kokybę, reikia vertinti trumpalaikį efektą: hospitalizacijos trukmę, ūmių komplikacijų dažnį, mokymo programų dėka pagerėjusias žinias, metabolinę kontrolę ir pagerėjusią socialinę adaptaciją. Ilgalaikį geros diabeto kontrolės efektą galima įvertinti, analizuojant sergamumą, mirtingumą, vėlyvasias komplikacijas ir išlaidas (Borkenstein M.H., 1998).

PSO dokumento „Sveikata Visiems XXI amžiuje“ 16 siekinyje pabrėžiama, kad svarbi strategija sveikatos priežiūros kokybėje yra informacinių sistemų kūrimas klinikiname lygyje, užtikrinant atgalinį ryšį tarp individualių sveikatos profesionalų. Darbuotojai gali palyginti savo ir kitų rezultatus, o tai duoda greitą ir teigiamą efektą gerinant sveikatos priežiūros paslaugų kokybę. Profesionalai įsitraukia į ilgalaikį, dinaminį procesą, ieškodami naujų būdų, kad pagerinti savo darbo rezultatus.

Sukauptos informacijos pagrindu, gali būti kuriami tam tikriems populiacijos lygmenims būdingi kokybės indikatoriai, tvirtinamos sveikatos priežiūros kokybės gerinimo taisyklės (WHO, 1998).

Informacinių technologijų vystymasis leido sudaryti duomenų bazes, apjungiančias daugelio diabetologų duomenis. Tai leidžia įvertinti diabeto priežiūros kokybę visoje Europoje. Viena iš tokių sistemų yra „DiabCare“ sistema. Jos dėka yra pildomos klinikinės duomenų bazės, vykdomos epidemiologinės studijos, pavyzdžiui: „EURODIAB IDDM komplikacijų studija“, vedama sergamumo ir mirtingumo statistika (Fuller J.H., 1998).

Norint kokybiškai surinkti duomenis, reikia kreipti didelį dėmesį medicininės dokumentacijos pildymui. Vadovaujant Vokietijos Sveikatos apsaugos ministerijai, Vokietijos vaikų diabeto centrai yra aprūpinti kompiuterine duomenų surinkimo ir analizės sistema. Pagrindiniai parametrai, įtraukti į šią sistemą yra: amžius, lytis, diabeto trukmė, hospitalizacijų skaičius ir trukmė, poliklinikinių vizitų skaičius, insulino režimas, gliukozės monitoravimo dažnis, pacientų mokymo dažnis ir tipas, paciento apžiūros duomenys, laboratorinių tyrimų, HbA_{1c} duomenys, diabeto komplikacijų kontrolės duomenys. Ši kompiuterinė sistema yra palankiai vertinama Vokietijos diabetologų ir leidžia sukaupti vertingą informaciją, reikalingą pacientų, sergančių cukriniu diabetu, gydymui (Holl R.W, 1998).

D. Levis nurodo, kad kompiuteris atveria plačias galimybes sveikatos priežiūros paslaugų tiekėjų ir pacientų bendravimui interneto pagalba. Tai nepakeis tradicinio bendravimo diabeto priežiūros metu, tačiau suteiks naujų žinių apie naujus gydymo būdus ir laboratorinių tyrimų galimybes (Lewis D., 1998).

3.4. Vaikų cukrinio diabeto kontrolė ir jos kokybė Lietuvoje

Cukriniu diabetu sergančius vaikus Lietuvoje gydo gydytojai – vaikų endokrinologai. Ši pareigybė Lietuvoje įteisinta 1969 metais. Tais metais pirmosiomis vaikų endokrinologėmis pradėjo dirbti gyd. L. Minikevičienė Vilniuje ir gyd. M. Meškauskienė Kaune (Sideraitė Š., 1998). Šiuo metu endokrinologinė pagalba vaikams, sergantiems cukriniu diabetu teikiama visuose didžiuosiuose Lietuvos miestuose: Vilniuje, Kaune, Klaipėdoje, Šiauliuose, Panevėžyje. Antro lygio

stacionarinės paslaugos cukriniu diabetu sergantiems vaikams teikiamos Vilniaus, Klaipėdos, Šiaulių, Panevėžio ligoninių vaikų skyriuose. Trečio lygio stacionarinės paslaugos cukriniu diabetu sergantiems vaikams teikiamos Kauno medicinos universiteto klinikų vaikų endokrinologijos skyriuje, įkurtame 1989 m. Jame kasmet gydomi apie 360 cukriniu diabetu sergančių vaikų. Reabilitacinė pagalba cukriniu diabetu sergantiems vaikams teikiama Kačerginės vaikų sanatorijoje „Žibutė“. Čia 1991 m. įkurtas 20-ties lovų endokrinologijos poskyris. Vasaromis diabetu sergantiems vaikams organizuojamos specialios mokomosios stovyklos.

Moksliniam vaikų endokrinologų darbui metodiškai vadovauja Kauno medicinos universiteto Endokrinologijos institute esanti vaikų endokrinologijos laboratorija. Svarbiausios laboratorijos mokslinio darbo kryptys: vaikų, sergančių cukralige, epidemiologiniai, imunologiniai, genetiniai ir klinikiniai tyrimai; šeimos nevaisingumo priežasčių ir gydymo metodų tyrimas (Lašas L., 1998). Laboratorijos mokslininkai sukūrė ir vykdo Lietuvos vaikų, sergančių cukriniu diabetu, registrą. Šiuo metu laboratorijos darbuotojai nagrinėja temas: „Imuninių cukrinio diabeto markerių epidemiologija“, „Aplinkos veiksnių įtaka vaikų cukrinio diabeto išsivystymui“, dalyvauja tarptautinėje vaikų cukrinio diabeto komplikacijų išsivystymo studijoje. Toliau tiriant diabeto genetinius ir imuninius markerius, dalyvaujama naujoje tarptautinėje programoje TIGER (Norkus A., 1997, Norkus A., 1998).

1 tipo cukrinis diabetas (1 tipo CD) yra lėtinė liga. Šiuo diabeto tipu dažniausiai susergama jauname amžiuje. 1 tipo CD etiologiniai aspektai mažai žinomi, nėra būdų pirminės profilaktikos priemonių. Tyrimais įrodyta, kad genetiniai, aplinkos faktoriai yra svarbūs šios ligos atsiradime. Lietuvoje 1997 m. atlikta atvejo kontrolės studija, tyrusi infekcijų įtaką cukrinio diabeto išsivystymui. Studijoje dalyvavo 124 diabetu sergantys vaikai ir 372 atitinkantys pagal lytį ir amžių sveiki vaikai. Šios studijos rezultatai patvirtina apsauginį ankstyvųjų infekcijų poveikį diabeto rizikai vaikams, kuriems diabetas diagnozuotas po ketverių metų amžiaus (Pundziūtė–Lycka A., 1998).

Įvairiose epidemiologinėse studijose gaunami sergamumo rodikliai rodo, kad didėja sergamumas 1 tipo CD. Vaikų cukrinio diabeto registras Lietuvoje pradėtas 1983 metais. Laikotarpiu nuo 1983 sausio 1 d. iki 1997 gruodžio 31 d. 1 tipo cukriniu diabetu susirgo 898 vaikai, kurių amžius 0–14 metų. Susirgo 449 mergaitės ir 449 berniukai. Bendras kumuliacinis sergamumo rodiklis 100 000 gyventojų yra 7, 259. Sergamumas 1 tipo cukriniu diabetu vaikų amžiuje nuolatos didėja. 1997 metais rastas didžiausias sergamumo rodiklis per 15 vaikų registro metų (1983–1997 m.) – 10,267 (Urbonaitė B., Žalinkevičius R., 1998, Urbonaitė B., 1996).

Lietuvos sveikatos programoje numatyti pagrindiniai cukrinio diabeto prevencijos tikslai iki 2010 m.:

1. Sumažinti 30 proc. naujų aklumo atvejų dėl CD.
2. Sumažinti 30 proc. žmonių skaičių, kuriems CD pasėkoje išsivysto galutinė inkstų nepakankamumo stadija.
3. Sumažinti 30 proc. žmonių skaičių, kuriems dėl diabetinės gangrenos atliekamos galūnių amputacijos.
4. Vykdamas intensyvias programas, žymiai pagerinti slaptų angliavandenių apykaitos sutrikimų formų išaiškinimą.
5. Pasiiekti, kad sergančių CD moterų nėštumo baigčių rodikliai susilygintų su atitinkamais CD nesergančių moterų rodikliais.

Diabetologijos problemos Lietuvoje turėtų būti sprendžiamos vykdamas pirminę, antrinę, tretinę profilaktiką, kuriant Diabeto centrus, gerinant nėščiąjų, sergančių CD priežiūrą, vystant ortopedinę pagalbą, glaudžiai bendradarbiaujant su nevyriausybinėmis organizacijomis (Lietuvos sveikatos programa, 1997).

Cukrinio diabeto registro duomenų bazė suteikė puikią galimybę vykdyti mokslinius projektus. Ja naudojantis buvo atlikta Lietuvos vaikų cukrinio diabeto manifestavimo klinikinė studija, gliukozės kiekio monitoravimo kraujyje klinikinė studija, išnagrinėti psichologiniai vaikų cukrinio diabeto aspektai, atliktas vaikų cukrinio diabeto mirtingumo registras. Per laikotarpį nuo 1983 iki 1996.01.01 Lietuvoje mirė 25 cukriniu diabetu sirgę vaikai. 10-ies iš jų mirties priežastis – hiperglikeminė diabetinė koma, 1 – hipoglikeminė koma, kiti 14 vaikų mirė dėl įvairių gretutinių susirgimų ir nelaimingų atsitikimų. Cukriniu diabetu sergantiems vaikams yra 7.7 kartus didesnė mirtingumo rizika, nei bendroje populiacijoje (Urbonaitė B., 1996).

Iki 1990 m. nebuvo kalbama apie būtinybę mokyti sergančiuosius cukriniu diabetu ir jų šeimos narius. Tirti glikemiją buvo galima tik poliklinikoje ir tik 1–2 kartus dienoje (laboratorijos darbo valandomis). Vaikai vartojo blogos kokybės gyvulinės kilmės insuliną, švirkščiamą stikliniais švirkštais 1–2 kartus per parą. Cukrinį diabetą pavykdavo kompensuoti tik nedaugeliui, dažnai vystydavosi ketoacidozės.

- 1989–1990 m. pavieniai vaikai pradeda vartoti biosintetinį žmogaus insuliną. Užsimezga kontaktai su Vakarų Europos šalių, JAV, Australijos endokrinologais–diabetologais, atsiranda galimybė išgirsti jų paskaitas, susipažinti su naujausia mokslinė medicinine literatūra. 1990 m. birželio mėn. KMUK vaikų endokrinologijos skyriuje įkuriama vaikų diabeto mokykla. Čia apmokomi sergantys cukriniu diabetu vaikai ir jų tėvai. Tačiau tuo metu neturint savikontrolės priemonių, mokymas rėmėsi mitybos plano sudarymu ir maisto energetinės vertės skaičiavimu. 1991 m. Endokrinologijos

institute pradėtas tirti glikozilintas hemoglobinas, tuo metu jau beveik pusė vaikų leidosi biosintetinį žmogaus insuliną 4–5 kartus per parą.

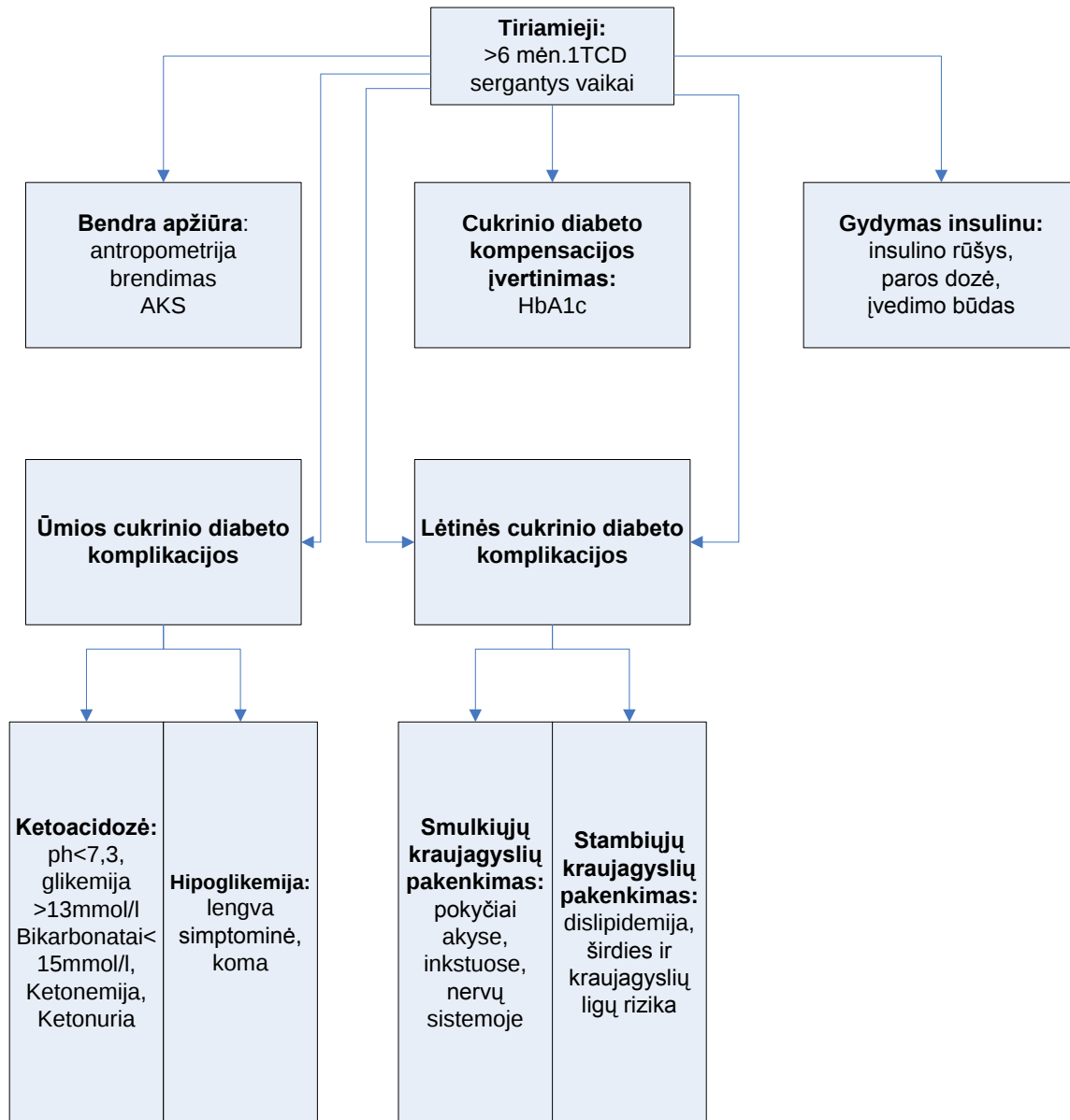
- Pirmasis bandymas pradėti kitaip gydyti nuo insulino priklausomu cukriniu diabetu sergančius vaikus, buvo 1992.09.–1993.10. Kauno medicinos universiteto klinikų vaikų endokrinologijos skyriuje atlikta klinikinė studija „Gliukozės kiekio monitoravimas kraujyje“ (Padaiga Ž., 1995.). Studija truko 10 mėnesių, dalyvavo 40 atsitiktinės atrankos būdu atrinktų eksperimentinių ir 40 kontrolinių vaikų. Eksperimentinės grupės vaikai 5 dienas buvo mokomi KMUK vaikų endokrinologijos skyriaus diabeto mokykloje pagal Jorgenso–Bergerio metodiką. Jie gavo aparatėlius gliukozei kraujyje tirti ir buvo reikalaujama, kad tirtų gliukozės kiekį kraujyje 4 kartus per parą, o pagal tyrimų rezultatus reguliuotų suleidžiamo insulino dozę. Studijos pradžioje tyrime dalyvavusių vaikų glikozilinto hemoglobino vidurkis buvo labai didelis: 11,2 proc., bazinė retinopatija buvo išsivysčiusi 14 proc. vaikų, padidėjusi mikroalbuminurija rasta 12,5 proc. pacientų, 41 proc. studijoje dalyvavusių vaikų stebėti pradiniai klinikinės diabetinės neuropatijos požymiai. Studijos rezultatai parodė, kad naudojant savikontrolės priemones galima pasiekti žymiai geresnę cukrinio diabeto kontrolės kokybę. Klinikinės studijos „Gliukozės kiekio monitoravimas kraujyje“ metu pirmą kartą Lietuvoje buvo įvertinta vaikų, sergančių 1 tipo CD, psichologinė adaptacija. Bendra adaptacija svyravo tarp geros ir patenkinamos, priklausomybės nuo ligos ir savarankiškumo konfliktas bei adaptacija tarp bendraamžių buvo patenkinama, adaptacijos šeimoje ir požiūrio į cukrinį diabetą rodikliai buvo geri (Padaiga Ž., 1999, Padaiga Ž., 1995).

Tolimesnio gliukozės kiekio monitoravimo kraujyje ir diabeto mokymo plėtojimo visoje Lietuvoje galimybė atsirado 1993 m. prasidėjus „Dvynių programai“ tarp Danijos ir Lietuvos diabeto asociacijų, remiant farmacinei kompanijai Novo Nordisk, Danijos Rotary ir Lions klubams, Danijos firmoms ir individualiems asmenims. Pagal „Dvynių programos“ nuostatus visi Lietuvos vaikai, sergantys cukriniu diabetu, gavo ne tik biosintetinį žmogaus insuliną, insulino inektorius, bet ir reikalingas savikontrolės priemones, gliukagoną. Cukrinio diabeto poliklinika buvo aprūpinta visais reikalingais reagentais, šiuolaikine aparatūra diabeto komplikacijoms diagnozuoti ir gydyti. Siekiant geresnės cukrinio diabeto kompensacijos, 98 proc. vaikų pradėta taikyti intensyvi insulino terapija. Vaikai ir jų tėvai lankė diabeto mokyklos kursus. Vaikų cukrinio diabeto priežiūra Lietuvoje buvo decentralizuota. „Dvynių programa“ baigėsi 1997 m. Jai įvertinti, tyrimams į vaikų endokrinologijos skyrių buvo pakviesti 122 vaikai, susirgę cukriniu diabetu 1992–1993 m., t.y. programos pradžioje. Dalyvavo 93 vaikai (76,2 proc.), kurių diabeto kompensacija bei komplikacijos buvo ištirtos 1997 m. kovo–balandžio mėnesį. „Dvynių programos“ dalyvių kompensacijos rodikliai buvo sulyginami su vaikų, kurie 1992–1993 metais dalyvavo klinikinėje studijoje „Gliukozės

kiekio monitoravimas kraujyje“, rodikliais. „Dvynių programoje“ dalyvavusių vaikų gliukotas hemoglobinas buvo statistiškai patikimai mažesnis negu klinikinėje studijoje dalyvavusių vaikų (10,3 proc. ir 11,2 proc., $p < 0,01$). Diabeto komplikacijų: bazinės retinopatijos 1,1 proc. ir neuropatijos 20,4 proc. dažnis tarp programoje dalyvavusių vaikų taip pat buvo statistiškai patikimai mažesnis, palyginti su klinikinėje studijoje dalyvavusių vaikų komplikacijų dažniu. Vertinant psichologinę adaptaciją, „Dvynių programos“ grupės vaikų psichologinė adaptacija buvo geresnė visose srityse, išskyrus priklausomybės nuo ligos ir savarankiškumo konfliktą (Padaiga Ž., 1998, Padaiga Ž., 1999). Remiantis šiais rezultatais buvo padaryta išvada, kad, dirbant pagal „Dvynių programą“ pagerėjo Lietuvos vaikų, sergančių nuo insulino priklausomu cukriniu diabetu, ligos kompensacija (Padaiga Ž., 1998). Tačiau lyginant su tarptautiniais duomenimis vaikų cukrinio diabeto kontrolė Lietuvoje išliko labai bloga: aukštas glikozilinto hemoglobino lygis, dažnos diabeto komplikacijos (Padaiga Ž., 1998).

4. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

4.1. Darbo schema



4.1 pav. Darbo schema

4.2. Tiriamasis kontingentas

Tyrimas vykdytas KMUK vaikų endokrinologijos skyriuje nuo 2003 m. spalio 1 d. iki 2007 m. rugsėjo 1 d. Dalyvauti tyrime buvo kviesti visi 1–17 metų Lietuvos vaikai sergantys 1 tipo cukriniu diabetu (1 tipo CD), kurių ligos trukmė buvo ilgesnė nei 6 mėnesiai.

Šiems vaikams 1 tipo CD diagnozuotas pagal Pasaulinės Sveikatos Organizacijos (PSO) ir DIAMOND projekte pasiūlytus kriterijus (WHO,1985; Karvonen M. et al., 1993). Pirmosios

insulino injekcijos data registruota kaip ligos diagnozės data. Tyrimui atlikti buvo gautas Kauno medicinos universiteto Nepriklausomos etikos komisijos leidimas (Nr. BE–2–33). Tiriamiesiems ir jų tėvams įteiktos informavimo apie tyrimą anketos ir sutikimo jame dalyvauti formos. Tyrime sutiko dalyvauti 539 vaikai. Sergančiuosius 1 tipo CD konsultavo vaikų endokrinologas, okulistas, vaikų neurologas. Tirta objektyvi sveikatos būklė: atlikti antropometriniai matavimai, brendimo įvertinimas, matuotas arterinis kraujo spaudimas. Tikrindami sergančių 1 tipo CD vaikų ir paauglių sveikatą, įvertinome glikemijos kontrolę ir vėlyvasias cukrinio diabeto komplikacijas, t.y. akių, nervų sistemos ir inkstų pažaidas. Vertinta dislipidemija, ankstyva širdies ir kraujagyslių ligų rizika.

Kontingento charakteristika

Tyrime dalyvavo 539 vaikai. 240 berniukų ir 299 mergaitės. Amžiaus vidurkis buvo $13,4 \pm 3,8$ metų. Ligos trukmė $5,2 \pm 3,9$ metų. Glikozilinto hemoglobino vidurkis $8,5 \pm 1,8$ proc.

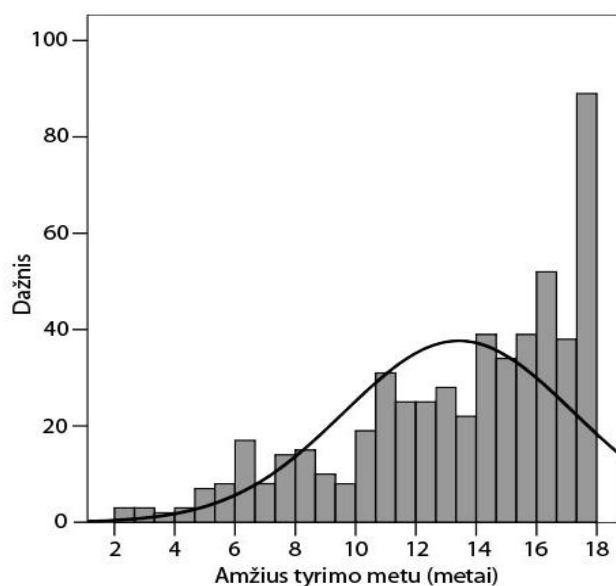
Berniukų ir mergaičių amžiaus vidurkių, ligos trukmės vidurkių ir glikozilinto (gliukuoto) hemoglobino vidurkių reikšmės nesiskyrė (4.1 lentelė).

4.1 lentelė. Tyrime dalyvavusių vaikų charakteristikos, atsižvelgiant į lytį

	Visi tiriamieji (n = 539)	Berniukai (n = 240)	Mergaitės (n = 299)	P
Amžius, metais: vidurkis $\pm$ SD	$13,4 \pm 3,8$	$13,5 \pm 3,8$	$13,3 \pm 3,8$	0,511
Diabeto trukmė, metais: vidurkis $\pm$ SD	$5,2 \pm 3,9$	$5,2 \pm 3,9$	$5,2 \pm 3,8$	0,885
Glikozilintas hemoglobinas, proc.: vidurkis $\pm$ SD	$8,5 \pm 1,8$	$8,6 \pm 2,0$	$8,5 \pm 1,6$	0,503
Insulino dozė (v/kg/parai): vidurkis $\pm$ SD	$0,92 \pm 0,22$	$0,94 \pm 0,03$	$0,92 \pm 0,2$	0,310

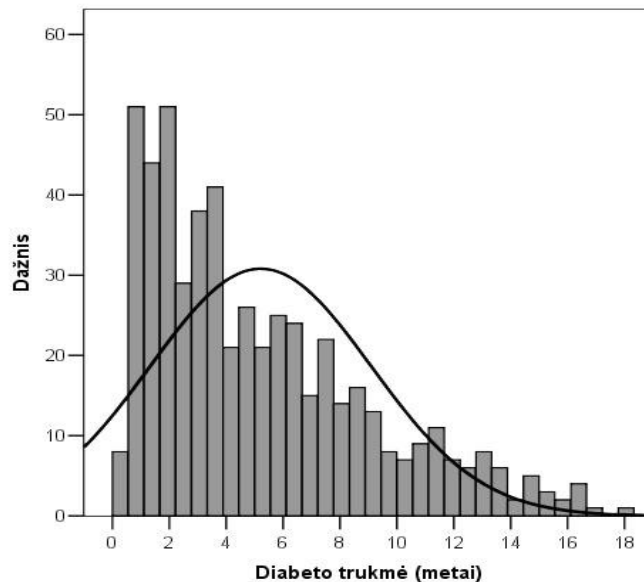
Pagal amžių tiriamieji buvo suskirstyti į keturias grupes: < 5 m; 5–9 m., 10–12 m., 13–17 m.

Didžiausią tiriamųjų dalį 330 (61,2 proc.) sudarė 13–17 metų paaugliai (4.2 pav.)



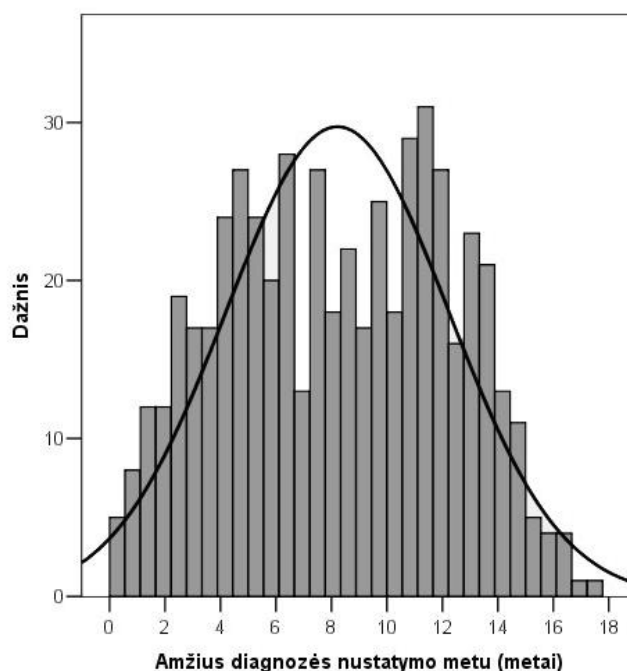
4.2 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių

Analizuojant pagal ligos trukmę, didžiausią tiriamųjų dalį sudarė vaikai, sergantys 1 tipo cukriniu diabetu mažiau nei 3 metus: 197 (36,5 proc.) vaikai. Tyrime dalyvavo 74 (13,7 proc.) ilgiau nei 10 metų 1 tipo cukriniu diabetu sergantys vaikai. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal ligos trukmę pateikiamas 4.3 paveiksle.



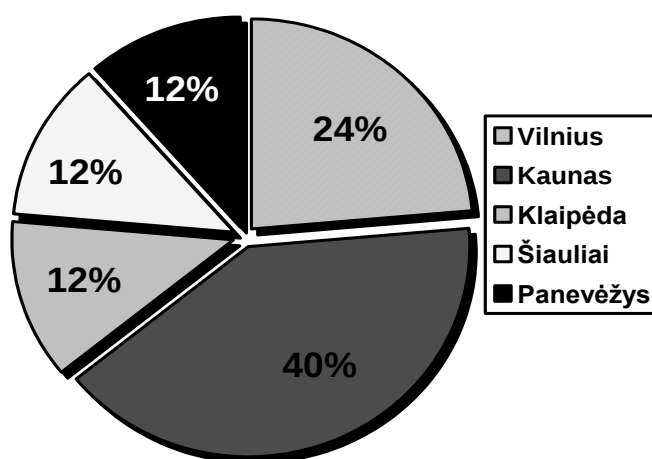
4.3 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal ligos trukmę

Pagal amžių ligos diagnozavimo metu, tiriamieji pasiskirstė sekančiai: susirgo 1 tipo cukriniu diabetu iki 5 metų amžiaus 138 (25,5 proc.) vaikų, 5–9 metų amžiuje – 195 (36,2 proc.) vaikai, 10–12 metų amžiuje – 189 (35,1 proc.) vaikai. Mažiausią grupę – 17 (3,2 proc.) sudarė 13 metų ir vyresniame amžiuje susirgę vaikai (4.4 pav.).



4.4 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių ITCD diagnozės nustatymo metu

Tiriamųjų pasiskirstymas pagal gyvenamąją vietą parodytas 1.5 paveiksle.



1.5 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal gyvenamąją vietą

4.3. TYRIMO METODIKA

4.3.1. Bendra apžiūra

Įvertintas vaikų fizinis išsivystymas, brendimo stadija. Matuotas ūgis, svoris ir arterinis kraujospūdis.

Antropometrija: ūgis matuotas, naudojant Harpendeno stadiometrą (Holtain LTH, Crymch, UK). Ūgis vertintas pagal amžių ir lytį, naudojant J. Tutkuvienės (Tutkuvienė J., 2001) procentilines diagramas. Svoris matuotas naudojant mechanines medicininės svarstyklės SECA 700. Svoris matuotas 0,1 kg tikslumu. Kūno masės indeksas (KMI) paskaičiuotas pagal formulę ($KMI =$

kūno masė (kg)/ūgis (m²). Kūno masės indekso pokyčiai vertinti pagal amžių ir lytį, naudojant PSO procentilines diagramas (WHO, 2006). Esant KMI > 85 procentilės, diagnozuotas antsvoris.

Brendimo stadijos vertintos pagal Tanner pasiūlytą metodiką (Tanner J., 1962).

Arterinis kraujo spaudimas matuotas tiriamiesiems prieš tai ramiai pasėdėjus apie 5 minutes. Arterinis kraujospūdis matuotas aneroidiniu sfigmomanometru sėdint, kairėje rankoje, ranką laikant 45 kampu liemens atžvilgiu. Matuoklio manžetė dengė apie 75 proc. žasto. AKS vertintas pagal amžių ir lytį, naudojant J. Tutkuvienės (Tutkuvienė J., 2001) procentilines diagramas. Padidintas AKS – > 90 procentilės.

4.3.2. Cukrinio diabeto kompensacijos įvertinimas

Cukrinio diabeto kompensacijos laipsnis vertintas, atliekant gliukozilinto (gliukuoto) hemoglobino (HbA1c) tyrimą veniniame kraujyje. Tyrimui naudotas analizatorius „*Dimension Clinical Chemistry System*“. Norma 4,8–6 proc. Gera diabeto kompensacija HbA1c < 7,5 proc., patenkinama HbA1c ≥ 7,5 proc. – 8,9 proc., bloga – HbA1c ≥ 9 proc. (ISPAD, 2006). Tyrimai atlikti KMUK biocheminėje laboratorijoje.

4.3.3. Gydymas insulinu

Vertinta insulino paros dozė, įvedimo būdas, rūšis.

4.3.4. Ūmio cukrinio diabeto komplikacijos

Ketoacidozė: hiperglikemijos ir ketoacidozės epizodas: gliukozės kiekis kraujyje > 13 mmol/l; Ph < 7,3; bikarbonatai < 15 mmol/l; ketonemija > 3 mmol/l; ketonurija ++++ (ISPAD, 2006). Pacientas gydytas vaikų endokrinologijos arba vaikų intensyvios terapijos skyriuje.

Lengva–vidutinė simptominė hipoglikemija: hipoglikemija, pasireiškianti 1–2 kartus per savaitę. Pacientas jaučia tipinius hipoglikemijos simptomus, patvirtintus asmeninio gliukometro parodymais: glikemija < 3 mmol/l.

Sunki hipoglikemija: tai hipoglikemijos epizodas, lydimas sąmonės netekimo ir traukulių. Pacientui buvo teikiama skubi medicinos pagalba ir gydymas vaikų intensyvios terapijos arba vaikų endokrinologijos skyriuje.

4.3.5. Lėtinės cukrinio diabeto komplikacijos

Diabetinė nefropatija: albumino kiekis paros šlapime tirtas pusiau kiekybiniu būdu, naudojant Clinitek 100 (Bayer Diagnostics) testus. Albumino kiekis paros šlapime vertintas pagal Mogensen pasiūlytą metodiką (Mogensen C., Cachat A. et al., 1995): norma – albumino kiekis < 30 mg per 24 valandas, mikroalbuminurija – albumino kiekis ≥ 30 mg ir ≤ 300mg per 24 valandas, makroalbuminurija – albumino kiekis > 300 mg per 24 valandas. Esant albumino kiekiui ≥ 30 mg per 24 valandas, tyrimas kartotas 2 kartus per 4 mėnesius. Rezultatas teigiamas, jei, tiriant tris

kartus kas 2 mėnesius, du iš trijų tyrimų yra teigiami (Donague K., Craig M. et al., 2005). Tyrimai atlikti KMUK biocheminėje laboratorijoje.

Diabetinė periferinė neuropatija: jutimai kojose tirti 128 Hz kamertonu ties didžiojo piršto galu (vertintas vibracijos jutimo slenkstis), 10 g Semmes–Weinstein monofilamentu (tikrintos trys kiekvienos pėdos sritys, liečiant statmenai odos paviršiui, spaudžiant monofilamentą kol sulinksta), temperatūros jutimas tirtas „Tip–Therm“ lazdele, liečiant dorsalinę pėdos paviršių (plastmasinis galas – „nešaltas“, metalinis galas „šaltas“), adatos dūrio testas atliktas naudojant „Neurotrip“ adatą (buvo duriama didžiojo piršto srityje, kad pakankamai deformuotųsi oda), Achilo refleksas tirtas neurologiniu plaktuku (Weintrob N., et al., 2007; ISPAD, 2007). Radus išreikštą periferinę neuropatiją klinikinio tyrimo metu, buvo papildomai atliekamas elektroneuromiografinis tyrimas.

Diabetinė retinopatija: oftalmologiškai pacientai buvo tirti naudojant biomikroskopijos ir biomikrooftalmoskopijos metodus. Tyrimai atlikti išplėtus vyzdį. Analizuoti mikrocirkuliacijos pokyčiai junginės kraujagyslėse, pakitimai akių dugne vertinti naudojant asferinius VOLK 60 ir 78 dioptrijų lęšius.

Klinikinės diabetinės retinopatijos stadijos vertintos pagal E. Kohner ir M. Porta pasiūlytą klasifikaciją (Kohner E., Porta M., 1990), išskiriant paprastą (foninę), preproliferacinę ir proliferacinę diabetinę retinopatiją ir diabetinę makulopatiją, kuri gali būti kartu su bet kuria anksčiau minėta diabetinės retinopatijos stadija (Maguire A. et al., 2005).

Diabetinė katarakta diagnozuota tuomet, kai stebėtos difuzinės lęšiuko drumstys, sukeliančios ryškių regėjimo sutrikimą.

Dislipidemija: riebalų apykaitos rodikliai: bendras cholesterolis (n. 3,00–5,2 mmol/l),

DTL cholesterolis (n. 1,00–2,20 mmol/l), MTL cholesterolis (n. 1,15–3,50 mmol/l), trigliceridai (n. 0,5–1,9 mmol/l), tirti kraujo serume fermentiniu metodu (ADVIA® Biocheminės sistemos Bayer®, Klinikinis metodas ADVIA 1650). Tyrimai atlikti KMUK biocheminėje laboratorijoje.

4.4. Statistinė analizė

Surinkti duomenys buvo sukaupiti duomenų bazėse (struktūrinio modelinio registro kontingentas, sudėtinio tyrimo kontingentas). Statistinė analizė atlikta programos paketais SPSS 13. Analizuojant duomenis, buvo skaičiuojamos aprašomosios statistikos, tikrinamos statistinės hipotezės apie skirtumus tarp vidurkių bei požymių dažnumų.

Dviejų grupių vidurkiams palyginti taikytas Stjudento t – testas, Mano –Vitnio testas, o daugiau nei dviejų grupių (ANOVA) Fišerio ir Kruskal–Walils testas. Daugkartiniams poriniams palyginimams taikytas Bonferoni testas.

Priklausomai nuo imčių dydžių tikimybių palyginimui pasirinktas tikslus Fišerio ir normalinės aproksimacijos kriterijus.

Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumui vertinti imtas chi kvadrato (χ^2) kriterijus. Priklausomai nuo imčių dydžio buvo taikytas tikslus (mažoms imtims) ir asimptominis χ^2 kriterijus.

Ryšiui tarp požymių nustatyti buvo vertinami koreliacijos koeficientai.

Išeities prognozavimui pagal požymių reikšmes naudota vienfaktorinė logistinė regresinė analizė.

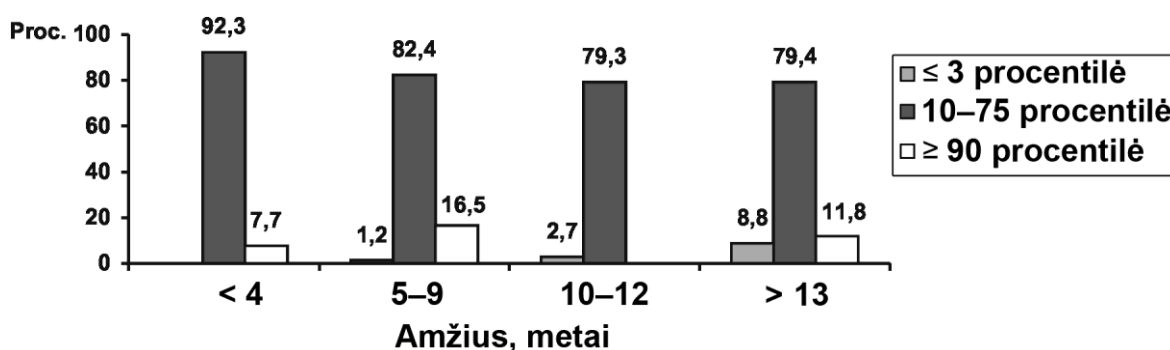
Tikrinat statistines hipotezes, reikšmingumo lygmuo pasirinktas 0,05.

5. REZULTATAI

5.1. Vaikų, sergančių 1 tipo CD, fizinis vystymasis

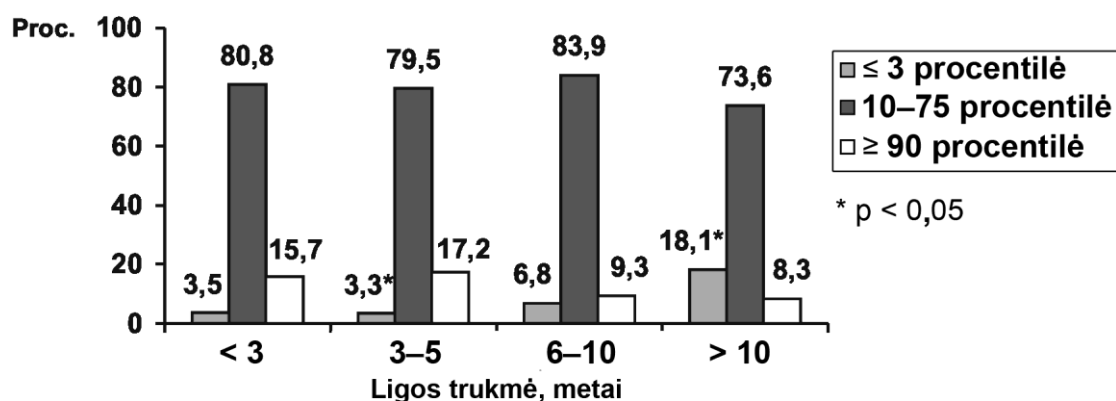
5.1.1. Augimas

1 tipo CD sergančių vaikų augimo ir vystymosi sekimas, panaudojant procentilines augimo diagramas, yra būtinas šių vaikų medicininės priežiūros elementas (ISPAD, 2007). Atsiradus naujiems insulino preparatams, modernioms insulino švirkštimo ir glikemijos monitoravimo priemonėms, pagerėjo cukrinio diabeto gydymo kokybė ir cukriniu diabetu sergančių vaikų augimo prognozės. 1991–1995 m. 1 tipo cukriniu diabetu susirgę vaikai buvo aukštesni, nei jų bendraamžiai, susirgę 1974–1990 m. (Donague K et al., 2003). Yra nustatytas ryšys tarp blogos glikemijos kontrolės ir diabetu sergančių vaikų augimo sulėtėjimo (Wise J.E et al., 1992, Pitukcheewanont P et al., 1995), tačiau dalis tyrėjų šio ryšio nenustatė (Bogneti E et al., 1998). Suboptimalus augimas brendimo metu gali atspindėti sunkumus siekiant optimalios glikemijos kontrolės brendimo metu. Mūsų tyrimo metu 432 (80,1 proc.) vaikai buvo vidutinio ūgio (tarp 10–75 procentilės), 74 (13,7 proc.) vaikai buvo aukšti (≥ 90 procentilės), 33 (6,1 proc.) vaikai buvo žemi (≤ 3 procentilės). Reikšmingų skirtumų tarp berniukų ir mergaičių ūgio nestebėta. Tiriamųjų ūgio pokyčiai, atsižvelgiant į amžių, ligos trukmę (5.1–5.2 pav.).



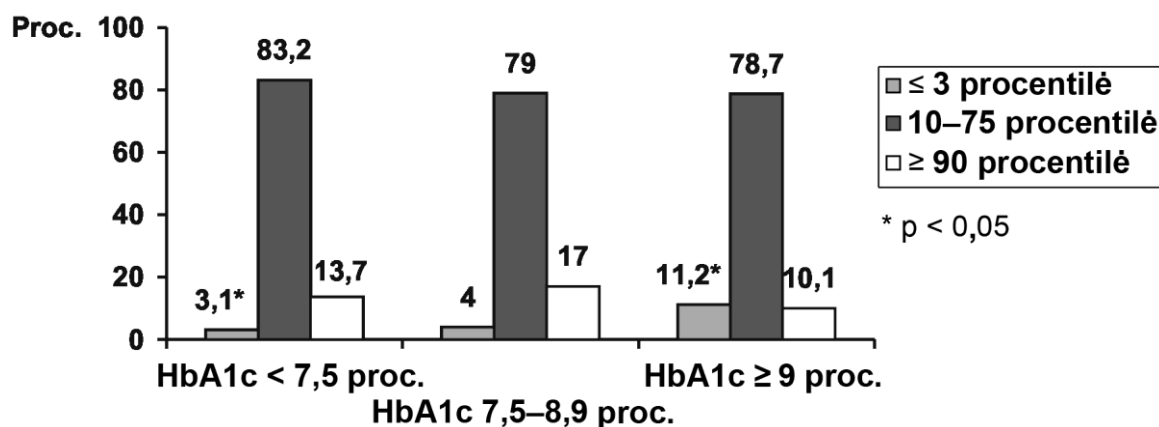
5.1 pav. Ūgio pokyčiai ir 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų amžius

Analizuojant augimo sutrikimą amžiaus grupėse, pastebėta, kad daugiausia mažo ūgio vaikų buvo paauglių grupėje – 29 (8,8 proc. $p < 0,01$). Tarp ilgiau nei dešimt metų sergančių 1 tipo CD vaikų ūgio atsilikimas stebėtas 13 (18,1 proc., $p < 0,05$), tiriamųjų.



5.2 pav. Ūgio pokyčiai ir 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ligos trukmė

Analizuojant tiriamųjų amžiaus cukrinio diabeto diagnozavimo metu ir augimo sutrikimų ryšį pastebėta, kad daugiausia žemo ūgio vaikų – 9,2 proc. buvo tarp susirgusiųjų 1 tipo CD jaunesniame nei penkių metų amžiuje, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Augimo sutrikimų duomenys, esant skirtingai glikemijos kontrolei pateikiami 5.3 pav.



5.3 pav. Ūgio pokyčiai ir glikozilinto hemoglobino (HbA1c) rodmenys

Analizuojant 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų augimo ir glikemijos kontrolės ryšį pastebėta, kad esant optimaliai glikemijos kontrolei (HbA1c < 7,5 proc.), žemas ūgis nustatytas tik 5 (0,9 proc.) tiriamiesiems. Glikozilintam hemoglobininui padidėjus iki 9 proc., ūgio atsilikimas diagnozuotas 20 (3,7 proc.) tirtųjų asmenų.

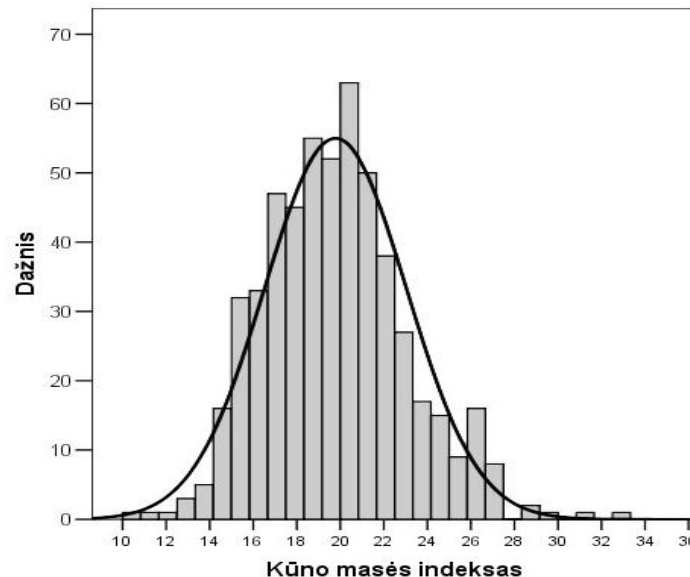
Pritaikant logistinės regresijos modelį, paskaičiuotas ūgio atsilikimo šansų santykis, atsižvelgiant į tiriamųjų amžių, ligos trukmę, glikemijos kontrolę. Paaiškėjo, kad ūgio atsilikimo riziką patikimai didino bloga glikemijos kontrolė ir ilga ligos trukmė. Esant ligos trukmei > 10 m., rizika ūgio atsilikimui padidėja šešis kartus: ŠS 6,01; 95 proc. PI – 2,29–15,77. Esant HbA1c ≥ 9 proc., rizika ūgio atsilikimui padidėja keturis kartus: ŠS 3,95 ; 95 proc. PI – 1,45–10,76.

5.1.2. Kūno masė

Vaikų nutukimas – didėjanti problema pasauliniu mastu. Prancūzija, Olandija, Didžioji Britanija, JAV paskelbė apie didėjantį vaikų ir paauglių nutukimo plitimą (Cole T et al., 2000).

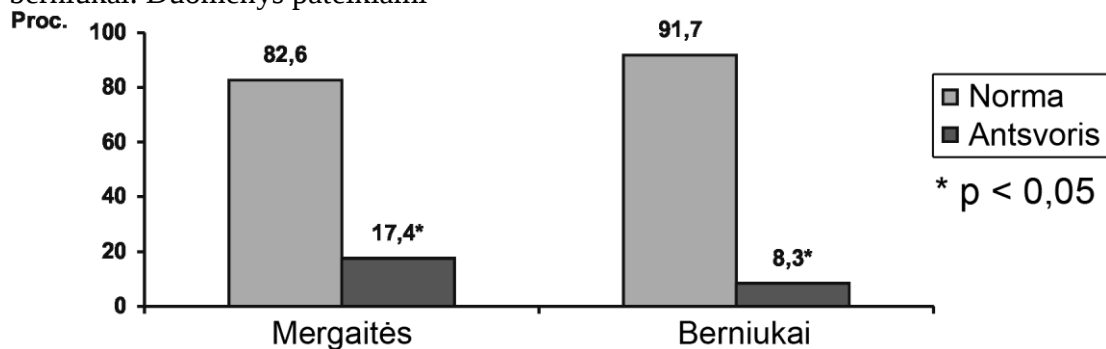
Palyginus su normalaus svorio vaikais, nutukę vaikai turi didesnę kraujospūdį, labiau aterogenišką lipidų profilį. 1 tipo CD sergantys vaikai turi didesnę riziką sirgti širdies kraujagyslių ligomis. Todėl svarbu nustatyti antsvorio dažnį tarp 1 tipo CD sergančių vaikų.

Atlikto tyrimo metu normalaus kūno svorio buvo 464 (86,1 proc.) vaikai, antsvoris buvo nustatytas 72 (13,4 proc.) vaikams, 3 (0,6 proc.) vaikai turėjo per mažą svorį. Tirtųjų vaikų kūno masės indekso (KMI) vidurkis buvo $19,78 \pm 3,26 \text{ kg/m}^2$. KMI duomenys pateikiami 5.4 pav.

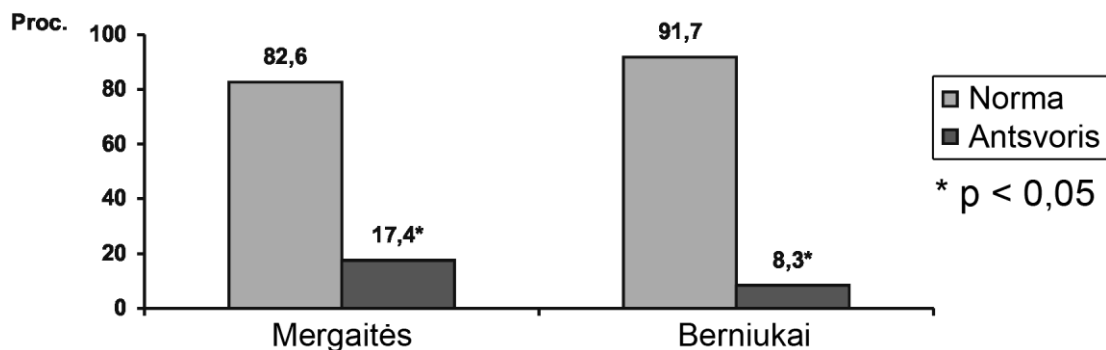


5.4 pav. 1 tipo CD sergančių vaikų KMI rodmenys

Analizuojant kūno masės skirtumus tarp lyčių, nustatyta, kad daugiau mergaičių turėjo antsvorį nei berniukai. Duomenys pateikiami

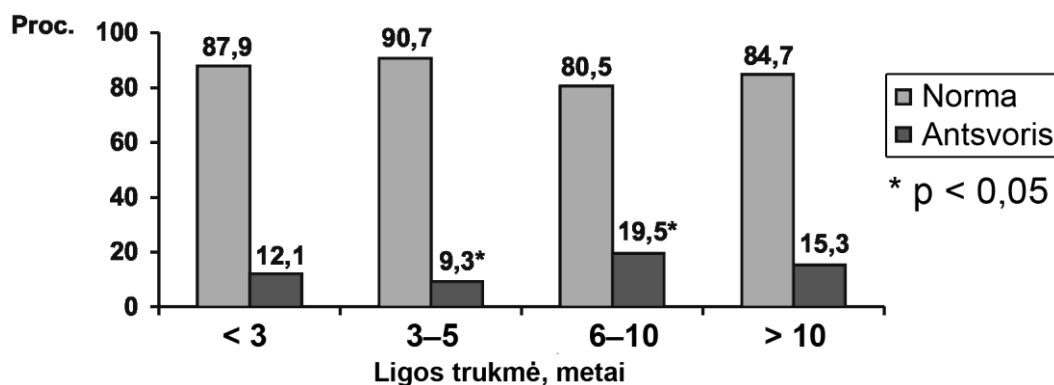


5.5 pav.



5.5 pav. Kūno masės pokyčiai, atsižvelgiant į lytį

Taikant logistinę regresiją nustatyta, kad mergaitės turėjo du kartus didesnę šansą atsivoriui atsirasti, nei berniukai: ŠS 2,32; 95 proc.PI 1,34–4,00 ($p < 0,05$). Reikšmingų skirtumų, analizuojant kūno masės pokyčius esant skirtingai glikemijos kontrolei, tirtiesiems vaikams nestebėta. Vertinant kūno masės pokyčius, atsižvelgiant į tiriamųjų amžių, pastebėta, kad daugiau (18,7 proc.) atsivorį turinčių vaikų buvo jaunesnių nei dešimt metų amžiaus vaikų grupėje. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta. 5.6 pav. pateikiami kūno masės pokyčiai, atsižvelgiant į ligos trukmę.



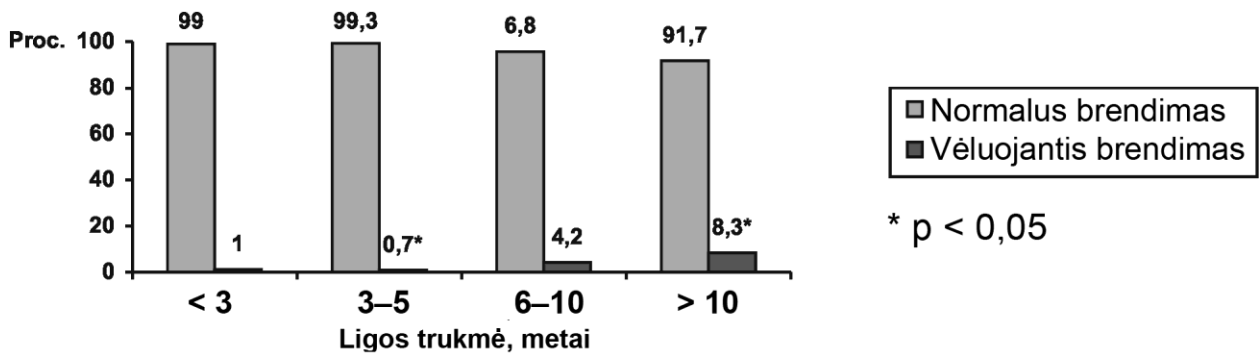
5.6 pav. Kūno masės pokyčiai, atsižvelgiant į ligos trukmę

Antsvorio riziką didino ilga ligos trukmė. Sergant 1 tipo cukriniu diabetu ilgiau nei penkis metus, rizika atsivoriui atsirasti padidėja pusantro karto: ŠS 1,58; 95 proc. PI – 0,89–2,78.

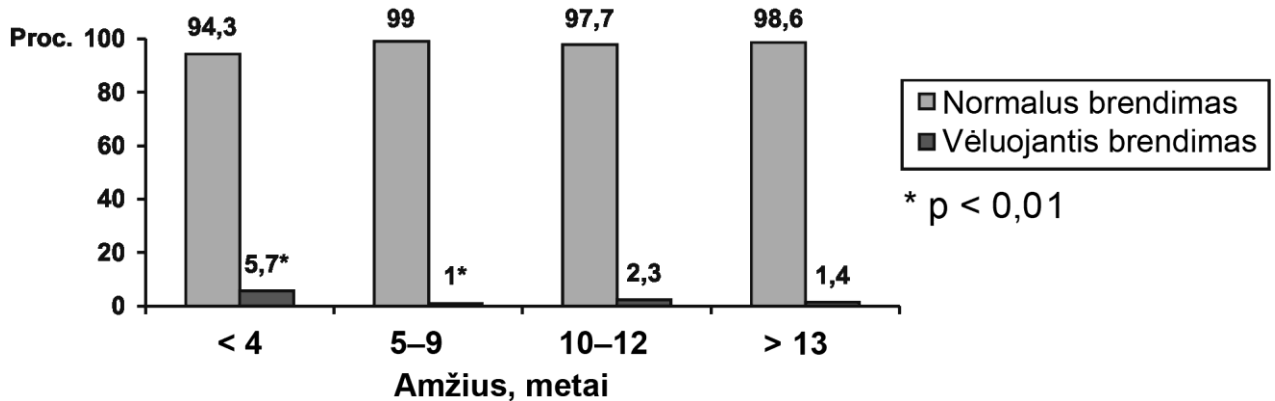
Analizuojant tiriamųjų kūno masės pokyčius priklausomai nuo amžiaus ligos diagnozės nustatymo metu, pastebėta, kad tarp paauglystėje susirgusių 1 tipo cukriniu diabetu vaikų atsivorį turėjo 10,8 proc., o tarp susirgusių ankstyvoje vaikystėje (≤ 4 m. amžiuje) net 18,4 proc. vaikų.

5.1.3. Brendimas

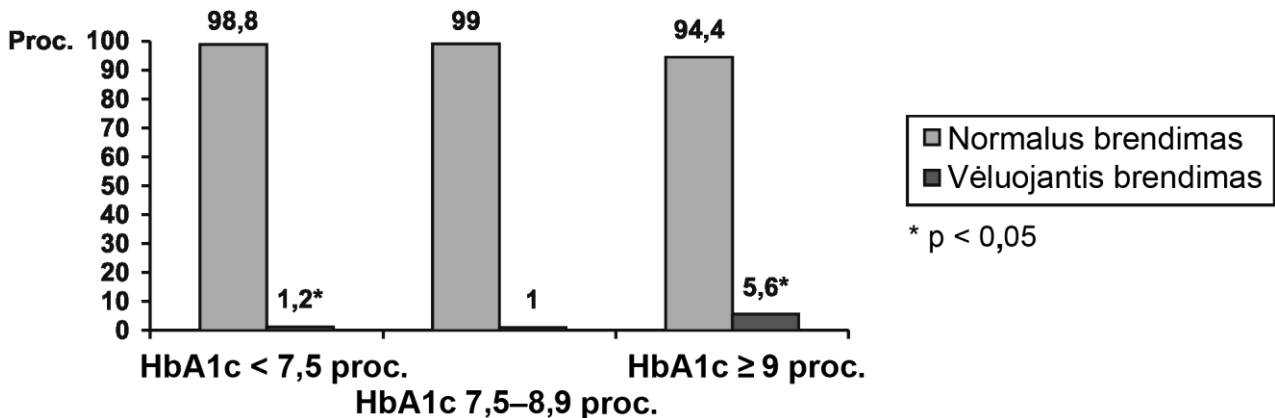
Analizuojant 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų brendimą, vėluojantis brendimas nustatytas 14 (2,6 proc.) tirtųjų vaikų. Reikšmingo skirtumo tarp berniukų ir mergaičių brendimo nenustatyta. Analizuojant ligos trukmės ir brendimo sutrikimų ryšį, pastebėta, kad daugiausia vėlai bręstančių vaikų buvo daugiau nei dešimt metų sergančių 1 tipo CD vaikų grupėje (8,3 proc., $p < 0,05$). Brendimo atsilikimas diagnozuotas 5,7 proc. ($p < 0,01$) vaikų, susirgusių 1 tipo CD jaunesniame nei penkių metų amžiuje. Pastebėta, kad glikemijos kontrolė buvo svarbus veiksnys, nulemiantis savalaikį brendimą. Esant optimaliai glikemijos kontrolei ($HbA1c < 7,5$ proc.), brendimo atsilikimas stebėtas tik 1,2 proc. tiriamųjų. Glikozilintam hemoglobiniui padidėjus iki 9 proc., vėluojantis brendimas diagnozuotas 5,6 proc. ($p < 0,05$) tirtųjų 1 tipo CD sergančiųjų vaikų. Tiriamųjų brendimo pokyčiai, atsižvelgiant į ligos trukmę, amžių ligos diagnozavimo metu, glikemijos kontrolę pateikiami paveiksluose 3.7–3.9 pav.



5.7 pav. Brendimo pokyčiai ir 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ligos trukmė



5.8 pav. Tiriamųjų brendimo pokyčiai ir amžius cukrinio diabeto diagnozavimo metu



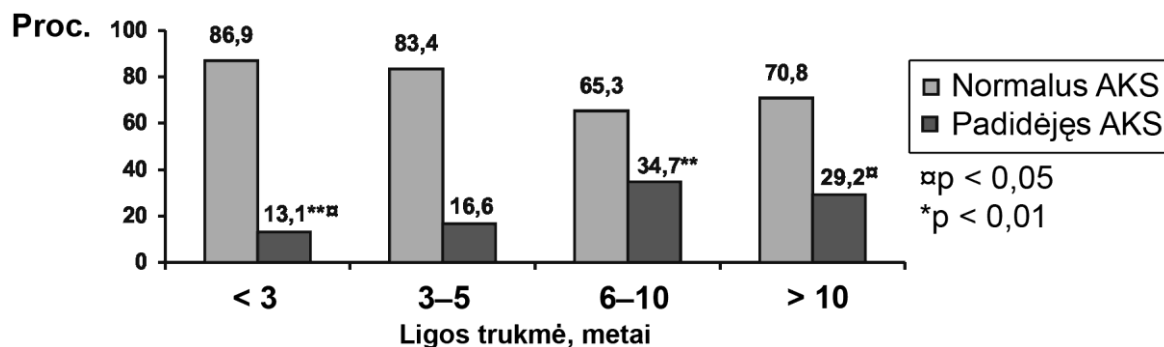
5.9 pav. Brendimo pokyčiai ir glikozilinto hemoglobino (HbA1c) rodmenys

Pritaikant logistinės regresijos modelį, paskaičiuotas brendimo atsilikimo šansų santykis, atsižvelgiant į lytį, ligos trukmę, glikemijos kontrolę. Paaiškėjo, kad brendimo atsilikimo riziką reikšmingai didino bloga glikemijos kontrolė ir ilga ligos trukmė. Esant $HbA1c \geq 9$ proc., rizika brendimo atsilikimui padidėja daugiau nei keturis kartus: ŠS 4,73; 95 proc. PI – 1,02–21,93. Sergant cukriniu diabetu ilgiau nei dešimt metų, brendimo atsilikimo rizika padidėja aštuonis kartus: ŠS 8,91; 95 proc. PI – 1,76–45,22.

5.1.4. Arterinis kraujo spaudimas

Normalus arterinis kraujo spaudimas (AKS) buvo rastas 426 (79,0 proc.) vaikams, padidėjęs AKS rastas 113 (21,0 proc.) vaikų. Reikšmingo skirtumo tarp berniukų ir mergaičių AKS

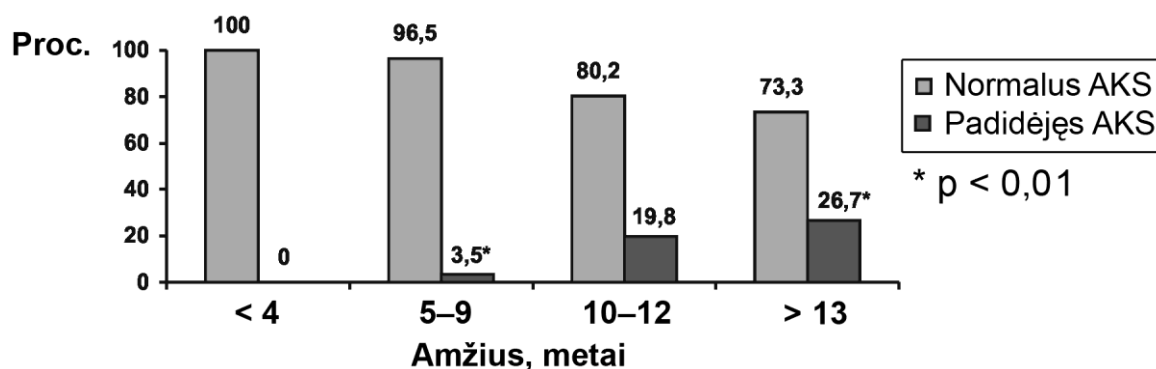
nenustatyta. Pritaikant logistinės regresijos modelį, paskaičiuotas AKS pakilimo šansų santykis, atsižvelgiant į tiriamųjų amžių, ligos trukmę, glikemijos kontrolę. Paaiškėjo, kad AKS pakilimo riziką patikimai didino bloga glikemijos kontrolė ir ilga ligos trukmė. Esant ligos trukmei ≥ 6 m., rizika AKS pakilimui padidėja trigubai: ŠS 3,52; 95 proc. PI – 2,01–6,17. Bloga glikemijos kontrolė ($HbA1c \geq 9$ proc.) AKS pakilimo riziką didino dvigubai: ŠS 1,97; 95 proc. PI – 1,16–3,36. AKS pokyčiai, atsižvelgiant į ligos trukmę, pateikiami 5.10 pav.



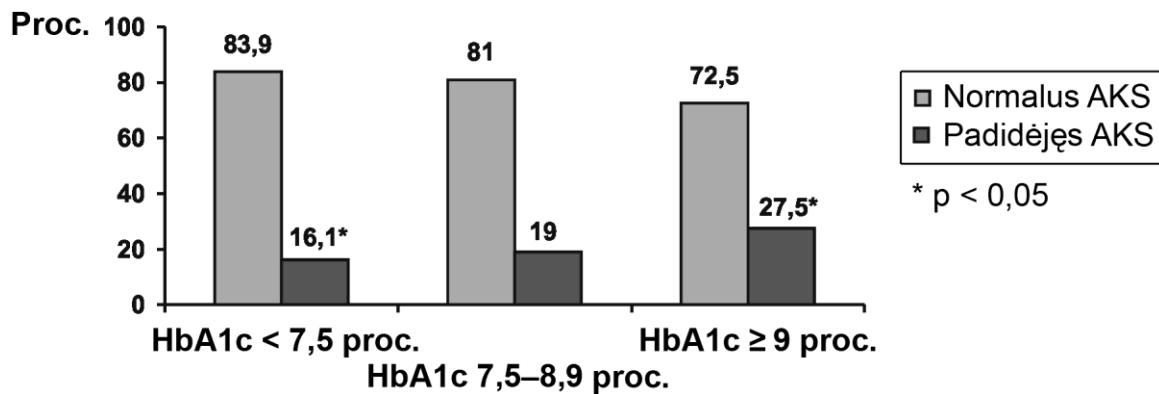
5.10 pav. AKS pokyčiai ir ligos trukmė

Analizuojant AKS pokyčius skirtingo amžiaus 1 tipo CD sergančių vaikų grupėse, padidėjęs AKS rastas 22 (19,8 proc.) 10–12 metų amžiaus vaikams, 88 (26,7 proc.) – vyresniems, nei dvylikos metų amžiaus vaikams. Vertinant AKS ir glikozilinto hemoglobino ryšį pastebėta, esant blogai glikemijos kontrolei ($HbA1c \geq 9$ proc.), 49 (27,5 proc., $p < 0,05$) tiriamieji turėjo padidintą AKS.

AKS pokyčiai, atsižvelgiant į amžių, glikemijos kontrolę, pateikiami 5.11–5.12 pav.



5.11 pav. AKS pokyčiai, atsižvelgiant į tiriamųjų amžių



5.12 pav. AKS pokyčiai, atsižvelgiant į glikemijos kontrolę

Tyrimo metu buvo vertinti ir sistolinio, ir diastolinio AKS pakitimai. Padidėjęs sistolinis AKS stebėtas 101 (18,7 proc.) tiriamajam, padidėjęs diastolinis AKS stebėtas 24 (4,5 proc.) tiriamiesiems. Esant ligos trukmei ≥ 6 m., rizika sistolinio AKS pakilimui padidėjo dvigubai: ŠS 2,85; 95 proc. PI – 1,57–5,06, o diastolinio AKS pakilimui – beveik penkis kartus: ŠS 4,99; 95 proc. PI – 1,55–16,04.

Esant $HbA1c \geq 9$ proc., diastolinio AKS pakilimo rizika padidėjo keturis kartus: ŠS 4,15; 95 proc. PI – 1,16–14,84. Esant gerai glikemijos kontrolei ($HbA1c < 7,5$ proc.), padidėjęs diastolinis AKS stebėtas 1,9 proc. tiriamųjų, o pablogėjus $HbA1c$ iki 9 proc. diastolinis AKS buvo padidėjęs 7,3 proc. tiriamųjų ($p < 0,05$).

Sistolinis AKS buvo padidėjęs 22,4 proc. vyresnių (≥ 10 m.) vaikų. Vyresniems vaikams sistolinio AKS pakilimo rizika buvo trylika kartų didesnė: ŠS 13,89; 95 proc. PI – 3,37–57,37. Diastolinis AKS buvo padidėjęs 5,2 proc. vyresnių vaikų.

Analizuojant tiriamųjų AKS pokyčius priklausomai nuo amžiaus ligos diagnozės nustatymo metu, pastebėta, kad tarp paauglystėje susirgusių 1 tipo cukriniu diabetu vaikų sistolinis AKS buvo padidėjęs 21,1 proc. ($p < 0,05$), o tarp susirgusiųjų ankstyvoje vaikystėje (≤ 4 m. amžiuje) 8,5 proc. buvo padidėjęs diastolinis AKS ($p < 0,05$). Vaikams, susirgusiems 1 tipo cukriniu diabetu ankstyvoje vaikystėje (≤ 4 m. amžiuje), sistolinio AKS pakilimo rizika buvo du kartus didesnė: ŠS 2,16; 95 proc. PI – 1,16–4,02, diastolinio AKS pakilimo rizika taip pat buvo dvigubai didesnė: ŠS 2,62; 95 proc. PI – 1,01–6,83.

Analizuojant padidėjusio AKS ir nutukimo ryšį, pastebėta, kad 36 proc. nutukusių vaikų buvo padidėjęs AKS. Nutukusiems vaikams AKS pakilimo rizika buvo du kartus didesnė, nei normalaus svorio vaikams: ŠS 2,47; 95 proc. PI – 1,45–4,21 ($p < 0,001$). Diastolinio AKS pakilimas stebėtas 13,9 proc. vaikų, kuriems buvo rasta mikroalbuminurija. Esant mikroalbuminurijai, diastolinio AKS pakilimo rizika yra keturis kartus didesnė: ŠS 4,11; 95 proc. PI – 1,44–11,74 ($p < 0,01$).

5.2. Gydymas insulinu

Visi tyrime dalyvavę vaikai buvo gydyti daugkartinėmis insulino injekcijomis. 198 (36,7 proc.) vaikai buvo gydyti žmogaus insulinais, 341 (63,3 proc.) vaikas gydytas insulino analogais. 5.1 lentelėje pateikiamos tiriamiesiems naudotos įvairių insulino preparatų švirkštimo schemas.

5.1 lentelė. Insulino preparatų švirkštimo schemas

Insulino preparatai	n	Procentai
Greito veikimo insulino analogai	111	20,6
Greito veikimo ir ilgo veikimo insulino analogai	230	42,7
Greito veikimo insulino analogai ir vidutinio veikimo žmogaus insulinai	67	12,4
Trumpo veikimo ir vidutinio veikimo žmogaus insulinai	101	18,7
Trumpo veikimo žmogaus insulinai ir ilgo veikimo insulino analogai	30	5,6

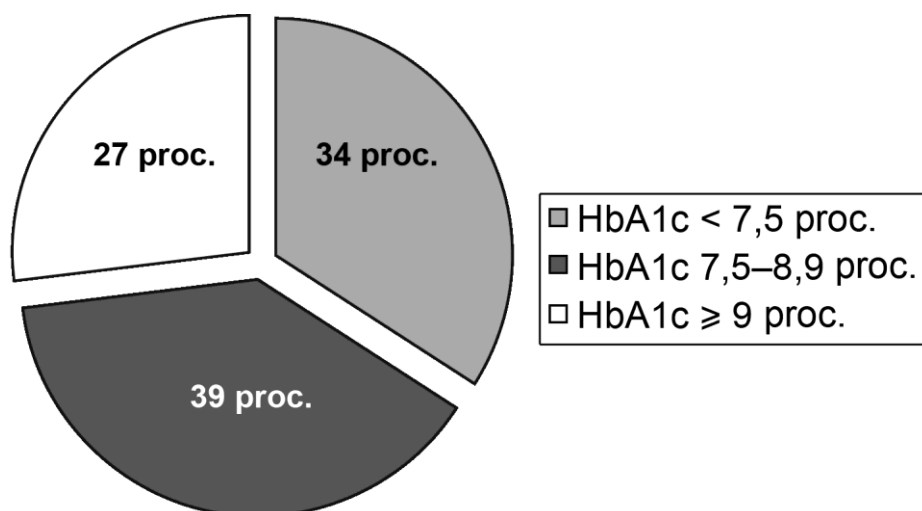
428 (79,4 proc.) vaikams insulinas buvo švirkščiamas insulino injektoriais, 111 (20,6 proc.) tiriamųjų naudojo insulino pompas. Vidutinė insulino dozė buvo $0,92 \pm 0,25$ IU/kg kūno svorio. Insulino dozės priklausė nuo lyties, amžiaus ir insulino įvedimo būdo. Skirtingo amžiaus vaikų insulino dozės pateikiamos 5.2 lentelėje.

5.2 lentelė. Insulino dozės (IU/kg/parai)

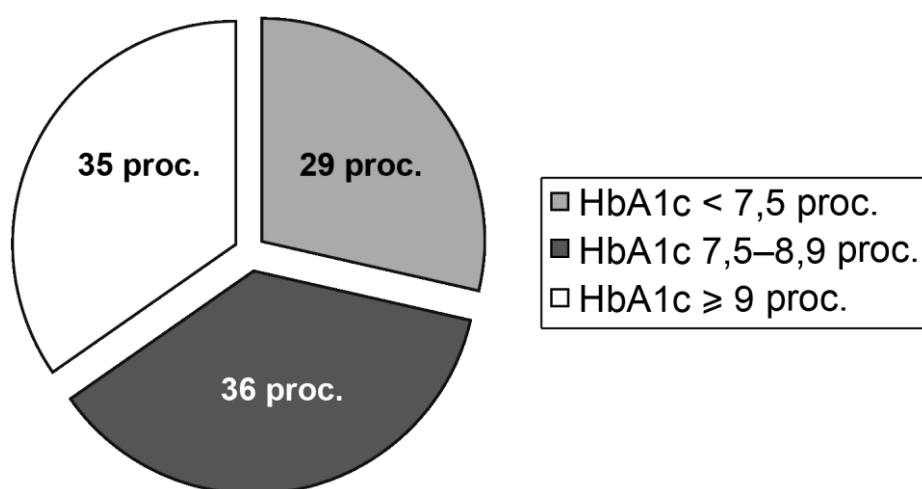
Tiriamųjų amžius, metai	n	Insulino dozė, IU/kg Vidurkis $\pm$ SD	95 proc.PI
≤ 4	13	$0,80 \pm 0,27$	0,64–0,96
5–9	85	$0,86 \pm 0,26$	0,81–0,92
10–12	111	$0,95 \pm 0,26$	0,90–0,99
≥ 13	330	$0,94 \pm 0,24$	0,91–0,96

Berniukų insulino dozė buvo 0,94 IU/kg, o mergaičių – 0,92 IU/kg. Naudojant insulino pompą, insulino dozės buvo mažesnės: 0,81 IU/kg, nei švirkščiant insuliną insulino injektoriais: 0,96 IU/kg ($p < 0,05$). Vertinant glikemijos kontrolę, tarp insulino injektorius ir insulino pompas naudojančių vaikų glikozilinto hemoglobino statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo.

Insulino injektorius ir insulino pompas naudojančių vaikų glikemijos kontrolės duomenys pateikiami 5.13–5.14 pav.



5.13 pav. Glikemijos kontrolė, naudojant pastovią insulino infuziją



5.14 pav. Glikemijos kontrolė, naudojant insulino injektorius

Mažiausios paros insulino dozės buvo švirkščiamos vaikams, turintiems optimalią glikemijos kontrolę – $0,80 \pm 0,25$ IU/kg, esant glikozilintam hemoglobiniui ≥ 9 proc., insulino dozė padidėjo iki $1,04 \pm 0,25$ IU/kg. Ilgai sergančių 1 tipo cukriniu diabetu vaikų insulino dozė buvo didžiausia. Ilgiau nei dešimt metų sergančių vaikų insulino dozė buvo $1,02 \pm 0,19$ IU/kg. Insulino dozės esant skirtingai glikemijos kontrolei ir ligos trukmei pateikiamos 5.3–5.4 lentelėse.

5.3 lentelė. Insulino dozės, esant skirtingai glikemijos kontrolei

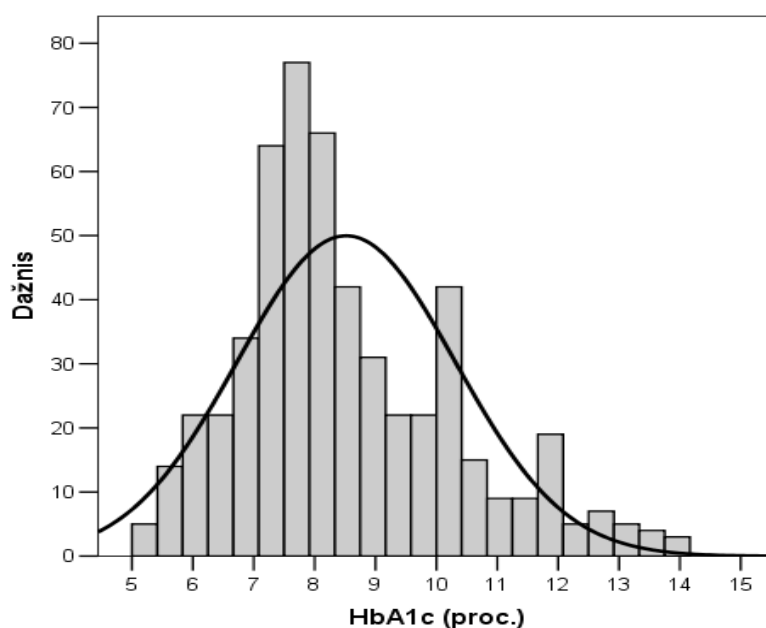
HbA1c, proc.	Tiriamųjų skaičius, n	Insulino dozė, IU/kg Vidurkis $\pm$ SD	95 proc. PI
< 7,5	161	$0,80 \pm 0,25$	0,76–0,84
7,5–8,9	200	$0,92 \pm 0,21$	0,89–0,95
≥ 9	178	$1,04 \pm 0,25$	1,01–1,08

5.4 lentelė. Insulino dozės, esant skirtingai ligos trukmei

Ligos trukmė, metai	Tiriamųjų skaičius, n	Insulino dozė, IU/kg Vidurkis $\pm$ SD	95 proc. PI
< 3	198	0,83 $\pm$ 0,27	0,79–0,87
3–5	151	0,97 $\pm$ 0,22	0,93–1,00
6–10	118	0,97 $\pm$ 0,22	0,93–1,01
> 10	72	1,02 $\pm$ 0,19	0,98–1,07

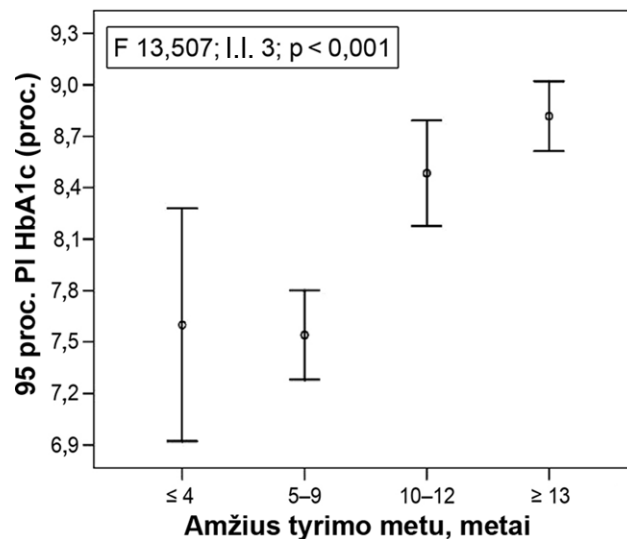
5.3. Glikemijos kontrolė

Naujausi tyrimai patvirtino glikemijos kontrolės svarbą lėtinių cukrinio diabeto komplikacijų atsiradimui (White N., et al. 2001, DCCT et EDIC study Research Group, 2003). Pripažįstama, kad pagrindinis ilgalaikės glikemijos kontrolės rodiklis yra glikozilintas hemoglobinas (HbA1c). Mūsų atlikto tyrimo HbA1c vidurkis buvo $8,5 \pm 1,8$ proc. Duomenys pateikiami 5.15 pav.



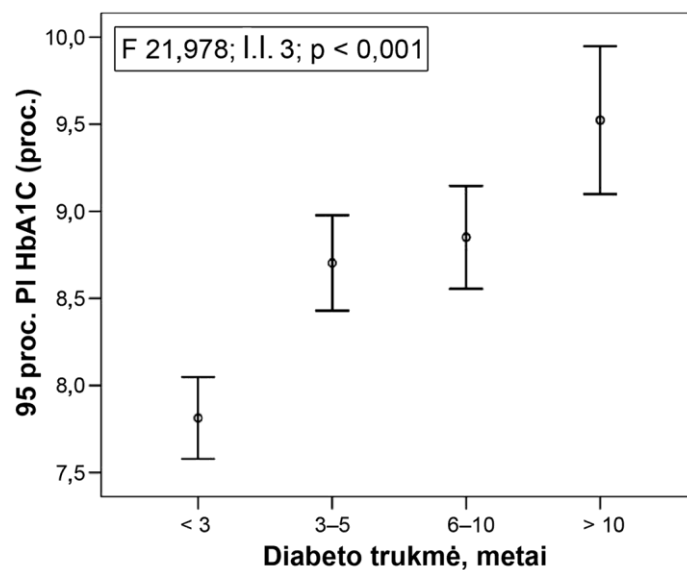
5.15 pav. 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų glikozilinto hemoglobino (HbA1c) rodmenys

Pagal lytį glikozilinto hemoglobino rodmenys statistiškai reikšmingai nesiskyrė: berniukų HbA1c vidurkis buvo $8,6 \pm 2,0$ proc.; mergaičių HbA1c vidurkis buvo $8,5 \pm 1,6$ proc. ($p = 0,503$). Pagal tiriamųjų amžių glikozilinto hemoglobino rodmenys pasiskirstė sekančiai: mažų vaikų (≤ 4 m.) HbA1c vidurkis buvo $7,6 \pm 1,1$ proc., vyresnių vaikų (5–9 m.) HbA1c vidurkis buvo $7,5 \pm 1,12$ proc., 10–12 m. amžiaus tiriamųjų grupėje HbA1c vidurkis buvo $8,5 \pm 1,6$ proc., vyriausių tiriamųjų (≥ 13 m.) HbA1c vidurkis buvo $8,8 \pm 1,9$ proc. Rodmenys pateikiami 5.16 pav.



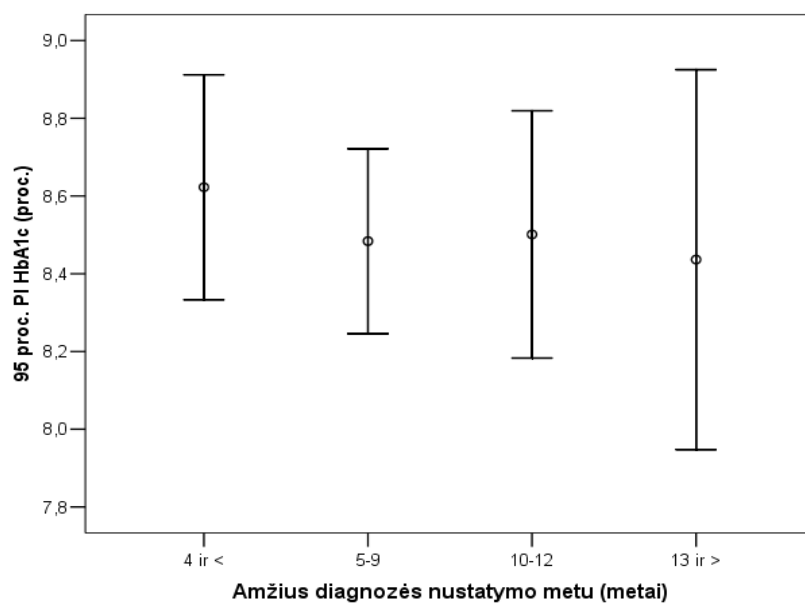
5.16 pav. 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų glikozilinto hemoglobino (HbA1c) rodmenys, atsižvelgiant į amžių tyrimo metu

Pagal ligos trukmę glikozilinto hemoglobino rodmenys pasiskirstė sekančiai: trumpai sergančių vaikų ir paauglių (< 3 m.) HbA1c vidurkis buvo $7,8 \pm 1,7$ proc., ilgiau sergančių vaikų (3–5 m.) HbA1c vidurkis buvo $8,7 \pm 1,7$ proc., padidėjus ligos trukmei iki 6–10 m. HbA1c vidurkis buvo $8,9 \pm 1,6$ proc., sergant 1 tipo cukriniu diabetu (> 10 m.) HbA1c vidurkis pakilo iki $9,5 \pm 1,8$ proc. Rodmenys pateikiami 5.17 pav.



5.17 pav. 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų glikozilinto hemoglobino (HbA1c) rodmenys, atsižvelgiant į ligos trukmę

1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių glikozilinto hemoglobino ir amžiaus ligos diagnozavimo metu priklausomybė pavaizduota 5.17 pav.

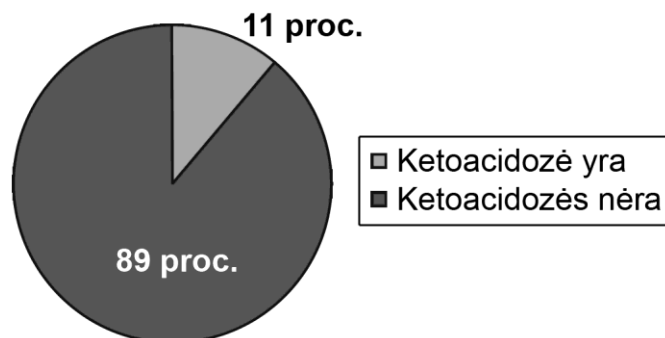


5.18 pav. 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų glikozilinto hemoglobino (HbA1c) rodmenys, atsižvelgiant į amžių ligos diagnozės nustatymo metu

5.4. Ūmios 1 tipo CD komplikacijos

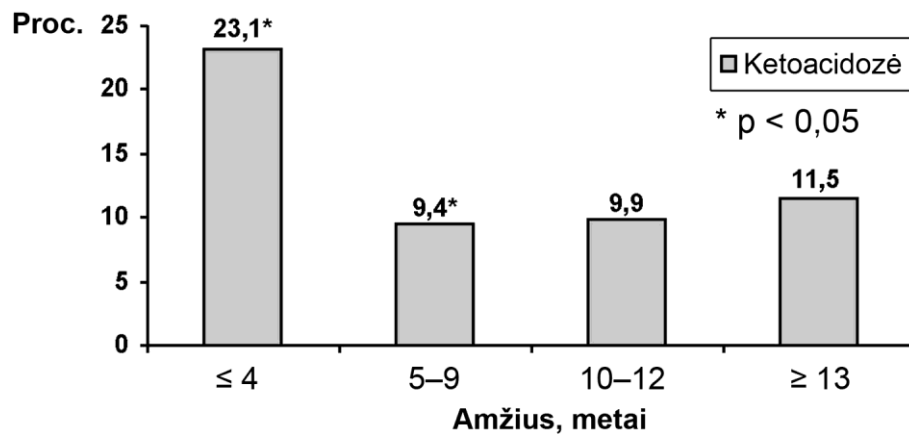
5.4.1. Ketoacidozė

Diabetinė ketoacidozė yra metabolinių sutrikimų, kylančių dėl insulino trūkumo, padarinys. Mūsų tyrimo metu ketoacidozė buvo diagnozuota 60 (11,1 proc.) tirtųjų 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių (5.19 pav.)



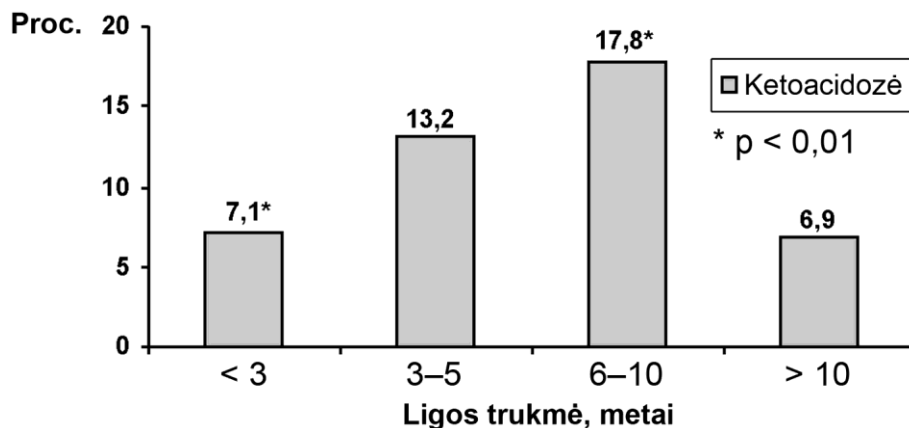
5.19 pav. Ketoacidozės pasireiškimas 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams

Ketoacidozė išsivystė 20 (8,3 proc.) berniukų ir 40 (13,4 proc.) mergaičių, tačiau statistiškai patikimo skirtumo tarp berniukų ir mergaičių grupių nenustatyta ($\chi^2 = 2,486$; l.l. = 3, $p = 0,064$). Dažniausia ketoacidozė buvo diagnozuota jaunesniems vaikams. Duomenys pateikiami 5.20 pav.



5.20 pav. Ketoacidozė ir 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų amžius

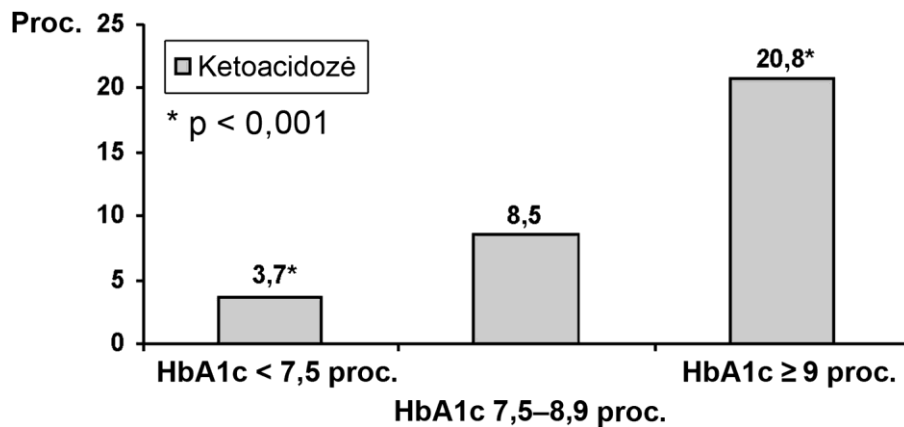
Vertinant ketoacidozės paplitimą pagal ligos trukmę, pastebėta, kad daugiausia 21 (17,8 proc.) ketoacidozė diagnozuota 6–10 metų 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams ir paaugliams. Duomenys pateikiami 5.21 pav.



5.21 pav. Ketoacidozė ir 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ligos trukmė

Vertinant tiriamųjų amžių 1 tipo cukrinio diabeto diagnozavimo metu ir ketoacidozės atsiradimą, pastebėta, kad daugiausia ketoacidozė diagnozuota vaikams susirgusiems 1 tipo cukriniu diabetu ankstyvoje vaikystėje: ≤ 4 m. – 19 (13,5 proc.) ir 5–9 metų amžiuje – 23 (11,9 proc.).

Analizuojant glikemijos kontrolės ir ketoacidozės ryšį, pastebėta, kad esant optimaliai glikemijos kontrolei ($HbA1c < 7,5$ proc.), ketoacidozė išsivystė 6 tiriamiesiems (3,7 proc.), o padidėjus glikozilintam hemoglobininui iki > 9 proc., ketoacidozė diagnozuota jau 37 (20,8 proc.) tiriamiesiems. Duomenys pateikiami 5.22 pav.



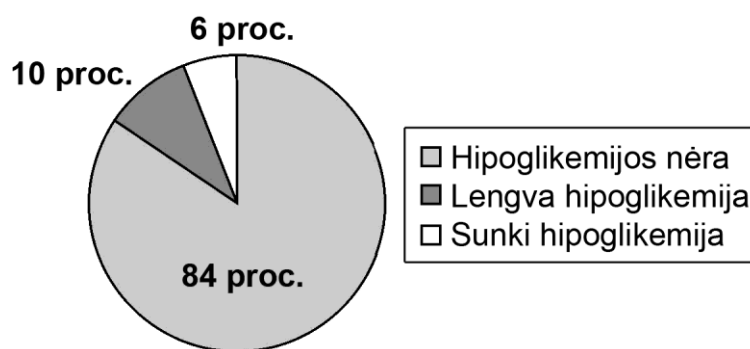
5.22 pav. Ketoacidozė ir glikozilinto hemoglobino (HbA1c) rodmenys

Pritaikant logistinės regresijos modelį, paskaičiuotas ketoacidozės išsivystymo šansų santykis, atsižvelgiant į amžių, lytį, ligos trukmę, glikemijos kontrolę. Paaiškėjo, kad ketoacidozės atsiradimo riziką patikimai didino bloga glikemijos kontrolė ir ilga ligos trukmė. Esant HbA1c $\geq 7,5$ proc., rizika ketoacidozės išsivystymui padidėja daugiau nei keturis kartus: ŠS 4,306; 95 proc. PI –1,813–10,225. Esant HbA1c ≥ 9 proc., rizika ketoacidozės išsivystymui padidėja daugiau nei šešis kartus: ŠS 6,779; 95 proc. PI – 2,778–16, 545. Esant ligos trukmei ≥ 6 m., rizika ketoacidozės išsivystymui padidėja dvigubai: ŠS 2,084; 95 proc. PI – 1,052–4,125.

5.4.2. Hipoglikemija

Hipoglikemija – gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimas $< 3,5$ mmol/l, sukeliantis neurologinę disfunkciją. Tai dažniausia ūmi cukrinio diabeto komplikacija.

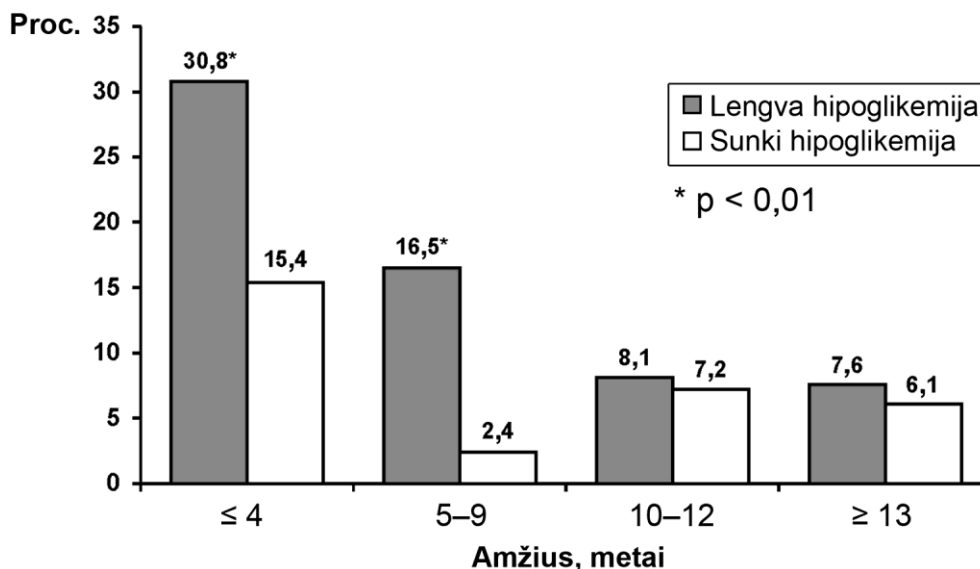
Sunki hipoglikemija buvo ištikusi 32 (5,9 proc.), lengva – 52 (9,6 proc.) tirtųjų 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių. Duomenys pateikiami 5.23 pav.



5.23 pav. Hipoglikemijos pasireiškimas 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams

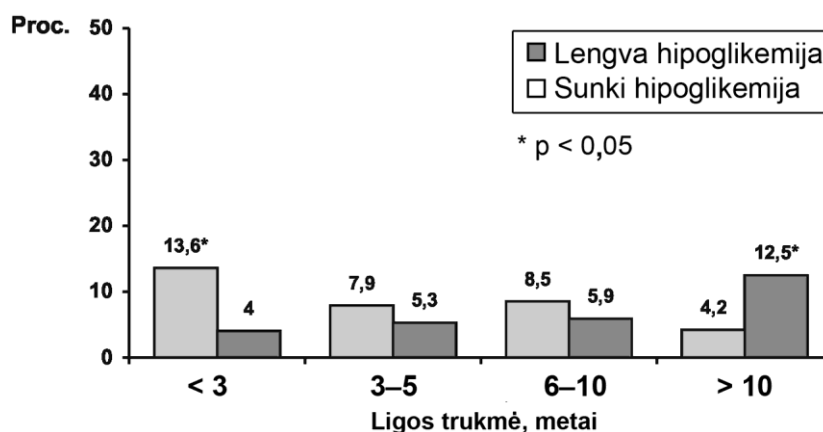
Lengva hipoglikemija buvo ištikusi 24 (10,0 proc.) berniukus ir 28 (9,4 proc.) mergaites, sunki hipoglikemija diagnozuota 19 (7,9 proc.) berniukų ir 13 (4,3 proc.) mergaičių. Statistiškai patikimo skirtumo tarp berniukų ir mergaičių grupių nenustatyta ($\chi^2 = 3,191$; l.l. = 2, $p = 0,2$). Analizuojant hipoglikemijos paplitimą tarp skirtingų amžiaus grupių vaikų, nustatyta, kad lengva ir

sunki hipoglikemijos dažniausia buvo ištikusios jaunesnio amžiaus vaikus. Duomenys pateikiami 5.24 pav.



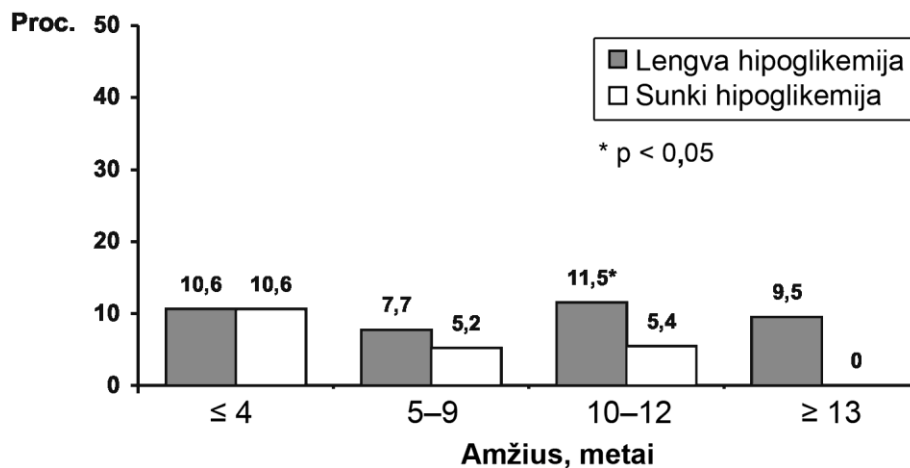
5.24 pav. Hipoglikemija ir 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų amžius

Vertinant hipoglikemijas ir ligos trukmę, pastebėta, kad lengva hipoglikemija daugiausia ištiko trumpai sergančius (< 3 m.) vaikus 27 (13,6 proc.), sunki hipoglikemija dažniau ištiko > 10 metų sergančius 1 tipo cukriniu diabetu vaikus: 9 (12,5 proc.). Duomenys pateikiami 5.25 pav.



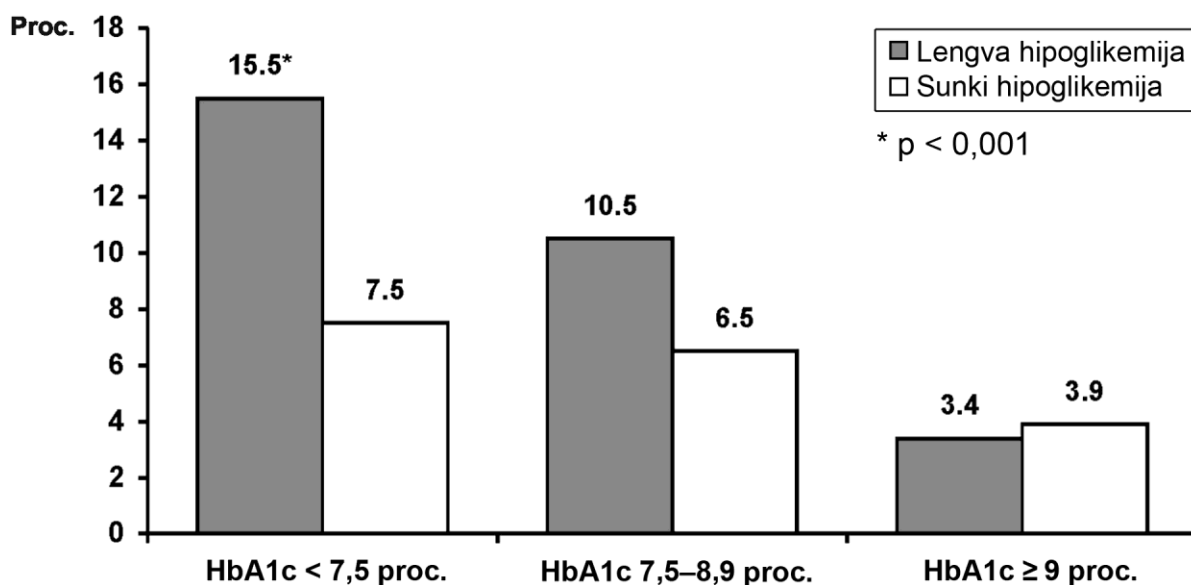
5.25 pav. Hipoglikemija ir 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ligos trukmė

Vertinant tiriamųjų amžių 1 tipo cukrinio diabeto diagnozavimo metu ir sunkios hipoglikemijos atsiradimą, pastebėta, kad dažniausia 15 (10,6 proc.) sunki hipoglikemija diagnozuota vaikams, susirgusiems 1 tipo cukriniu diabetu ankstyvoje vaikystėje. Sunkios hipoglikemijos paaugliams, susirgusiems cukriniu diabetu vyresniame amžiuje nestebėta. Duomenys pateikiami 5.26 pav.



5.26 pav. Hipoglikemija ir 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų amžius ligos diagnozavimo metu

Analizuojant glikemijos kontrolės ir hipoglikemijos ryšį, paaiškėjo, kad esant optimaliai glikemijos kontrolei ($\text{HbA1c} < 7,5$ proc.), dažniau stebėta ir lengva hipoglikemija – 25 (15,5 proc.) tiriamiesiems, ir sunki hipoglikemija – 12 (7,5 proc.) tiriamiesiems. Duomenys pateikiami 5.27 pav.



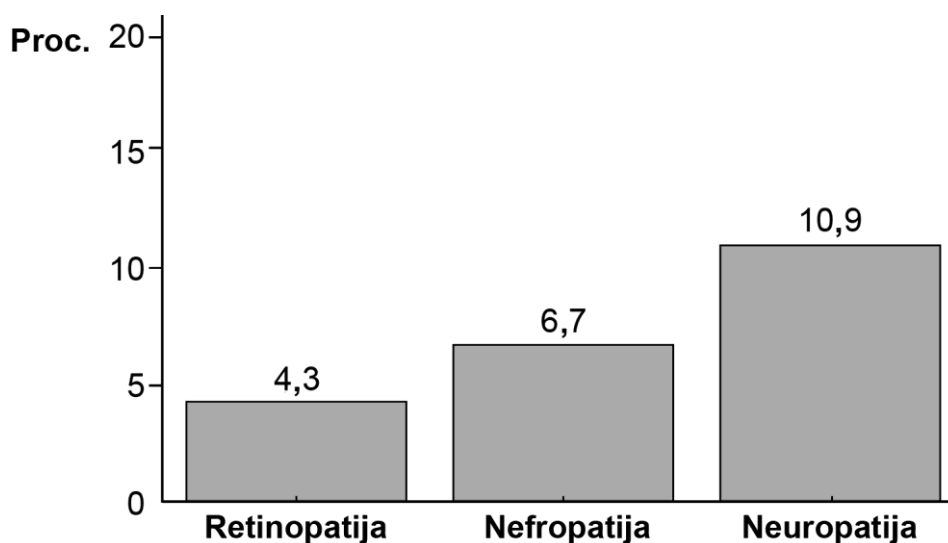
5.27 pav. Hipoglikemija ir glikozilinto hemoglobino (HbA1c) rodmenys

Pritaikant logistinės regresijos modelį, paskaičiuotas hipoglikemijos išsivystymo šansų santykis, atsižvelgiant į amžių, lytį, ligos trukmę, glikemijos kontrolę. Paaiškėjo, kad hipoglikemijos atsiradimo riziką patikimai didino žemas glikozilintas hemoglobinas. Esant $\text{HbA1c} < 7,5$ proc., rizika lengvos hipoglikemijos išsivystymui padidėja tris kartus: ŠS 3,118; 95 proc. PI – 1,246–7,802.

5.5. Lėtinės 1 tipo CD komplikacijos

Lėtinės diabeto komplikacijos yra retinopatija, nefropatija ir neuropatija, stambiųjų kraujagyslių pažeidimas. Jų pasekmė – aklumas, inkstų nepakankamumas, galūnių skausmai, parastezijos, raumenų silpnumas, autonominė disfunkcija, smegenų kraujagyslių ir širdies kraujagyslių ligos. Lėtinės diabeto komplikacijos sudaro didelę populiacijos sergamumo ir mirtingumo dalį (Shankar A., et al. 2007, Laing S., et al. 2003). Sunkios, kliniškai išreikštos mikroangiopatijos ir makroangiopatijos vaikams nustatomos retai, tačiau ankstyvieji funkciniai ir struktūriniai smulkiųjų kraujagyslių pakitimai gali būti pastebimi jau po 2–5 metų nuo 1 tipo CD diagnozavimo (Donaghue K. et al. 1997; Donaghue K. et al. 2005, Brink S. 2001). Multicentrinės, randomizuotos Diabeto kontrolės ir komplikacijų klinikinės studijos (DKKS) rezultatai atskleidė blogos metabolinės 1 tipo CD kontrolės ir kraujagyslinių pažeidimų tarpusavio ryšį (DCCT Research Group, 1994). Naujausi tyrimai taip pat patvirtino glikemijos kontrolės svarbą lėtinių cukrinio diabeto komplikacijų atsiradimui (White N., et al. 2001, DCCT et EDIC study Research Group, 2003).

5.28 pav. pavaizduoti tyrimo metu nustatyti smulkiųjų kraujagyslių pakenkimai 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems Lietuvos vaikams ir paaugliams.



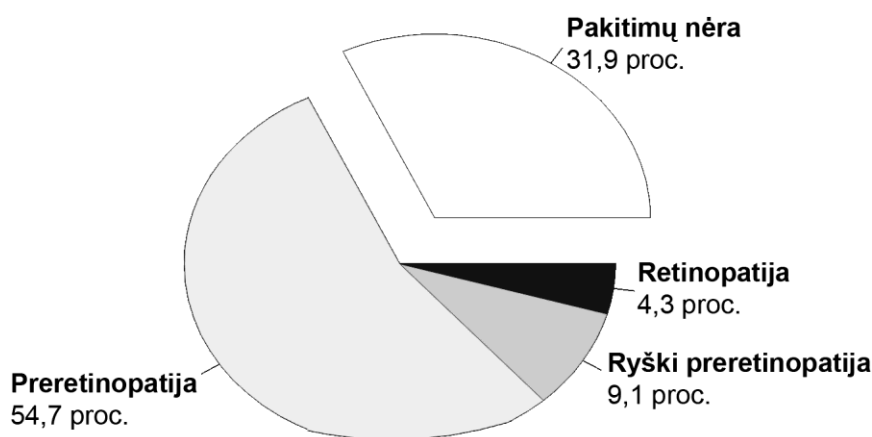
5.28 pav. Smulkiųjų kraujagyslių pakenkimai 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams

5.5.1 Retinopatija

Dažniausios lėtinės akių komplikacijos, sergant 1 tipo cukriniu diabetu, yra diabetinė retinopatija ir diabetinė katarakta. Diabetinė retinopatija išlieka viena dažniausių regėjimo sutrikimų ir aklumo priežastimi (Skrivarhaug T., et al., 2006). Diabetinė retinopatija – tai komplikacija, pažeidžianti tinklainės kraujagysles. Cukriniu diabetu sergantys paaugliai turi didesnę riziką retinopatijos progresavimui, nei suaugusieji (Maguire A., et al. 2005). Ypač greit retinopatija progresuoja paaugliams, kurie blogai kontroliuoja savo glikemiją (Maguire A., et al. 2006). Todėl

labai svarbu įvertinti rizikos veiksnius, laiku diagnozuoti diabetinę retinopatiją. Tinkamai gydant galima atitolinti aklumo grėsmę (Bailey C., et. al. 1999; Hutchinson a., et. al. 2000).

Visus 539 mūsų tyrime dalyvavusius vaikus tyrė viena aukštos kvalifikacijos gydytoja oftalmologė – diabetologė. 23 (4,3 proc.) tiriamųjų nustatyta diabetinė retinopatija, 21 (3,9 proc.) iš jų buvo nustatyta paprasta retinopatija (retinopathia diabetica simplex), o 2 (0,4 proc.) – proliferacinė retinopatija (retinopathia diabetica proliferans). Proliferacinė retinopatija išsivystė dviems mergaitėms ($\chi^2 = 8,730$; l.l. = 4, $p = 0,068$), abiem buvo atliktos lazerfotokoaguliacijos procedūros. 344 (63,8 proc.) tiriamiesiems diagnozuota diabetinė preretinopatija. 49 (9,1 proc.) 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams ir paaugliams diabetinė preretinopatija buvo labai ryški. Tik 172 (31,9 proc.) tiriamiesiems nerasta jokių akių pažeidimų. Duomenys pateikiami 5.29 pav.



5.29 pav. Tinklainės kraujagyslių pakenkimai 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams

Vertinant 1 tipo cukrinio diabeto sukeltus tinklainės kraujagyslių pakenkimus, statistiškai patikimų skirtumų tarp berniukų ir mergaičių grupių nenustatyta. Analizuojant tinklainės kraujagyslių pakenkimų paplitimą tarp skirtingų amžiaus grupių vaikų, preretinopatija buvo rasta net 22 (25,9 proc.) 5–9 metų vaikams. 10–12 metų amžiaus grupėje diabetinė preretinopatija rasta 71 (64 proc.) tiriamųjų. Trylikos metų ir vyresniems 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems paaugliams rasta daugiausia tinklainės kraujagyslių pakenkimų: diabetinė preretinopatija diagnozuota 249 (75,4 proc.) tiriamiesiems, retinopatija – 23 (7,0 proc.) tiriamiesiems. Vertinant diabetinės preretinopatijos ir retinopatijos paplitimą pagal ligos trukmę, pastebėta, kad net sergant 1 tipo cukriniu diabetu trumpiau nei tris metus, 74 (37,4 proc.) tirtiesiems asmenims atsirado pirmieji diabetinės preretinopatijos požymiai. Ilgėjant ligos trukmei, sunkėjo tinklainės kraujagyslių pakenkimas. Diabetinė retinopatija diagnozuota 6 (5,1 proc.) paaugliams, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu 6–10 metų, 17 (23,6 proc.) daugiau nei 10 metų sergančių paauglių. Tinklainės kraujagyslių pakenkimų ir ligos trukmės duomenys pateikiami 5.5 lentelėje.

5.5 lentelė. Tinklainės kraujagyslių pakenkimai ir ligos trukmė

Pakenkimai	< 3 m. n (proc.) [I]	3–5 m. n (proc.) [II]	6–10 m. n (proc.) [III]	> 10 m. n (proc.) [IV]	p
Nėra	122 (61,6)	45 (29,8)	4 (3,4)	1 (1,4)	I, II, < 0,05
Preretinopatija	74 (37,4)	93 (61,6)	89 (75,4)	39 (54,2)	I, II, < 0,05; I, III, < 0,05 I, IV, < 0,05
Ryški preretinopatija	2 (1,0)	13 (8,6)	19 (16,1)	15 (20,8)	II, IV, < 0,05
Retinopatija	0 (0)	0 (0)	6 (5,1)	17 (23,6)	III, IV, < 0,05

Vertinant tiriamųjų amžių 1 tipo cukrinio diabeto diagnozavimo metu ir diabetinės preretinopatijos bei retinopatijos atsiradimą, pastebėta, kad daugiausia retinopatijos – 14 (9,9 proc.) buvo tarp vaikų susirgusių 1 tipo cukriniu diabetu ankstyvoje vaikystėje (≤ 4 m.). Proliferacinė retinopatija nustatyta vienai mergeitei, susirgusiai 1 tipo cukriniu diabetu 10 mėnesių amžiuje ir vienai mergeitei, susirgusiai 3 metų amžiuje. Analizuojant glikemijos kontrolės ir retinopatijos ryšį, pastebėta, kad esant optimaliai glikemijos kontrolei ($\text{HbA1c} < 7,5$ proc.), diabetinė retinopatija išsivystė 2 paaugliams (1,2 proc.), o padidėjus glikozilintam hemoglobininui iki $\geq 7,5$ proc., retinopatija diagnozuota jau 21 (5,6 proc.) tiriamajam. Duomenys pateikiami 5.6 lentelėje.

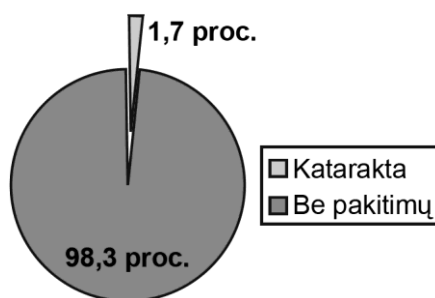
5.6 lentelė. Tinklainės kraujagyslių pakenkimai ir glikozilinto hemoglobino rodmenys (HbA1c proc.)

Pakenkimai	$\text{HbA1c} < 7, 5$ proc. n (proc.) [I]	$\text{HbA1c} 7, 5-8, 9$ proc. n (proc.) [II]	$\text{HbA1c} \geq 9$ proc. n (proc.) [III]	p
Nėra	90 (55,9)	58 (29,0)	24 (13,5)	I, II, < 0,05; I, III, < 0,05; II, III, < 0,05
Preretinopatija	68 (42,2)	120 (60,0)	107 (60,1)	I, II, < 0,05; I, III, < 0,05
Ryški preretinopatija	1 (0,6)	15 (7,5)	33 (18,5)	I, III, < 0,05
Retinopatija	2 (1,2)	7 (3,5)	14 (7,9)	I, III, < 0,05

Pritaikant logistinės regresijos modelį, paskaičiuotas retinopatijos išsivystymo šansų santykis, atsižvelgiant į amžių, lytį, ligos trukmę, glikemijos kontrolę. Paaiškėjo, kad retinopatijos atsiradimo riziką patikimai didino bloga glikemijos kontrolė. Esant $\text{HbA1c} \geq 7,5$ proc., rizika retinopatijos išsivystymui padidėja daugiau nei keturis kartus: ŠS 4,676; 95 proc. PI – 1,083–20,185.

5.5.2. Katarakta

9 (1,7 proc.) tiriamiesiems buvo labai pablogėjęs regėjimo aštrumas dėl diabetinės kataraktos atsiradimo. 5.30 pav. Diabetinės kataraktos paplitimas tarp 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų.



5.30 pav. Diabetinės kataraktos paplitimas tarp 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų

Katarakta išsivystė 2 (0,8 proc.) berniukams ir 7 (2,3 proc.) mergaitėms. Chirurginis kataraktos gydymas taikytas 5 (0,9 proc.) tiriamiesiems, 4 (0,7 proc.) tiriamiesiems chirurginis gydymas netaikytas. 1 (0,9 proc.) tiriamajam katarakta atsirado 12 metų amžiuje. 8 (2,4 proc.) tiriamiesiems kataraktos diagnozuotos 13 m. ir vyresniame amžiuje. 2 (1,0 proc.) tiriamiesiems katarakta buvo diagnozuota esant trumpai ligos trukmei (< 3 m.), 2 (1,7 proc.), esant ligos trukmei 6–10 metų, daugiausia – 5 (6,9 proc.) tiriamieji, kuriems buvo diagnozuota diabetinė katarakta, sirgo 1 tipo cukriniu diabetu daugiau nei 10 metų. Duomenys pateikiami 5.7 lentelėje.

5.7 lentelė. Katarakta ir ligos trukmė

Katarakta	< 3 m. n (proc.) [I]	3–5 m. n (proc.) [II]	6–10 m. n (proc.) [III]	> 10 m. n (proc.) [IV]	p
Nėra	196 (99,0)	151 (100)	116 (98,3)	67 (93,1)	I, III, < 0,05 I, IV, < 0,05
Yra	2 (1,0)	0 (0)	2 (1,7)	5 (6,9)	I, IV, < 0,05

Vertinant diabetinės kataraktos atsiradimą ir 1 tipo cukrinio diabeto diagnozavimo laiką, pastebėta, kad dažniausia 6 (4,3 proc.) kataraktos išsivystė anksti susirgusiems (≤ 4 m.) vaikams. Daugiausia – 7 (3,9 proc.), diabetinės kataraktos atsirado tiems tiriamiesiems – kurių glikemijos kontrolė buvo bloga ($HbA1c \geq 9$ proc.). Duomenys pateikiami 5.8 lentelėje.

5.8 lentelė. Katarakta ir glikozilinto hemoglobino rodmenys ($HbA1c$ proc.)

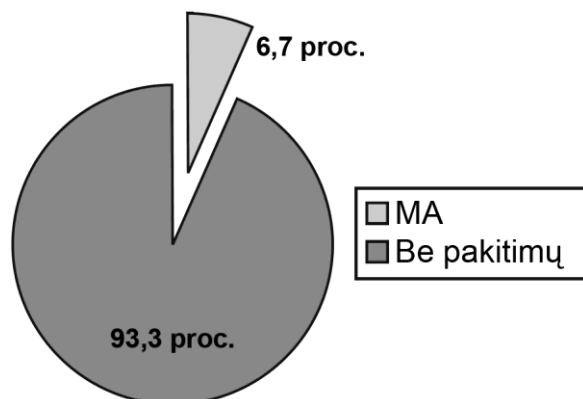
Kriterijus	$HbA1c < 7,5$ proc. n (proc.)	$HbA1c 7,5–8,9$ proc. n (proc.)	$HbA1c \geq 9$ proc. n (proc.)	p
Katarakta				
Nėra	161 (100)	198 (99,0)	171 (96,1)	< 0,05
Yra	0 (0)	2 (1,0)	7 (3,9)	> 0,05

Pritaikant logistinės regresijos modelį, paskaičiuotas kataraktos išsivystymo šansų santykis, atsižvelgiant į amžių, lytį, ligos trukmę, glikemijos kontrolę. Paaiškėjo, kad kataraktos atsiradimo riziką patikimai didino bloga glikemijos kontrolė ir ligos trukmė. Esant $HbA1c \geq 9$ proc., rizika kataraktos išsivystymui padidėja daugiau nei septynis kartus: ŠS 7,348; 95 proc. PI – 1,510–35,745. Esant ligos trukmei > 10 metų, rizika kataraktos išsivystymui taip pat padidėja septynis kartus: ŠS

7,313; 95 proc. PI – 1,386–38,584. Moteriška lytis taip pat didino diabetinės kataraktos atsiradimo riziką: ŠS 2,853; 95 proc. PI – 0,587–13,860.

5.5.3 Mikroalbuminurija

36 (6,7 proc.) tiriamųjų rasta mikroalbuminurija. Duomenys pateikiami 5.31 pav.



5.31 pav. Mikroalbuminurijos paplitimas tarp 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų

Mikroalbuminurija rasta 17 (7,1 proc.) berniukų ir 19 (6,4 proc.) mergaičių. Statistiškai patikimo skirtumo tarp berniukų ir mergaičių grupių nenustatyta. Analizuojant mikroalbuminurijos paplitimą tarp skirtingų amžiaus grupių vaikų, mikroalbuminurija buvo rasta 4 (3,6 proc.) 10–12 metų amžiaus tiriamiesiems, 30 (9,1 proc.) trylikos metų ir vyresniems 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems paaugliams. Vertinant mikroalbuminurijos paplitimą pagal ligos trukmę, pastebėta, kad ilgėjant ligos trukmei, daugiau tiriamųjų rasta mikroalbuminurija, tačiau statistiškai patikimo skirtumo tarp ligos trukmės grupių nestebėta: esant ligos trukmei trumpesnei nei 3 metai, mikroalbuminurija buvo rasta 9 (4,5 proc.) tiriamiesiems, sergant 1 tipo cukriniu diabetu ilgiau nei 10 metų, mikroalbuminurija rasta dešimtadaliui – 7 (9,7 proc.) tirtųjų asmenų. Duomenys pateikiami 5.9 lentelėje.

5.9 lentelė. Mikroalbuminurija ir ligos trukmė

Kriterijus	< 3 m., n (proc.)	3–5 m., n (proc.)	6–10 m., n (proc.)	> 10 m., n (proc.)	p
Mikroalbuminurija:					
MA nėra	189 (95,5)	140 (92,7)	109 (92,4)	65 (90,3)	> 0,05
MA yra	9 (4,5)	11 (7,3)	9 (7,6)	7 (9,7)	> 0,05

Vertinant tiriamųjų amžių 1 tipo cukrinio diabeto diagnozavimo metu ir mikroalbuminurijos atsiradimą, pastebėta, kad daugiausia mikroalbuminurijos – 18 (9,3 proc.) buvo tarp vaikų, susirgusių 1 tipo cukriniu diabetu 5–9 metų amžiuje. Mikroalbuminurija buvo rasta 11 (8,5 proc.) vaikų, kuriems liga buvo diagnozuota 10–12 metų amžiuje. Analizuojant glikemijos kontrolės ir mikroalbuminurijos ryšį, pastebėta, kad esant optimaliai glikemijos kontrolei ($HbA1c < 7,5$ proc.), mikroalbuminurija

rasta 11 (6,8 proc.) tiriamųjų. Padidėjus glikozilintam hemoglobiniui iki 7,5–8,9 proc., mikroalbuminurija rasta 12 (6,0 proc.) tiriamųjų. Esant blogai glikemijos kontrolei ($HbA1c \geq 9$ proc.), mikroalbuminurija rasta 13 (7,3 proc.) tiriamųjų. Duomenys pateikiami 5.10 lentelėje.

5.10 lentelė. Mikroalbuminurija ir glikozilinto hemoglobino rodmenys ($HbA1c$ proc.)

Kriterijus	HbA1c < 7,5 proc. n (proc.)	HbA1c 7,5–8,9 proc. n (proc.)	HbA1c ≥ 9 proc. n (proc.)	p
Mikroalbuminurija:				
MA nėra	150 (93,2)	188 (94)	165 (92,7)	> 0,05
MA yra	11 (6,8)	12 (6)	13 (7,3)	> 0,05

Analizuojant mikroalbuminurijos ir arterinio kraujo spaudimo (AKS) ryšį, pasebėta, kad mikroalbuminurija rasta 11 (9,7 proc.) tiriamųjų, turinčių padidintą kraujospūdį ir 25 (5,9 proc.) tiriamųjų, turinčių normalų kraujospūdį ($\chi^2 = 2,142$; l.l. = 1, $p = 0,143$).

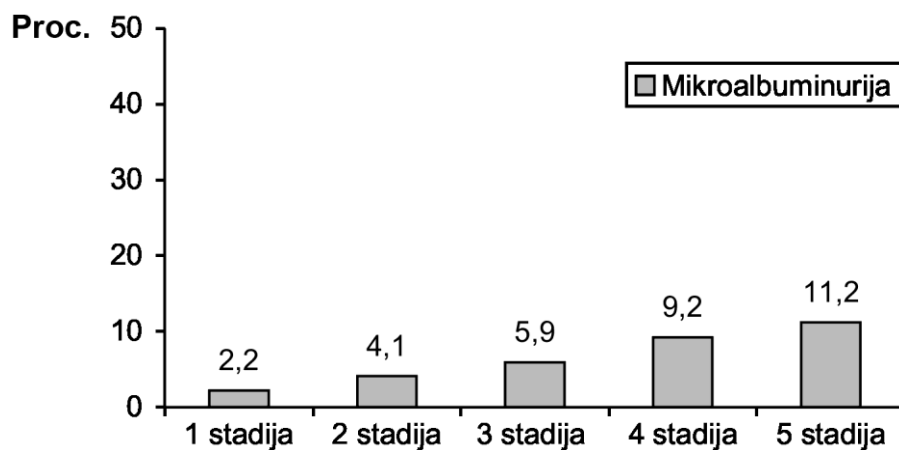
Vertinant diastolinio AKS ir mikroalbuminurijos ryšį, mikroalbuminurija rasta 5 (20,8 proc.) tiriamųjų, turinčių padidintą diastolinį AKS ir 31 (6,1 proc.) tiriamųjų, turinčių normalų diastolinį AKS ($\chi^2 = 8,308$; l.l. = 2, $p < 0,05$).

Analizuojant lipidų frakcijų ir mikroalbuminurijos ryšį, statistškai patikimų skirtumų tarp mikroalbuminurijos atsiradimo ir lipidų frakcijų padidėjimo kraujo serume nerasta. Mikroalbuminurija nustatyta 25 (6,0 proc.) tiriamiesiems turintiems normalų bendro cholesterolio kiekį kraujo serume ir 11 (9,2 proc.) tirtųjų, kurių bendro cholesterolio kiekis buvo padidintas ($\chi^2 = 1,448$; l.l. = 1, $p = 0,229$). Mikroalbuminurija nustatyta 29 (6,4 proc.) tiriamiesiems turintiems normalų MTL cholesterolio kiekį kraujo serume ir 7 (8,9 proc.) tirtųjų, kurių MTL cholesterolio kiekis buvo padidintas ($\chi^2 = 0,662$; l.l. = 1, $p = 0,421$). Mikroalbuminurija nustatyta 26 (5,9 proc.) tiriamiesiems turintiems normalų trigliceridų kiekį kraujo serume ir 10 (10,4 proc.) tirtųjų, kurių trigliceridų kiekis buvo padidintas ($\chi^2 = 2,514$; l.l. = 1, $p = 0,113$).

Analizuojant mikroalbuminurijos paplitimą tarp normalaus svorio ir nutukusių 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių, statistškai patikimų skirtumų nestebėta.

Mikroalbuminurija nustatyta 29 (6, 9 proc.) tiriamiesiems turintiems normalią kūno masę ir 7 (9,7 proc.) tirtųjų, kurių kūno masė buvo padidėjusi ($\chi^2 = 1,235$; l.l. = 1, $p = 0,266$).

Dažniau mikroalbuminurija nustatyta tiems tiriamiesiems, kurių brendimo stadija (Taner, 1962) buvo didesnė. Duomenys pateikiami 5.32 pav.

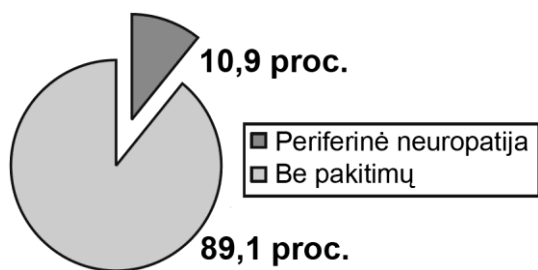


5.32 pav. Mikroalbuminurijos dažnis tarp 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų, atsižvelgiant į brendimo stadijas

Pritaikant logistinės regresijos modelį, paskaičiuotas mikroalbuminurijos išsivystymo šansų santykis, atsižvelgiant į tiriamųjų amžių, lytį, brendimo stadiją, diastolinį AKS, ligos trukmę, ligos diagnozavimo laiką, glikemijos kontrolę. Paaiškėjo, kad mikroalbuminurijos atsiradimo riziką patikimai didino padidėjęs diastolinis AKS, didesnė brendimo stadija ir 1 tipo cukrinio diabeto diagnozavimas 5–9 metų amžiuje. Esant padidėjusiam diastoliniam AKS, rizika mikroalbuminurijos atsiradimui padidėja keturis kartus: ŠS 4,075; 95 proc. PI – 1,426–11,643. Diagnozuojant 1 tipo cukrinį diabetą 5–9 metų amžiuje, rizika mikroalbuminurijos atsiradimui padidėja daugiau nei tris kartus: ŠS 3,503; 95 proc. PI – 1,159–10,588. Esant 4 brendimo stadijai, rizika mikroalbuminurijos atsiradimui padidėja daugiau nei keturis kartus: ŠS 4,518; 95 proc. PI – 1,289–15,842. Esant 5 brendimo stadijai, rizika mikroalbuminurijos atsiradimui padidėja daugiau nei penkis kartus: ŠS 5,612; 95 proc. PI – 1,499–21,005.

5.5.4 Periferinė neuropatija

1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams periferinės diabetinės neuropatijos simptomus vertino viena, patyrusi vaikų neurologė. Vibracinio jutimo sutrikimas nustatytas 50 (9,3 proc.) tiriamųjų, taktilinio jutimo sutrikimas – 24 (4,5 proc.), skausmo jutimo sutrikimas – 5 (0,9 proc.), temperatūros jutimų sutrikimas nustatytas tik vienam tiriamajam (0,2 proc.). 59 (10,9 proc.) tiriamiesiems rastas bent vienas periferinės diabetinės neuropatijos simptomas. 23 iš jų buvo atliktas elektroneuromiografijos (ENMG) tyrimas. Šio tyrimo metu periferinės nervų sistemos pažeidimas nustatytas 10 (1,9 proc.) tirtųjų 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių. ENMG tyrimas buvo atliktas 6 tyrime dalyvavusiems 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams, kuriems klinikinio tyrimo metu vaikų neurologė nenustatė periferinės diabetinės neuropatijos simptomų. ENMG tyrimas šiems vaikams periferinės nervų sistemos pažeidimo taip pat nepatvirtino. 5.33 pav. pateikiamas periferinės neuropatijos dažnis tarp 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų.



5.33 pav. Periferinės neuropatijos dažnis tarp 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų

Periferinė neuropatija rasta 25 (10,4 proc.) berniukams ir 34 (11,4 proc.) mergaitėms. Vertinant 1 tipo cukrinio diabeto sukeltus periferinės nervų sistemos pažeidimus, statistiškai patikimų skirtumų tarp berniukų ir mergaičių grupių nenustatyta. Analizuojant neuropatijos paplitimą tarp skirtingų amžiaus grupių vaikų, neuropatija buvo rasta 4 (3,6 proc.) 10–12 metų amžiaus tiriamiesiems, 55 (16,7 proc.) trylikos metų ir vyresniems 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems paaugliams. Vertinant neuropatijos paplitimą pagal ligos trukmę, pastebėta, kad ilgėjant ligos trukmei, periferinės diabetinės neuropatijos paplitimas tarp tiriamųjų didėja: esant ligos trukmei trumpesnei nei 3 metai, neuropatija buvo rasta 3 (1,5 proc.) tiriamiesiems, esant ligos trukmei 3–5 metams, neuropatija rasta 9 (6,0 proc.) tiriamiesiems, ligos trukmei padidėjus iki 6–10 metų, neuropatija rasta 16 (13,6 proc.) tirtųjų asmenų. Sergant 1 tipo cukriniu diabetu ilgiau nei 10 metų, išreikšta klinikinė diabetinė neuropatija rasta 31 (43,1 proc.) tirtųjų asmenų. Duomenys pateikiami 5.11 lentelėje.

5.11 lentelė. Periferinė neuropatija 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams, esant skirtingai ligos trukmei

Kriterijus	< 3 m. n (proc.) [I]	3–5 m. n (proc.) [II]	6–10 m. n (proc.) [III]	> 10 m. n (proc.) [IV]	p
Periferinė neuropatija nėra	195 (98,5)	142 (94,0)	102 (86,4)	41 (56,9)	I,IV, < 0,001
yra	3 (1,5)	9 (6,0)	16 (13,6)	31 (43,1)	III,IV, < 0,05

Vertinant tiriamųjų amžių 1 tipo cukrinio diabeto diagnozavimo metu ir neuropatijos atsiradimą, pastebėta, kad daugiausia periferinės neuropatijos – 25 (17,7 proc.) buvo tarp vaikų susirgusių 1 tipo cukriniu diabetu ankstyvoje vaikystėje (≤ 4 m.). Periferinė neuropatija buvo rasta 11,5 proc. vaikų, kuriems liga buvo diagnozuota 10–12 metų amžiuje. Analizuojant glikemijos kontrolės ir periferinės neuropatijos ryšį, pastebėta, kad esant optimaliai glikemijos kontrolei ($HbA_{1c} < 7,5$ proc.), periferinė neuropatija rasta tik 6 (3,7 proc.) tiriamųjų. Padidėjus glikozilintam hemoglobininui $\geq 7,5$ proc., periferinė neuropatija diagnozuota 53 (14 proc.) tiriamiesiems ($\chi^2 = 12,275$; l.l. = 1, $p < 0,001$). Duomenys pateikiami 5.12 lentelėje.

5.12 lentelė. Periferinė neuropatija ir glikozilinto hemoglobino rodmenys (HbA1c proc.)

Kriterijus	HbA1c < 7, 5 proc. n (proc.) [I]	HbA1c 7, 5–8,9 proc. n (proc.) [II]	HbA1c ≥ 9 proc. n (proc.) [III]	p
Periferinė neuropatija nėra	155 (96,3)	176 (86,4)	149 (83,7)	I, III, < 0,001
yra	6 (3,7)	24 (13,6)	29 (16,3)	I, III, < 0,001

Analizuojant periferinės diabetinės neuropatijos simptomų paplitimą tarp hipoglikemijas patyrusių tiriamųjų, statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvo. Periferinės diabetinės neuropatijos simptomai nustatyti 47 (10,3 proc.) tiriamiesiems nepatyrusiems hipoglikemijų, 6 (11,5 proc.) tiriamiesiems, kiekvieną savaitę patyrusiems lengvas simptomines hipoglikemijas ir 6 (18,8 proc.) tiriamiesiems patyrusiems hipoglikeminę komą ($\chi^2 = 2,195$; l.l. = 2, p = 0,334).

Pritaikant logistinės regresijos modelį, paskaičiuotas periferinės neuropatijos simptomų atsiradimo šansų santykis, atsižvelgiant į amžių, lytį, ligos trukmę, glikemijos kontrolę, hipoglikemijų dažnį. Paaiškėjo, kad periferinės neuropatijos simptomų atsiradimo riziką patikimai didino bloga glikemijos kontrolė ir ligos trukmė. Esant HbA1c ≥ 7,5 proc., rizika periferinės neuropatijos simptomų atsiradimui padidėja keturis kartus: ŠS 4,213; 95 proc. PI – 1,773–10,012. Esant ligos trukmei 3–5 metams, rizika periferinės neuropatijos simptomų atsiradimui padidėja keturis kartus: ŠS 4,120; 95 proc. PI – 1,096–15,490; esant ligos trukmei 6–10 metų, rizika periferinės neuropatijos simptomų atsiradimui padidėja dešimt kartų: ŠS 10,196; 95 proc. PI – 2,903–35,808, sergant 1 tipo cukriniu diabetu > 10 metų, rizika periferinės neuropatijos simptomų atsiradimui padidėja keturiasdešimt kartų: ŠS 49,146; 95 proc. PI – 14,337–168,476. Ištikus hipoglikeminei komai, rizika periferinės neuropatijos simptomų atsiradimui padidėja du kartus: ŠS 2,003; 95 proc. PI – 0,784–5,116).

Analizuojant smulkiųjų kraujagyslių pakenkimą berniukų ir mergaičių grupėse, statistiškai patikimo skirtumo tarp berniukų ir mergaičių nerasta (5.13 lentelė).

5.13 lentelė. Smulkiųjų kraujagyslių pakenkimai 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams atsižvelgiant į lytį

Kriterijai	Berniukai (n=240)	Mergaitės (n=299)	p
Tinklainės kraujagyslių pakenkimai:			
Pakitimų nėra	71 (29,6)	101 (33,8)	> 0,05
Preretinopatija	140 (58,3)	155 (51,8)	> 0,05
Ryški preretinopatija	16 (6,7)	33 (11,0)	> 0,05
Retinopatija	13 (5,4)	10 (3,3)	> 0,05
Katarakta			
Nėra	238 (99,2)	292 (97,7)	> 0,05
Yra	2 (0,8)	7 (2,3)	> 0,05
Mikroalbuminurija			
MA nėra	223 (92,9)	280 (93,6)	> 0,05
MA yra	17 (7,1)	19 (6,4)	> 0,05
Periferinė neuropatija			
nėra	215 (89,6)	265 (88,6)	> 0,05
yra	25 (10,4)	34 (11,4)	> 0,05

Analizuojant smulkiųjų kraujagyslių pakenkimą skirtingo amžiaus vaikams, stebima, kad daugiau retinopatijos, kataraktos, periferinės neuropatijos diagnozuota vyresniems paaugliams. Jiems taip pat rasta daugiau mikroalbuminurijos (5.14–5.17 lentelės).

5.14 lentelė. Tinklainės kraujagyslių pakenkimas skirtingų amžiaus grupių 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams

Tinklainės kraujagyslių pakenkimas:	≤ 4 m. n (proc.)	5–9 m. n (proc.)	10–12 m. n (proc.)	≥ 13 m. n (proc.)	p
Nėra	11 (84,6)	63 (74,1)	40 (36,0)	58 (17,6)	>0,05
Preretinopatija	2 (15,4)	22 (25,9)	69 (62,2)	202 (61,2)	
Ryški preretinopatija	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	47 (14,2)	
Retinopatija	0 (0)	0 (0)	0 (0)	23 (7,0)	

5.15 lentelė. Kataraktos pasireiškimas skirtingų amžiaus grupių 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams

Katarakta	≤ 4 m. n (proc.)	5–9 m. n (proc.)	10–12 m. n (proc.)	≥ 13m. n (proc.)	p
Nėra	13 (100)	85 (100)	110 (99,1)	322 (97,6)	> 0,05
Yra	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	8 (2,4)	> 0,05

5.16 lentelė. Mikroalbuminurijos pasireiškimas skirtingų amžiaus grupių 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams

Mikroalbuminurija	≤ 4 m. n (proc.) [I]	5–9 m. n (proc.) [II]	10–12 m. n (proc.) [III]	≥ 13m. n (proc.) [IV]	p
MA nėra	13 (100)	83 (97,6)	107 (96,4)	300 (90,9)	> 0,05
MA yra	0 (0)	2 (2,4)	4 (3,6)	30 (9,1)	II, IV, < 0,05

5.17 lentelė. Periferinės neuropatijos pasireiškimas skirtingų amžiaus grupių 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams

Periferinė neuropatija	≤ 4 m. n (proc.) [I]	5–9 m. n (proc.) [II]	10–12 m. n (proc.) [III]	≥ 13m. n (proc.) [IV]	p
nėra	13 (100)	85 (100)	107 (96,4)	275 (83,3)	> 0,05
yra	0 (0)	0 (0)	4 (3,6)	55 (16,7)	III, IV, < 0,001

Analizuojant lėtinių smulkiųjų kraujagyslių komplikacijų dažnį ir 1 tipo cukrinio diabeto diagnozės nustatymo laiką, stebima, kad daugiau retinopatijos, kataraktos ir periferinės neuropatijos diagnozuota anksti (≤ 4 m.) susirgusiems 1 tipo cukriniu diabetu vaikams. Daugiau mikroalbuminurijos rasta vaikams, susirgusiems 1 tipo cukriniu diabetu 5–9 metų amžiuje (5.18–5.21 lentelė).

5.18 lentelė. Tinklainės kraujagyslių pakenkimas ir amžius, susergant cukriniu diabetu

Tinklainės kraujagyslių pakenkimas	≤ 4 m. n (proc.) [I]	5–9 m. n (proc.) [II]	10–12 m. n (proc.) [III]	≥ 13 m. n (proc.) [IV]	p
Nėra	48 (34,0)	58 (29,9)	38 (29,2)	28 (37,8)	> 0,05
Preretinopatija	67 (47,5)	107 (55,2)	80 (61,5)	41 (55,4)	> 0,05

Ryški preretinopatija	12 (8,5)	22 (11,3)	10 (7,7)	5 (6,8)	> 0,05
Retinopatija	14 (9,9)	7 (3,6)	2 (1,5)	0 (0)	I, III, < 0,05

5.19 lentelė. Katarakta ir amžius, susergant cukriniu diabetu

Katarakta	≤ 4 m. n (proc.) [I]	5–9 m. n (proc.) [II]	10–12 m. n (proc.) [III]	≥ 13 m. n (proc.) [IV]	p
Katarakta Nėra Yra	135 (95,7) 6 (4,3)	194 (100) 0 (0)	128 (98,5) 2 (1,5)	73 (98,6) 1 (1,4)	> 0,05 I, IV, < 0,05

5.20 lentelė. Mikroalbuminurija ir amžius, susergant cukriniu diabetu

Mikroalbuminurija	≤ 4 m. n (proc.) [I]	5–9 m. n (proc.) [II]	10–12 m. n (proc.) [III]	≥13m. n (proc.) [IV]	p
MA nėra	137 (97,2)	176 (90,7)	119 (91,5)	71 (95,9)	> 0,05
MA yra	4 (2,8)	18 (9,3)	11 (8,5)	3 (4,1)	> 0,05

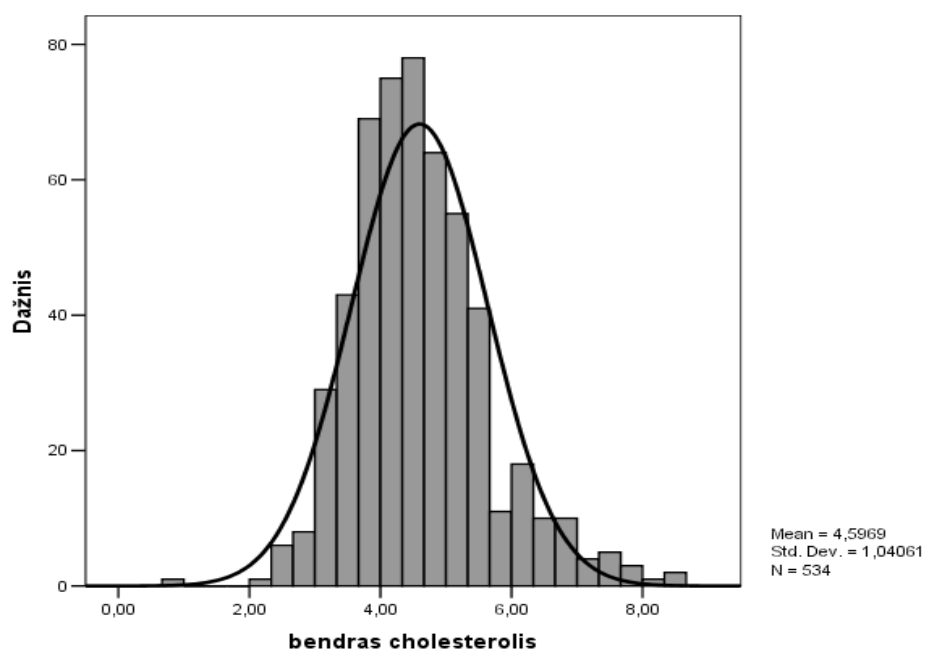
5.21 lentelė. Periferinė neuropatija ir amžius, susergant cukriniu diabetu

Periferinė neuropatija	≤ 4 m. n (proc.) [I]	5–9 m. n (proc.) [II]	10–12 m. n (proc.) [III]	≥ 13 m. n (proc.) [IV]	p
nėra	116 (82,3)	179 (92,3)	115 (88,5)	70 (94,6)	p > 0,05
yra	25 (17,7)	15 (7,7)	(11,5)	4 (5,4)	I, IV p < 0,05

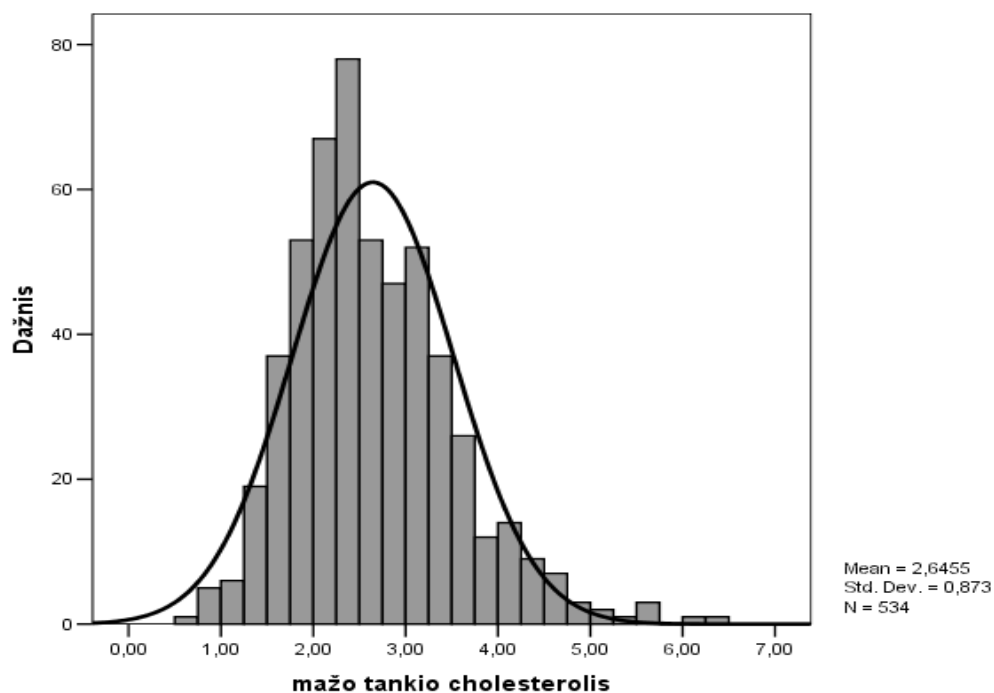
5.6. Dislipidemija ir ankstyvos išeminės širdies ligos rizika vaikams, sergantiems 1 tipo CD

Sergant cukriniu diabetu, aterosklerozė prasideda jau paauglystėje, pradedant storėti širdies vainikinių kraujagyslių ir aortos intymai. Tai įrodyta tiriant ultragarsu jaunos žmonės, vaikystėje susirgusius 1 tipo cukriniu diabetu (Jarvisalo M. et al., 2001). Vainikinių širdies kraujagyslių aterosklerozė ir ankstyvo miokardo infarkto rizika yra tiesiai susiję su bloga glikemijos kontrole (Nathan D. et al., 2005). Moksliniais tyrimais įrodyta, kad dislipidemija yra labai svarbus išeminės širdies ligos rizikos veiksnys (Steinberg D., 2002). Jei 1 tipo cukrinis diabetas gerai kontroliuojamas, didelių lipidų apykaitos sutrikimų nestebima, tačiau didėjant glikemijoms, pastebimai ryškėja dislipidemija (Idzior–Walus B et al., 2001, Larsen J. et al., 2002). Deja, daugelio 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių glikemijos kontrolė yra bloga (Mortensen H.B., 1997; Hoey H., 2001). Prisidėjusi arterinė hipertenzija, dislipidemija, rūkymas, šiai grupei vaikų ir paauglių gali stipriai padidinti riziką sirgti išemine širdies liga. Ankstyvas dėmesys visiems rizikos faktoriams yra labai svarbus norint apsaugoti 1 tipo cukriniu diabetu sergančius vaikus nuo ankstyvos aterosklerozės (Schwab K., et al., 2006).

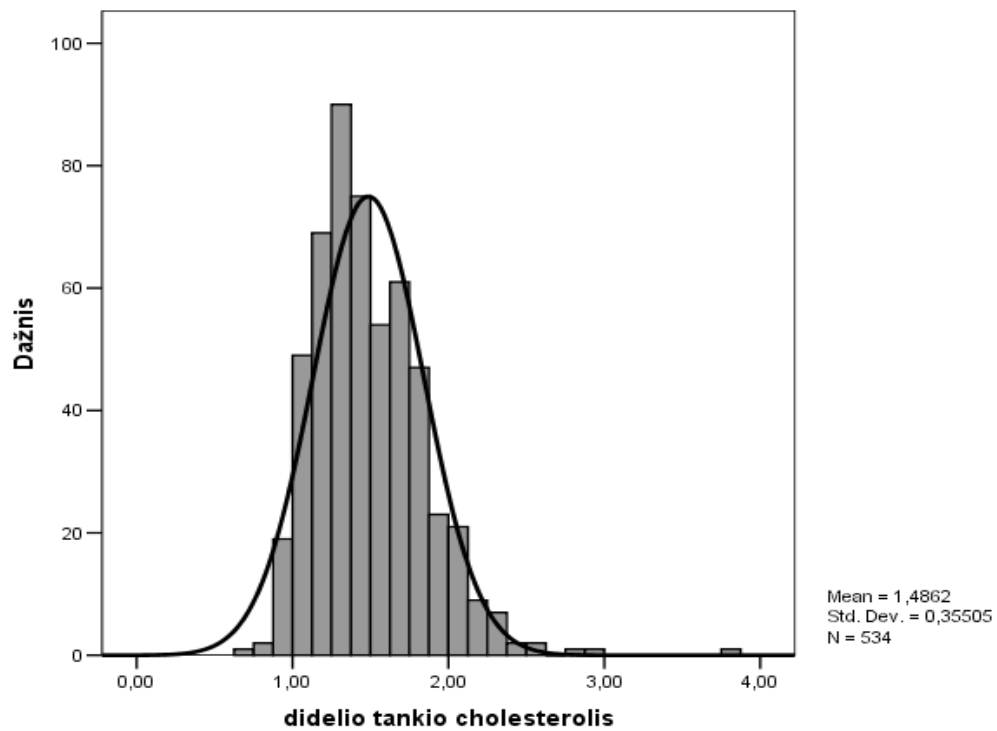
534 tyrime dalyvavusiems 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams ir paaugliams buvo atlikti bendro cholesterolio, MTL cholesterolio, DTL cholesterolio ir trigliceridų tyrimai (5.34–5.37 pav.).



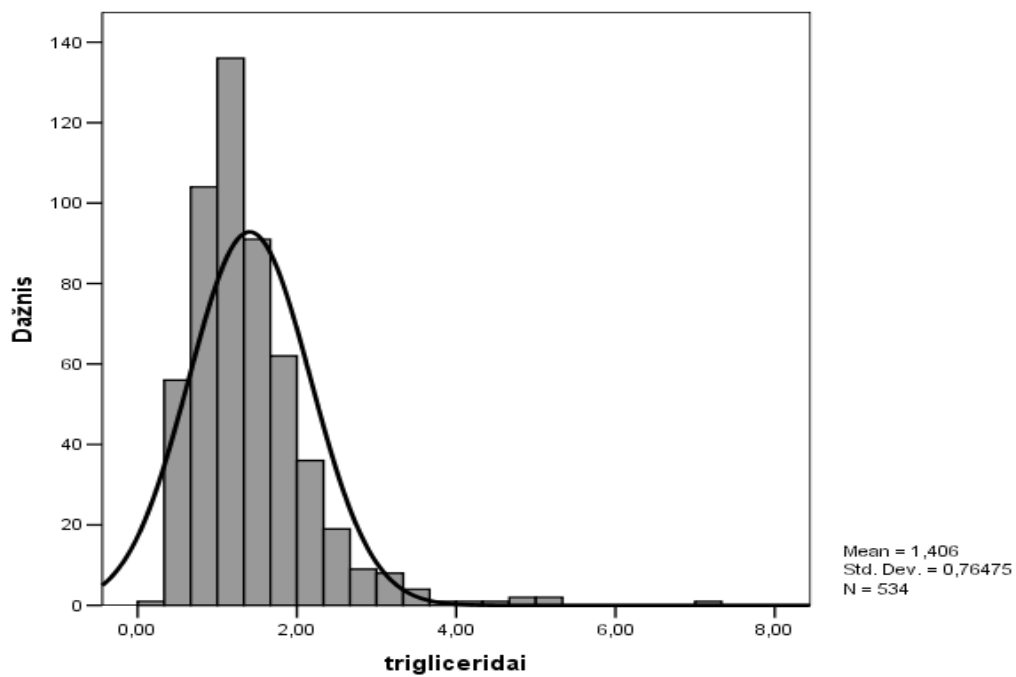
5.34 pav. *1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų bendrojo cholesterolio koncentracija kraujyje*



5.35 pav. *1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų mažo tankio cholesterolio koncentracija kraujyje*



5.36 pav. 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų didelio tankio cholesterolio koncentracija kraujyje



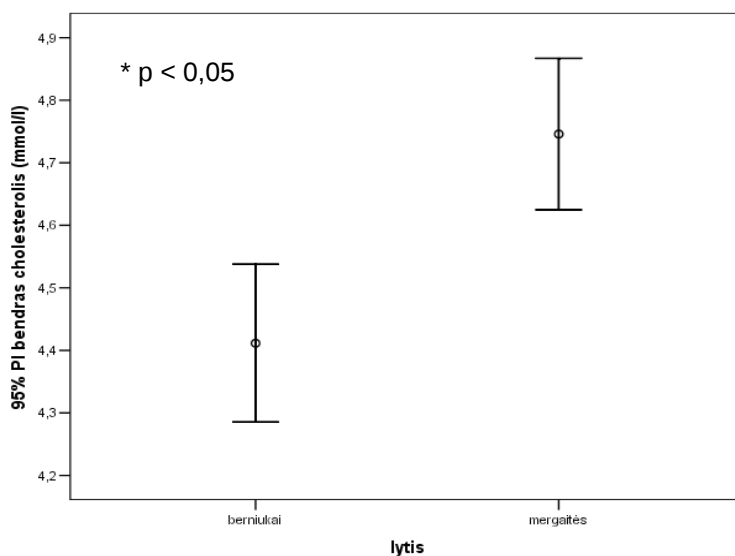
5.37 pav. 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų trigliceridų koncentracija kraujyje

5.22 lentelė. 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų bendrojo cholesterolio, mažo tankio cholesterolio, didelio tankio cholesterolio, trigliceridų koncentracija kraujyje

Kriterijai	Visi tiriamieji (n = 534)	Berniukai (n = 238)	Mergaitės (n = 296)	p
Bendras cholesterolis (mmol/l) Vidurkis ± SD	4,59 ± 1,04	4,41 ± 0,99	4,75 ± 1,06	< 0,05
DTL cholesterolis (mmol/l) Vidurkis ± SD	1,49 ± 0,36	1,44 ± 0,35	1,52 ± 0,35	> 0,05
MTL cholesterolis (mmol/l) Vidurkis ± SD	2,65 ± 0,87	2,48 ± 0,81	2,78 ± 0,90	> 0,05
Trigliceridai (mmol/l) Vidurkis ± SD	1,41 ± 0,76	1,40 ± 0,86	1,41 ± 0,68	> 0,05

Padidėjusi bendro cholesterolio koncentracija (> 5,2 mmol/l) rasta 120 (22,5 proc.) tirtųjų 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių, padidėjusi MTL cholesterolio koncentracija (> 3,5 mmol/l) – 79 (14,8 proc.) tirtųjų, padidėjusi trigliceridų koncentracija (> 1,9 mmol/l) – 96 (18 proc.) tirtųjų asmenų. DTL cholesterolio koncentracijos sumažėjimas (< 1,0 mmol/l) stebėtas tik 22 (4,1 proc.) tirtųjų asmenų.

Vertinant lipidų pokyčius tarp lyčių, nustatyta, kad 78 (26,4 proc.) mergaitėms rastas padidėjusi bendro cholesterolio koncentracija (5.38 pav.). Tuo tarpu tik 42 (17,6 proc.) berniukų rastas bendro cholesterolio koncentracijos padidėjimas. Kitų lipidų frakcijų skirtumų tarp lyčių nenustatyta.



5.38 pav. 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų bendrojo cholesterolio koncentracija kraujyje, pasiskirstymas pagal lytį

Analizuojant skirtingų amžiaus grupių tiriamuosius, nustatytas trigliceridų koncentracijos kraujyje padidėjimas vyresniems 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams.

5.23 lentelėje pateikiami lipidų koncentracijos rodmenys, skirtingų amžiaus grupių 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams ir paaugliams.

5.23 lentelė. Lipidų koncentracija kraujyje skirtingų amžiaus grupių 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams ir paaugliams

Kriterijus	≤ 4 m. n (proc.) [I]	5–9 m. n (proc.) [II]	10–12 m. n (proc.) [III]	≥ 13 m. n (proc.) [IV]	Iš viso, n (proc.)	p
Bendras cholesterolis > 5,2 mmol/l	1 (7,7)	12 (14,5)	24 (21,8)	83 (25,3)	120 (22,5)	> 0,05
MTL Cholesterolis > 3,5 mmol/l	2 (15,4)	10 (12,0)	11 (10,0)	56 (17,1)	79 (14,8)	> 0,05
DTL Cholesterolis ≤ 0,9 mmol/l	0 (0)	3 (3,6)	5 (4,5)	14 (4,3)	22 (4,1)	> 0,05
Trigliceridai > 1,9 mmol/l	2 (15,4)	6 (7,2)	16 (14,5)	72 (22,0)	96 (18,0)	II,IV, < 0,05

Amžius 1 tipo cukrinio diabeto diagnozavimo metu ryškesnės įtakos lipidų koncentracijai neturėjo.

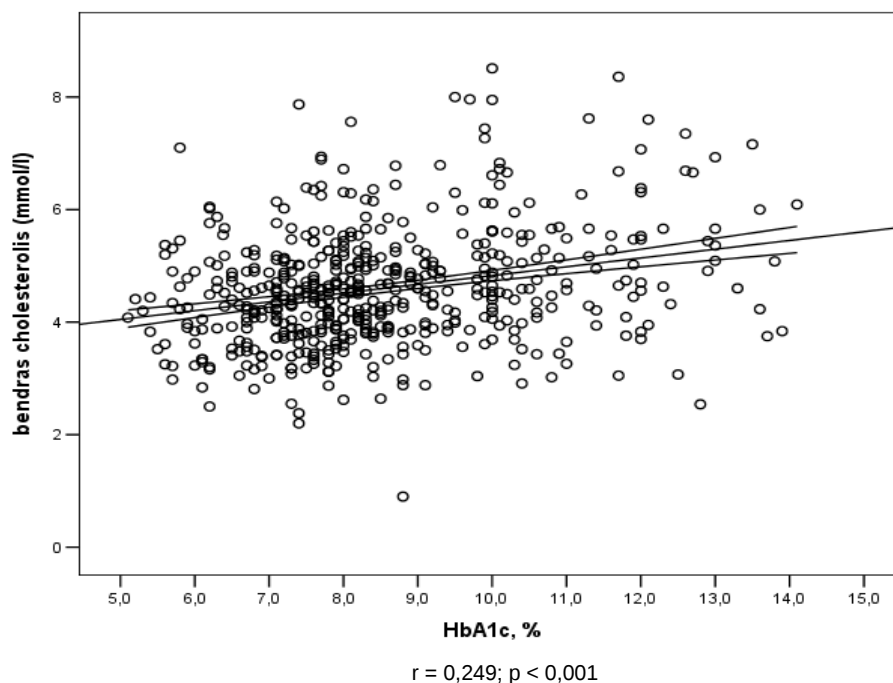
Stebėti lipidų koncentracijos kitimai, ilgėjant ligos trukmei. Tarp mažiau nei 3 metus 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių padidėjusi bendro cholesterolio koncentracija buvo 15,4 proc. tiriamųjų. Ligos trukmei pailgėjus iki 6–10 metų, bendro cholesterolio koncentracija kraujyje jau buvo padidėjusi 30,8 proc. tirtų vaikų ir paauglių. Beveik penktadalis (19,1 proc.), ilgiau nei penkis metus sergančių cukriniu diabetu vaikų, turėjo padidėjusią (> 3,5 mmol/l) MTL cholesterolio koncentraciją. Analizuojant trigliceridų koncentracijos pokyčius pastebėta, kad tarp trumpiau nei 3 metus sergančių vaikų ir paauglių padidėjusi trigliceridų koncentracija (> 1,9 mmol/l) buvo 13,8 proc. tiriamųjų, tarp 3–5 metus sergančių vaikų ir paauglių padidėjusi trigliceridų koncentracija buvo 17,2 proc. tiriamųjų. Esant ligos trukmei 6–10 metų, padidėjusi trigliceridų koncentracija buvo penktadaliui (20,5 proc.), o sergant cukriniu diabetu ilgiau nei 10 metų, padidėjusi trigliceridų koncentracija buvo ketvirtadaliui (26,8 proc.) tiriamųjų.

Tampriausias ryšys stebėtas tarp lipidų koncentracijos ir glikozilinto hemoglobino. Kuo didesnis glikozilintas hemoglobinas, tuo didesnė bendro cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų koncentracija kraujyje. Esant gerai glikemijos kontrolei ($HbA_{1c} < 7,5$ proc.), bendro cholesterolio koncentracijos padidėjimas stebėtas tik 11,3 proc. tiriamųjų, glikozilintam hemoglobiniui esant 7,5 – 8,9 proc. bendro cholesterolio koncentracijos padidėjimas stebėtas jau 20,7 proc. tiriamųjų vaikų, o esant blogai ligos kontrolei ($HbA_{1c} \geq 9$ proc.) padidėjusį bendrą cholesterolį turėjo jau daugiau nei trečdalis (34,7 proc.) tiriamųjų. Analizuojant MTL cholesterolio ir trigliceridų koncentracijas, taip pat pastebėta, kad esant blogai glikemijos kontrolei, dislipidemija yra tris kartus dažnesnė.

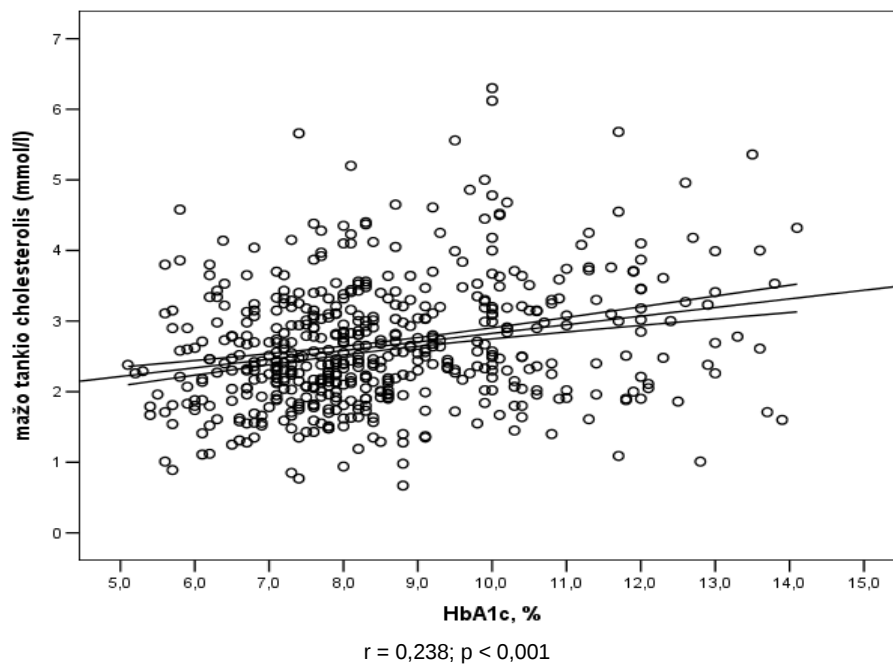
5.24 lentelė. Lipidų koncentracija kraujyje ir glikozilinto hemoglobino (HbA1c) rodmenys

Lipidai	HbA1c < 7,5 proc. n (proc.) [I]	HbA1c 7,5–8,9 proc. n (proc.) [II]	HbA1c ≥ 9 proc. n (proc.) [III]	Iš viso, n (proc.)	P
Bendras cholesterolis > 5,2 mmol/l	18 (11,3)	41 (20,7)	61 (34,7)	120 (22,5)	I,III, < 0,001
MTL Cholesterolis > 3,5 mmol/l	13 (8,1)	22 (11,1)	44 (25,0)	79 (14,8)	I,III, < 0,001
DTL Cholesterolis ≤ 0,9 mmol/l	5 (3,1)	5 (2,5)	12 (6,8)	22 (4,1)	> 0,05
Trigliceridai > 1,9 mmol/l	18 (11,3)	27 (13,6)	51 (29,0)	96 (18,0)	I,III, < 0,001

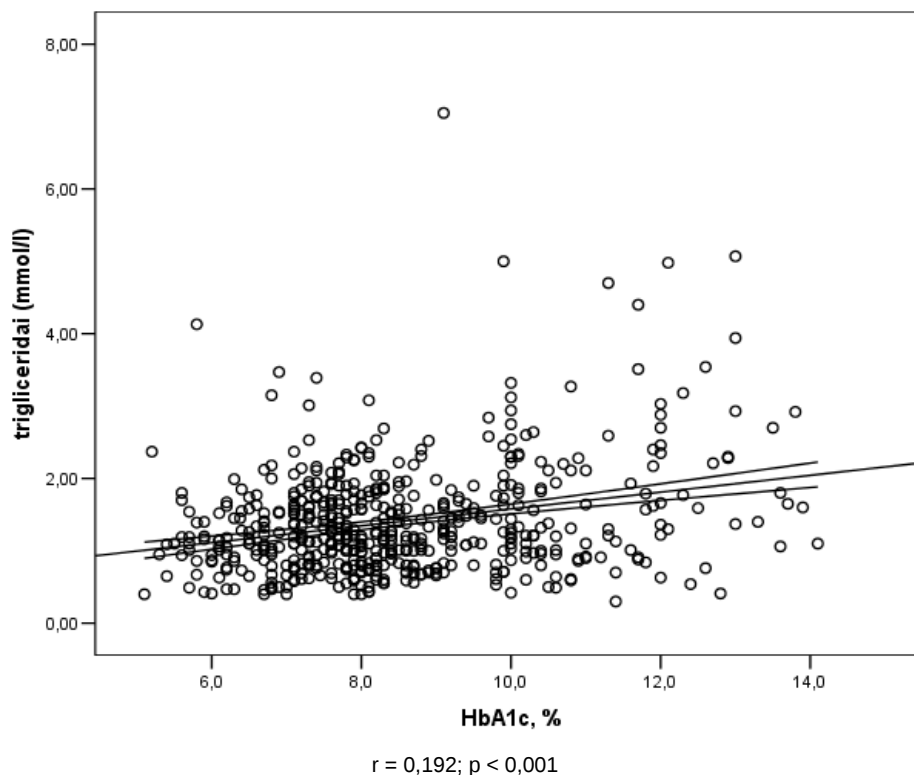
Glikozilinto hemoglobino ir lipidų frakcijų ryšys parodytas 5.39–5.41 pav.



5.39 pav. I tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų bendrojo cholesterolio koncentracijos kraujyje ir glikozilinto hemoglobino tarpusavio priklausomybė



5.40 pav. 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų mažo tankio cholesterolio koncentracijos kraujyje ir glikozilinto hemoglobino tarpusavio priklausomybė



5.41 pav. 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir trigliceridų koncentracijos kraujyje ir glikozilinto hemoglobino tarpusavio priklausomybė

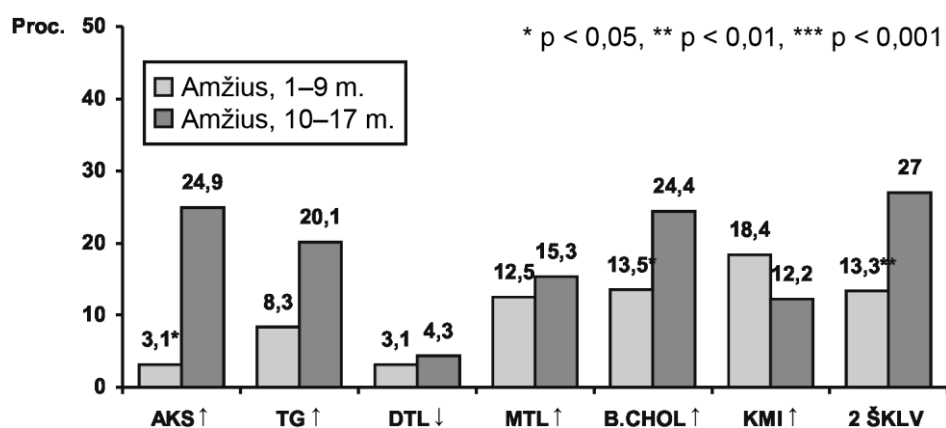
Analizuojant lipidų frakcijų pokyčius tarp normalaus svorio ir nutukusių vaikų, pastebėta, kad 35,2 proc. nutukusių vaikų buvo padidėjusi bendro cholesterolio koncentracija. Vertinant kitas lipidų frakcijas ryškesnių skirtumų tarp nutukusių ir normalaus svorio 1 tipo cukriniu diabetu

sergančių vaikų nestebėta. Padidėjusios bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų koncentracijos stebėtos padidintą kraujospūdį turintiems tiriamiems 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams. Statistiškai patikimo lipidų koncentracijų skirtumo tarp normalaus ir padidėjusio AKS grupių nerasta.

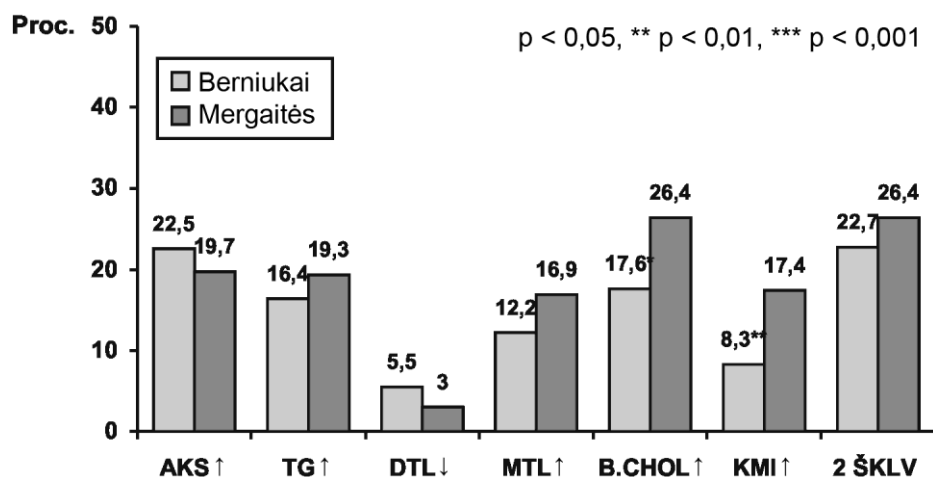
Dislipidemija yra vienas svarbiausių širdies kraujagyslių ligų rizikos veiksnių. Tai vertinta, atsižvelgiant į amžių, lytį, glikemijos kontrolę ir 1 tipo cukrinio diabeto trukmę. Esant blogai glikemijos kontrolei ($HbA1c \geq 9$ proc.), 29 proc. tiriamųjų buvo padidėjusi trigliceridų koncentracija, 25 proc. – MTL cholesterolio ir 34,7 proc. bendro cholesterolio koncentracija. Esant blogai glikemijos kontrolei ($HbA1c \geq 9$ proc.), 27,5 proc. tiriamųjų stebėtas AKS pakilimas.

Du širdies kraujagyslių ligų rizikos veiksnius turėjo 14,3 proc. 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių, tris – 6,9 proc., keturis – 2,4 proc. tiriamųjų. Du širdies kraujagyslių ligų rizikos veiksnius turėjo 22,7 proc. berniukų ir 26,4 proc. mergaičių sergančių 1 tipo cukriniu diabetu. Vertinant pacientų amžių, svarbu pažymėti, kad net 13,3 proc. tyrime dalyvavusių vaikų iki 10 metų amžiaus jau turėjo du širdies kraujagyslių ligų rizikos veiksnius. Tarp vyresnių, 10 – 17 metų amžiaus, vaikų dviejų širdies kraujagyslių ligų rizikos veiksnių paplitimas sudarė 27 proc. Esant blogai glikemijos kontrolei ($HbA1c \geq 9$ proc.), du širdies kraujagyslių ligų rizikos veiksnius turėjo net 40,3 proc. tiriamųjų. Trečdalis (33 proc.) ilgiau nei šešis metus 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų turėjo du širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius.

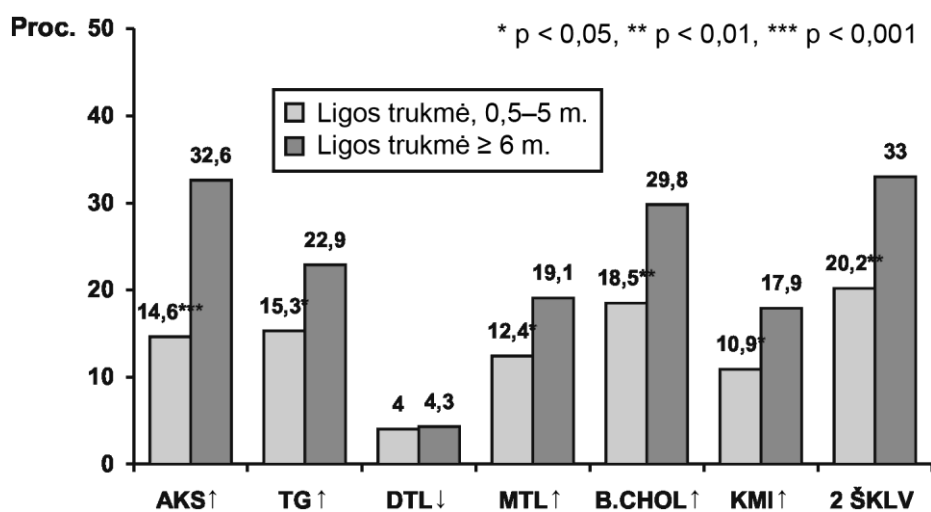
5.42–5.46 paveiksluose pateikiami kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniai, atsižvelgiant į tiriamųjų amžių, lytį, ligos trukmę ir glikemijos kontrolę.



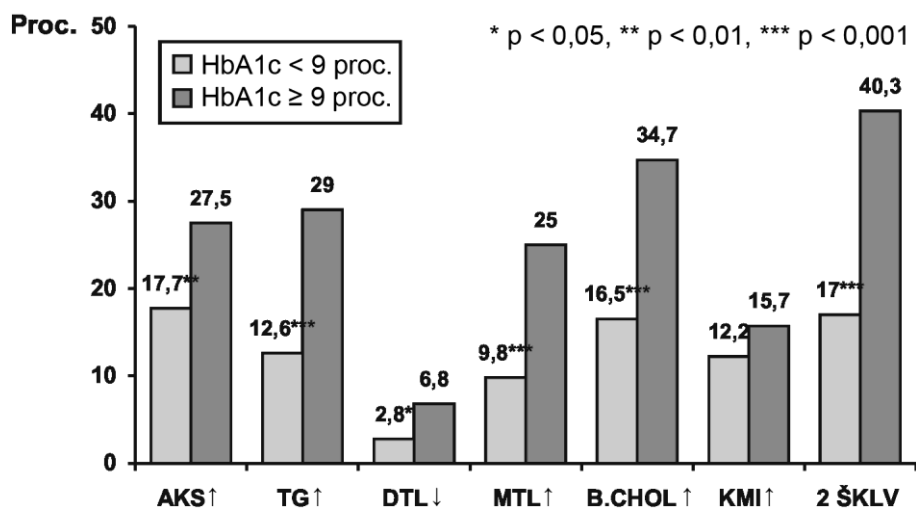
5.42 pav. Kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniai atsižvelgiant į tiriamųjų amžių.



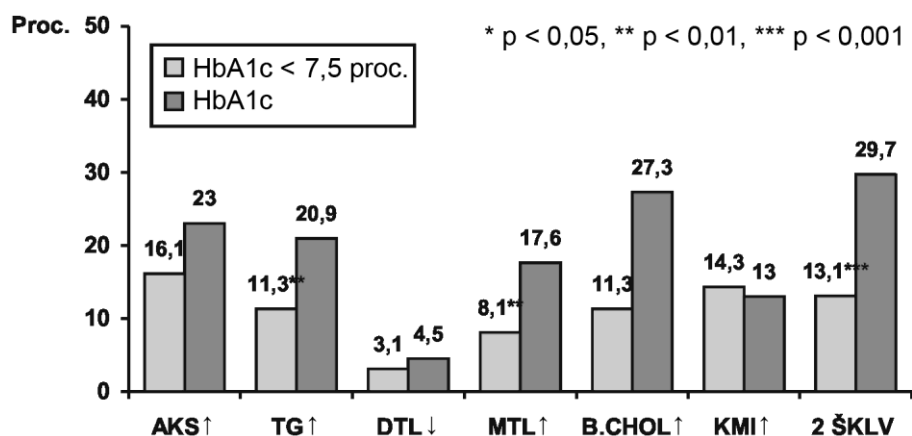
5.43 pav. Kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniai atsižvelgiant į lytį



5.44 pav. Kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniai atsižvelgiant į ligos trukmę



5.45 pav. Kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniai atsižvelgiant į glikemijos kontrolę



5.46 pav. Kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniai atsižvelgiant glikemijos kontrolę ($HbA1c \geq 7,5$ proc.).

Pritaikant logistinės regresijos modelį, paskaičiuotas kardiovaskulinių ligų šansų santykis, atsižvelgiant į amžių, lytį, ligos trukmę, glikemijos kontrolę. Paaiškėjo, kad kardiovaskulinių ligų riziką patikimai didino padidėjęs kraujospūdis, dislipidemija ir bloga glikemijos kontrolė (5.25 lentelė)

5.25 lentelė. Kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnių priklausomybė nuo amžiaus, lyties, ligos trukmės, glikemijos kontrolės

Rodiklis	AKS↑ ŠS [95 proc. PI]	TG↑ ŠS [95 proc. PI]	DTL↓ ŠS [95 proc. PI]	MTL↑ ŠS [95 proc. PI]	B.CHOL↑ ŠS [95 proc. PI]	KMI↑ ŠS [95 proc. PI]	2 ŠLV ŠS [95 proc. PI]
Amžius 10–17 m.	10,52 [3,27–33,89]	2,77 [1,29–5,92]	1,41 [0,41–4,85]	1,26 [0,65–2,44]	2,06 [1,11–3,85]	0,62 [0,35–1,11]	2,38 [1,28–4,43]
Lytis Mergaitės	0,85 [0,56–1,28]	1,22 [0,78–1,91]	0,54 [0,23–1,29]	1,47 [0,89–2,39]	1,67 [1,09–2,55]	2,32 [1,34–4,00]	1,22 [0,82–1,82]
Ligos trukmė ≥ 6 m.	2,83 [1,85–4,33]	1,64 [1,05–2,57]	1,05 [0,43–2,56]	1,67 [1,03–2,71]	1,87 [1,24–2,83]	1,78 [1,08–2,94]	1,94 [1,29–2,89]
HbA1c ≥ 9 proc.	1,76 [1,15–2,69]	2,84 [1,81–4,46]	2,55 [1,08–6,01]	3,08 [1,89–5,01]	2,69 [1,77–4,08]	1,35 [0,81–2,24]	3,29 [2,19–4,95]
HbA1c ≥ 7,5 proc.	1,55 [0,96–2,52]	2,08 [1,19–3,60]	1,48 [0,54–4,07]	2,42 [1,29–4,53]	2,96 [1,72–5,08]	0,89 [0,52–1,52]	2,79 [1,68–4,65]

6. REZULTATŲ APITARIMAS

Diabeto kontrolės ir komplikacijų klinikinės studijos (DKKS) rezultatai įrodė, kad glikemijos kontrolė yra pagrindinis prognostinis cukrinio diabeto komplikacijų vystymosi veiksnys (DCCT Research Group, 1994). Lietuvoje 1992–1993 m. atlikta klinikinė studija „Gliukozės kiekio kraujyje monitoravimas namuose“ leido pirmą kartą nustatyti Lietuvos vaikų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolę (Padaiga Ž., et al., 1995). Tyrime dalyvavo 1 tipo cukriniu diabetu sergantys vaikai ir paaugliai iki šešioliktojo gimtadienio. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $13,2 \pm 1,9$ metai, ligos trukmė – $3,9 \pm 3,1$ m. Tuo metu glikemijos kontrolė buvo labai bloga ($HbA1c = 11,2$ proc.), tačiau tik ligos trukmė buvo statistiškai patikimai reikšmingas prognostinis cukrinio diabeto komplikacijų vystymosi veiksnys (Padaiga Ž., et al., 1995). Antras 1 tipo cukriniu diabetu sergančių Lietuvos vaikų glikemijos kontrolės ir komplikacijų vertinimas vykdytas 1997 m., „Dvynių programos“ efekto vertinimo metu. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $13,7 \pm 3,7$ m., ligos trukmė – $4,3 \pm 0,7$ m. Glikozilinto hemoglobino vidurkis buvo 10,3 proc. (Padaiga Ž. et al., 1998). Mūsų tyrime dalyvavo 1–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai sergantys 1 tipo cukriniu diabetu. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $13,4 \pm 3,8$ m., ligos trukmė – $5,2 \pm 3,9$ m. Glikozilinto hemoglobino vidurkis buvo $8,5 \pm 1,8$ proc. Glikemijos kontrolės pagerėjimą galima paaiškinti intensyvios insulino terapijos įdiegimu, savikontrolės priemonių naudojimu. Lietuvos vaikų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolė pagaliau priartėjo prie kitų Europos šalių lygio, tačiau išlieka bloga (Danne T, et al., 2001). Norint pasiekti, kad sumažėtų lėtinių komplikacijų, būtina, kad glikozilinto hemoglobino lygmuo sumažėtų iki $< 7,5$ proc. Neramina tai, kad išlieka labai aukšti glikozilinto hemoglobino rodikliai vyriausių (> 13 m.) tiriamųjų grupėje ($HbA1c$ vidurkis buvo $8,8 \pm 1,9$ proc). Analizuojant diabeto trukmės įtaką glikemijos kontrolei, matome, kad ilgai sergančių (> 10 m.) vaikų ir paauglių glikemijos kontrolė išlieka nepatenkinama ($HbA1c$ vidurkis buvo $9,5 \pm 1,8$ proc).

1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių psichologinė būklė, savęs vertinimas, depresiškumas, labai įtakoja ligos kontrolės kokybę. Siekiant pagerinti glikemijos kontrolę, reikalingi ne tik geros kokybės insulini, savikontrolės priemonės, bet būtina psichologinė pagalba diabetu sergantiems vaikams, paaugliams ir jų šeimos nariams. 1 tipo cukriniu diabetu sergantys vaikai Lietuvoje šios pagalbos negauna. Todėl norint pagerinti 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių ligos kontrolės kokybę, būtina suvienyti gydytojų, slaugytojų, sveikatos politikų, diabeto asociacijos pastangas.

1 tipo CD sergančių vaikų augimo ir brendimo sekimas yra labai svarbus sveikatos priežiūros elementas. Nurodoma, kad tarp glikemijos kontrolės ir augimo bei brendimo sutrikimų yra tamprus ryšys (Bognetti E et al., 1998, Ahmed ML et al., 1998, Stipancic G et al., 2006, Elamin A et al., 2006). Vokietijoje tiriant 24 385 vaikus, sergančius 1 tipo cukriniu diabetu, patvirtinta, kad cukrinio

diabeto trukmė ir bloga glikemijos kontrolė turi įtaką brendimo atsilikimui (Roher T et al.,2007). Norint išvengti brendimo sutrikimų, reikia optimizuoti cukriniu diabetu sergančių vaikų glikemijos rodiklius, kūno masę (Lombardo F et al., 2008, Danielson K. et al.,2005). Donague K et al., 2003, Dunger D et al.,2002, Chiareli F et al., 2004 teigia, kad atsiradus naujoms cukrinio diabeto gydymo technologijoms, pagerėjo 1 tipo CD sergančių vaikų augimas. Priešingą nuomonę išreiškia Ispanijos ir Australijos mokslininkai, teigiantys, kad glikemijos kontrolė neturi įtakos cukriniu diabetu sergančių vaikų augimui (Kanumakala S et al.,2002, Luna R et al.,2005). Mūsų atliktas tyrimas parodė, kad 80,1 proc. tirtųjų vaikų buvo normalaus ūgio, žemo ūgio buvo 6,1 proc. 1 tipo CD sergančių vaikų. Brendimo atsilikimas diagnozuotas 2,6 proc. tirtųjų vaikų. Analizuojant tyrimo duomenis nustatyta, kad didžiausia rizika augimo sulėtėjimui atsiranda esant ilgesnei nei dešimt metų ligos trukmei (ŠS 6,01; 95 proc. PI – 2,29–15,77) ir blogai glikemijos kontrolei. Esant glikozilintam hemoglobiniui ≥ 9 proc., rizika ūgio atsilikimui padidėja keturis kartus: ŠS 3,95; 95 proc. PI – 1,45–10,76, o brendimo atsilikimui – penkis kartus (ŠS 4,73; 95 proc. PI – 1,02–21,93). Todėl norint užtikrinti normalų 1 tipo CD sergančių vaikų augimą ir brendimą, būtina didelį dėmesį skirti šių vaikų glikemijos kontrolei.

Antsvoris ir nutukimas yra siejamas su dislipidemija, hipertenzija, smulkiųjų ir stambiųjų kraujagyslių pažeidimu, metaboliniu sindromu (Cook S et al., 2003, Schiel R et al.,2006, Cole T et al.,2000). 1 tipo CD sergantys vaikai turi didelę riziką širdies kraujagyslių ligoms, todėl labai svarbu atidžiai sekti šių vaikų kūno masės pokyčius (Glowinska B et al.,2003, Alsaeid M, Gunczler P et al., 2006). Mūsų atlikto tyrimo metu antsvoris buvo nustatytas 72 (13,4 proc.) vaikams. Dvigubai didesnė rizika antsvoriui atsirasti buvo nustatyta mergaitėms (ŠS 2,32; 95 proc. PI 1,34–4,00, $p < 0,05$). Tai sutampa su užsienio autorių, teigiančių, kad 1 tipo CD sergančios mergaitės turi didesnę riziką antsvoriui atsirasti dėl netinkamų mitybos įpročių, psichologinių problemų, dažnų insulino injekcijų, padidėjusio leptino kiekio kraujyje (Sarnbald S et al.,2006, Codner E et al.,2004, Soliman A et al.,2002). Vokietijoje ir Austrijoje tiriant 9 248 vaikus, susirgusius 1 tipo CD 1990–2003 nustatyta, kad didesnis kūno masės indeksas buvo vaikams, susirgusiems cukriniu diabetu jaunesniame amžiuje (Kner Ina et al.,2005). Šiems vaikams ir vėliau išliko polinkis nutukimui. Mūsų tyrimo metu taip pat nustatyta, kad antsvorį turėjo 18,4 proc. vaikų, susirgusių 1 tipo CD ankstyvoje vaikystėje (≤ 4 m. amžiuje).

Arterinė hipertenzija yra svarbus lėtinių cukrinio diabeto komplikacijų atsiradimo veiksnys (The Fourth Report BP, 2004). Nustatyta, kad hipertenzija turi svarbią reikšmę albuminurijos atsiradimui tarp suaugusiųjų, sergančių 1 tipo CD. Ambulatorinis arterinio kraujo spaudimo (AKS) sekimas buvo atliktas 2 105 Austrijos ir Vokietijos vaikams, sergantiems 1 tipo CD (Dost A et al.,2008). Arterinio kraujospūdžio pakilimas nakties metu buvo tamptariai susijęs su mikroalbuminurijos atsiradimu (Dost A et al.,2008, Darcan S et al.,2006, Torbjornsdotter T et

al.,2001). Esant blogai glikemijos kontrolei, net trumpai sergantiems cukriniu diabetu vaikams buvo sunku normalizuoti AKS (Dost A. et al.,2008). Mūsų atlikto tyrimo metu penktadaliui 1 tipo CD sergančių vaikų rastas padidėjęs AKS. Bloga glikemijos kontrolė ($HbA1c \geq 9$ proc.) AKS pakilimo riziką didino dvigubai: ŠS 1,97; 95 proc. PI – 1,16–3,36. Analizuojant tyrimo duomenis, rastas tamprus ryšys tarp padidėjusio diastolinio AKS ir mikroalbuminurijos ($r = 0,122$). Turint padidėjusį AKS vaikystėje, išlieka didelė rizika arterinei hipertenzijai ir vyresniame amžiuje (Knerr Ina et al.,2005). Būtina laiku diagnozuoti ir gydyti arterinę hipertenziją 1 tipo CD sergantiems vaikams, kad būtų galima išvengti pavojingų komplikacijų(Lopes A, Chiareli F et al.,1998, Trotta, Holl R et al.,1999) .

Ketoacidozė ir sunki hipoglikemija yra pavojingos gyvybei būklės, didinančios cukriniu diabetu sergančių vaikų mirtingumą visame pasaulyje (Rewers A, et al., 2002; Curtis J, et al, 2002).

Diabetinė ketoacidozė yra metabolinių sutrikimų, kylančių dėl insulino trūkumo, padariny. Padidėjus gliukozės produkcijai, kartu sumažėjus panaudojimui, staiga pakyla gliukozės kiekis kraujyje. Tai sukelia osmotinę diurezę, kurios pasekoje organizmas netenka skysčių ir elektrolitų. Aktyvuojama renino–angiotenzino–aldosterono sistema, padidėja kalio netekimas. Jei hiperglikemija ir dehidratacija išlieka ilgą laiką, padidėja smegenų edemos grėsmė.

Lietuvoje ketoacidozės paplitimą 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų tarpe ligos manifestavimo metu tyrė Žilvinas Padaiga, Edita Jašinskienė, Vaiva Sadauskaitė (Padaiga Ž, et al. 1999; Jašinskienė E, ir kt; 2000). Ilgiau sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu vaikams ūmių cukrinio diabeto komplikacijų tyrimai nebuvo atlikti.

Mūsų atlikto tyrimo metu ketoacidozė buvo diagnozuota 60 (11,1 proc.) tirtųjų 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių. Dažniausia ketoacidozė buvo diagnozuota jaunesniems vaikams. Vertinant ligos trukmę, daugiausia 21 (17,8 proc.) ketoacidozė diagnozuota 6–10 metų 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems tiriamiesiems. Analizuojant glikemijos kontrolės ir ketoacidozės ryšį, pastebėta, kad esant optimaliai glikemijos kontrolei ($HbA1c < 7,5$ proc.), ketoacidozė išsivystė 6 tiriamiesiems (3,7 proc.), o padidėjus glikozilintam hemoglobiniui iki > 9 proc., ketoacidozė diagnozuota jau 37 (20,8 proc.) tiriamiesiems. ketoacidozės atsiradimo riziką patikimai didino bloga glikemijos kontrolė ir ilga ligos trukmė. Esant $HbA1c \geq 7,5$ proc., rizika ketoacidozės išsivystymui padidėja daugiau nei keturis kartus: ŠS 4,306; 95 proc. PI – 1,813–10,225. Esant $HbA1c \geq 9$ proc., rizika ketoacidozės išsivystymui padidėja daugiau nei šešis kartus: ŠS 6,779; 95 proc. PI – 2,778–16,545. Esant ligos trukmei ≥ 6 m., rizika ketoacidozės išsivystymui padidėja dvigubai: ŠS 2,084; 95 proc. PI – 1,052–4,125. Siekiant sumažinti diabetinės ketoacidozės paplitimą, išvengti jos poveikio cukriniu diabetu sergančių Lietuvos vaikų sveikatai ir gyvybei, būtina gerinti glikemijos kontrolę. Didelį dėmesį reikia skirti ilgai cukriniu diabetu sergantiems vaikams ir paaugliams. Paauglystėje kyla įvairios psichologinės problemos. Lengvai pažeidžiami 1 tipo cukriniu diabetu

sergantys paaugliai nesusileidžia reikiamos insulino dozės, nesilaiko dietos rekomendacijų. Tai dar labiau padidina ketoacidozės išsivystymo riziką (Rewers A, et al., 2002; Hanas R., et al., 2005)

Hipoglikemija – gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimas $< 3,5$ mmol/l, sukeliantis neurologinę disfunkciją. Tai dažniausia ūmi cukrinio diabeto komplikacija.

Hipoglikemiją sukeliantys veiksniai: nepakankama mityba, padidėjęs fizinis krūvis, padidinta insulino dozė, sutrikęs gliukagono ir katecholaminų veikimas, alkoholis. Dažniau hipoglikemija išsivysto jaunesniems nei 6 metų vaikams. Besikartojančios hipoglikemijos sutrikdo augančio vaiko smegenų vystymąsi (Nordfeld S., et al. 2005). Dėl to gali nukentėti pažintinės funkcijos, atmintis, dėmesio sukaupimas. (Ryan C., et al, 2003; Brands A et al., 2003) Laiku nesuteikus pagalbos, hipoglikeminės komos metu gali ištikti mirtis.

Mūsų tyrimo duomenimis, sunki hipoglikemija buvo ištikusi 32 (5,9 proc.), lengva – 52 (9,6 proc.) tirtųjų 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių. Analizuojant hipoglikemijos paplitimą tarp skirtingų amžiaus grupių vaikų, nustatyta, kad lengva ir sunki hipoglikemijos dažniausia buvo ištikusios jaunesnio amžiaus vaikus. Vertinant hipoglikemijas ir ligos trukmę, pastebėta, kad lengva sunki hipoglikemija dažniau ištiko > 10 metų sergančius 1 tipo cukriniu diabetu vaikus ir paauglius: 12,5 proc. Analizuojant glikemijos kontrolės ir hipoglikemijos ryšį, paaiškėjo, kad esant optimaliai glikemijos kontrolei ($HbA1c < 7,5$ proc.), dažniau stebėta ir lengva hipoglikemija – 15,5 proc. tiriamųjų, ir sunki hipoglikemija – 7,5 proc. tiriamųjų. Hipoglikemijos atsiradimo riziką patikimai didino žemas glikozilintas hemoglobinas. Esant $HbA1c < 7,5$ proc., rizika lengvos hipoglikemijos išsivystymui padidėja tris kartus: ŠS 3,118; 95 proc. PI – 1,246–7,802.

Išvengti hipoglikemijų yra labai sunku. Nežiūrint geros kokybės insulinių, modernių insulino įvedimo būdų, pažangių gliukozės monitoravimo technologijų, hipoglikemija diabetu sergančius vaikus ištinka labai dažnai (Dane T, et al., 2001). Todėl svarbu vykdyti hipoglikemijos prevencijos priemones: monitoruoti glikemijas, subalansuoti insulino dozę, suvalgomo maisto kiekį, fizinį aktyvumą, teikti psichologinę pagalbą didelės rizikos grupių cukriniu diabetu sergantiems vaikams (Jones T. W, et al, 2003).

Diabeto kontrolės ir komplikacijų klinikinės studijos (DKKS) rezultatai įrodė, kad glikemijos kontrolė yra pagrindinis prognostinis cukrinio diabeto komplikacijų vystymosi veiksnys (DCCT Research Group, 1994.). Naujausi tyrimai taip pat patvirtino glikemijos kontrolės svarbą lėtinių cukrinio diabeto komplikacijų atsiradimui (White N., et al. 2001, DCCT et EDIC study Research Group, 2003). Lietuvoje 1992–1993 metais atlikta klinikinė studija „Gliukozės kiekio kraujyje monitoravimas namuose“ leido pirmą kartą nustatyti Lietuvos vaikų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu glikemijos kontrolę, įvertinti lėtinių cukrinio diabeto komplikacijų paplitimą (Padaiga Ž., et al., 1995). Tyrime dalyvavo 1 tipo cukriniu diabetu sergantys vaikai ir paaugliai iki šešioliktojo gimtadienio. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $13,2 \pm 1,9$ m., ligos trukmė – $3,9 \pm 3,1$ m. Tuo metu

retinopatija nustatyta 14 proc., neuropatija – 35 proc., nefropatija (mikroalbuminurija) 10,1 proc. tirtųjų asmenų. Glikemijos kontrolė tuo metu buvo labai bloga ($HbA1c = 11,2$ proc.), tačiau tik ligos trukmė buvo statistiškai patikimai reikšmingas prognostinis cukrinio diabeto komplikacijų vystymosi veiksnys (Padaiga Ž., et al., 1995). Antras 1 tipo cukriniu diabetu sergančių Lietuvos vaikų glikemijos kontrolės ir komplikacijų vertinimas vykdytas 1997 metais, „Dvynių programos“ efekto vertinimo metu. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $13,7 \pm 3,7$ m., ligos trukmė – $4,3 \pm 0,7$ m. Tuomet retinopatija nustatyta 1,1 proc., diabetinė katarakta – 3,3 proc., nefropatija – 5,4 proc. tirtųjų, neuropatija – 20,4 proc. Glikozilinto hemoglobino vidurkis buvo 10,3 proc. (Padaiga Ž. et al., 1998). Teigiami pokyčiai paaiškinti intensyvios insulino terapijos įdiegimu (Padaiga Ž. et al., 1998). Mūsų tyrime dalyvavo vyresni vaikai ir paaugliai sergantys 1 tipo cukriniu diabetu – iki aštuonioliktojo gimtadienio. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $13,4 \pm 3,8$ m., ligos trukmė – $5,2 \pm 3,9$ m. Lėtinių cukrinio diabeto komplikacijų retinopatijos ir nefropatijos išaiškinome šiek tiek daugiau: retinopatija nustatyta 4,3 proc., nefropatija – 6,7 proc. tirtųjų, periferinės neuropatijos sumažėjo dvigubai (10,9 proc.). diabetinės kataraktos diagnozuota taip pat dvigubai mažiau (1,7 proc.). Glikozilinto hemoglobino vidurkis buvo $8,5 \pm 1,8$ proc.

Retinopatijos ir nefropatijos padidėjimą galima paaiškinti ilgesne tiriamųjų ligos trukme ($5,2 \pm 3,9$ m.), nepatenkinama glikemijos kontrole ($HbA1c$ vidurkis $8,5 \pm 1,8$ proc.). Jau klinikinė studija „Gliukozės kiekio kraujyje monitoravimas namuose“ įrodė, ligos trukmė buvo statistiškai patikimai reikšmingas prognostinis cukrinio diabeto komplikacijų vystymosi veiksnys. Mūsų tyrime retinopatijos atsiradimo riziką patikimai didino bloga glikemijos kontrolė. Esant $HbA1c \geq 7,5$ proc., rizika retinopatijos išsivystymui padidėjo daugiau nei keturis kartus: ŠS 4,676; 95 proc. PI – 1,083–20,185. Kataraktos atsiradimo riziką taip pat patikimai didino bloga glikemijos kontrolė ir ligos trukmė. Esant $HbA1c \geq 9$ proc., rizika kataraktos išsivystymui padidėjo daugiau nei septynis kartus: ŠS 7,348; 95 proc. PI – 1,510–35,745. Esant ligos trukmei > 10 metų, rizika kataraktos išsivystymui taip pat padidėjo septynis kartus: ŠS 7,313; 95 proc. PI – 1,386–38,584. Australijoje atlikto tyrimo metu, esant 6 metų ligos trukmei ir $HbA1c$ 8,7 proc., retinopatija rasta 8 proc. vaikų, jaunesnių nei 11 metų; 25 proc. – vyresnių, nei 11 metų vaikų (Donaghue K. et al., 2005). Mūsų tyrimo metu, retinopatija išsivystė tik vyresniems nei 13 metų amžiaus paaugliams. Retinopatija buvo rasta 23,6 proc. tiriamųjų, kurie sirgo 1 tipo cukriniu diabetu ilgiau, nei 10 metų. Proliferacinė retinopatija atsirado dviem mergaitėms (0,4 proc.), susirgusioms cukriniu diabetu ankstyvoje vaikystėje. Norvegijoje 294 tiriamieji susirgę 1 tipo cukriniu diabetu vaikystėje, buvo sekami 24 metus. Per tą laiką, devyniems iš dešimties tirtųjų išsivystė paprasta diabetinė retinopatija, tačiau tik vienam iš dešimties atsirado proliferacinė diabetinė retinopatija (Skrivarhaug T., et al., 2006). Yra įrodyta, kad didesnis tinklainės arteriolių kalibras sąlygoja retinopatijos atsiradimą nepriklausomai nuo įprastinių rizikos faktorių poveikio (Alibrahim E., et al., 2006). Siekiant išvengti akių komplikacijų

progresavimo 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams, reikia užtikrinti reguliarių ir kokybišką oftalmologinį ištyrimą (Maguire A., et al., 2005; Lueder G.T., Silverstein J., 2005; Stefansson E., 2006; Huo B., et al., 2007). Tinkamiausias gydymo metodas proliferacinei retinopatijai gydyti yra savalaikė lazerfotokoaguliacija (Bailey C. et al., 1999; Bek T., et al., 2006).

Cukrinis diabetas pažeidžia somatinę ir autonominę nervų sistemas. Diabetinė periferinė neuropatija – tai periferinio nervo funkcijos sutrikimo simptomai, cukriniu diabetu sergantiems vaikams ir paaugliams. Periferinė neuropatija būna difuzinė, apimanti distalinę simetrinę sensomotorinę polineuropatiją, proksimalinę asimetrinę motorinę neuropatiją ir židininę mononeuropatiją (Meltzer s., et al., 1998). Sensomotorinės polineuropatijos metu yra pažeidžiamos visos periferinių nervų skaidulos: motorinės, sensorinės ir autonominės. Šis pažeidimas prasideda klastingai ir greit progresuoja ryškėjant jutimo, motorinių funkcijų sutrikimams, atsiranda „kojinių ir pirštinių“ sindromas (Donaghue K. et al., 2007). Pagrindiniai diabetinės neuropatijos rizikos veiksniai yra bloga glikemijos kontrolė, ilga ligos trukmė (Weintrob N., et al., 2007; Lonneke van de Pool–Franse et al., 2002; Tesfaye S., et al., 2005). Yra apskaičiuota, kad diabetinė neuropatija išsivysto pusei vaikų, sergančių cukriniu diabetu ilgiau nei 5 metus (Trotta D., et al., 2004). Kanadoje tiriant nervinių skaidulų laidumą elektrofiziologiniu metodu 73 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams (amžius $13,7 \pm 2,6$ m.), periferinė diabetinė neuropatija rasta 42 (57 proc.) tiriamųjų (Nelson D., et al., 2006). Vaikams yra labai sunku įvertinti diabetinės neuropatijos simptomus, diabetinės neuropatijos diagnozė kartais gali būti perdėta, todėl reikalingos tikslesnės diabetinės neuropatijos diagnostikos vaikų amžiuje metodikos (Vinik A.I., 2006). Mūsų atlikto tyrimo metu periferinės neuropatijos simptomų rasta žymiai mažiau (10,9 proc.), nei 1997 metais „Dvynių programos“ efekto vertinimo metu (Padaiga Ž. et al., 1998), tačiau periferinė neuropatija išliko viena labiausiai paplitusių lėtinių komplikacijų 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų tarpe. Periferinės neuropatijos simptomų atsiradimo riziką patikimai didino bloga glikemijos kontrolė ir ligos trukmė. Esant $HbA_{1c} \geq 7,5$ proc., rizika periferinės neuropatijos simptomų atsiradimui padidėja keturis kartus: ŠS 4,213; 95 proc. PI – 1,773–10,012. Esant ligos trukmei 3–5 metams, rizika periferinės neuropatijos simptomų atsiradimui padidėja keturis kartus: ŠS 4,120; 95 proc. PI – 1,096–15,490. Teigiama, kad paskutiniu metu mažėja retinopatijos ir mikroalbuminurijos paplitimas cukriniu diabetu sergančių paauglių tarpe, tačiau periferinių nervų pažeidimo atvejų net daugėja (Rossing P., et al., 2002). Tiksliai diabetinės neuropatijos paplitimo augimo paauglių tarpe priežastis nėra žinoma. Manoma, kad tai gali būti susiję su kūno masės indekso didėjimu (Tesfaye S., Chaturvedi N., 2005).

Diabetinė nefropatija, tai klinikinė sąvoka, atspindinti distrofinio pobūdžio inkstų pažeidimą, sergant cukriniu diabetu bei apimanti kamuolėlių kapiliarų mikroangiopatiją, inkstų kraujagyslių makroangiopatiją su joms būdinga simptomatika. Jai būdinga padidėjusi albumino ekskrecija –

daugiau nei 300 mg per parą, mažėjantis glomerulų filtracijos greitis, hipertenzija (Mogensen C.E. et al., 1995). Diabetinė nefropatija yra pagrindinė jaunų žmonių, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, sergamumo ir mirties priežastis (Rossing P., 2005; Ruggeneti P., Remuzzi G., 2007). Mikroalbuminurija – tai ankstyvas diabetinės nefropatijos požymis, rodantis albumino ekskreciją nuo 30–300 mg per parą. Persistuojanti mikroalbuminurija pranašauja diabetinės nefropatijos progresavimą, didėjančią stambiųjų kraujagyslių pažeidimo riziką (Mohsin F. et al., 2005; Raile K. et al., 2007; Amin R. et al., 2005). Anksti atsiradęs albumino ekskrecijos padidėjimas cukriniu diabetu sergantiems vaikams, rodo, kad šie vaikai turi riziką ankstyvam mikroalbuminurijos pasireiškimui (Dunger D. Et al., 2007). Įvairių autorių duomenimis, mikroalbuminurijos paplitimas tarp 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių svyruoja nuo 2 iki 18 proc. (Gallego P. et al., 2006; Mohsin F., 2005; Stone M. et al., 2006; Svensson M., et al., 2003). Nurodoma, kad net pusė vaikų ir paauglių amžiuje pasireiškiančios mikroalbuminurijos gali būti laikina (Gorman D., et al., 1999; Schultz C.J. et al., 1999). Mūsų atlikto tyrimo metu mikroalbuminurija rasta 6,7 proc. tiriamųjų. Mikroalbuminurijos atsiradimo riziką patikimai didino padidėjęs diastolinis AKS, didesnė brendimo stadija ir 1 tipo cukrinio diabeto diagnozavimas 5–9 metų amžiuje. Esant padidėjusiam diastoliniam AKS, rizika mikroalbuminurijos atsiradimui padidėja keturis kartus: ŠS 4,075; 95 proc. PI – 1,426–11,643. Diagnozuojant 1 tipo cukrinį diabetą 5–9 metų amžiuje, rizika mikroalbuminurijos atsiradimui padidėja daugiau nei tris kartus: ŠS 3,503; 95 proc. PI – 1,159–10,588. Esant 4 brendimo stadijai, rizika mikroalbuminurijos atsiradimui padidėja daugiau nei keturis kartus: ŠS 4,518; 95 proc. PI – 1,289–15,842. Kitų autorių darbuose taip pat pabrėžiama brendimo faktorių įtaka mikroalbuminurijos ir retinopatijos atsiradimui (Donaghue K. et al., 2005; Morimoto A., et al., 2007). Paskutiniu metu atliktuose darbuose teigiama, kad vaikams, susirgusiems cukriniu diabetu prieš brendimo pradžią, lėtinės komplikacijos vystosi žymiai lėčiau (Donaghue K. et al., 2003). Mūsų atliktame tyrime ši tendencija nepasitvirtino. Tai gali būti dėl to, kad skiriama nepakankamai pastangų anksti susirgusių cukriniu diabetu vaikų glikemijos kontrolės optimizavimui. Dalis tiriamųjų, kuriems jau išsivystė lėtinės cukrinio diabeto komplikacijos, susirgo tuo metu, kai Lietuvoje sunku buvo įsigyti savikontrolės priemonių. Jų ligos kontrolės kokybė buvo bloga nuo 1 tipo cukrinio diabeto diagnozės nustatymo. Tiriant jaunas asmenis sergančius 1 tipo cukriniu diabetu Lietuvoje, taip pat buvo nustatyta, kad jaunesnis amžius susergant, buvo tiesioginis rizikos faktorius mikroalbuminurijos atsiradimui (Drukeitinienė N., Danytė E., Žalinkevičius R., 1998). Pakankamas kiekis savikontrolės priemonių vaikams, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu, Lietuvoje SAM ministro įsakymu pilnai kompensuojamas iš PSDF biudžeto lėšų tik nuo 2005 metų. 1 tipo cukriniu diabetu sergantys vaikai ir paaugliai turi didelę riziką gyvybei pavojingoms komplikacijoms išsivystyti.

Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, smegenų kraujagyslių ligos, kurių priežastis yra aterosklerozė yra viena iš dažniausių mirties priežasčių, sergant cukriniu diabetu (Koivisto V. et al.,

1996). Yra įrodyta, kad aterosklerozė prasideda dar vaikystėje (Kavey R. et al., 2006; Zieske A. et al., 2002). Pagrindiniai aterosklerozės rizikos veiksniai yra dislipidemija ir hipertenzija (Petitti D. et al., 2007; Rodriguez B. et al., 2006). Nurodoma, kad hipertenzija yra svarbus diabetinės nefropatijos, sukeliančios ankstyvą mirtį asmenims, susirgusiems 1 tipo CD vaikystėje ir paauglystėje, rizikos veiksnys (Jenkins A. et al., 2003, Tesfaye S. et al., 2005, Raile K., et al., 2007). Tarptautinės studijos patvirtina tamprų ryšį tarp ankstyvos aterosklerozės ir dislipidemijos. Nelaimingų atsitikimų metu žuvusių paauglių arterijose rastos riebalų sankaupos koreliavo su padidėjusia lipidų koncentracija (Li S., Chen W. et al. 2003).

Vaikams, sergantiems 1 TCD rasta koreliacija tarp padidėjusios lipidų, ypač MTL cholesterolio koncentracijos ir padidėjusio intimos storio. Tai būdinga ankstyvai aterosklerozei ir širdies ir kraujagyslių ligų rizikai (Jarvisalo M. et al., 2002)

Tiriant Lietuvos vaikus, sergančius 1 TCD, pastebėjome, kad bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų koncentracijos padidėjimas kraujo serume priklauso nuo ligos kompensacijos laipsnio. Esant $HbA1c \geq 9$ proc., bendro cholesterolio koncentracija buvo padidėjusi 34,7 proc. tiriamųjų, MTL cholesterolio – 25 proc., trigliceridų koncentracijos padidėjimas stebėtas 29 proc. tiriamųjų, blogai kontroliavusių savo ligą. Tai sutampa su tarptautinio tyrimo „Search for Diabetes in Youth Study“ duomenimis. Šiame tyrime bendras cholesterolis buvo padidėjęs 35 proc., MTL cholesterolis – 27proc. ir trigliceridai – 12proc. blogą glikemijos kontrolę turėjusiems 1 TCD sirgusiems paaugliams (Petitti D. Et al., 2007). Šiame tyrime nenustatytas patikimas ryšys tarp lipidų koncentracijos ir kūno masės indekso, diabeto trukmės ir amžiaus susergant cukriniu diabetu. Mes taip pat neradome ryšio tarp amžiaus susergant cukriniu diabetu ir dislipidemijos. Vertinant ligos trukmės ir nutukimo įtaką lipidų pokyčiams kraujyje, pastebėjome, kad esant 6–10 metų ligos trukmei, 30,8 proc. tiriamųjų buvo padidėjęs bendras cholesterolis, 18,8 proc. MTL cholesterolis, 20,5 proc. – trigliceridai. Jei ligos trukmė buvo didesnė nei 10 metų, bendras cholesterolis buvo padidėjęs 28,2 proc. tiriamųjų, MTL cholesterolis – 19,7 proc., trigliceridai – 26,8 proc. Vertinant nutukusių 1 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų lipidogramas, pastebėta, kad 35,2 proc. tiriamųjų buvo padidėjęs bendras cholesterolis. Kitų lipidų frakcijų pakitimų nutukusiems pacientams nestebėta. Tyrimo „Search for Diabetes in Youth Study“ metu iškelta hipotezė, kad cukriniu diabetu sergantys vaikai ir paaugliai turi didelę riziką sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis. Teigiama, kad bent du širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius turėjo 14 proc. šiame tyrime dalyvavusių 1 TCD sirgusių vaikų ir paauglių. Šių rizikos veiksnių paplitimas tarp 3–9 metų amžiaus vaikų sudarė 7 proc., o tarp 10–19 metų paauglių – 25 proc. Du kardiovaskulinės rizikos veiksnius turėjo 19 proc. berniukų ir 23 proc. mergaičių (Rodriguez B. et al., 2006). Vokietijoje ir Austrijoje 1994–2004 metais tirti 27 358 vaikai ir paaugliai, sergantys 1 tipo CD. 69 proc. tiriamųjų turėjo vieną ar daugiau kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnių. Du rizikos veiksnius turėjo 14 proc. tiriamųjų. Tyrimo duomenimis, daugiausia rizikos veiksnių buvo 17–26 metų amžiaus tiriamųjų

grupėje. Vienas iš svarbiausių kardiovaskulinės rizikos veiksnių buvo nutukimas (Schwab K. Et al., 2006). Mūsų atliktame tyrime bent du širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius turėjo 22,7 proc. berniukų ir 26,4 proc. mergaičių. Svarbu pažymėti, kad net 13,3 proc. mūsų tyrime dalyvavusių vaikų iki 10 metų amžiaus jau turėjo du širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius. Vyresnių, 10–17 metų amžiaus, vaikų tarpe bent dviejų širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių paplitimas sudarė 27 proc. Esant blogai glikemijos kontrolei ($HbA1c \geq 9$ proc.), du širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius turėjo net 40,3 proc. tiriamųjų. Trečdalis (33 proc.) ilgiau nei šešis metus 1 tipo CD sergančių vaikų turėjo du širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius. Lyginant su tyrimais atliktais kitose šalyse – tai labai dideli skaičiai. Apžvelgus prognostinius kardiovaskulinių ligų vystymosi faktorius galima teigti, kad geriausia profilaktikos priemonė padedanti vaikams, sergantiems 1 tipo CD, išvengti ankstyvos išeminės širdies ligos rizikos yra gera glikemijos kontrolė, gyvenimo stiliaus pakeitimas. Jau Diabeto Kontrolės ir Komplikacijų Tyrime nurodoma, kad intensyvi glikemijos kontrolė, žymiai sumažino lipidų koncentracijas 13–40 metų amžiaus 1 tipo CD sergantiems žmonėms (Cleary P. et al, 2006). Amerikos Diabeto Asociacija paskelbė rekomendacijas viršsvorio, dislipidemijos ir hipertenzijos gydymui cukriniu diabetu sergantiems vaikams. Arterinę hipertenziją rekomenduojama gydyti ACE inhibitoriais. Naudojant šiuos medikamentus mažėja ne tik arterinis kraujo spaudimas, bet ir tokios vėlyvos smulkiųjų kraujagyslių pažeidimo komplikacijos kaip mikroalbuminurija bei nefropatija (Silverstein J., et al. 2005)

Lietuvoje dislipidemijos gydymas vaikų amžiuje dar nėra griežtai apibrėžtas. Visai vaikų populiacijai rekomenduojama taikyti dietos rekomendacijas, t. y. mažinti bendrą ir sočiųjų riebalų kiekį maiste, keisti gyvenimo stilių. Medikamentinis gydymas rekomenduojamas tik esant sunkiai hipercholesterolemijai. Įvairiose pasaulio šalyse šiuo metu vyksta klinikiniai tyrimai taikant statinus ir kitus lipidus mažinančius vaistus cukriniu diabetu sergantiems paaugliams, turintiems padidėjusį MTL cholesterolio kiekį (Williams C.L. et al., 2002, Black D., et al., 2001, McCrindle B., et al., 2003). Tai gali būti potenciali širdies ir kraujagyslių ligų prevencija ateityje.

Intensyvi insulino terapija, panaudojant insulino pompas arba daugkartines insulino infuzijas, sumažina lėtinių cukrinio diabeto komplikacijų riziką. Lietuvoje visi 1 tipo CD sergantys vaikai gydomi daugkartinėmis insulino injekcijomis. Insulino dozė priklauso nuo paciento amžiaus, lyties, ligos trukmės ir insulino švirkštimo būdo. Mūsų tyrimo duomenimis, Lietuvos vaikų, sergančių 1 tipo CD, insulino dozės nesiskyrė nuo bendraamžių užsienio šalyse (Wiegand S et al., 2008). Vertinant glikemijos kontrolę, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp vaikų gydomų naudojant insulino pompas ir insulino injektorius nebuvo. Pastebėta, kad naudojant insulino pompas, reikia mažesnės insulino dozės. Nežiūrint modernaus gydymo, per 12 metų nuo ligos diagnozavimo, daugiau nei 50 proc. vaikų atsiranda lėtinės komplikacijos (Gallego P.H., et al.,

2007). Reikia dėti visas pastangas, kad cukriniu diabetu sergantys vaikai ir jų šeimos nariai gautų visą reikalingą medicininę, psichologinę ir socialinę pagalbą (Danne T., Kordonouri O., 2007).

7. IŠVADOS

1. 1 tipo cukriniu diabetu sergančių Lietuvos vaikų glikemijos kontrolė yra suboptimali – glikozilinto hemoglobino vidurkis $8,5 \pm 1,8$ proc.
2. Vaikų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, ketoacidozės dažnis buvo 11,1 proc. Sunki hipoglikemija buvo nustatyta 5,9 proc., lengva – 9,6 proc. Bloga glikemijos kontrolė ($HbA1c \geq 7,5$ proc.) didino diabetinės ketoacidozės riziką keturis kartus, o ilga (≥ 6 m.) ligos trukmė – du kartus.
3. Vaikų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, retinopatijos dažnis buvo 4,3 proc., diabetinės kataraktos – 1,7 proc., mikroalbuminurijos – 6,7 proc. ir periferinės neuropatijos – 10,9 proc. Bloga glikemijos kontrolė ($HbA1c \geq 7,5$ proc.) didino diabetinės retinopatijos riziką penkis kartus, periferinės neuropatijos – keturis kartus. Ilga (≥ 6 m.) ligos trukmė dešimt kartų didino periferinės neuropatijos riziką.
4. Cukrinio diabeto trukmė, bloga glikemijos kontrolė yra reikšmingi prognostiniai širdies kraujagyslių ligų vystymosi veiksniai. Ilgesnė nei 6 m. ligos trukmė ir bloga ligos kontrolė 2 – 3 kartus didino širdies kraujagyslių ligų riziką.

Praktinės rekomendacijos

Siekiant toliau gerinti 1 tipo CD sergančių vaikų sveikatos priežiūrą, būtina suvienyti ir koordinuoti medicinos darbuotojų, sveikatos politikų, pacientų organizacijų pastangas. Visiems 1 tipo CD sergantiems vaikams keturis kartus per metus turi būti atliekamas glikozilinto hemoglobino tyrimas. Jo normos riba visiems vaikams turėtų būti $\leq 7,5$ proc. Kiekvienais metais visiems 1 tipo CD sergantiems vaikams turi būti atliekami išsamūs sveikatos patikrinimai, įvertinant fizinį išsivystymą, brendimą, AKS, lipidų profilį, skydliaukės funkciją, lėtines cukrinio diabeto komplikacijas.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Aanstoot Henk-Jan. Laboratory standards in the assessment of the quality of diabetes care. *Hormone Research* 1998, 50 (suppl 1) p.62–63.
2. Abdelghaffar S., Amir M. El, Hadidi A. El, and Mougi F. El. Carotid Intima–Media Thickness: An Index for Subclinical Atherosclerosis in Type 1 Diabetes. *J Trop Pediatr*, February 1, 2006; 52(1): 39 – 45.
3. 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.
4. Ahmed ML, Connors MH, Drayer NM, Jones JS, Dunger D. Pubertal growth in IDDM is determined by HbA1c levels, sex, and bone age. *Diabetes Care* 1998 21: 831–835
5. Albers J. J., Marcovina S. M., Imperatore G., Snively B. M., Stafford J., Fujimoto W. Y., Mayer–Davis E. J., Petitti D. B., Pihoker C., Dolan L., et al. Prevalence and Determinants of Elevated Apolipoprotein B and Dense Low–Density Lipoprotein in Youths with Type 1 and Type 2 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008; 93(3): 735 – 742.
6. American Diabetes Association. Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents With Diabetes. *Diabetes Care* 2003 26: 2194–2197.
7. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2194–2197.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(suppl 1):S4–S36.
9. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 1999. *Diabetes Care* 1999, Supplement 1, p.32–33.
10. American Diabetes Association: diabetes in the young. *Practical diabetes international* 1996 Vol 13, No 4, p.134–135.
11. Amin R, Turner C, Van Aken S et al. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: The Oxford Regional Prospective Study. *Kidney Int* 2005; 68: 1740–1749.
12. Amir S., Rabin C., Galatzer A. Cognitive and behavioral determinants of compliance in diabetics. *Health and Social Work.*, 1990, Vol., 15, No. 2, p.144–151.
13. 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 insulindependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997; 130: 257– 265.

14. Andreson R. M.; Funnell M. M. et al. Patient Empowerment: results of a randomized controlled trial. *Diabetes care* 1995: 18, p. 943–949.
15. 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.
16. 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.
17. Bailey CC, Sparrow JM, Grey RH, Cheng H. The National Diabetic Retinopathy Laser Treatment Audit. III. Clinical outcomes. *Eye* 1999: 13(Pt 2): 151–159.
18. Berenson GS, Srinivasan SR: Emergence of obesity and cardiovascular risk for coronary artery disease: the Bogalusa Heart Study. *Prev Cardiol* 4:116–121, 2001.
19. Betteridge DJ: Diabetic dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab* 2 (Suppl. 1):S31–S36, 2000.
20. Bierhaus A.; Ziegler R; Nawroth P. Molecular mechanisms of diabetic angiopathy–clues for innovative therapeutic interventions. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p.1–4.
21. Black DM: Statins in children: what do we know and what do we need to know? *Curr Atheroscler Rep* 3:29–34, 2001.
22. 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).
23. 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.
24. Boland E.A., Grey M., Mezger J. A summer vacation from diabetes: evidence from a clinical trial. *Diabetes Educator* 1999 Jan–Feb; 25(1), p.31–40.
25. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A: Statin effects beyond lipid lowering: are they clinically relevant? *Eur Heart J* 24:225–248, 2003.
26. Borkenstein M.H.; Limbert C. Structure quality management in pediatric diabetes care. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p.48–50.
27. Brink S. J. Lessons from the DCCT for pediatric and adolescent diabetes based upon DCCT Research Group. In: Laron Z, Pinelli L. (Eds), *Theoretical and Practical Aspects of the Treatment of Diabetic Children*. Editoriale Bios s.a.s., Consenza, 1995.
28. Brink SJ: Complications of pediatric and adolescent type 1 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 1:47–55, 2001.
29. Broom L., Bonjean C. M., Broom D. H. *Sociologija. – Littera universitatis Vytauti magni*, 1990. – 368p.

30. Brown Tb. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: is treatment a factor? *Emerg Med J* 2004; 21: 141–144.
31. Brunzell J. D, Davidson M., Furberg C. D., Goldberg R. B., Howard B. V, Stein J. H., and Witztum J. L. Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic Risk: Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008 31: 811–822.
32. Campbell R. Kaip iš tikrųjų mylėti savo vaiką. – Kaunas: Sidabrinis Trimitas, 1999, p.150.
33. Carla Andréa Facury Lopes, Antônio Carlos Lerário, Décio Mion Jr, Vera Koch, Bernardo Leo Wajchenberg and Arlan L. Rosenbloom. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in normotensive adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 3: 31–36, 2002.
34. 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.
35. 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.
36. Chiarelli F.; Verrotti A. Approaches to quality of control in diabetes care. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p.41–46.
37. Chiarelli F, Giannini C, Mohn A. Grow, growth factors and diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2004 Nov; 151 Suppl 3: U109–17.
38. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith G. Hypoglycemia. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006/2007 Pediatric Diabetes* 2008; 9:165–74.
39. Cleary P. A., Orchard T. J., Genuth S., Wong N. D., Detrano R., Backlund J.–Y. C., Zinman B., Jacobson A., Sun W., Lachin J. M., et al. The Effect of Intensive Glycemic Treatment on Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetic Participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*, December1, 2006; 55(12): 3556 – 3565.
40. Codner E, Barrera A, Mook–Kanamori D, bazaes RA, Unanue N. Ponderal gain, waist–to–hip ratio, and pubertal development in girls with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2004 Dec; 5(4): 182–9.
41. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 1240–46.
42. Collins R, Artmitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol–lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo–controlled trial. *Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet.* 2003; 361:2005–2016.

43. Consensus guidelines for the management of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. ISPAD and International Diabetes Federation., Tel Aviv,1995; 12–35.
44. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH: Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:821–827, 2003.
45. 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.
46. Craig M, Hattersley A, Donaghue K. Definition, epidemiology, diagnosis and classification. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006/2007. *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 343–51.
47. Cryer Pe. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937–948 (Review).
48. Curtis Jr, Bohn D, Daneman D. Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA). *Pediatr Diabetes* 2001; 2: 191–194.
49. Curtis Jr, To T, Muirhead S, Cummings E, Daneman D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Ontario children. *Diabetes Care* 2002; 25: 1591–1596.
50. Dahl-Jørgensen K. Biochemical markers of diabetic microangiopathy. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p. 13.
51. Dane T.; Kordonouri O.; Enders I. Factors modifying the effect of hyperglycemia on the development of retinopathy in adolescents with diabetes. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p. 28–31.
52. Dane T, Kordonouri o. Current challenges in children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes* 2007; 8 (suppl.6): 3-6.
53. Daneman D.; Olmsted M. Eating disorders in young women with type 1 diabetes. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p. 79–85.
54. Danielson K. K, Palta M, Allen C. THE association of increased total glycosylated hemoglobin levels with delayed age at menarche in young women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec; 90(12): 6466 – 71.
55. Danytė E., Jurgevičienė N., Petrenko V., Žalinkevičius R. Diabeto kontrolės aspektai. Kauno ambulatorinio diabeto centro darbo patirtis. *Lietuvos endokrinologija*, 2000, 8 tomas, No 1, 2; p. 44–51.
56. Darcan S, Goksen D, Mir S, Serdaroglu E, Buyukinan M. alterations of blood pressure in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatric Nephrology* 2006; 21(5): 672 – 6.

57. 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).
58. 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.
59. Day J. L. All this education: is it worthwhile? *Practical diabetes international* 1996 Vol 13, No 4, p.125–127.
60. DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulindependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177–188.
61. DCCT/EDIC Writing 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
62. 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.
63. 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.
64. De Jongh S, Ose L, Szamosi T et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002; 106: 2231–2237.
65. de Wit M., Pouwer F., Gemke R.J.B.J., Delemarre–van der Waal HA., Snoek FJ. Validation of the WHO–5 Well–Being Index in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2003–2006.
66. 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.
67. Della Manna T, Steinmetz L, Campos Pr et al. Subcutaneous Use of a Fast-Acting Insulin Analog: An alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005; 28: 1856– 1861.
68. Desrocher M, Rovet J. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child Neuropsychol* 2004; 10: 36–52 (Review).

69. 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.
70. Diabetes Research In Children Network (Direcnet) 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.
71. Diliberti Jh, Lorenz Ra. Long-term trends in childhood diabetes mortality: 1968–1998. *Diabetes Care* 2001; 24: 1348–1352.
72. Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Arch Dis Child* 2003; 88: 151–154.
73. Donaghue K.C. Autonomic neuropathy: diagnosis and impact on health in adolescents with diabetes. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p. 33–36.
74. Donaghue K.C.; Robinson J.; McCredie R. Macroangiopathy—does it play a role in young people? *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p. 38.
75. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 163–170.
76. Donaghue KC, Craig ME, Chan AK et al. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 711–718.
77. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003; 26: 1224–1229.
78. 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.
79. Donague K.C., Craig M.E., Chan A.K. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabetes Medicine* 2005;22:711–718.
80. Dorchy H, Claes C, Verougstraete C. Risk factors of developing proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients: role of BMI. *Diabetes Care* 2002; 25: 798–799.
81. Doria A. Genetic markers of increased susceptibility to diabetic nephropathy. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p.6–10.
82. Dost A., Klinkert C., Kapellen T., Lemmer A., Naeke A., Grabert M., Kreuder J., Holl R. W., and for the DPV Science Initiative. Arterial Hypertension Determined by Ambulatory Blood Pressure Profiles: Contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2,105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2008; 31(4): 720 – 725.
83. Dunger D, Ahmed L, Ong K. Growth and body composition in type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 2002; 58 Suppl 1: 66–71.

84. 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.
85. Dunger Db, Sperling Ma, Acerini Cl et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113: e133–e140.
86. Edge J, Jakes R, Roy Y et al. The UK case–control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49: 2002– 2009.
87. 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.
88. Edge Ja, Hawkins Mm, Winter Dl, Dunger Db. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 16–22.
89. Edge Ja. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we any nearer finding a cause? *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 316–324.
90. Eeg–Olofsson O, Petersen I. Childhood diabetic neuropathy. A clinical and neurophysiological study. *Acta Paediatr* 2001; 55: 163–176.
91. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. *J diabetes Complications*, 2006 Jul–Aug; 20(4): 252–6.
92. Farnier M, Picard S: Diabetes: statins, fibrates, or both? *Curr Atheroscler Rep* 3:19–28, 2001.
93. Faulkner M.S., Clark F.S. Quality of life for parents of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Educator* 1998 Nov–Dec; 24(6), p.721–7.
94. Felner Ei, White Pc. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics* 2001; 108: 735–740.
95. Feltbower R. G, H. Bodansky J, Patterson C. C., Parslow R. C, Stephenson C. R, Catherine R, McKinney P. A. Acute Complications and Drug Misuse Are Important Causes of Death for Children and Young Adults With Type 1 Diabetes: Results from the Yorkshire Register of Diabetes in Children and Young Adults. *Diabetes Care* 2008 31: 922–926.
96. Florian V., Elad D. The impact of mother's sense of empowerment on the metabolic control of their children with juvenile diabetes .*J. Pediatr. Psychol.* 1998. 23(4), p.239–47.
97. Francesco Chiarelli, Daniela Trotta, Alberto Verrotti and Angelika Mohn. Treatment of hypertension and microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus *Pediatr Diabetes* 3: 113–124, 2002.
98. Fruhstorfer H., Müller T. Capillary blood sampling: how much pain is necessary? *Practical diabetes international* 1995 Vol 12, No 2, p.72–74.
99. Fuller J.H. Methods of assessing the quality of diabetes care. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p. 64–66.

100. Gale E. Insulin lispro: the first insulin analogue to reach the market. *Practical diabetes international* 1996 Vol 13, No 4, p.122–124.
101. Gallego P H, Wiltshire E, Donaghue KC. Identifying children at particular risk of long-term complications. *Pediatric Diabetes* 2007; 8 (Suppl 6): 40 – 48.
102. Garg S, Zisser H, Schwartz S et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 44–50.
103. Gellar L. A., Schrader K., and. Nansel T. R. Healthy Eating Practices: Perceptions, Facilitators, and Barriers Among Youth With Diabetes. *The Diabetes Educator*, July 1, 2007; 33(4): 671 – 679.
104. Glaser N, Barnett P, Mccaslin I 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; 344: 264–269.
105. Glowinska B, Urban M, Koput a, Galar M. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2003 Apr; 167(2): 275–86.
106. Goldston D.B., Kovacs M., Ho Y.V. Suicidal ideation and suicide attempts among youth with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.*, 1994, V.33, No.2, p.240–247.
107. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585–2590.
108. Greene S. Perspectives of quality control in diabetes treatment at the end of the century: facts and visions. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p.103–105.
109. Grey M, Boland Ea, Davidson M, Li J, Tamborlane Wv. 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.
110. Gunczler P, Lanes R, Soros A, Verdu L, Ramon Y. Coronary artery calcification, serum lipids, lipoproteins and peripheral inflammatory markers in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2006 Sep; 149(3): 320–3.
111. Guthrie D. W., Guthrie R. A. *Nursing management of diabetes mellitus.*—New York, Springer publishing company, 1991.
112. Haddad Ng, Croffie Jm, Eugster Ea. Pancreatic enzyme elevations in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145: 122–124.

113. Hadjadj S, Duly–Bouhanick B, Bekherras A; et al. Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2004; 30:43–51.
114. Haller Mj, Stalvey Ms, Silverstein Jh. Predictors of control of diabetes: monitoring may be the key. *J Pediatr* 2004; 144: 660–661.
115. Halvorson M, Carpenter S, Kaiserman K, Kaufman Fr. A pilot trial in pediatrics with the sensoraugmented pump: combining real–time continuous glucose monitoring with the insulin pump. *J Pediatr* 2007; 150: 103–105.
116. Hanas R, Lindblad B, Lindgren F. Diabetic ketoacidosis and cerebral edema in Sweden – a 2–year population study. *Diabetes* 2004; 53(Suppl. 2): A421.
117. Hanas R, Lindblad B, Lindgren F. Predisposing conditions and insulin pump use in a 2–year population study of pediatric ketoacidosis in Sweden. *Diabetes* 2005; 54(Suppl. 1): A455.
118. Hanberger L., Samuelsson U., Lindblad B., Ludvigsson J. A1C in Children and Adolescents With Diabetes in Relation to Certain Clinical Parameters: The Swedish Childhood Diabetes Registry SWEDIABKIDS. *Diabetes Care* 2008 31: 927–929.
119. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. 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.
120. Hecker W, Grabert M, Holl RW, for the German Paediatric Diabetology Group: Quality of paediatric IDDM care in Germany: a multicenter analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12:31–38, 1999.
121. 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.
122. Herbst A, Bachran R, Kapellen T, Holl RW: Effects of physical activity on glycaemic control in children with diabetes mellitus type 1 (T1DM). *Arch Pediatr Adolesc Med* 160:573–577, 2006.
123. Hillier Ta, Abbott Rd, Barrett Ej. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106: 399–403.
124. Holl R.W. Computer programs and datasheets. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p. 68–72.
125. Holl RW, Pavlovic M, Heinze E, Thon A. Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes. Analysis of 1,011 ambulatory blood pressure recordings in 354 adolescents and young adults. *Diabetes Care* 1999 22: 1151–1157.

126. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP: National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 110:1251–1257, 2004.
127. Hutchinson A., McIntosh A., Peters J. et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy – a systematic review. *Diabet Med* 2000; 17: 495–506.
128. 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.
129. Implementing national diabetes programmes. WHO Geneva, 1995 p. 22–56.
130. Jacobson A. M. The psychological care of patients with insulin–dependent diabetes mellitus // *The New England Journal of medicine*, 1996, V. 334, No.19, p.1249–1253.
131. Jakimavičienė E., Tutkuvienė J. Antropometriniai ir kiti kūno sudėties nustatymo metodai // *Medicinos teorija ir praktika*. – 2004. – T. 38, Nr. 2. – P. 138–143.
132. Jarvisalo M. J., Jartti L., Nanto–Salonen K., Irjala K., Ronnema T., Hartiala J. J., Celermajer D. S., and Raitakari O. T. Increased Aortic Intima–Media Thickness: A Marker of Preclinical Atherosclerosis in High–Risk Children. *Circulation*, December 11, 2001; 104(24): 2943 – 2947.
133. Jarvisalo M. J., Putto–Laurila A., Jartti L., Lehtimäki T., Solakivi T., Ronnema T., and Raitakari O. T.. Carotid Artery Intima–Media Thickness in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 2002; 51(2): 493 – 498.
134. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima–media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004; 109: 1750–1755.
135. Jenkins A. J., Lyons T. J., Zheng D., Otvos J. D., Lackland D. T., McGee D., Garvey W. T., Klein R. L., and The DCCT/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: 810–818.
136. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D et al. 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: 810–818.
137. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D; et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2003; 64:817–828.
138. Jungheim K, Koschinsky T. Glucose monitoring at the arm: risky delays of hypoglycemia and hyperglycemia detection. *Diabetes Care* 2002; 25: 956–960.
139. 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; 4: 239–242.

140. Kannel W.B. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA* 1979; 241, p.2035–2038.
141. Kanumakala S, Dabadghao P, Carlin JB, Vidmar S, Cameron FJ. Linear growth and height outcomes in children with early onset type 1 diabetes mellitus a 10–yr. longitudinal study. *Pediatr Diabetes* 2002 Dec; 3(4): 189–93.
142. Karvonen M., Tuomilehto J., Libman I., LaPorte R. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin–dependent) diabetes mellitus. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetologia* 1993; 44:883–892.
143. Kaufman F.R., Halvorson M., Carpenter S. Use of a plastic insulin dosage guide to correct blood glucose levels out of the target range and for carbohydrate counting in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*; 1999. Vol 22, Issue 8, p. 1252–7.
144. Kavanagh D.J., Gooley S., Wilson P.H. Prediction of adherence and control in diabetes. *Journal of Behavioral Medicine*, 1993. Vol. 16, No 5, p. 509–521.
145. Kavey R.–E. W., Allada V., Daniels S. R., Hayman L. L., McCrindle B. W., Newburger J. W., Parekh R. S., and Steinberger J. Cardiovascular Risk Reduction in High–Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, December 12, 2006; 114(24): 2710 – 2738.
146. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation*. 2003; 107:1562–1566.
147. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, Mcshane Ma, Edge Ja. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2002; 86: 204–205.
148. Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G; et al. 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.
149. Kiess W.; Kapellen Th. Improvements and new potentials in pharmacological therapy of diabetes mellitus in children and adolescents. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p. 87–90.
150. Kitabchi A, Umpierrez G, Murphy M et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 131–153.
151. Knerr I., Dost A., Lepler R., Raile K., Schober E., Rascher W., Holl R. W., and On behalf of the Diabetes Data Acquisition System. Tracking and Prediction of Arterial Blood Pressure

From Childhood to Young Adulthood in 868 Patients With Type 1 Diabetes: A multicenter longitudinal survey in Germany and Austria
Diabetes Care, 2008; 31(4): 726 – 727.

152. Knerr I, Wolf J, Reinehr T, Stachow R, Grabert M. The “accelerator hypothesis”: relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in large cohort of 9, 248 german and austrian children with type 1 diabetes mellitus. *diabetologia*. 2005 dec; 48(12); 2501–4.
153. Kohner E.M., Porta M. Participants to the workshop for the definition of a protocol to screen for diabetic eye disease in Europe. London.1990.
154. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, and Idzior-Walus B. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 19: 689–697. 1996.
155. Kordonouri O.; Hartmann R.; Danne T. Predictive value of tubular markers for the development of microalbuminuria in adolescents with diabetes. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p. 23–26.
156. Koves Ih, Neutze J, Donath S et al. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes Care* 2004; 27: 2485–2487.
157. Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, Liu CR, Liu CH, Kaufman FR. Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2004;145:452–457
158. L. SIBAL, H. N. LAW, J. GEBBIE, U. K DASHORA, S. C AGARWAL, and P. HOME. Predicting the Development of Macrovascular Disease in People with Type 1 Diabetes: A 9–Year Follow–up Study. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2006; 1084(1): 191 – 207.
159. 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.
160. Laing S. P., Swerdlow A. J., Slater S. D., Burden A. C., Morris A., Waugh N. R., Gatling W., Bingley P. J. and Patterson C. C. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin–treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760–765.
161. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, Smith AWM, Hill RD, Bingley PJ, Patterson CC, Qiao Z, Keen H: The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause–specific mortality in patients with insulin–treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 16:466–471, 1999.

162. Larsen J., Brekke M., Sandvik L., Arnesen H., Hanssen K. F., and Dahl-Jorgensen K. Silent Coronary Atheromatosis in Type 1 Diabetic Patients and Its Relation to Long-Term Glycemic Control. *Diabetes* 2002 51: 2637–2641.
163. Lašas L. Pastabos apie endokrinologijos raidą Lietuvoje. *Lietuvos endokrinologija*. Kaunas. 1998 m. 5 tomas nr 1,2 p.3–9.
164. 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; 146: 688–692.
165. Lawson M.L., Gerstein H.C., Tsui E., B. Zinman. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 22 (Suppl. 2):B35–B39, 1999.
166. 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.
167. Lewis D. Internet as a resource for healthcare information. *Diabetes Educator* 1998 Sept–Oct;24(5), p.627–30,632
168. Li S, Chen W, Srinivasan SR; et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 2003; 290:2271–2276.
169. Lietuvos Sveikatos Programa, 1997–2010; p. 27–28.
170. Lipmann TH, Hayman LL, Fabian CV, DiFazio DA, Hale PM, Goldsmith BM, Piascik PC: Risk factors for cardiovascular disease in children with type 1 diabetes. *Nurs Res*: 49:160–166,
171. Lombardo F, Salzano G, Crisafulli G, Valenzise M. Menarcheal timing in intensively treated girls with type 1 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovac Dis*. 2008 Jun 11. [epub ahead of print]
172. 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.
173. Ludvigsson J., Afoke A. O. Seasonality of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: values of C-peptide, insulin antibodies and haemoglobin A1c show evidence of a more rapid loss of insulin secretion in epidemic patients. *Diabetologia*, 1989, 32: 84–91.
174. Luna R, Alvarez-Vazquez P, Hervas E, Casteras A, Perez Mendez L. The role of diabetes duration, pubertal development and metabolic control in growth in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol metab*. 2005 Dec; 18(12): 1425–31.

175. Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 2004; 144: 7–16.
176. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 910–918.
177. Maahs D. M., Snively B. M, Bell R. A., Dolan L., Hirsch I., Imperatore G., Linder B., Marcovina S. M., Mayer–Davis E. J., Pettitt D. J., et al. Higher Prevalence of Elevated Albumin Excretion in Youth With Type 2 Than Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*, 2007; 30(10): 2593 – 2598.
178. 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.
179. Maguire A, Chan A, Cusumano J et al. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents. *Diabetes Care* 2005; 28: 509–513.
180. Maguire A, Cusumano JM, Craig ME, Donaghue KC. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents: response to Stefa´nsson. *Diabetes Care* 2006; 29: 178–179.
181. Mahoney Cp, Vlcek Bw, Delaguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 721–727.
182. Mäkimattila S., Ylitalo K., Schlenzka A., Taskinen M.–R., Summanen P., Syväne M. and Yki–Järvinen H. Family histories of Type II diabetes and hypertension predict intima–media thickness in patients with Type I diabetes. *Diabetologia* 2002;45:711–718.
183. Mangge H, Schauenstein K, Stroedter L, Griesl A, März W, Borkenstein M: Low grade inflammation in juvenile obesity and type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112:378–382, 2004.
184. MARCIN JP, GLASER N, BARNETT P et al. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis–related cerebral edema. *J Pediatr* 2002; 141: 793–797.
185. Marčiulionytė D, Skrodenienė E, Urbonaitė B, Žalinkevičius R. Vaikų 1 tipo cukrinio diabeto paplitimo kaita 1991 – 2005 metais. *Lietuvos Endokrinologija*. Kaunas. 2006 m. 14 tomas Nr. 3,4, p.125–131.
186. 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.
187. 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.

188. McCrindle BW, Ose L, Marais D: Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hyper-cholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 142:74–80, 2003.
189. McDonnell Cm, Pedreira Cc, Vadamalayan B, Cameron Fj, Werther Ga. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolality and hyponatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 90–94.
190. Mogensen C.E., Cachati A., Christensen C.K. et al. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uraem Invest* 1995; 9:85–95.
191. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080–1084.
192. 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.
193. 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.
194. Mortensen H.B. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2 873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. *Diabetes Care*, volume 20, No 5, p.714–720.
195. Mortensen H.B. Outcome of quality management in pediatric diabetes care. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p. 57–61.
196. Muir Ab, Quisling Rg, Yang Mc, Rosenbloom Al. Cerebral Edema in Childhood Diabetic Ketoacidosis: Natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care* 2004; 27: 1541–1546.
197. Musen G, Lyoo Ik, Sparks Cr et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxelbased morphometry. *Diabetes* 2006; 55: 326–333.
198. Nansel T. R., Gellar L., and McGill A. Effect of Varying Glycemic Index Meals on Blood Glucose Control Assessed With Continuous Glucose Monitoring in Youth With Type 1 Diabetes on Basal-Bolus Insulin Regimens. *Diabetes Care*, 2008; 31(4): 695 – 697.
199. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–2653.
200. 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.
201. 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(suppl.2):555–576.

202. 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.
203. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Adverse events in intensively treated children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1184–1193.
204. Norkus A. 35 – Lietuvos endokrinologų draugijai. *Lietuvos endokrinologija*. Kaunas. 1998 m. 5 tomas nr 1,2 p.1–2.
205. Norkus A. Daugiau dėmesio sergantiems cukriniu diabetu. *Diabeto panorama* Nr.3(1997), p. 9–11.
206. Norkus A, Ostrauskas R, Šulcaitė R, Varanauskienė E, Baliutavičienė D. Cukrinio diabeto klasifikacija ir diagnostika. Metodinės rekomendacijos. *Lietuvos Endokrinologija*. Kaunas. 2000 m. 8 tomas Nr. 3, 4, p.234–241.
207. Orchard T. J., T. Costacou T., Kretowski A., and Nesto R. W. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*, 2006; 29(11): 2528 – 2538.
208. 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 Complications Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1053–1059.
209. Ostrauskas R. Pirmo tipo cukrinio diabeto pirminio sergamumo augimo tendencija tarp 15 – 39 metų Lietuvos vyrų yra stabili. *Lietuvos Endokrinologija*. Kaunas. 2006 m. 14 tomas Nr. 3, 4, p.82–89.
210. Padaiga Ž. Prediction of bad glycaemic control and development of diabetic complications in Lithuanian children with diabetes. *Acta Medica Lituanica*. 1998 No. 2, p.118–123.
211. Padaiga Ž. Vaikų 1 tipo cukrinio diabeto epidemiologija, klinikinė charakteristika, komplikacijos ir kontrolė Lietuvoje: hab. dr. disert. Kaunas, 1999.
212. Padaiga Ž., Jašinskienė E., Sadauskaitė V., Tytmonas G. Psychological adjustment in 10–16 year old Lithuanian adolescents with diabetes participating in the “Twinning Programme”. *Acta Medica Lituanica*. – 1998 No.4, p. 301–306.
213. Padaiga Ž., Marčiulionytė D., Dobrovolskienė R. Home blood glucose monitoring in Lithuanian diabetic children: towards better glycemic control.. *Acta Medica Lituanica*. 1995 No. 4, p.71–76.
214. Padaiga Ž., Sadauskaitė V., Urbonaitė B. Psychological adjustment in Lithuanian diabetic children aged 10 to 16 years. *Acta Medica Lituanica*. 1995 No. 4, p. 64–69.

215. Padaiga Ž., Skrodenienė E., Tytmonas G. Lietuvos vaikų, sergančių cukriniu diabetu, gydymo išlaidos Lietuvoje per 1991 metus (Health care costs of childhood diabetes during 1991). *Visuomenės sveikata*. – 1998. Vol. 1, No 4, p.3–10.
216. Padaiga Ž., Urbonaitė B., Johansen F.K., Dobrovolskienė R. Twinning programme in Lithuania: a step forward improving childhood diabetes care. *Acta Medica Lituanica*. 1998 No. 3, p.197–203.
217. 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.
218. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2285–2293.
219. Petitti D. B., Imperatore G., Palla S. L., Daniels S. R., Dolan L. M., Kershner A. K., Marcovina S., Pettitt D. J., Pihoker C., and for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Serum Lipids and Glucose Control: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2007; 161(2): 159 – 165.
220. 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.
221. Pundziūtė–Lycka A., Urbonaitė Br., Dahlquist G. Infekcijų įtaka pirmo tipo diabetui – Lietuvos vaikų diabeto studija. . *Lietuvos endokrinologija*. Kaunas. 1998 m. 5 tomas nr 1,2 p.86.
222. Raile K., Galler A., Hofer S., Herbst A., Dunstheimer D., Busch P., and Holl R. W. Diabetic Nephropathy in 27,805 Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes: Effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care*, 2007; 30(10): 2523 – 2528.
223. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M; et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima–media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003; 290:2277–2283.
224. Ranke M. B. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*, Leipzig, 1996 p.107–134, 370–415.
225. Report of the ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay, London, UK: January. *Diabetologia* 2004; 47: R53–R54.
226. 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).

227. Rewers A, Klingensmith G, Davis C et al. Diabetic ketoacidosis at onset of diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes* 2005; 54(Suppl. 1): A63.
228. 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.
229. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006/2007. Pediatric Diabetes* 2007; 8: 408–418.
230. Roberts Md, Slover Rh, Chase Hp. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001; 2: 109–114.
231. Rodriguez B. L., Fujimoto W. Y., Mayer–Davis E. J., Imperatore G., Williams D. E., Bell R. A., Wadwa R. P., Palla S. L., Liu L. L., Kershner A., Daniels S. R., Linder B. for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors in U.S. Children and Adolescents With Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2006 29: 1891–1896.
232. Rodriguez R. R., Gomez–Diaz R. A., Haj J. T., Garnica F. J. A., Soriano E. R., Meguro E. N., Aguilar–Salinas C. A., and Wachter N. H. Carotid Intima–Media Thickness in Pediatric Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2007; 30(10): 2599 – 2602.
233. Rohrer T., Stierkorb E., Heger S., Karges B., Raile K., Schwab K O., Holl R. W., and on behalf of the Diabetes–Patienten–Verlaufsdaten. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross–sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur. J. Endocrinol.*,2007; 157(5): 647 – 653.
234. Rohrer T., Stierkorb E., Grabert M, Hoterhus PM , Holl R. Delayed menarche in young German women with type 1 diabetes mellitus: recent results from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Pediatr*. 2008 Jul; 167(7): 793–799.
235. 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. *Diabetes Care* 1998; 21: 1146–1153
236. 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.
237. Rossing P: The changing epidemiology of diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1439–1444.

238. Rudberg S, Dahlquist G. Determinants of progression of microalbuminuria in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 369–371.
239. Rudberg S. Diabetic glomerulopathy in young IDDM patients. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p. 17–18.
240. Ruggenenti P, Remuzzi G. Kidney failure stabilizes after a two-decade increase: impact on global (renal and cardiovascular) health. *Clin J AmSocNephrol* 2007; 2: 146–150.
241. Särnblad S, Ekelund U, Åman J. Dietary Fat Intake Predicts 1-Year Change in Body Fat in Adolescent Girls With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2006 29: 1227–1230.
242. Saudek Cd, Derr Rl, Kalyani Rr. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c [see comment]. *JAMA* 2006; 295: 1688–1697 (Review).
243. Schiel R, Beltschikow W, Kramer G, Stein G. Overweight, obesity and elevated blood pressure in children and adolescents. *Eur J Med Res.* 2006 Mar 27; 11(3): 97–101.
244. Schlundt D.G., Flannery M.E.. Evaluation of a multicomponent, behaviorally oriented, problem-based”summer school” program for adolescents with diabetes. *Behav. Modif.* 1999 Jan; 23(1), p.79–10
245. 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.
246. Schoenle E.J. Process quality management in pediatrics diabetes care. *Hormone Research* 1998; 50(suppl 1), p. 52–56.
247. Schoenle Ej, Schoenle D, Molinari L, Largo Rh. Impaired intellectual development in children with type I diabetes: association with HbA1c, age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002; 45: 108–114.
248. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich–Henn J, Wiemann D, Kordonouri O, Beyer P, Holl RW: Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system DPV. *Diabetes Care* 29:218–225, 2006.
249. Search for Diabetes in Youth. A multicenter study of the prevalence, incidence and classification of diabetes mellitus in youth: The SEARCH Study Group. *Control Clin Trials.* 2004; 25:458–471.
250. Shankar A., Klein R., Klein B. E. K., and Moss S. E. Association between Glycosylated Hemoglobin Level and Cardiovascular and All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes. *Am. J. Epidemiol.* 2007; 166(4): 393 – 402.
251. Sideraitė Š. Pagrindiniai Lietuvos endokrinologijos raidos etapai 1950 –1980 metais. *Lietuvos endokrinologija.* Kaunas. 1998 m. 5 tomas nr 1,2 p.17–26.

252. Silverstein J., Klingensmith G., Copeland K., Plotnick L., Kaufman F., Laffel L., Deeb L., Grey M., B. Anderson, Holzmeister L. A., et al. Care of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005; 28: 186 – 212.
253. Snell–Bergeon JK, Hokanson JE, Jensen L, MacKenzie T, Kinney G, Dabelea D, Eckel RH, Ehrlich J, Garg S, Rewers M: Progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26:2923–2928, 2003.
254. Soedamah–Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboldi P, Michel G, Manes C, Fuller JH, the EURODIAB Prospective Complications Study Group: Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe. *Diabetes Care* 27:530–537, 2004.
255. 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. *Am J Hypertens* 2003; 16: 795–800.
256. Soliman AT, Omar M, Assem HM, Nasr IS. Serum leptin concentrations in children with type 1 diabetes mellitus : relationship to body mass index, insulin dose, and glycemic control. metabolism. 2002 Mar; 51(3): 292–6.
257. Soltesz G, Patterson C.C, Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology. *Pediatric diabetes* 2007; 8 (suppl 6): 6-15.
258. Sorof J. and Daniels S. Obesity Hypertension in Children: A Problem of Epidemic Proportions. *Hypertension*, 2002; 40(4): 441 – 447.
259. Sorof J. M., Alexandrov A. V., Cardwell G., and Portman R. J. Carotid Artery Intimal–Medial Thickness and Left Ventricular Hypertrophy in Children With Elevated Blood Pressure. *Pediatrics*, 2003; 111(1): 61 – 66.
260. 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).
261. 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.
262. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 2002; 8: 1211–1217.
263. Stipancic G, La Grasta Sabolic L, Jurcic Z. Growth disorders in children with type 1 diabetes mellitus. *Coll Antropol*. 2006; 30(2): 297–304.
264. 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.

265. 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.
266. Strudwick Sk, Carne C, Gardiner J, Foster Jk, Davis Ea, Jones Tw. Cognitive functioning in children with early onset type 1 diabetes and severe hypoglycemia. *J Pediatr* 2005; 147: 680–685.
267. 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.
268. Tanner J. M. *Growth at Adolescence*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1962.
269. 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.
270. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE; et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005; 352:341–350.
271. 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, p.977–1036.
272. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes therapy and carotid intima–media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 348:2294–2003, 2003.
273. 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; 10: 381–389 (Erratum appears in: *N Engl J Med* 2000; 342: 1376).
274. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus, Report of the Expert Commitee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999, 22 suppl: S5–S19.
275. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555–576.
276. Torbjornsdotter T.B, Jaremko G.A, Berg U.B. Ambulatory blood pressure and heart rate in relation to kidney structure and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2001; 44(7):865 – 73.

277. 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.
278. Tupola S, Rajantie J, Akerblom Hk. Experience of severe hypoglycaemia may influence both patient's and physician's subsequent treatment policy of insulindependent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 625–627.
279. Tutkuvienė J. Adomaitis A.. Trends in height, weight and body mass index (BMI) of Lithuanian schoolchildren in Vilnius between 1985 and 1998. *Acta medica Lituanica*. – 2001. – Supl.8. – P. 25–31
280. Tutkuvienė J. Analysis of overweight and obesity in Lithuanian children. *International Journal of Anthropology*. 1994 vol 9. Nr.3, p.246.
281. Tutkuvienė J. Body size indices for growth monitoring of Lithuanian children and adolescents: comparative study of height .*Acta medica Lituanica*. – 2005. – Vol. 12, N.1. – P. 9–14.
282. Tutkuvienė J. Jakimavičienė E. Kūno sudėjimo rodikliai ir jų sąsajos su bendra sveikatos būkle. *Medicinos teorija ir praktika*. – 2004. – T. 37, Nr. 1. – P. 59–63.
283. Tutkuvienė J. Lietuvos mergaičių lytinio brendimo kriterijai pagal skirtingas vertinimo metodikas. – *Laboratorinė medicina*. – 2004. – Nr.4. – P. 35–43.
284. Tutkuvienė J. Lietuvos vaikų ir paauglių arterinio kraujospūdžio amžinė raida ir koreliacija su kūno stambumo rodikliais bei lytiniu brendimu. *Vaikų nefrologija*. 2001. T.1, Nr.1. P. 68–76.
285. Tutkuvienė J. Vaikų augimo ir brendimo vertinimas. 2001. Vilnius.
286. Umpierrez Ge, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire Ax, Kitabchi Ae. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004; 27: 1873–1878.
287. Umpierrez Ge, Latif K, Stoevers J et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004; 117: 291–296.
288. Urban A.D., Rearson M.A.The Diabetes Center home care nurse: an integral part of the diabetes team. *Diabetes Educator* 1998 Sept–Oct; 24(5), p.608–11.
289. Urbonaitė Br., Padaiga Ž, Dobrovolskienė R, Meškauskienė M. Childhood onset diabetes register in Lithuania: prevalence rates during 1983–1994 and register's utilisation for practical health care. *Acta Medica Lituanica*. 1996 .4: 83–86.
290. Urbonaitė Br., Padaiga Ž, Žalinkevičius R., Incidence trends and seasonality patterns of childhood onset of IDDM in Lithuania during 1983 –1992. *Acta Medica Lituanica*.1995 No.3, p. 25–34.

291. Urbonaitė Br, Žalinkevičius R . Vaikų cukrinio diabeto registras: 0–14 metų vaikų sergamumo apžvalga 1983–1997 metais. Lietuvos endokrinologija. Kaunas. 1998 m. 5 tomas nr 1,2 p.77–81.
292. Urbonaitė Br, Žalinkevičius R, Launamaa R.. Sergančiųjų cukriniu diabetu mirtingumas. Dvylikos metų Lietuvos vaikų registro duomenų apibendrinimas. Lietuvos diabetologija: '96 [Konf. medžiaga, recenzuoti darbai] 1996. p.107–120.
293. Wadwa R. P., Kinney G. L, Maahs D. M., Snell–Bergeon J., Hokanson J. E., Garg S. K., Eckel R. H., and Rewers M.. Awareness and Treatment of Dyslipidemia in Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2005 28: 1051–1056.
294. Wagner A, Risse A, Brill Hl et al. Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero–mortality under very–lowdose insulin application. *Diabetes Care* 1999: 22: 674– 677.
295. Weintrob N, Amitay I, Lilos P, Shalitin S, Lazar L, Josefsberg Z. Bedside neuropathy disability score compared to quantitative sensory testing for measurement of diabetic neuropathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2007; 21:13–19.
296. 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).
297. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Capio S: Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 350:2362–2374, 2004.
298. Wells T, Frame V, Soffer B et al. A double–blind, placebo–controlled, dose–response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 870–880.
299. 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.
300. 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; 139:804–812.
301. WHO Child Growth Standarts. 2006. WHO Geneva.
302. Wiegand S., Raile K., Reinehr T., Hofer S., Nake A., Rabl W., Holl R. W., and on behalf of the DPV–Wiss Study Group. Daily insulin requirement of children and adolescents with type 1 diabetes: effect of age, gender, body mass index and mode of therapy. *Eur. J. Endocrinol.*, April1, 2008; 158(4): 543 – 549.

303. Wiegman A, Hutten BA, De Groot E et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 331–337.
304. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR; et al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2002; 106:143–160.
305. Woldum K. M., Ryan–Morrell V., Towson M. C. Patient education. An Aspen Publication, 1985.
306. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WRW, Rosenbloom A, Sperling MA, Hanas R. Diabetic ketoacidosis. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 28–42.
307. World Health Organization Expert Committee. Diabetes mellitus. Technical report series. 1985, No 727, WHO Geneva.
308. World Health Organization. Health 21–The Introduction to the Health for all policy for the WHO European Region. Copenhagen, 1998.
309. 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.
310. 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.
311. Žalinkevičius R., Jurgevičienė N., Balčiūnienė J. Sergančiųjų nuo insulino priklausomu cukriniu diabetu pokyčių akyse ir nerviniame audinyje ypatumai. Ryšių tarp šių pokyčių matematinis modelis. *Lietuvos Endokrinologija*. Kaunas. 1998m. 5 tomas Nr. 1, 2, p.34–40.
312. Zerbini G, Bonfanti R, Meschi F et al. Persistent renal hypertrophy and faster decline of glomerular filtration rate precede the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 2620–2625.
313. Zieske AW, Malcolm GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 21:213–237, 2002.

9. DISERTACIJOS TEMA SPAUSDINTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

Straipsniai

1. Dobrovolskienė Rimantė, Bėrontienė Rima, Mockevičienė Giedrė, Urbonaitė Bronislava, Šidlauskas Vygantas, Bourdoux Pierre, Preikša Romualdas Tomas, Marčiulionytė Dalia, Jurgevičienė Nijolė. Thyroid function, morphology and autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Baltic Endocrinology : journal of the Baltic federation of Endocrine societies*. ISSN 1822–2293. 2007, vol. 3, no. 1. p. 7–12.
2. Dobrovolskienė Rimantė, Danieliūtė Editą, Janušauskaitė Jolita, Mockevičienė Giedrė, Jurgevičienė Nijolė, Urbonaitė Bronislava. Veiksniai, įtakojantys vaikų, sergančių cukriniu diabetu, gyvenimo kokybę. *Lietuvos Endokrinologija*. ISSN 1392–7213. 2007, t. 15, Nr. 1–2. p. 1–6.
3. Dobrovolskienė Rimantė, Mockevičienė Giedrė, Ostrauskaitė Saulė. Socialinių veiksnių įtaka cukriniu diabetu sergančių vaikų ligos kontrolės kokybei. *Lietuvos Endokrinologija*. ISSN 1392–7213. 2004, t. 12, Nr. 3, 4. p. 127–132
4. Jašinskienė Editą, Dobrovolskienė Rimantė. Vaikų cukrinis diabetas ir jo tipai. *Pediatrija: mokslinis žurnalas vaikų gydytojams*. ISSN 1648–4630. 2005, Nr. 1. p. 84–89.

Vadovėlis

Raugalė Algimantas, Bačiulis Vytautas, Bėrontienė Rima, Dobrovolskienė Rimantė, Endzinienė Milda, Kaltenis Petras, Kemežys Robertas, Matukevičius Algimantas, Preikša Romualdas Tomas, Ragaišis Vytautas, Ragelienė Lina, Vaičienė Nerija, Verkauskienė Rasa. Vaikų ligos 3 tomas: Inkstų ligos. Kraujo ligos. Endokrininės ligos. Nervų ligos . Perengta vadovaujant profesoriui, habil. dr. Algimantui Raugalei. Vilnius, Vilniaus universiteto leidykla, 2004. 648 p. ISBN 9986–19–702–3.

Tezės

1. Dobrovolskienė Rimantė, Bėrontienė Rima, Mockevičienė Giedrė, Bourdoux Pierre, Urbonaitė Bronislava, Šidlauskas Vygantas, Preikša Romualdas Tomas. Gender – related prevalence of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. Poster Presentation. Hormone research: abstracts of 46th annual meeting of the

European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE): Helsinki, Finland, June 27–30, 2007. ISSN 0301–0163. 2007, vo. 68, suppl. 1, poster P03–199. p. 62.

2. Valūnienė Margarita, Dobrovolskienė Rimantė, Mockevičienė Giedrė, Jasinskienė Edita, Verkauskienė Rasa. An association between the autoimmune polyendocrine syndrome and signs of a mitochondrial disorder in a 13-year-old girl. Slovenska pediatrija: 13–th Annual Meeting of the Middle European Society for Paediatric Endocrinology (MESPE): October 20–22, 2006, Portorož, Slovenia. University of Maribor. ISSN 1318–4423. 2006, Letnik 13, č. 3. p. 157.
3. Valūnienė Margarita, Dobrovolskienė Rimantė. Association of autoimmune polyendocrine syndrome and pigmental retinae degeneration in a 13 years old girl. Pediatric diabetes: 31st Annual Meeting of ISPAD: 31 August—3 September 2005, Krakow, Poland: abstract / International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). ISSN 1399–543X. 2005, vol. 6, iss. suppl. 3. p. 52, no. P–71.