

## НАСТАНАК СУПКЛИНИЧКЕ НЕУРОПАТИЈЕ У ЗАВИСНОСТИ ОД СТЕПЕНА МЕТАБОЛИЧКЕ КОНТРОЛЕ КОД АДОЛЕСЦЕНАТА СА ДИЈАБЕТЕСОМ ТИП ЈЕДАН

Силвија САЈИЋ<sup>1</sup>, Рада ПЕТРОВИЋ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Универзитетска дечја клиника, Београд; <sup>2</sup>Здравствени центар, Чачак

### КРАТАК САДРЖАЈ

У проспективну клиничку студију је било укључено 60 деце адолесцентног узраста која су оболела од дијабетес мелитуса (*Diabetes mellitus*) тип 1, која су лечена у Ендокринолошкој амбуланти Универзитетске дечје клинике у Београду. Студија је спроведена од новембра 2000. до јуна 2002. године. Истражен је однос степена метаболичке контроле болести, објективизиран кроз вредност гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*) и настанак супклиничке дисталне сензомоторне неуропатије (*DSMN*). *DSMN* је квантификована променама нервне брзине провођења (НБП) и електронеурографским налазом (ЕНГ). Дијагностикована је код 66% болесника у другој животној декади, односно код 64% болесника узраста од 13 до 19 година. Одређен је однос *DSMN* и степена метаболичке контроле *HbA1c*, уз статистичку значајност од  $p < 0,05$ . Супклиничка неуропатија је реверзибилна уз бољу метаболичку контролу. Доказана је значајност повезаности квалитета клиничког лечења, праћења болести и примењене терапије у превенцији неуропатије и касних микроангиопатских компликација дијабетеса.

**Кључне речи:** супклиничка неуропатија; метаболичка контрола; адолесценти; дијабетес тип 1

### УВОД

Опште перспективе развоја дијабетеса указују на обољење у еволуцији, с променама код оба најчешћа типа овог обољења (дијабетес мелитус тип 1 и тип 2) [1]. Чињенице о повећању стопе инциденције показују да је аутоимунско посредовани дијабетес тип 1 најчешћа ендокрина болест код деце [2] са тенденцијом оболевања деце млађег узраста [3]. Стопа инциденције дијабетеса тип 1 је 8,8 за Београд, а 9,6 за Црну Гору, чиме се наша земља убраја у групу земаља средње учесталости оболевања од ове болести [4]. У нашој земљи од дијабетеса тип 1 годишње оболи 130-160 деце. Према подацима за 2000/2001. годину, оболела су 1.622 детета узраста 0-19 година. Лоша метаболичка контрола дијабетеса тип 1 доводи до развоја компликација које су узрок инвалидитета и пре раног умирања.

Према препорукама Међународног удружења за педијатријски и адолесцентни дијабетес (*ISPAD*) [5], савремено лечење адолесцената оболелих од дијабетеса обухвата и евалуацију супклиничке дисталне сензомоторне неуропатије (*DSMN*), која је у другој животној декади честа. Према подацима из литературе, супклиничка функционална *DSMN* се јавља код 50-72% младих болесника. Углавном настају ненормалност провођења (код 60% болесника), која код 20% болесника остаје у постпубертетском добу. Преваленција клиничке *DSMN* је, према подацима Европске студије за проучавање компликација дијабетеса (*EDC*) [6], 3% у узрасту до 18 година. Истраживања указују на значај уочавања првих суптилних знакова оштећења нервне проводљивости, изазваних неадекватном контролом гликемије и измењеним метаболизмом различитих материја [7]. Зато је неопходно интензивно лечење инсулином, које успорава развој микроваскуларних компликација [8, 9]. Током клиничког надгледања адолесцената оболелих од *DSMN* примењују се савремени методи едукације, уз истицање самоконтроле гликемије и активног става према болести [10, 11].

### Досадашња истраживања дисталне сензомоторне неуропатије

Неуропатија, пратећа компликација дијабетеса, описана је најраније код одраслих особа. Почетком 20. века Џослин (*Joslin*) дефинише тријас микроваскуларних компликација – ретинопатија, нефропатија, неуропатија. У педијатријској дијабетологији проучавање дијабетеске неуропатије унапређено је у последњем кварталу прошлог века. Истраживања ненормалне нервне проводљивости почетком деведесетих година 20. века смањила су недостатак епидемиолошких студија које су се бавиле испитивањем фактора ризика за настанак компликација код педијатријских болесника оболелих од дијабетеса и одређивањем природног тока *DSMN*. Истакнута је важност раног откривања компликација и указано на значај прихватљиве метаболичке контроле за превенцију развоја микроваскуларних и макроваскуларних компликација. Доказано је да је развој компликација удружен с лошијом контролом дијабетеса [12], што уз генетске факторе доприноси повећању ризика за настанак *DSMN*. Ране функционалне и структурне ненормалности могуће је открити већ после две године трајања болести, док се супклиничке манифестације микроваскуларних компликација јављају већ у детињству. Неуропатија с клиничким манифестацијама је трајна микроваскуларна компликација дијабетеса. Заједно с макроваскуларним компликацијама (цереброваскуларна, коронарна и периферна васкуларна болест) представља обележје каснијег животног доба особа оболелих од дијабетеса тип 1.

## Патофизиологија микроангиопатије

Општи патогенетски механизми микроваскуларних компликација се, пре свега, могу објаснити гликотоксичном теоријом. Ова теорија тумачи настајак оштећења ткива које настаје услед хроничне хипергликемије кроз хемијске промене – скретање метаболизма гликозе у полиолски пут, који представља убрзану гликозилацију протеина [13]. Иреверзибилни производи дуготрајне гликозилације протеина нагомилавањем у ванћелијском матриксу и васкуларним унутарћелијским протеинима постепено изазивају промене у структури ткива. Унутарћелијски метаболички поремећаји, нагомилавање сорбитола у нервима, очном сочиву и другим ткивима, смањено унутарћелијско прихватање миоинозитола и смањена активност натријум-калијум-аденозинтрифосфатазе доводе до настанка неуропатије, катаракте и нефропатије. Клиничке манифестације полинеуропатије имају анатомску основу у губитку мијелинских и немијелинских влакана, те променама у неуринској васкуларизацији [14]. Функционалне промене, међу којима је промена брзине проводљивости у нервном ткиву, у основи имају биохемијске процесе. Оштећења у транспортним системима, синтези протеина у нервним ћелијама код особа оболелих од дијабетеса, те многим токсичним и метаболичким неуропатијама могуће је открити пре манифестног клиничког оштећења.

Хормонски чиниоци и паракрини фактори раста утичу на развој касних компликација код дијабетеса. Повећање нивоа гонадних хормона, уз хормон раста, објашњава повећање учесталости супклиничких микроваскуларних компликација у пубертету и постпубертетском трајању дијабетеса. Неензимско везивање гликозе за протеине крви и ткива у почетку је реверзибилно, а применом инсулина се смањује. Каснији производи трајно ремете функцију протеина и ћелија, па одређивање нивоа протеина у серуму, фруктозамина и гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*) одражава гликорегулацију током дужег периода (две три недеље, односно од шест до осам недеља). Гликозилирање хемоглобина смањује афинитет према кисеонику, а повећава се хипоксија ткива. Гликозилирање мембране еритроцита смањује њену еластичност, а код тромбоцита повећава њихову агрегацију.

Добра метаболичка контрола, према препорукама Америчког удружења за дијабетес (*ADA*) [15], *EDC* [6] и *ISPAD* [5], требало би да омогући правилан раст и развој детета, без хипергликемија или хипогликемија. Одређивање гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*) јесте главни параметар праћења метаболичке контроле. Одржавање нормогликемије с оптималним вредностима *HbA1c* је основни циљ. Код деце, за разлику од одраслих особа [16], препоручују се нешто више вредности *HbA1c*, а квалитет метаболичке контроле може бити одличан (<7), добар (<9,0), задовољавајући (9,0-10) и лош (>10).

Адолесцентни, нестабилни (*brittle*) дијабетес, као посебан ентитет, јесте болест која се тешко регулише, тј. добру метаболичку контролу је тешко постићи у дужем временском периоду [17]. Поправљање метаболичке регулације могуће је чешћом самокон-

тролом гликемије, променом лоших навика, уз психолошку подршку код ризичних понашања.

Дијабетска неуропатија представља знаке периферне нервне дисфункције код болесника са дијабетесом код којих су други разлози неуронског оштећења искључени. Најчешће се јавља симетрична сензомоторна неуропатија, са симптомима и знацима на доњим екстремитетима, где су захваћени периферни нерви са најдужим нервним влакнима. Супклиничка неуропатија је стање електрофизиолошке потврде полинеуропатије када изостају објективни неуролошки знаци обољења и субјективни симптоми болести. Овај облик неуропатије се најчешће јавља код деце и адолесцената оболелих од дијабетеса (дијабетска неуропатија), док се тек у каснијој животној доби код њих јавља изражени клинички облик неуропатије.

Квантитативним електрофизиолошким испитивањима функције периферних нерава утврђује се обим патолошког процеса, мери нервна брзина провођења (НБП), те надгледа опоравак болесника [18]. Електронеурографија (ЕНГ) је метод електрофизиолошког испитивања помоћу којег се бележе активни потенцијали настали стимулацијом моторних и сензитивних нерава. Мерење брзине нервног провођења, коју чине моторна брзина провођења (МБП) и сензорна брзина провођења (СБП), користи се као објективан, осетљив и поуздан показатељ неуропатије [19]. Током дијабетеса уочава се релативно равномерно смањење брзине провођења импулса дуж периферних нерава, уз флукуације које су изазване различитим степеном контроле болести, изражености процеса регенерације и колатералне инервације.

## ЦИЉ РАДА

Анализирана је *DSMN* кроз налаз електрофизиолошког испитивања у односу на квалитет метаболичке контроле, објективизиран кроз вредност *HbA1c*. Циљ рада је био да се одреди учесталост јављања *DSMN* код адолесцената, као и да се укаже на значај интензивног лечења инсулином, самоконтроле гликемије и активног става према болести у превенцији *DSMN* и касних микроангиопатских компликација обољења код адолесцената оболелих од дијабетеса тип 1.

## МЕТОД РАДА

Проспективна клиничка студија је спроведена током 18 месеци (од новембра 2000. до јуна 2002. године) на Универзитетској дечјој клиници у Београду. У истраживање је било укључено 60 адолесцената оболелих од дијабетес мелитуса (*Diabetes mellitus*) тип 1, који су клинички надгледани у Ендокринолошкој амбуланти и подвргнути електрофизиолошким испитивањима у Кабинету за неурофизиолошка испитивања Универзитетске дечје клинике. За укључивање у студију била су потребна два клиничка услова: да дијабетес траје дуже од две године и да нису дијагностиковане друге неуролошке болести.

За сваког испитаника су одређиване по две вредности за *HbA1c* и по два параметра неурофизиолошког дијагностиковања (први – почетни, други – на крају наведеног периода). Параметар метаболичке контроле – *HbA1c* је одређиван спектрофотометријским мерењем на 415 nm по хроматографском одвајању. Квалитет метаболичке контроле је, кроз степеневане категорије добијених средњих вредности *HbA1c*, тумачен као добар (<9), задовољавајући (9-10) и лош (>10). Тренд регулације болести означен је као побољшање за *HbA1c1*>*HbA1c2*, погоршање за *HbA1c1*<*HbA1c2*, константно стање за *HbA1c1*=*HbA1c2*.

За неурофизиолошко испитивање коришћен је апарат *Mystro medelec MS 25, st10 sensor-power GR20*. Вредности НБП су поређене с референтним вредностима које се користе у Кабинету за електронеурографију Универзитетске дечје клинике. Добијене вредности за НБП су кориговане у односу на температуру екстремитета. Забележено успорење НБП представља ЕНГ позитиван налаз, односно позитивну *DSMN* (поз). Вредност НБП у физиолошким границама означена је као негативна *DSMN* (нег). Однос првог и последњег налаза (*DSMN1/DSMN2*) за све испитанике са неуропатским налазом тумачи се као позитивна (поз/поз), побољшана (поз/нег), погоршана (нег/поз) и негативна (нег/нег) *DSMN*. На основу добијених резултата направљена је база података, а статистичка анализа је урађена применом софтвера за предиктивну статистичку обраду (*SPSS 10.0*) и анализе варијансе између група (*ANOVA*).

## РЕЗУЛТАТИ

У наведеном периоду електрофизиолошко дијагностиковање је рађено код 136 деце болесника као рутинска клиничка процена постојања *DSMN*. У Ендо-

кринолошкој амбуланти УДК испитано је 60 адолесцената оболелих од дијабетеса – 31 девојка (51,7%) и 29 младића (48,3%) – узраста од 12 до 19 година (15±2,23). Заступљеност испитаника према узрастним категоријама била је: млади од 13 година – три испитаника, 13-18 година – 50 испитаника, старији од 18 година – седам испитаника. Болест је трајала од две године до 16 година (6,03±3,64), и то у просеку 5,16±3,1 годину код девојака, а 6,97±3,98 година код младића. Просечне антропометријске мере код девојака биле су 55,9±12,2 kg за телесну тежину и 161,7±10,9 cm за телесну висину, а код младића 59,3±14,2 kg за телесну тежину и 166,8±14,2 cm за телесну висину.

Испитаници су лечени инсулином, а просечна дневна доза била је од 0,60 до 2,1 U/kg (1,018±0,29 U/kg). Код 17 испитаника примењено је интензивно лечење (ИТ), а код 43 болесника конвенционално (СТ). Забележене средње вредности нивоа *HbA1c* биле су, у просеку, 9,4% (7,4-13,0%), а одређене категорије <9%, 9,1-10% и >10%. Свих 60 болесника су подвргнути електрофизиолошком испитивању *DSMN1*, док су код 51 болесника урађена и електрофизиолошка испитивања *DSMN2*. Статистичком анализом је утврђена учесталост јављања *DSMN*: позитивна је била код 66,7% испитаника, побољшана код 5,0% испитаника, погоршана код 6,7%, негативна код 6,7%, док код 15% испитаника није било другог мерења. Код испитаника узраста од 13 до 18 година позитиван налаз *DSMN* је забележен код 64%, побољшан код 4%, а погоршан и негативан код по 8% испитаника (Табела 1). Уз вредност *HbA1c* од 8,4% налаз *DSMN* је негативан, док вредности *HbA1c* од 9,44% одговара позитиван налаз *DSMN*. Уочава се да је побољшање *DSMN* праћено мањим вредностима *HbA1c* (10,17%), а погоршање већим (10,53%), мада то није било статистички значајно. Применом *ANOVA* теста утврђено је да је повезаност *HbA1c* и *DSMN* статистички зна-

**ТАБЕЛА 1.** Повезаност дисталне сензомоторне неуропатије и средње вредности гликозилираног хемоглобина код испитаника узраста 13-18 година.

**TABLE 1.** Correlation between subclinical distal neuropathy and average value of glycosylated haemoglobin in patients 13-18 years of age.

DSMN1/DSMN2	Вредност Value	DSMN (%)	HbA1c (%)
Поз/поз Pos/pos	Позитивна Positive	66.7/64	9.44
Поз/нег Pos/neg	Побољшање Improvement	5.0/4.0	10.17
Нег/поз Neg/pos	Погоршање Deterioration	6.7/8.0	10.53
Нег/нег Neg/neg	Негативна Negative	6.7/8.0	8.40
Поз <i>DSMN1</i> Pos <i>DSMN1</i>	Без <i>DSMN2</i> No <i>DSMN2</i>	15/16	9.14

*DSMN* – дистална сензомоторна неуропатија; *DSMN1/2* – однос првог и другог налаза вредности мерења; *HbA1c* – гликозилирани хемоглобин  
*DSMN* – subclinical distal neuropathy; *DSMN1/2* – relation between first and second result; *HbA1c* – glycosylated haemoglobin

**ТАБЕЛА 2.** Број болесника и однос првог и другог налаза дисталне сензомоторне неуропатије и регулације гликозилираног хемоглобина.  
**TABLE 2.** Number of patients and relation between first and second result of subclinical distal neuropathy and glycosylated haemoglobin regulation.

Регулација <i>HbA1c</i> HbA1c regulation	DSMN1/DSMN2					Укупно Total
	Поз/поз Pos/pos	Поз/нег Pos/neg	Нег/поз Neg/pos	Нег/нег Neg/neg	Поз <i>DSMN1</i> Pos <i>DSMN1</i>	
Побољшање / Improvement	13	3		1	6	23
Погоршање / Deterioration	17		3		1	21
Без промене / Constant	10		1	3	2	16
Укупно / Total	40	3	4	4	9	60

**ТАБЕЛА 3.** Број болесника и однос првог и другог налаза дисталне сензомоторне неуропатије и вредности гликозилираног хемоглобина.  
**TABLE 3.** Number of patients and relation between first and last result of subclinical distal neuropathy and glycosylated haemoglobin values.

Вредности HbA1c HbA1c value	DSMN1/DSMN2					Укупно Total
	Поз/поз Pos/pos	Поз/нег Pos/neg	Нег/поз Neg/pos	Нег/нег Neg/neg	Поз DSMN1 Pos DSMN1	
<9	16			4	6	26
9-10	15	2	2		1	20
>10	9	1	2		2	14
Укупно / Total	40	3	4	4	9	60

чајна за све испитанике ( $p < 0,035$ ); за испитанике уз-раста 13-18 година  $p < 0,042$ . Када је у питању пол испитаника, заступљеност позитивног налаза у оба мрења DSMN није била статистички значајна.

Корелација HbA1c и DSMN (Табела 2) показује да је у категорији побољшања метаболичке регулације забележено побољшање DSMN (поз/нег) код три болесника, док је у категорији погоршања метаболичке регулације забележено погоршање DSMN (нег/поз) код истог броја испитаника. Такође је утврђено да већим вредностима HbA1c одговара погоршање DSMN, тј. израженија је погоршана DSMN (нег/поз), од вредности побољшања DSMN (поз/нег), мада то није било статистички значајно (Табела 3).

## ДИСКУСИЈА

Испитивање заступљености дисталне сензомоторне неуропатије обухватило је довољан број испитаника оболелих од дијабетеса (60). Прикупљени подаци о испитаницима (пол и трајање болести) указују на то да дуже болују, с тим што дечаки раније оболевају него девојчице, али то није било статистички значајно. Наши подаци о примењиваној инсулинској дози (која је највећа у пубертетском добу) у сагласности су са наводима других аутора [20]. Анализирана врста лечења, тј. однос СТ и ИТ, где је сваки четврти болесник интензивно лечен (ИТ), такође је у складу с подацима из литературе за наше поднебље [21], који показују да је чак сваки шести болесник на ИТ. Ови подаци о учесталости адолесцената на ИТ указују на повољан став у лечењу који је у складу с актуелним светским трендом и наводима великих студија, EDC, као и мултицентричне студије која се бави проучавањем хроничних компликација дијабетеса (DCCT) [6, 8]. Ипак, однос болесника на СТ и ИТ је 2,5 напрема 1, што указује на још недовољну заступљеност ИТ код адолесцената и поред става да се за ове болеснике интензивно лечење уводи, у просеку, после једне до две године од почетка болести.

У литератури је наведен податак да је учесталост настанка супклиничких полинеуропатских промена код деце 9-68%, односно 50-88% [22, 23]. Резултати нашег истраживања, који су у складу с наведеним подацима из литературе, указују на то да се DSMN јавља код 66% особа оболелих у другој животној декади, односно код 64% деце узраста од 13 до 18 година. Удруженост неурофизиолошких знакова оштећења периферног нервног система је у односу са степеном пубертетског развоја [24]. Већа учесталост супклиничких нервних поремећаја се открива у касном пу-

бертету и после пубертета. Лоша метаболичка контрола у том развојном добу је главни фактор ризика који утиче на развој DSMN. Наше истраживање показује да се уз боље регулисану метаболичку контролу (вредност HbA1c од 8,4%) постиже негативан налаз супклиничке неуропатије. Уочено је, међутим, одржавање позитивне вредности оба електрофизиолошка тестирања на неуропатију, уз средњу вредност HbA1c од 9,44%. Поређењем погоршања DSMN са налазом побољшања уочава се да се побољшање јавља уз нумерички мању средњу вредност HbA1c, али то није статистички значајно. Хронична хипергликемија и велике вредности HbA1c представљају важан фактор ризика за настанак ране дијабетске полинеуропатије. У том смислу су значајни и резултати нашег истраживања који указују на веома повољан ефекат дуготрајне строге гликемијске контроле на изостанак периферне дисфункције нерава.

## ЗАКЉУЧАК

Рад доказује значај квалитета самоконтроле болести на смањење учесталости касних неуропатских микроваскуларних компликација код адолесцената оболелих од дијабетес мелитуса тип 1. Супклинички (рани) облик DSMN је у почетку реверзибилан, те се пуно може учинити побољшањем метаболичке контроле, како би се зауставила њена даља прогресија у трајан, клинички манифестан облик дијабетске полинеуропатије.

Неинвазивна електронеурографија је осетљив дијагностички метод индикуван код свих болесника оболелих од дијабетеса. Она у пубертету представља најсигурнији метод раног откривања супклиничке неуропатије. Реверзибилност DSMN сугерише активан мултидисциплински приступ лечењу ради постизања адекватне метаболичке контроле обољења.

## ЛИТЕРАТУРА

1. EURODIAB ACE Study Group. Variations and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355(9207):873-6.
2. Encyclopedia 2002. <http://eucarta.mns.com/1997-2002>.
3. Silnik M. Childhood diabetes: a global perspective. *Horm Res* 2002; 57(Suppl 1):1-5.
4. Zdravković D. Izrada registra dece i omladine sa dijabetesom melitusom tipa 1 u Republici Srbiji. In: Kamenov B, editor. *Zbornik radova. Jugoslovenski pedijatrijski dani*. Niš; 2001.
5. ISPAD, IDF (Swift PG, editor). *ISPAD Consensus Guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents*. 2000. [www.ispad.org](http://www.ispad.org).
6. Maser RE, Steenkiste R, Dorman JS, et al. *Epidemiological corre-*



- lates of diabetes neuropathy: report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989; 38:1456.
7. Chiarelli F, Mohn A, Tumini S, Trotta D, Verrotti A. Screening for vascular complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002; 57(Suppl 1):113-6.
  8. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression on long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
  9. Becker DJ. Complications of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. New York: Marcel Dekker; 1996. p.583.
  10. Sajić S. Epidemiološke i kliničke odlike dijabetes melitusa u ranom detinjstvu. *Acta Medica Pediatrica* 1998; 2(3):835-48.
  11. Drash AL. Diabetes mellitus in the child. Classification, diagnosis, epidemiology, and etiology. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. New York: Marcel Dekker; 1996. p.555.
  12. Becker DJ. Complications of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. New York: Marcel Dekker; 1996. p.583.
  13. Reichard P, Nilsson BY, Rosenquist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:304.
  14. Ward JD. Diabetic neuropathy. In: *International Textbook of Diabetes mellitus*. Alberti KGMM, De Frozo RA, Keen H, Zimmet P, editors. Chichester, UK: John Wiley and Sons Ltd; 1992. p.1358-414.
  15. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25:S5-S20.
  16. Lalić MN, Pantelinac P, Milovanović V. Terapija dijabetesa u diabetes mellitus. Lalić MN, editor. *Radna grupa za dijabetes: Nacionalni vodič kliničke prakse*. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2002.
  17. Necić S. Praćenje uspešnosti metaboličke kontrole u diabetes mellitus. In: Stojimirović E, Popović-Rolović M, Nedeljković V, editors. *Bolesti endokrinog sistema i bolesti metabolizma*. Pedijatrija. Beograd: Savremena administracija; 1992. p.22:823-4.
  18. Conić S, Vesković-Potić V. *Osnovi elektrodijagnostike*. Beograd: Grmeč; 1997.
  19. Dyck JP, Karnes LJ, Brien OP. Diagnosis, staging and classification of diabetic neuropathy and associations with other complications. In: Dyck JP, Thomas KP, Asbury KA, Winergrad IA, Porte D, editors. *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1987. p.34-6.
  20. Necić S. Novi pristupi insulinskoj terapiji kod dece obolele od insulini-zavisnog dijabetes melitusa. *Acta Medica Pediatrica* 1998; 2(3):849-64.
  21. Čukanović M, Zdravković D, Stjepković J. Uticaj edukacije dece i roditelja na adekvatnost insulinskog režima. *Zbornik radova III kongres pedijatar Srbije i Crne Gore*; 2002. p.212.
  22. Zdravković D. *Neuropatija*. In: *Klinička pedijatrijska endokrinologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001. p.455-6.
  23. Popović S. *Dijabetesna neuropatija*. In: Đorđević P, editor. *Inovacije znanja iz dijabetologije I-III*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1996. p.11:55-63.
  24. Riihimaa HP, Suominen K, Tolonen U, Jantti V, Knip M, Tapanainen P. Peripheral nerve function is increasingly impaired during puberty in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(6):1087-92.

## SUBCLINICAL PERIPHERAL NEUROPATHY IN TYPE 1 DIABETIC ADOLESCENTS AND ITS RELATIONSHIP WITH METABOLIC CONTROL

Silvija SAJIĆ<sup>1</sup>, Rada PETROVIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Children's Hospital, Belgrade; <sup>2</sup>Medical Centre, Čačak

### ABSTRACT

Professional management of paediatric diabetology, according to consensus guidelines, involves the screening of microvascular complications at puberty. The subclinical form of peripheral neural dysfunction in diabetic teenagers is reported with a frequency of 50-88%, by different authors. The purpose of this study was to evaluate the frequency of subclinical distal neuropathy (DSMN) in type 1 diabetic paediatric patients during the second decade of life, and its relationship with metabolic control. The Endocrinology Department and the Neurology-Physiology Laboratory of the Paediatric Clinic in Belgrade carried out a longitudinal follow-up study (lasting 18 months, beginning in November 2000) on a selection of patients with poor metabolic control. During routine clinical treatment, patients were evaluated using the electrophysiological diagnostic method on peripheral neural dysfunction, a subclinical form of neuropathy. Metabolic control was manifested through HbA1c levels, measured every 3 months, using ion-exchange chromatography. Finally, here is the data collected from the clinical follow-up investigation of 60 children, aged 13-19 (median 15.5±2.2), with duration of diabetes from 2-16 years (median 6.3±3.6), and on the following therapies: 43 CT-conventional and 17 IIT-intensive, and insulin dose/day, median 1.02 (0.6-2.1) U/kg. Detected DSMN parameters at

the beginning and at the end of the study were also noted. DSMN frequency was positive, at 64% for HbA1c of 9.44; DSMN dysfunction was reversed in 5% of the patients, for HbA1c of 10.17; the worst result was the progression of DSMN at 6.7% for HbA1c of 10.52; 6.7% had negative DSMN, with improved metabolic control, for HbA1c of 8.4; 15% of the examinations were unfinished (+/\*). ANOVA statistical analysis showed a significant statistical relationship between metabolic control (HbA1c levels) and DSMN neuropathy (sig. 0.043, p<0.05). There was no significant relationship between the reversion of DSMN and improved HbA1c, although a numeric distinction did exist. On the clinical aspect, there was a significant relationship between insulin dosage and age (p<0.01, sig. 0.007). This data demonstrates the influence of metabolic regulation on neuropathy. Better metabolic control can slow the progression of subclinical peripheral neural dysfunction (DSMN) in diabetic children.

**Key words:** subclinical neuropathy; metabolic control; adolescents; diabetes mellitus type 1

Silvija SAJIĆ  
Univerzitetska dečja klinika  
Tiršova 10, 11000 Beograd  
Tel: 011 361 6061

\* Рукопис је достављен Уредништву 30. 8. 2004. године.