

Osobitosti pubertetskog razvoja djevojčica oboljelih od dijabetes melitusa tipa 1

Jalšenjak, Barbara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:777771>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Barbara Jalšenjak

**Osobitosti pubertetskog razvoja djevojčica oboljelih od
dijabetes melitusa tipa 1**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Nevene Krnić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim (engl. *angiotensin converting enzyme*)

AID – automatska isporuka inzulina (engl. *automated insulin delivery*)

anti-DGP – antiglijadinska protutijela

anti-TG – tireoglobulinska protutijela

anti-TPO – protutijela na tireoidnu peroksidazu

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin receptor blockers*)

BGM – mjerenje glukoze iz kapilarne krvi (engl. *blood glucose monitoring*)

CGM – kontinuirano mjerenje glukoze (engl. *continuous glucose monitoring*)

CPP – centralni preuranjeni pubertet

CSII – kontinuirana subkutana inzulinska infuzija (engl. *continuous subcutaneous insulin infusion*)

DKA – dijabetička ketoacidoza

DM1 – dijabetes melitus tip 1

FSH – folikulostimulirajući hormon

GAD – glutamička kisela dekarboksilaza (engl. *glutamic acid decarboxylase*)

GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon (engl. *gonadotropin-releasing hormone*)

HbA1c – glikirani hemoglobin

IA2 – antitijela na tirozin fosfatazu (engl. *islet cell antigen-2*)

IAA – autoprotutijela na inzulin (engl. *insulin associated antibodies*)

INS – gen za inzulin

ITM – indeks tjelesne mase

LH – luteinizirajući hormon

MDI – višekratne dnevne injekcije (engl. *multiple daily injections*)

MHC – glavni kompleks histokompatibilnosti (engl. *major histocompatibility complex*)

NPH – neutralni protamin Hagedorn

OGTT – test opterećenja glukozom (engl. *oral glucose tolerance test*)

PPP – periferni preuranjeni pubertet

RAA – kratkodjelujući inzulinski analozi (engl. *rapid-acting insulin analogs*)

SD – standardna devijacija

TDD – ukupna dnevna doza inzulina (engl. *total daily dose*)

TIR – vrijeme unutar ciljnog raspona (engl. *time in range*)

TSH – tireotropni hormon (engl. *thyroid-stimulating hormone*)

tTG – protutijela na tkivnu transglutaminazu

URAA – ultrakratkodjelujući inzulinski analozi (engl. *ultra-rapid-acting insulin analogs*)

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*)

ZnT8 – cink 8 transporter (engl. *zinc transporter 8*)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
1.1. Dijabetes melitus tip 1	1
1.1.1. Epidemiologija dijabetes melitusa tip 1.....	1
1.1.2. Patogeneza dijabetes melitusa tip 1.....	1
1.1.3. Klinička slika i laboratorijski nalazi	3
1.1.4. Liječenje dijabetes melitusa tip 1	4
1.1.5. Način praćenja bolesnika u kontrolama	7
1.1.6. Komplikacije dijabetes melitusa tip 1	9
1.2. Pubertet	12
1.2.1. Definicija puberteta	12
1.2.2. Slijed kliničkih promjena u pubertetu	13
1.2.3. Patološke varijante puberteta	15
1.2.4. Utjecaj dijabetes melitusa tip 1 na pubertetski razvoj.....	17
2. CILJ RADA	18
3. ISPITANICI I METODE	19
4. REZULTATI	21
4.1. Obilježja pacijentica	21
4.2. Povezanost obilježja pubertetskog razvoja s obilježjima dijabetes melitusa tip 1	26
5. RASPRAVA	31
6. ZAKLJUČAK	40
7. ZAHVALE	41
8. LITERATURA	42
9. ŽIVOTOPIS	54

SAŽETAK

Osobitosti pubertetskog razvoja djevojčica oboljelih od dijabetes melitusa tipa 1

Barbara Jalšenjak

UVOD: Dijabetes melitus tip 1 (DM1) je kronična bolest u kojoj imunosno razaranje β -stanica gušterače dovodi do nedostatka inzulina. U djevojčica s DM1 opisuje se odgođena pojava menarhe koja je povezana s lošom metaboličkom kontrolom bolesti, ukupnom dnevnom dozom inzulina i trajanjem dijabetesa.

CILJ: Cilj rada je opisati osobitosti DM1 u korelaciji s pojavom menarhe u djevojčica koje boluju od DM1.

METODE: Provedena je retrospektivna presječna studija na 108 djevojčica (prosječne dobi $16,12 \pm 1,97$ godina), kojima je dijagnosticiran DM1 (prosječna dob dijagnoze je $8,76 \pm 3,4$ godina) i koje su imale menarhe u vrijeme provođenja studije. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije.

REZULTATI: Prosječna dob menarhe u našem uzorku je $12,63 \pm 1,14$ godina. Dijagnoza DM1 je postavljena prije menarhe u 93/108 (86,1%) pacijentica (prosječna dob 8,03 godine, raspon 0,75-14,0 godina). Podjelom pacijentica na one kojima je dijagnoza postavljena prije i poslije 10 godina, nema razlike u dobi pojave menarhe. Djevojčice kojima je dijagnoza DM1 postavljena prije pojave menarhe imaju kasniju pojavu menarhe (12,79 naspram 11,62 godina), međutim uzorak u drugoj skupini je mali. U skupini pacijentica kojima je dijagnoza postavljena prije menarhe, djevojčice koje koriste inzulinsku pumpu imaju nižu dob menarhe u usporedbi s djevojčicama koje koriste pen-injektore ($12,51$ naspram $13,02$ godina, $t(91) = 2,427$, $p = 0,009$). Dijabetička ketoacidoza (DKA) prilikom dijagnoze je zabilježena u 30/93 pacijentica te ova skupina ima nižu dob menarhe ($12,28$ naspram $13,03$ godina, $t(88) = -3,358$, $p < 0,01$).

ZAKLJUČAK: Unatoč boljoj skrbi o pacijentima s DM1 i dalje je prisutan negativan utjecaj DM1 na pubertetski razvoj i reproduktivno zdravlje.

KLJUČNE RIJEČI: dijabetes melitus tip 1; glikemijska kontrola; menarhe; pubertet

SUMMARY

Characteristics of pubertal development in girls with type 1 diabetes mellitus

Barbara Jalšenjak

BACKGROUND: Type 1 diabetes mellitus (DM1) is a chronic disease in which immune destruction of pancreatic β -cells results in insulin deficiency. Girls with DM1 have been reported with delayed onset of menarche, in relation to premenarchal onset of DM1, inadequate metabolic control, insulin dosage, and duration of diabetes.

AIM: The aim of this study was to describe the characteristics of DM1 in correlation with the onset of menarche in girls with DM1.

METHODS: We conducted a retrospective cross-sectional study on 108 girls (mean age 16.12 ± 1.97 years), previously diagnosed with DM1 (mean age at diagnosis 8.76 ± 3.49 years), who achieved menarche at the time of the study. The data were collected from the medical records.

RESULTS: The average age of menarche in our study sample is 12.63 ± 1.14 years. Of 108 patients, 93 (86.1%) were diagnosed with DM1 prior to menarche (mean age 8.03 years, range 0.75-14.0 years). When stratified according to diabetes onset before (61/108) or after the age of 10 years, there was no significant difference in age of menarche. Girls with premenarchal DM1 diagnosis have delayed menarchal age as compared to those with later DM1 development (12.79 vs. 11.62 years), but the second subgroup sample was small. Among girls with premenarchal diabetes development, girls using insulin pumps had earlier menarche than those using multiple daily injections (12.51 vs. 13.02 years, $t(91) = 2.427$, $p = 0.009$). Diabetic ketoacidosis (DKA) at diagnosis was found in 30/93 patients; this subgroup has earlier age of menarche (12.28 vs. 13.03 years, $t(88) = -3.358$, $p < 0.01$).

CONCLUSION: Despite better medical care for patients with DM1, the negative impact of DM1 on pubertal development and reproductive health is still present.

KEY WORDS: glycemic control; menarche; puberty; type 1 diabetes mellitus

1. UVOD

1.1 Dijabetes melitus tip 1

1.1.1 Epidemiologija dijabetes melitusa tip 1

Dijabetes melitus tip 1 (DM1) autoimuna je bolest u kojoj zbog gubitka funkcije β -stanica gušterače dolazi do nedostatka inzulina, što zahtjeva doživotnu nadomjesnu terapiju inzulinom (1). U 2021. godini 8,4 milijuna osoba imalo je DM1, od čega su 1,5 milijuna bila djeca i osobe mlađe od 20 godina. Incidencija DM1 u svijetu je u stalnom porastu, pri čemu je najveća incidencija između 10. i 14. godine (2,3). Sveukupan omjer incidencije DM1 u dječaka i djevojčica je podjednak. U zemljama s visokom incidencijom (europske zemlje) nešto je veća učestalost kod dječaka, a u zemljama s niskom incidencijom (azijske i afričke zemlje) je nešto češći u djevojčica (4).

1.1.2. Patogeneza dijabetes melitusa tip 1

Glavnu ulogu u patogenezi DM1 imaju T limfociti koji uzrokuju autoimuno razaranje β -stanica Langerhansovih otočića gušterače (5). U tom procesu najzastupljeniji su $CD8^+$ limfociti koji zajedno sa $CD4^+$ limfocitima, makrofazima i B limfocitima infiltriraju otočiće u gušterači uzrokujući inzulitis te propadanje β -stanica (6). Broj otočića zahvaćenih inzulitisom, kao i broj otočića koji sadrže inzulin se smanjuje kako bolest napreduje (7). Simptomi bolesti se neće očitovati sve dok nije uništeno više od 90% β -stanica gušterače, što je vrlo dugotrajan proces (8). Ovo autoimuno zbivanje potaknuto je utjecajima iz okoline. Značaj okolišnih čimbenika vidljiv je u porastu incidencije u genetski stabilnim populacijama (9). U literaturi se kao pokretači autoimunog procesa najčešće spominju virusi (rubeola, *Coxsackie*), toksini i lijekovi, sastojci hrane koji narušavaju crijevnu barijeru (nitrozamin), sastav mikrobiote te stres. Nije u potpunosti jasan mehanizam kojim okolišni čimbenici pokreću imunološku reakciju (10,8). Tijekom pandemije virusa COVID-19, primijećen je porast

novootkrivenih pacijenata s DM1, što je pokazalo da i ovaj virus ima ulogu u razvoju bolesti (11). Novija istraživanja ukazuju na mogućnost postojanja drugih patofizioloških zbivanja koja u određenih bolesnika doprinose razvoju DM1, primjerice disfunkcija samih β -stanica (10,12).

U serumu pacijenata pozitivna su autoprotutijela na inzulin (IAA – prema engl. *insulin associated antibodies*), tirozin fosfatazu (IA2 – prema engl. *islet cell antigen-2*), glutamičku kiselu dekarboksilazu (GAD – prema engl. *glutamic acid decarboxylase*) i cink 8 transporter (ZnT8 – prema engl. *zinc transporter 8 autoantibodies*). Njihovo postojanje pouzdan je marker DM1, međutim sama autoprotutijela nemaju značaj u patogenezi bolesti. Osobe koje imaju pozitivan nalaz dvaju ili više autoprotutijela imaju veliku vjerojatnost razvoja bolesti (13,9). U manjem broju bolesnika s DM1 autoprotutijela nisu pozitivna te se ovaj oblik bolesti naziva idiopatski DM1 (14).

Najveći genetički rizik za razvoj DM1 povezan je s genima smještenima u glavnom kompleksu histokompatibilnosti (MHC – prema engl. *major histocompatibility complex*) (8). Haplotipovi s najvećim rizikom su klase II, DR4-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (poznat i kao haplotip DR4-DQ8). Drugi visokorizični haplotip je DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 (DR3-DRQ2 haplotip) (15). Novija istraživanja pokazala su i povezanost haplotipa DQA1*03:01-DQB1*03:02 s progresijom bolesti kod seropozitivnih asimptomatskih pacijenata dok je haplotip DQA1*03:03-DQB1*03:01 povezan s usporenom progresijom bolesti (16). Geni koji nisu združeni sa sustavom HLA također su pokazali povezanost s razvojem kliničkog stadija bolesti (17). Utvrđeno je postojanje varijanti gena PTPN22, IFIH1, SH2B3, CD226, TYK2, FUT2, SIRPG, CTLA4, CTSH i UBASH3A koje su povezane s DM1 (18,19). Ističe se i gen za inzulin (INS) koji, nakon gena povezanih sa sustavom HLA, ima najveću povezanost s DM1 (15). Mehanizmi kojima ovi geni utječu na DM1 većinom nisu poznati (20).

1.1.3. Klinička slika i laboratorijski nalazi

Razvoj DM1 podijeljen je u nekoliko faza. Razdoblje od začeća do pojave prvih patoloških promjena u metabolizmu ugljikohidrata u djece naziva se predijabetes (8). Prvi stadij bolesti je asimptomatski s normoglikemijom, ali s pozitivnim autoantitijelima na tkivo gušterače (dva ili više autoantitijela). U drugom stadiju dolazi do poremećaja regulacije metabolizma glukoze. Može se javiti hiperglikemija nakon obroka ili nakon oralnog opterećenja glukozom. U trećem je stadiju potvrđena dijagnoza DM1. Pacijenti mogu biti simptomatski ili asimptomatski. Četvrtim stadijem se smatra dugogodišnja bolest (21,22).

Klasični simptomi DM1 s kojima se prezentiraju pacijenti su poliurija, polidipsija i gubitak tjelesne mase posljednjih dva do šest tjedana prije otkrivanja bolesti (23). Može se javiti popratna polifagija koja je odraz nastojanja organizma da nadoknadi gubitak kalorija izgubljenih glukozurijom (8). Kod nekih pacijenata se simptomi javljaju vrlo brzo te u nekoliko dana dolazi do dehidracije, dijabetičke ketoacidoze (DKA) i šoka. DKA se klinički očituje crvenilom obraza, Kussmalovim disanjem, opetovanim povraćanjem, bolovima u abdomenu, daljnjom diurezom unatoč dehidraciji te karakterističnim mirisom po acetonu. U slučaju daljnjeg pogoršanja, nastupa poremećaj stanja svijesti do kome (23). Međutim, simptomi se mogu javljati i postupno, kroz nekoliko mjeseci. Karakteristična je pojava enureze u djece koja su prije normalno kontrolirala sfinktere te smanjenje ili nenapredovanje u tjelesnoj masi. Moguća je pojava perinealne kandidijaze (posebice u djevojčica prije početka puberteta), ponavljajućih kožnih infekcija, iritabilnosti i lošijeg školskog uspjeha (23).

U slučaju da pacijent ima karakteristične simptome hiperglikemije, za potvrdu dijagnoze dovoljan je laboratorijski nalaz povišene koncentracije glukoze u krvi u nasumičnom uzorku $\geq 11,1$ mmol/L. Ostali dijagnostički kriteriji su nalaz glikiranog hemoglobina (HbA1c) $\geq 6,5\%$, koncentracija glukoze natašte $\geq 7,0$ mmol/L i dva sata nakon objeda $\geq 11,1$ mmol/L. Za postavljanje dijagnoze kod pacijenata koji nemaju simptome hiperglikemije potrebno je zadovoljiti dva kriterija, u istom ili različitom vremenu (14). Rijetko je potrebno raditi test

opterećenja glukozom (OGTT – prema engl. *oral glucose tolerance test*) (8). U bolesnika s DM1 snižena je razina C-peptida u plazmi ili se on uopće ne može detektirati. Većina pacijenata ima pozitivna autoantitijela, osim u slučaju idiopatskog DM1 (14).

1.1.4 Liječenje dijabetes melitusa tip 1

Inzulin predstavlja osnovu liječenja DM1 od svog otkrića 1921. godine (24). Idealnim načinom primjene inzulina smatra se onaj koji najvjernije oponaša fiziološko lučenje gušterače. To podrazumijeva kontinuirano lučenje niskih bazalnih doza inzulina uz lučenje većih doza nakon obroka (25). Danas su u upotrebi inzulinski analozi ultrakratkog djelovanja, brzodjelujući inzulini, inzulini srednje dugog djelovanja te inzulinski analozi dugog djelovanja. (8). Za razliku od rekombinantnog humanog inzulina koji može biti brzodjelujući ili srednje dugog djelovanja, analozi inzulina zbog promjene u aminokiselinama imaju promijenjenu farmakokinetiku. Zato mogu imati i dulje i kraće djelovanje od rekombinantnog humanog inzulina (26,27).

Ultrakratkodjelujući inzulinski analozi (URAA – prema engl. *ultra-rapid-acting insulin analogs*) među novijim su otkrićima u inzulinskoj terapiji. Omogućuju još brži učinak te smanjenje vremena između subkutane primjene i vršnog djelovanja inzulina u usporedbi s kratkodjelujućim inzulinskim analogima (RAA – prema engl. *rapid-acting insulin analogs*) (28). RAA i URAA imitiraju fiziološko lučenje inzulina uz obroke te se apliciraju kao bolusi (24).

Inzulin srednje dugog djelovanja, neutralni protamin Hagedorn (NPH), inzulin je kojemu je dodan protamin kako bi se usporila njegova apsorpcija u cirkulaciju (24). Djelovanje NPH-a dulje je od humanog inzulina, međutim nije dovoljno za cjelodnevne bazalne potrebe te ga je potrebno aplicirati dva puta dnevno (29). Bazalna pokrivenost može se postići i inzulinskim analogima dugog djelovanja. Apliciraju se jednom ili dva puta dnevno (24). U tijeku su

istraživanja bazalnih analoga inzulina ultradugog djelovanja koji bi se aplicirali samo jednom tjedno (24).

Ukupna dnevna doza inzulina (TDD – prema engl. *total daily dose*) ovisi o dobi, tjelesnoj masi, stadiju puberteta, duljini trajanja DM1, stanju mjesta na tijelu na kojima se daje inzulin, unosu hrane, količini fizičke aktivnosti, dnevnoj rutini, vrijednostima glukoze u krvi i HbA1c, akutnim bolestima i menstrualnom ciklusu kod djevojčica (24).

Način primjene inzulinske terapije ovisi o osobinama svakog pacijenta te o individualnoj procjeni koja će metoda pojedinom pacijentu biti najkorisnija (30). Bazal-bolus način primjene inzulina podrazumijeva višekratne dnevne injekcije (MDI – prema engl. *multiple daily injections*). Pacijenti koji koriste ovu metodu inzulin najčešće apliciraju pomoću pen-injektora (30). Bazalna doza inzulina aplicira se jednom ili dva puta dnevno i obično predstavlja 30-40% ukupne dnevne doze inzulina. Preostali dio TDD-a predstavljaju bolusi RAA ili URAA, koji se primjenjuju prije obroka, pri čemu se doza apliciranog inzulina određuje prema razini glukoze u krvi prije obroka, vrsti obroka, količini ugljikohidrata i količini planirane fizičke aktivnosti (24). Moguća je i primjena fiksnih doza inzulina tijekom dana, međutim u ovakvom načinu primjene teško je balansirati svakodnevne promjene unosa hrane i tjelesne aktivnosti s fiksnim dozama inzulina (24).

Inzulinska pumpa omogućuje kontinuiranu subkutanu inzulinsku infuziju (CSII – prema engl. *continuous subcutaneous insulin infusion*), koja imitira fiziološko lučenje inzulina iz gušterače (31). Niske doze RAA kontinuirano se isporučuju u malim dozama, a bolusi inzulina se isporučuju za vrijeme obroka te ukoliko postoji potreba za korekcijom hiperglikemije (32). Klasična inzulinska pumpa sastoji se od rezervoara koji sadrži inzulin, infuzijskog seta i katetera putem kojeg se isporučuje inzulin (31). Postoje i tzv. „*patch*“ pumpe koje nemaju infuzijski set, već se kanila, koja se direktno postavlja u subkutano tkivo, nalazi ispod pumpe koja je postavljena na kožu (32). U usporedbi s drugim metodama liječenja, CSII ima niz prednosti jer omogućuje bolju regulaciju glikemije, manju glukovarijabilnost te smanjuje

mogućnost hipoglikemije pri čemu je TDD manja nego u drugim metodama liječenja (31). Također, primjenom CSII značajno se smanjuje potreba za injekcijama inzulina, omogućuju se različite doze bazalnog inzulina ovisno o aktivnostima i veća sloboda u rasporedu obroka što povećava kvalitetu života bolesnika (32). Boljom metaboličkom kontrolom šećerne bolesti, s druge strane, smanjen je rizik razvoja kroničnih komplikacija, posebice retinopatije i periferne neuropatije (33). Kod inzulinske pumpe, međutim, povećan je rizik razvoja DKA u slučaju disfunkcije samog uređaja ili infuzijskog seta budući da pacijenti nemaju dugodjelujući inzulin u terapiji koji bi spriječio ketoacidozu (32). Terapija putem CSII zahtjeva bolju educiranost, veću uključenost pacijenta i članova obitelji, redovite dolaske na kontrole i motiviranost za uvođenjem ove vrste terapije (33,31).

Praćenje glikemije provodi se mjerenjem HbA1c, razine glukoze iz kapilarne krvi (BGM – prema engl. *blood glucose monitoring*) i korištenjem uređaja za kontinuirano mjerenje glukoze (CGM – prema engl. *continuous glucose monitoring*) koji omogućuju procjenu vremena provedenog unutar ciljnog raspona (TIR – prema engl. *time in range*) i srednje vrijednosti glukoze (34). BGM i CGM omogućuju uvid u trenutačne individualne promjene razine glukoze u krvi kod pacijenata u ovisnosti o obrocima, fizičkoj aktivnosti i primjeni inzulina, te olakšavaju provođenje mjera samokontrole kako bi se postigli glikemijski ciljevi (34). CGM mjeri razinu glukoze u međustaničnoj tekućini, pri čemu prikaz vrijednosti može biti kontinuiran, u stvarnom vremenu (CGM) ili intermitentni, koji omogućuje uvid u razinu glukoze u intersticiju nakon skeniranja senzora (30). Utvrđeno je da korištenje CGM-a smanjuje vrijednosti HbA1c te smanjuje broj hipoglikemija. U pedijatrijskoj populaciji smanjuje anksioznost roditelja vezano za zbrinjavanje šećerne bolesti i smanjuje zabrinutost zbog mogućnosti pojave hipoglikemija (35,36). Korištenjem senzora koji mjere glukozu u stvarnom vremenu postiže se bolji TIR u usporedbi s intermitentnim sensorima (37).

Uređaji za automatsku isporuku inzulina (AID – prema engl. *automated insulin delivery*) najbliži su fiziološkom radu gušterače. Sastoje se od inzulinske pumpe, CGM-a i algoritma koji određuje količinu isporučenog inzulina. AID uređaji sami korigiraju bazalne doze inzulina

u stvarnom vremenu te isporučuju korekcijske doze ukoliko je potrebno. U uređaje je potrebno upisati planirani broj ugljikohidrata u obroku te korekcije zbog fizičke aktivnosti (30). AID uređaji utječu na poboljšanje regulacije dijabetesa smanjenjem razine HbA1c, poboljšanjem TIR-a, smanjenjem pojave hiperglikemija bez povećanja rizika hipoglikemija, smanjenjem broja hipoglikemija uzrokovanih tjelesnom aktivnošću te smanjenjem opterećenja bolešću (38,39,40).

Pacijentima s DM1 preporučuje se redovna tjelesna aktivnost koja je u skladu s njihovom dobi i mogućnostima. Kako bi se olakšalo usklađivanje potreba za inzulinom, optimalno je da tjelesna aktivnost bude svakodnevna, podjednakog intenziteta te da bude u slično vrijeme (8). Tjelesna aktivnost smanjuje ukupnu dnevnu potrebu za inzulinom te smanjuje rizik razvoja kasnih komplikacija kao što su kardiovaskularne bolesti (41). Prehrana u osoba s DM1 treba biti uravnotežena, zdrava i ravnomjerno raspoređena, pri čemu je cilj održavati optimalnu masu i omogućiti normalan rast i razvoj (8).

1.1.5 Način praćenja bolesnika u kontrolama

Određivanje standardiziranih pokazatelja uspješne kontrole bolesti vrlo je zahtjevno zbog individualne razlike između željenih ciljeva i onoga što je kod pojedinog pacijenta moguće ostvariti u danim uvjetima. Neki od pokazatelja uspješnog liječenja su: odsutnost akutnih komplikacija (hiperglikemije i hipoglikemije), zadovoljavajuća razina HbA1c, odsutnost polidipsije i poliurije, odsutnost ketona u mokraći, normalni tjelesni razvoj te uspješna socijalna prilagođenost (8).

Procjena kontrole glikemije pacijenata važan je način praćenja. Usporedba i praćenje vrijednosti HbA1c važno je zbog jasne povezanosti povišene razine HbA1c s povećanim rizikom razvoja akutnih i kroničnih komplikacija DM1 (42). Svakome pacijentu preporučuje se mjerenje HbA1c četiri puta godišnje u razmacima od tri mjeseca (43). Prilikom mjerenja

HbA1c, nedavne koncentracije glukoze u krvi više utječu na postignutu vrijednost (50% doprinosa su razine glukoze u krvi u posljednjih 30 dana) (44). Ciljna vrijednost HbA1c <7% primjerena je većini djece i adolescenata. Ciljne vrijednosti potrebno je korigirati ako pacijenti nemaju simptome hipoglikemije, kada nemaju dostupnu noviju tehnologiju za primjenu terapije inzulina, kada u anamnezi već imaju epizode teške hipoglikemije te kada je štetnost terapije veća od koristi (45). Kontrola glikemijskog statusa provodi se i primjenom BGM-a i CGM-a. Ukoliko se glikemije prate glukometrom (BGM), preporučuje se provođenje mjerenja glukoze u krvi 6-10 puta dnevno, uključujući mjerenja prije obroka i navečer prije spavanja (45). Kod pacijenata koji koriste CGM optimalno je da više od 70% vremena razina glukoze u krvi bude u intervalu 3,9-10 mmol/L (TIR) (43). U slučaju dulje hiperglikemije ili akutne bolesti (povišena tjelesna temperatura, povraćanje, bolovi u abdomenu) potrebno je kontrolirati i ketone u urinu ili krvi kako bi se korigirala inzulinska terapija i procijenila potreba za hitnom medicinskom pomoći (21).

Probir na druge autoimune bolesti provodi se zbog njihove povećane učestalosti kod pacijenata s DM1. Probir na autoimune bolesti štitnjače uključuje mjerenje razine tireotropnog hormona (TSH – prema engl. *thyroid-stimulating hormone*), tireoglobulinskih protutijela (anti-TG) i protutijela na tireoidnu peroksidazu (anti-TPO). Probir se radi odmah nakon dijagnosticiranja DM1 i nakon toga jednom godišnje. Probir na celijakiju uključuje mjerenje titra protutijela na tkivnu transglutaminazu (tTG-IgA) (pouzdana mjerenje zahtijeva urednu koncentraciju ukupnog IgA) ili antiglijadinskih protutijela (anti-DGP IgG) ako je koncentracija IgA snižena. Probir se radi prilikom postavljanja dijagnoze DM1, godinu dana poslije te pet godina nakon postavljanja dijagnoze (45).

Jednom godišnje preporučuje se učiniti probir na mikrovaskularne komplikacije. Kako bi se isključila nefropatija, uzima se jutarnji uzorak urina u kojem se mjeri postojanje albuminurije, a pregled očne pozadine predstavlja probir na retinopatiju. Probir na mikrovaskularne komplikacije započinje 3-5 godina nakon postavljanja dijagnoze DM1 (45).

Prilikom svakog kontrolnog pregleda mjeri se krvni tlak. Za djecu mlađu od 13 godina, hipertenzijom se smatra krvni tlak iznad 95. centile za dob, spol i visinu izmjeren u tri različita mjerenja. Za pacijente starije od 13 godina, povišenim krvnim tlakom se smatra vrijednost $\geq 130/80$ mmHg. Probir na dislipidemiju provodi se prilikom postavljanja dijagnoze DM1, nakon stabilizacije razine glukoze u krvi kod pacijenata starijih od 11 godina te se zatim ponavlja svake tri godine (46).

1.1.6 Komplikacije dijabetes melitusa tip 1

Dijabetička ketoacidoza posljedica je apsolutnog ili relativnog manjka inzulina uz popratni porast lučenja proturegulatornih hormona, što rezultira hiperglikemijom, metaboličkom acidozom i povećanjem razine ketona u krvi i urinu. Često je praćena različitim stupnjevima hipovolemije (47). Najčešće se javlja kod pacijenata s novonastalim DM1, prije samog otkrivanja bolesti te u bolesnika s postavljenom dijagnozom DM1, kada pacijent nenamjerno ili namjerno izostavi primjenu terapije inzulinom, posebice dugodjelujući inzulin. DKA se može razviti i tijekom akutnih infekcija, kada se zbog bolesti povećavaju potrebe za inzulinom (48). Tri kriterija koja moraju biti zadovoljena za dijagnosticiranje DKA su koncentracija glukoza u krvi >11 mmol/L, pH venske krvi $<7,3$ te pozitivni ketoni u krvi ili urinu (49). Terapija inzulinom, nadoknada tekućine i korekcija elektrolitskog disbalansa osnova su liječenja (47). DKA je potrebno razlikovati od hiperosmolarnog hiperglikemijskog stanja u kojem su prisutni hiperglikemija i hiperosmolarnost seruma bez acidoze i prisutnosti ketona (48).

Hipoglikemija predstavlja glavni ograničavajući čimbenik u postizanju dobre metaboličke kontrole pacijenata s DM1, ometa svakodnevne aktivnosti te predstavlja stalnu opasnost pacijentu i njegovoj obitelji (34,50). Javlja se zbog nesrazmjera između obroka, količine apliciranog inzulina i tjelesne aktivnosti. Hipoglikemija može biti uzrokovana preskakanjem obroka, davanjem prevelikih doza inzulina ili prekomjernom fizičkom aktivnošću bez

prethodne prilagodbe inzulinske terapije (50). Hipoglikemija se dijeli na tri stupnja: blaga, umjereno teška i teška. Blaga hipoglikemija definirana je razinom glukoze u krvi između 3,0 i 3,9 mmol/L, umjereno teška hipoglikemija predstavlja stanje u kojem je razina glukoze u krvi <3,0 mmol/L, a treći stupanj predstavlja teško stanje uzrokovano hipoglikemijom u kojem pacijent nije u mogućnosti samostalno korigirati razinu glukoze u krvi te mu je potrebna pomoć (34). Neki od simptoma hipoglikemije su drhtanje, znojenje, palpitacije, glad, umor, poremećaji koordinacije, koncentracije i stanja svijesti (50). Hipoglikemija se liječi oralnim unosom glukoze, a ako pacijent ne tolerira peroralni unos ili nije pri svijesti, koristi se glukagon ili parenteralno primjenjuje otopina glukoze (50,34).

Mikrovaskularne komplikacije DM1 su dijabetička nefropatija, retinopatija i neuropatija. U dijabetičkoj nefropatiji dolazi do poremećaja u strukturi i funkciji bubrega. Iako su uznapredovali stadiji dijabetičke nefropatije vrlo rijetki kod djece i adolescenata, rane promjene u strukturi i funkciji bubrega nastaju brzo nakon dijagnoze te progrediraju tijekom puberteta (46). Albuminurija je najvažniji marker nastanka dijabetičke nefropatije (45). U slučaju perzistentne albuminurije, kod adolescenata se preporučuje uvođenje inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori – prema engl. *angiotensin converting enzyme*) ili blokatora angiotenzinskih receptora (ARB – prema engl. *angiotensin receptor blockers*) (46).

Dijabetička retinopatija neurovaskularna je komplikacija čija prevalencija uvelike ovisi o duljini trajanja DM1 i glikemijskoj kontroli bolesti (51). Dijeli se na neproliferativnu i proliferativnu retinopatiju te dijabetičku makulopatiju. Dijagnosticira se kliničkim pregledom fundusa oka (46). Liječi se laserskom fotokoagulacijom ili anti-VEGF lijekovima koji djeluju na vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF – prema engl. *vascular endothelial growth factor*) (52). Glaukom i katarakta također predstavljaju komplikacije pridružene DM1 i pojavljuju se češće i ranije kod pacijenata s DM1 u usporedbi sa zdravom populacijom (53).

Autonomne i somatske komponente perifernog živčanog sustava često su zahvaćene kod bolesnika s DM1 (54). Početni simptomi periferne neuropatije su peckanje i parestezije u stopalima (46). Progresijom bolesti javljaju se utruće dijela uda i poremećaj ravnoteže zbog gubitka propriocepcije (55). Autonomna neuropatija može se manifestirati u kardiovaskularnom i gastrointestinalnom sustavu te se prezentira kao tahikardija u mirovanju, nepodnošenje tjelesne aktivnosti i gastropareza (56).

Poremećaji reproduktivnog zdravlja česta su komplikacija dijabetesa. Spektar poteškoća u žena s DM1 vrlo je širok, a uključuje odgođeni pubertet i menarhe, poremećaje menstrualnog ciklusa, smanjenje plodnosti, nepovoljne ishode trudnoće te ranu menopauzu (57). Jedna trećina žena s DM1 imat će neki oblik poremećaja menstrualnog ciklusa tijekom života, pri čemu se najčešće pojavljuju oligomenoreja i produljeno trajanje ciklusa (58,57). Učestalost poremećaja ciklusa obrnuto je proporcionalna s trajanjem DM1, međutim čini se da ne ovisi o načinu liječenja DM1, glikemijskoj kontroli bolesti ili o tjelesnoj masi (59). Studije su pokazale da pacijenti s DM1 imaju manje potomaka i manje živorođene djece u usporedbi sa zdravom populacijom, posebice oni kojima je DM1 započeo u djetinjstvu (60,61). Nije poznato ima li lošija metabolička kontrola bolesti izravan učinak na manji broj potomaka ili se osobe s komplikacijama DM1 odlučuju za manji broj djece (57). Utjecaj DM1 je vidljiv i u poremećajima reproduktivnog zdravlja muškaraca. Muškarci s DM1 imaju značajne promjene u spermogramu u usporedbi sa zdravim muškarcima, uključujući smanjenu progresivnu pokretljivost spermija, smanjeni volumen sjemene tekućine te promjene u morfologiji spermija (62). U DM1 dolazi do promjena u testikularnim krvnim žilama što uzrokuje smanjenu perfuziju tkiva i smanjenu funkciju testisa. Smanjenoj funkciji testisa doprinose i oksidativni stres te kronična upala uzrokovani hiperglikemijom (63). Kod muškaraca s DM1 prisutan je veći rizik od erektilne disfunkcije (64).

1.2 Pubertet

1.2.1. Definicija puberteta

Pubertet uključuje sve anatomske i fiziološke promjene koje se događaju na prijelazu od djeteta do odrasle osobe, kao što su ubrzan tjelesni rast i razvoj, dozrijevanje gonada te pojava sekundarnih spolnih karakteristika. Svi procesi koji se događaju tijekom puberteta rezultat su hormonskih promjena koje se događaju određenim redoslijedom (8). Početak puberteta događa se zbog pojačanog lučenja kisspeptina i neurokinina B, što uzrokuje pulsatilnu sekreciju gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH – prema engl. *gonadotropin-releasing hormone*) iz GnRH neurona. Ovakvo lučenje GnRH potiče sekreciju luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH) iz hipofize (65). LH i FSH stimuliraju spolne žlijezde, jajnik i testis, na lučenje spolnih hormona. Pod njihovim utjecajem dolazi do razvoja sekundarnih spolnih karakteristika te oni negativnom povratnom spregom djeluju na sekreciju hormona u hipotalamusu i hipofizi (66). Osim spolnih hormona, u pubertetskom rastu i razvoju iznimno je važno sinergističko djelovanje hormona rasta (8).

Pubertet kod djevojčica započinje između 8. i 13. godine života, dok je kod dječaka početak nešto kasniji, između 9. i 14. godine (67). Individualne razlike u početku i progresiji puberteta posljedica su genetskih, metaboličkih, socioekonomskih, etničkih i geografskih karakteristika pojedinaca (68). Procijenjeno je da je između 50% i 80% razlika u vremenu nastanka puberteta uvjetovano genetskim čimbenicima (69). Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća zabilježena je sve ranija dob stupanja u pubertet, pri čemu je brzina odvijanja puberteta usporena. Ovaj sekularni trend je prvenstveno vidljiv u djevojčica, budući da se smanjila dob u kojoj dolazi do početka razvoja dojki (telarhe), dok je dob pojave prve menstruacije (menarhe) ostala približno ista (66). Dob početka razvoja dojki smanjila se tri mjeseca po desetljeću od 1977. do 2013. godine (70). Neki od razloga sve ranijeg početka puberteta su povećanje pretilosti u svijetu, povećana izloženost endokrinim disruptorima, promjene u prehrani i smanjenje fizičke aktivnosti (71,66).

1.2.2. Slijed kliničkih promjena u pubertetu

Povećana produkcija steroidnih hormona iz jajnika i testisa te iz nadbubrežnih žlijezda uzrokuje razvoj svih vidljivih promjena u vrijeme puberteta, osim rasta spolnih žlijezda (gonadarhe) koji je pod utjecajem pulsativnog lučenja GnRH (8). Pod utjecajem spolnih hormona dolazi do pojave adrenahe što uključuje razvoj aksilarne i pubične dlakavosti (pubarhe) te pojavu mirisa po znoju i akni (66).

Za procjenu normalnog tjelesnog razvoja važna je točna procjena stadija puberteta, pri čemu se u kliničkoj praksi koriste Tannerovi kriteriji i tablice kojima se opisuju razvoj spolovila i pubične dlakavosti kod dječaka te razvoj dojki i pubične dlakavosti kod djevojčica (69). Stadiji po Tanneru opisani su u Tablicama 1, 2 i 3.

Tablica 1. Razvoj dojki u djevojčica prema Tanneru. Preuzeto i prilagođeno prema Mardešić i sur. (2016.) (8).

I. STADIJ	B1	Infantilni stadij koji traje do početka pubertetskih promjena.
II. STADIJ	B2	Stadij pupoljka u kojemu su dojka i papila uzdignute kao mali brežuljak te je povećan promjer areole. Prvi pokazatelj pubertetskih promjena.
III. STADIJ	B3	Dojka i areola su povećane i izgledaju kao mala odrasla dojka.
IV. STADIJ	B4	Areola i papila se povećavaju i stvaraju sekundarno uzdignuće koje se projicira iznad obrisa ostatka dojke.
V. STADIJ	B5	Potpuno razvijena dojka s glatkom konturom. Sekundarno uzdignuće prisutno u IV. stadiju je nestalo.

Tablica 2. Razvoj pubične dlakavosti u djevojčica prema Tanneru. Preuzeto i prilagođeno prema Mardešić i sur. (2016.) (8).

I. STADIJ	PH ₁	Infantilni stadij u kojem nema pravog rasta pubičnih dlaka.
II. STADIJ	PH ₂	Oskudan rast neznatno pigmentiranih dlaka na labijama ili na mons pubis.
III. STADIJ	PH ₃	Dlake su tamnije i grublje, šire se iznad mons pubis i obostrano preko medijalne linije.
IV. STADIJ	PH ₄	Dlakavost kao u odraslih, ali pokriva manju površinu i ne širi se na unutrašnje strane bedara.
V. STADIJ	PH ₅	Dlakavost raspoređena kao izvrnuti trokut, širi se na unutrašnje strane bedara.

Tablica 3. Razvoj muškog spolovila prema Tanneru. Preuzeto i prilagođeno prema Mardešić i sur. (2016.) (8).

I. STADIJ	G ₁	Preadolescentni stadij koji traje do početka pubertetskog razvoja testisa. Osnovni izgled testisa i skrotuma se vrlo malo mijenja iako se ukupna veličina malo povećava.
II. STADIJ	G ₂	Stadij u kojemu nastupa povećanje testisa i skrotuma, pojava crvenila i promjena konzistencije skrotalne kože.
III. STADIJ	G ₃	Nastupa kada se penis povećava u dužinu i u manjoj mjeri opsegom. Testisi i skrotum su također nešto veći.
IV. STADIJ	G ₄	Dužina i opseg penisa značajno su povećani, razvio se glans penisa. Testisi i skrotum su se povećali, a skrotalna koža je postala tamnija.
V. STADIJ	G ₅	Potpuno razvijen genital veličinom i oblikom.

Prvi klinički znak puberteta kod djevojčica je telarhe s uzdignućem dojki i papila, što predstavlja 2. stadij po Tanneru. U početku razvoj može biti unilateralan te se mogu javiti blaga osjetljivost i nelagoda u dojkama. Najčešće je početak razvoja dojki vidljiv prije pojave pubične dlakavosti (66). Ubrzani rast javlja se nedugo nakon pojave 2. stadija dojki prema Tanneru kao rezultat povećane razine estrogena (69). Najveću brzinu rasta djevojčice imaju oko godinu i pol dana prije menarhe, dok poslije menarhe ukupno narastu još oko 4-6 cm (8,66). Menarhe se obično pojavi 2-2,5 godine nakon početka razvoja dojki (66). Tijekom puberteta javlja se preraspodjela masnog tkiva po ženskom tipu, uterus raste i dobiva svoj konačan oblik, povećavaju se male i velike stidne usne te je moguća pojava prozirnog ili bijelog iscjetka iz rodnice prije menarhe (72).

Prvi pokazatelj početka puberteta kod dječaka je povećanje volumena testisa >4 mL, što predstavlja 2. stadij prema Tanneru (67). Zatim dolazi do pojave pubične dlakavosti, povećanja penisa u duljini i opsegu, povećanja larinksa i promjene boje glasa te povećanja mišićne mase (67,66). Najveća brzina rasta javlja se kasnije nego u djevojčica, obično između 3. i 4. stadija puberteta prema Tanneru (66). Oko 50% dječaka ima ginekomastiju tijekom puberteta, u periodu kada je omjer estradiola i testosterona relativno visok. Ova promjena je obično prolazna (73). Istovremeno s razvojem sekundarnih spolnih obilježja, kod dječaka i djevojčica dolazi do koštanog dozrijevanja, uz postupno zatvaranje epifiznih pukotina, povećanja tjelesne mase te porasta volumena srca i trbušnih organa (8).

1.2.3. Patološke varijante puberteta

Početak puberteta rezultat je kompleksnih interakcija hormonskih i živčanih signala na koje utječu genetski, metabolički i okolišni čimbenici. Preuranjeni pubertet definiran je kao početak puberteta prije 8. godine života u djevojčica i prije 9. godine u dječaka (66). Dijeli se na centralni (CPP – prema engl. *central precocious puberty*) i periferni (PPP – prema engl. *peripheral precocious puberty*). CPP nastaje zbog preuranjenog sazrijevanja osovine

hipotalamus-hipofiza-gonade (74). Posljedično dolazi do pulsatilnog lučenja GnRH što uzrokuje sazrijevanje dojki i razvoj pubične dlakavosti kod djevojčica te povećanje volumena testisa i pojavu pubične dlakavosti kod dječaka (66). Češći je od PPP, pojavljuje se češće u djevojčica te je najčešće idiopatski (74). Neki od poznatih uzroka su tumori središnjeg živčanog sustava, razvojne anomalije, arahnoidne ciste, infekcije, vaskularne anomalije, traume glave, zračenje mozga, septooptička displazija, tumori koji luče gonadotropine, neliječena primarna hipotireoza i drugi (8). Najvažniji razlozi liječenja CPP su očuvanje potencijala rasta te prevencija depresije i drugih mentalnih poremećaja koji su povezani s preuranjenim pubertetom (75,66). Osnova terapije su dugodjelujući analozi GnRH koji suprimiraju osovinu hipotalamus-hipofiza-gonade i tako inhibiraju pulsatilnu sekreciju gonadotropina (74).

PPP nastaje zbog povećane sekrecije spolnih hormona neovisno o sekreciji gonadotropina (74). Može biti primjeren spolu djeteta (izoseksualan PPP) ili može nastati virilizacija djevojčica te feminizacija dječaka (heteroseksualan PPP) (66). Kongenitalni uzroci su McCune-Albrightov sindrom, kongenitalna adrenalna hiperplazija i testotoksikoza, a od ostalih uzroka ističu se tumori gonada i nadbubrežnih žlijezda (8). Terapija ovisi o uzroku PPP (74).

Zakašnjeli pubertet u dječaka definiran je izostankom pubertetskog razvoja u dobi od 14 godina. Kod djevojčica se pubertet smatra zakašnjelim ako razvoj dojki nije počeo do 13. godine, ako djevojčica nije imala menarhe u dobi od 15 godina te ako postoji izostanak menarhe tri godine nakon početka razvoja dojki (66). Kasna pojava menarhe u djevojčica povezana je s povećanim rizikom razvoja kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije, osteoporoze, rane menopauze, neplodnosti te karcinoma endometrija i jajnika (76). Neki od uzroka zakašnjelog puberteta su hipogonadotropni hipogonadizam (razvojne anomalije, oštećenje hipotalamusa ili hipofize tumorom, infekcijom ili operacijom), konstitucionalni zaostatak u rastu i razvoju, hipergonadotropni hipogonadizam (stanje u kojem gonade ne

proizvode spolne hormone) i različite kromosomske anomalije (Turnerov i Klinefelterov sindrom) (72).

1.2.4. Utjecaj dijabetes melitusa tip 1 na pubertetski razvoj

Kronične bolesti mogu uzrokovati kasniji početak puberteta. Neki od primjera su celijakija, hipotireoza, cistična fibroza, astma i DM1 (72,76). Poznato je da DM1 utječe na početak puberteta i na reproduktivno zdravlje te je prije otkrića suvremenih mogućnosti liječenja uzrokovao odgođeni početak puberteta. Novija istraživanja pokazuju da danas djevojčice s DM1 stupaju u pubertet u slično vrijeme kada i njihove vršnjakinje (57). Sekularni trend sve ranijeg stupanja u pubertet prate i pacijenti s DM1. DM1 može utjecati na pubertetski razvoj zato što je inzulin važan u održavanju osi hipotalamus-hipofiza-gonade (57). Na animalnim je modelima pokazano kako nedostatak inzulina uzrokuje smanjenje koncentracije leptina. Nedostatak inzulina i leptina djeluje inhibitorno na ekspresiju kisspeptina koji je važan poticaj za pulsatilnu sekreciju GnRH i započinjanje puberteta (77). Također, hiperglikemija djeluje inhibitorno na sekreciju GnRH iz hipotalamusa (78). Tijekom puberteta, pacijentice s DM1 imaju manju aktivnost estrogena u serumu što može imati važnu ulogu u razvoju osteoporoze i kardiovaskularnih bolesti već tijekom adolescencije i rane odrasle dobi (79). Kasniji početak puberteta nije učestali problem u dječaka s DM1 te je čak utvrđeno da se kod nekih pubertet javlja prije nego u općoj populaciji (80). Dječaci s DM1 imaju normalnu razinu gonadotropina i testosterona tijekom puberteta, dok se na kraju puberteta može pojaviti viša razina testosterona nego kod zdravih dječaka (81), iako za sada nije razjašnjen uzrok ovog laboratorijskog odstupanja kao ni povezanost s većim rizikom razvoja dijabetičke nefropatije (82).

2. CILJ RADA

Glavni cilj ovog diplomskog rada je prikazati rezultate prikupljenih podataka o osobitostima pubertetskog razvoja u djevojčica koje boluju od DM1 i koje su redovito praćene u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 1.2.2022. do 1.2.2023.

Specifični ciljevi rada su: utvrditi prosječnu dob menarhe u skupini djevojčica s DM1, ispitati povezanost dobi menarhe i duljine trajanja DM1 te dobi postavljanja dijagnoze dijabetesa (prije ili nakon pojave menarhe), ispitati povezanost razine HbA1c i ITM s dobi menarhe, ukupne dnevne doze inzulina s dobi menarhe, ispitati povezanost dobi menarhe s pridruženim autoimunim tireoiditisom, ispitati povezanost dobi menarhe ovisno o pojavi DKA kod postavljanja dijagnoze i u praćenju, ispitati povezanost dobi menarhe s vrstom inzulinske terapije, utvrditi prisutnost poremećaja menstruacijskih ciklusa i ispitati njihovu povezanost s ukupnom dnevnom dozom inzulina te s razinama HbA1c i ITM.

3. ISPITANICI I METODE

Ovo retrospektivno presječno istraživanje provedeno je u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Podaci potrebni za izradu istraživanja prikupljeni su u razdoblju od 10.2.2024. do 30.4.2024.

U istraživanje su uključene pacijentice koje boluju od dijabetes melitusa tip 1 i liječe se u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, a u kojih je dijagnoza DM1 postavljena ranije na temelju tipične kliničke slike i laboratorijskih nalaza te koje su praćene u razdoblju od 1.2.2022. do 1.2.2023. Uključene su one pacijentice koje su u vrijeme prikupljanja podataka već imale menarhe. Iz istraživanja su isključene pacijentice s Turnerovim i DiGeorgeovim sindromom budući da ovi sindromi utječu na pubertetski razvoj. U istraživanju je sudjelovalo ukupno 108 pacijentica.

Podaci su prikupljeni retrospektivno iz postojeće medicinske dokumentacije iz bolničkog informacijskog sustava. Prikupljeni podaci su: dob postavljanja dijagnoze DM1, dob menarhe, duljina trajanja bolesti prilikom pojave menarhe, podatak je li dijagnoza DM1 postavljena prije ili poslije pojave menarhe, razine HbA1c i ITM prilikom pojave menarhe, postojanje drugih pridruženih autoimunih bolesti (autoimuni tireoiditis, Gravesova bolest i celijakija), ukupna dnevna doza inzulina u dobi menarhe, prisutnost DKA prilikom dijagnoze DM1 te kasnije u praćenju, postojanje teške hipoglikemije, prisutnost kroničnih komplikacija prilikom posljednje dostupne kontrole, HbA1c i ITM dvije godine prije, godinu dana prije, godinu dana poslije i dvije godine poslije pojave menarhe, podaci o poremećaju menstrualnog ciklusa, ukupna dnevna doza inzulina kod posljednje dostupne kontrole i vrsta terapije (pen-injektor ili inzulinska pumpa).

Za statističku obradu podataka korišten je program SPSS 29.0.2.0, uključujući parametrijske i neparametrijske testove.

Podaci o pacijenticama koji su objavljeni u diplomskom radu su potpuno anonimni.

Korištenje podataka s bolesnicama u skladu je sa svim primjenjivim smjernicama, čiji je cilj osigurati pravilno provođenje postupaka i sigurnost osoba koje sudjeluju u znanstvenom istraživanju, uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).

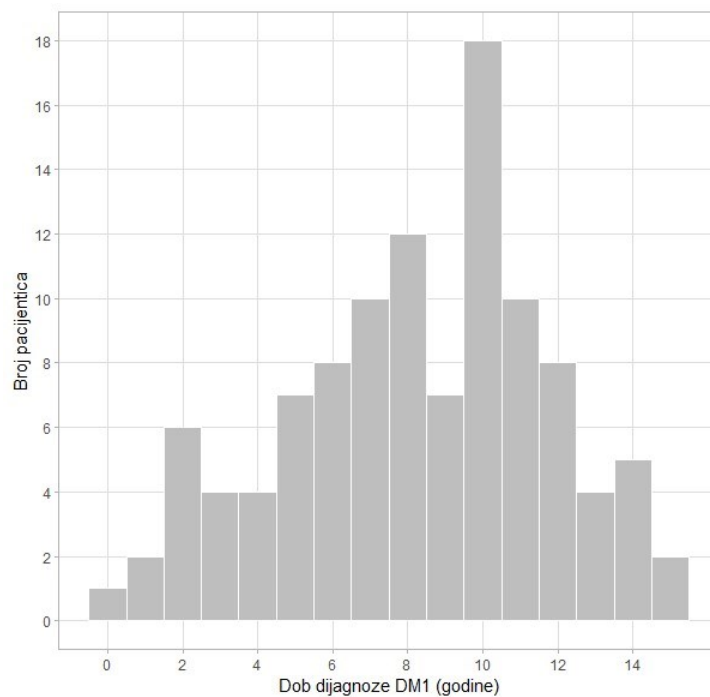
Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC Zagreb, dana 5.2.2024. (ur.br. 8.1-24/17-2, broj 02/013 AG).

4. REZULTATI

4.1. Obilježja pacijentica

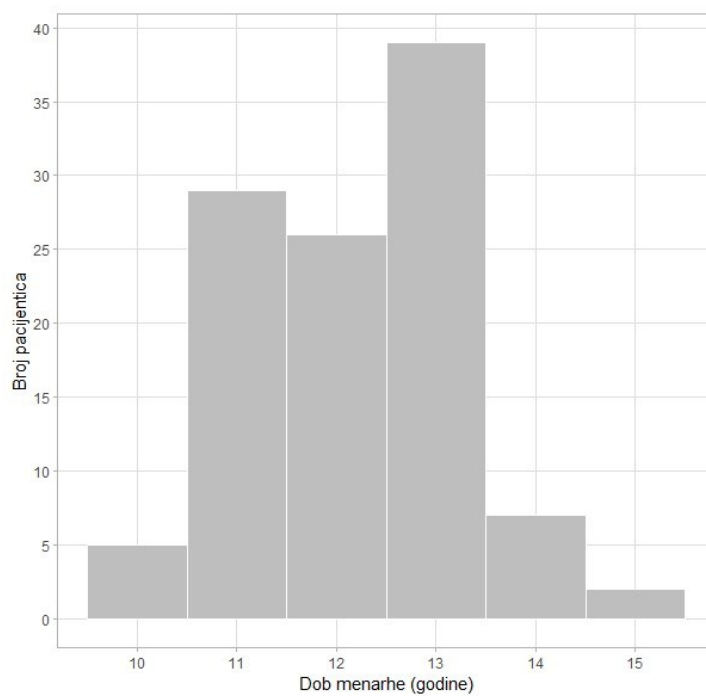
Istraživanje je ukupno obuhvatilo 108 pacijentica s DM1. Raspon njihove dobi je od 11,50 do 19,67 godina, a prosječna dob je $16,12 \pm 1,97$ godina. Dijagnoza DM1 prije menarhe je postavljena u 93 (86,1%) pacijentice, dok je u 15 (13,9%) dijagnoza postavljena nakon menarhe. Prosječna dob dijagnoze dijabetesa je $8,76 \pm 3,49$ godina (u rasponu od 9 mjeseci do 15,25 godina). Na Slici 1 je prikazana raspodjela dobi pacijentica prilikom postavljanja dijagnoze DM1. Prosječna dob menarhe u cijeloj ispitivanoj skupini je $12,63 \pm 1,14$ godina (u rasponu od 10,00 do 15,58 godina). Niti jedna pacijentica nije imala ranu pojavu menarhe (prije 10. godine života), a jedna pacijentica je imala zakašnjeli pubertet (pojava menarhe nakon 15. godine života). Raspodjela dobi menarhe je prikazana na Slici 2. Deskriptivni statistički podaci za cijelu skupinu ispitanica prikazani su u Tablici 4.

Nema statistički značajne razlike u dobi menarhe usporedbom skupine pacijentica koje su dijagnosticirane prije i poslije dobi od 10 godina (prije dobi od 10 godina je dijagnosticirana 61 (56,5%) pacijentica, a poslije 47 (43,5%)). Postoji statistički značajna razlika u dobi menarhe između skupine pacijentica kojima je dijagnosticiran DM1 prije i nakon pojave menarhe. Prosječna dob menarhe je bila viša u skupini djevojčica kod kojih je dijagnoza dijabetesa postavljena prije menarhe (u prvoj skupini je dob menarhe 12,79 godina, a u drugoj 11,62 godina, $t(106) = 3,913$, $p < 0,001$), no drugu skupinu je činio značajno manji broj ispitanica. Stoga je dodatna analiza izvršena samo na skupini ispitanica u kojih je dijagnoza DM1 postavljena prije pojave menarhe. U Tablici 5 su prikazani podaci deskriptivne statistike za navedene 93 ispitanice.



DM1 = dijabetes melitus tip 1

Slika 1. Grafički prikaz raspodjele dobi prilikom dijagnoze dijabetesa melitusa tip 1.



Slika 2. Grafički prikaz raspodjele dobi menarhe.

Tablica 4. Deskriptivni statistički podaci cijele skupine ispitanica (N= 108).

	Srednja vrijednost±SD, broj (%)	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
Dob na posljednjoj kontroli (godine)	16,12±1,97	11,5	19,67
Dob dijagnoze DM1 (godine)	8,76±3,49	0,75	15,25
Dob menarhe (godine)	12,63±1,14	10,00	15,58
Dijagnoza DM1 prije menarhe	93 (86,1)		
Dijagnoza DM1 poslije menarhe	15 (13,9)		
HbA1c prilikom menarhe (%)	7,9±1,2	5,9	14,0
ITM prilikom menarhe	20,02±2,51	14,80	25,66
Z-score ITM		-2,54	1,84
TDD prilikom menarhe (jedinice)	47±12	18	79
DKA prilikom dijagnoze	38 (35,2)		
DKA tijekom praćenja	10 (9,3)		
Pridružene autoimune bolesti	46 (42,3)		
Poremećaji menstrualnog ciklusa	10 (9,3)		
TDD na zadnjoj kontroli (jedinice)	49±13	18	85
Pen-injektor	64 (59,3)		
Inzulinska pumpa	44 (40,7)		
DKA = dijabetička ketoacidoza; DM1 = dijabetes melitus tip 1; HbA1c = glikirani hemoglobin; ITM = indeks tjelesne mase; SD = standardna devijacija; TDD =ukupna dnevna doza inzulina			

Tablica 5. Deskriptivni statistički podaci skupine ispitanica kojima je dijagnoza DM1 postavljena prije pojave menarhe (N= 93).

	Srednja vrijednost \pm SD, broj (postotak)	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
Dob na posljednjoj kontroli (godine)	16,15 \pm 1,99	11,5	19,67
Dob dijagnoze DM1 (godine)	8,03 \pm 3,16	0,75	14,00
Duljina trajanja DM1 (godine)	8,12 \pm 3,72	1,08	16,50
Dob menarhe (godine)	12,79 \pm 1,04	10,42	15,58
TDD prilikom menarhe (jedinice)	47 \pm 12	18	79
DKA prilikom dijagnoze	30 (32,3)		
DKA tijekom praćenja	10 (10,8)		
Teška hipoglikemija tijekom praćenja	13 (14,0)		
Pridružene autoimune bolesti	41 (44,1)		
Autoimuni tireoiditis	37 (39,8)		
Gravesova bolest	1 (1,1)		
Celijakija	4 (4,3)		
Poremećaji menstrualnog ciklusa	10 (9,3)		
HbA1c (%)			
Dvije godine prije menarhe	7,5 \pm 1,1	5,0	10,0
Jednu godinu prije menarhe	7,7 \pm 1,2	5,7	12,0
Prilikom menarhe	7,8 \pm 1,0	5,9	10,8
Jednu godinu poslije menarhe	8,0 \pm 1,2	6,1	13,2
Dvije godine poslije menarhe	8,2 \pm 1,2	6,3	11,8
Na posljednjoj kontroli	8,5 \pm 1,9	6,0	14,0

Tablica 5. (nastavak)

	Srednja vrijednost±SD, broj (postotak)	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
ITM			
Dvije godine prije menarhe	17,50±1,95	13,96	26,11
Z-score dvije godine prije menarhe		-2,19	2,31
Jednu godinu prije menarhe	18,57±2,40	13,65	29,60
Z-score jednu godinu prije menarhe		-2,56	2,08
Prilikom menarhe	20,08±2,46	15,34	25,66
Z-score prilikom menarhe		-1,83	1,89
Jednu godinu poslije menarhe	21,82±2,94	16,89	32,39
Z-score jednu godinu poslije menarhe		-1,13	2,11
Dvije godine poslije menarhe	22,70±3,20	16,58	35,48
Z-score dvije godine poslije menarhe		-1,19	2,23
Na posljednjoj kontroli	23,19±3,71	16,07	35,81
Z-score na posljednjoj kontroli		-1,85	2,20
TDD na posljednjoj kontroli (jedinice)	50±13	26	85
Pen-injektor	50 (53,8)		
Inzulinska pumpa	43 (46,2)		
DKA = dijabetička ketoacidoza; DM1 = dijabetes melitus tip 1; HbA1c = glikirani hemoglobin; ITM = indeks tjelesne mase; SD = standardna devijacija; TDD =ukupna dnevna doza inzulina			

Prosječna dob ove skupine pacijentica je $16,15 \pm 1,99$ godina. Prosječna dob dijagnoze DM1 iznosi $8,03 \pm 3,16$, a prosječna dob menarhe $12,79 \pm 1,04$ godina. Prosječna duljina trajanja DM1 je $8,03 \pm 3,16$ godina.

Prosječni ITM prilikom menarhe iznosi $20,08 \pm 2,46$, a prosječni HbA1c $7,8 \pm 1,0\%$. Kod 41 (44,1%) pacijentice dijagnosticirana je pridružena autoimuna bolest. Od toga 37 pacijentica ima autoimuni tireoiditis, jedna pacijentica Gravesovu bolest, a četiri pacijentice celijakiju (jedna pacijentica ima celijakiju i autoimuni tireoiditis). Od 37 pacijentica s autoimunim tireoiditisom, šest pacijentica ima uvedenu nadomjesnu terapiju.

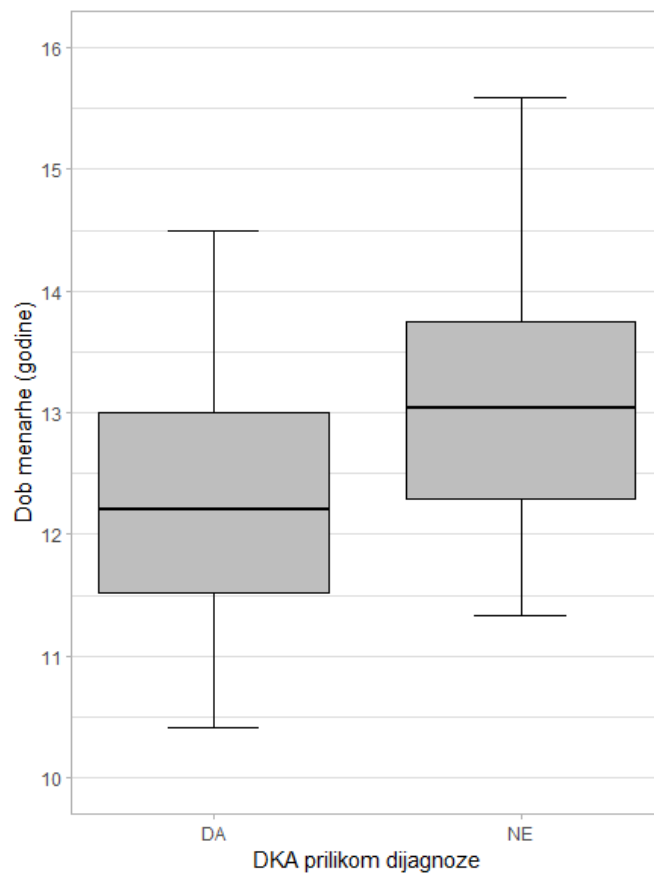
Prilikom postavljanja dijagnoze, DM1 se prezentirao slikom DKA u 30 (32,3%) pacijentica. Kod 10 (10,8%) pacijentica je DKA zabilježena tijekom praćenja, a 5 (5,4%) pacijentica je razvilo DKA pri dijagnozi i tijekom praćenja. Barem jednu epizodu teške hipoglikemije je imalo 13 (14,0%) pacijentica.

Poremećaji menstrualnog ciklusa zabilježeni su kod 10 (9,3%) pacijentica, i to kao neredoviti ciklusi, polimenoreja, oligomenoreja, dismenoreja i menoragija.

U 50 (53,8%) pacijentica liječenje se provodi primjenom inzulina pomoću pen-injektora, dok 43 (46,2%) pacijentice koriste inzulinske pumpe. Prosječna dnevna doza inzulina zabilježena prilikom posljednje kontrole iznosi 50 ± 13 jedinica/dan.

4.2. Povezanost obilježja pubertetskog razvoja s obilježjima dijabetes melitusa tip 1

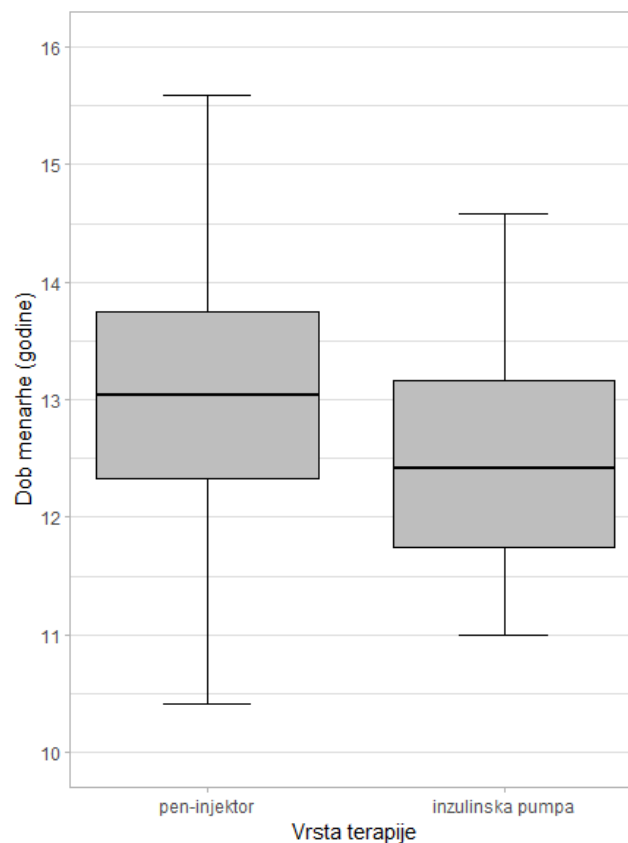
U skupini djevojčica kojima je dijabetes dijagnosticiran prije pojave menarhe, 30 (32,3%) ispitanica se prezentiralo s DKA prilikom postavljanja dijagnoze. Utvrđena je statistički značajna razlika dobi menarhe u ovisnosti o inicijalnoj prisutnosti DKA. Prosječna dob pojave menarhe značajno je niža u skupini koja je razvila DKA u usporedbi s djevojčicama koje nisu imale DKA (u prvoj podskupini je dob menarhe 12,28, a u drugoj 13,03 godina, $t(88) = -3,358$, $p < 0,01$, Slika 3).



DKA = dijabetička ketoacidoza

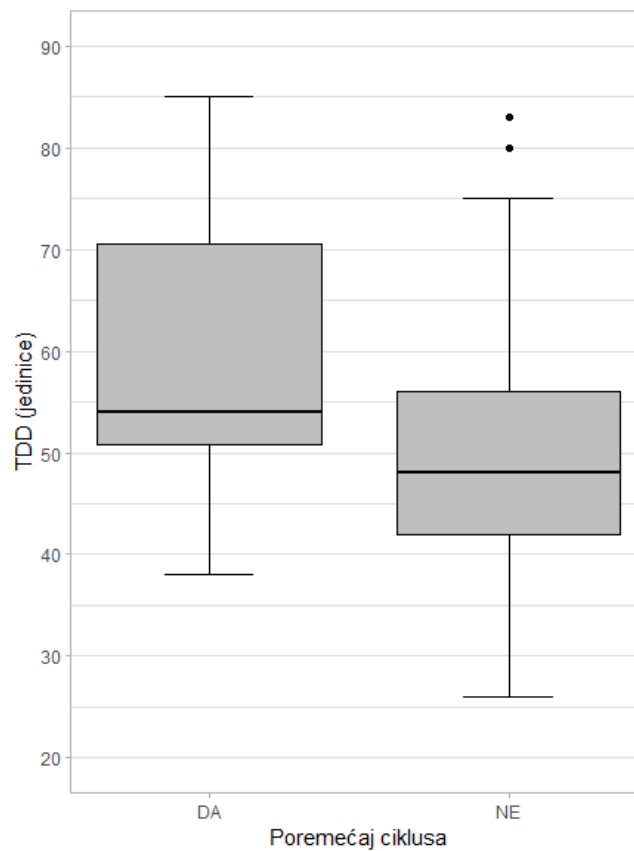
Slika 3. Usporedba dobi menarhe između pacijentica koje su imale i koje nisu imale DKA prilikom dijagnoze DM1. *Box-plot* prikazuje dob menarhe u dvije skupine ispitanica. Linija unutar pravokutnika predstavlja medijan, gornja linija pravokutnika predstavlja 25. percentilu, a donja 75. percentilu. Linija iznad pravokutnika predstavlja maksimalnu, a linija ispod pravokutnika minimalnu vrijednost (bez *outlier* vrijednosti). Ako postoje, *outlier* vrijednosti su prikazane kao točke.

Pacijentice koje koriste inzulinsku pumpu imaju raniju pojavu menarhe od pacijentica koje koriste pen-injektore (dob menarhe kod pacijentica koje koriste inzulinske pumpe je 12,51 godina, naspram 13,02 godina kod pacijentica koje koriste pen-injektore, $t(91) = 2,427$, $p = 0,009$, Slika 4).



Slika 4. Usporedba dobi menarhe između pacijentica koje koriste inzulinsku pumpu u terapiji i pacijentica koje koriste pen-injektore. Za objašnjenje pogledati Sliku 3.

Također, pronađena je statistički značajna razlika u ukupnoj dnevnoj dozi inzulina između pacijentica koje imaju poremećaj menstrualnog ciklusa, u odnosu na pacijentice koje imaju redovite cikluse, pri čemu pacijentice s poremećajima ciklusa imaju prosječno višu ukupnu dnevnu dozu inzulina (59 jedinica/dan naspram 49 jedinica/dan, $t(81) = 2,053$, $p = 0.022$, Slika 5).



TDD = ukupna dnevna doza inzulina

Slika 5. Usporedba ukupne dnevne doze inzulina između pacijentica koje su imaju i koje nemaju poremećaje menstrualnog ciklusa. *Box-plot* prikazuje ukupnu dnevnu dozu inzulina u dvije skupine ispitanica. Za objašnjenje pogledati Sliku 3.

Nije pronađena statistički značajna povezanost između dobi pojave menarhe i duljine trajanja DM1, razine HbA1c prilikom menarhe, jednu i dvije godine prije menarhe te jednu i dvije godine poslije menarhe, niti između dobi menarhe i ITM prilikom menarhe te jednu ili dvije godine prije i jednu ili dvije godine poslije menarhe. Također, nije uočena statistički značajna povezanost između dobi pojave menarhe i ukupne dnevne doze inzulina te postojanja DKA tijekom praćenja. Nije utvrđena statistički značajna razlika u dobi menarhe između pacijentica sa i bez autoimunih bolesti te sa i bez poremećaja menstrualnog ciklusa. Rezultati pokazuju da nema statistički značajne razlike u razini HbA1c prilikom menarhe i dvije godine nakon menarhe između pacijentica koje imaju poremećaja menstruacijskih ciklusa i koje imaju redovite cikluse, kao niti značajne razlike u razini ITM prilikom menarhe između pacijentica sa i bez poremećaja ciklusa.

5. RASPRAVA

U ovom diplomskom radu su analizirane osobitosti dijabetes melitusa tip 1 u korelaciji s pojavom menarhe u pacijentica koje boluju od DM1 i koje su praćene u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Istraživanje je presječno i obuhvatilo je bolesnice koje su praćene bolnički ili ambulantno u razdoblju od 1.2.2022. do 1.2.2023.

Prema smjernicama Američkog društva porodničara i ginekologa (engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*), menstrualni ciklus predstavlja jedan od vitalnih parametara te izostanak menstruacijskog ciklusa ili nepravilni ciklusi mogu upućivati na različita patološka stanja, biti znak loše kontrole kronične bolesti ili lošeg općeg stanja bolesnice (83). DM1 je bolest koja se tipično javlja u djetinjstvu i adolescenciji te stoga može imati negativan učinak na pubertetski razvoj i dob menarhe. Istraživanja provedena krajem 20. stoljeća ukazivala su na kasnu pojavu menarhe kao karakterističnu pojavu u djevojaka s DM1 (84). Međutim, u posljednjih 20-ak godina se značajno promijenio pristup liječenju DM1. Razvoj novih vrsta inzulina i novih pomagala je omogućio značajno poboljšanje metaboličke kontrole dijabetesa, što je dovelo i do novih ciljeva, ali i boljih rezultata liječenja. Unatoč tome, dvije metaanalize kliničkih studija koje su ispitivale poremećaje menstruacijskih ciklusa u bolesnica s DM1 (59,85) pokazale su da je prosječna dob menarhe u bolesnica s DM1 viša u odnosu na kontrolnu skupinu, čak i u istraživanjima objavljenim nakon 2000. godine (12 studija). U Tablici 6 navedene su dobi menarhe pacijentica s DM1 i kontrolnih skupina u istraživanjima provedenim nakon 2000. godine.

Tablica 6. Usporedba dobi menarhe pacijentica s DM1 i kontrolnih skupina u istraživanjima koja su provedena nakon 2000. godine. Preuzeto i prilagođeno prema Greco i sur. (2024.), Hobbs i sur. (2023.) te Codner i sur. (2008.) (59,85,86).

Studija, (subgrupa)	Dob menarhe pacijentica s DM1 (godine±SD)	Dob menarhe kontrolne skupine (godine±SD)	Država u kojoj je provedena studija
Strotmeyer, 2003.	13,5±1,9	12,6±1,4	Sjedinjene Američke Države
Codner, 2004.	13,0±0,17	12,5±0,08	Čile
Danielson, 2005.	12,8±1,3	12,5	Sjedinjene Američke Države
Elamin, 2006.	15,1±1,3	13,3±0,2	Sudan
Rohrer, 2007.	13,2±1,3	12,7±1,1	Njemačka
Picardi, 2008.	12,6±1,5	12,3±1,4	Italija
Snell-Bergeon, 2008.	13,1±1,8	12,8±1,5	Sjedinjene Američke Države
Lombardo, 2009.	12,6±1,2	12±1,1	Italija
Gaete, 2010.	12,2±1,4	11,7±1,2	Čile
Deltsidou, 2010. (b)	12,6±1,3	12,1±1,0	Grčka
Deltsidou, 2010. (a)	12,2±1,4	11,7±1,2	Grčka
Hsu, 2010.	13,0±1,2	12,1±1,2	Tajvan
Zachurzok, 2013.	13,0 (12-14)*	12 (11-12)*	Poljska
Samara-Boustani, 2011.	12,8±1,2	11,9±1,2	Francuska
Codner, 2011.	12,7±1,1	11,7±0,9	Čile
Schweiger, 2010., 2011.	12,7±0,08	12,3±0,04	Sjedinjene Američke Države
Thong, 2020.	12,7±1,3	12,0±1,0	Australija
Paschou, 2020.	12,8±2,1	12,8±1,6	Grčka

DM1 = dijabetes melitus tip 1; SD = standardna devijacija
 *medijan (interkvartilni raspon)

Našim istraživanjem obuhvaćeno je 108 pacijentica s DM1, prosječne dobi $16,12 \pm 1,97$ godina, čija je prosječna dob dijagnoze dijabetesa $8,76 \pm 3,49$ godina. U našoj skupini ispitanica prosječna dob menarhe je $12,63 \pm 1,14$ godina. Veček i sur. objavili su da je prosječna dob menarhe za populaciju djevojaka grada Zagreba tijekom 2010. godine iznosila $12,31 \pm 1,30$ godina (istraživanje je provedeno na 399 ispitanice) (87). Pojava menarhe u ispitivanoj skupini bolesnica s DM1 u našem istraživanju je statistički značajno kasnija u odnosu na skupinu ispitanica u općoj populaciji grada Zagreba ($t(505) = 2,327$, $p = 0,020$). Iako je većina djevojaka s DM1 imala menarhu u očekivanom fiziološkom rasponu, u prosjeku je nastup menarhe kasnio za 3,8 mjeseca (0,32 godine) u odnosu na kontrolnu skupinu adolescentica. To je u skladu s ranije objavljenim rezultatima, u kojima se prosječno odstupanje dobi menarhe u bolesnica s DM1 kreće u rasponu od 2-3 mjeseca, pa do 2 godine u odnosu na zdrave ispitanice (88,89,90,86,91). Metaanaliza 27 studija, u kojima je istraživana dob menarhe bolesnica s DM1, pokazala je u prosjeku kasniju dob menarhe od oko 5 mjeseci (0,42 godine) (85).

Kao mogući uzroci kasnije pojave menarhe spominju se brojni čimbenici. Dio studija je potvrdio da duljina trajanja dijabetesa korelira s kasnijom pojavom menarhe, što se objašnjava mogućim štetnim učincima dijabetesa i komorbiditeta na funkciju hipofiza-hipotalamus-gonadne osovine (59). Smatra se da bi gubitak na tjelesnoj masi neposredno prije otkrivanja DM1 mogao imati negativan učinak na kasniji početak puberteta, a loša metabolička kontrola DM1 može imati negativan učinak na pulsatilnu sekreciju GnRH posredstvom završnih produkata glikozilacije ili uslijed nedostatka inzulina. Pretpostavlja se da DM1 utječe na pojavu menarhe i preko povišenja dopaminergičke aktivnosti u središnjem živčanom sustavu koja dovodi do smanjene razine prolaktina koji je odgovoran za inhibiciju izlučivanja GnRH. U nekih bolesnica opisuje se i pojava hipotalamičke amenoreje, odnosno slika hipogonadotropnog hipogonadizma, što se objašnjava učinkom dopamina i kateholamina na supresiju lučenja LH (92). Unatoč činjenici da postoji jasna povezanost

DM1 i osi hipofiza-hipotalamus-gonade, svi mehanizmi kojima DM1 utječe na nju i dalje nisu u potpunosti jasni (59).

U našoj skupini ispitanica, djevojčice kojima je dijagnoza dijabetesa postavljena prije pojave menarhe prvu menstruaciju su imale u prosjeku 14 mjeseci nakon djevojčica kojima je dijagnoza DM1 postavljena poslije menarhe. Slični rezultati dobiveni su i u drugim istraživanjima. Rezultati istraživanja Yi i sur. ukazuju na kašnjenje pojave menarhe od 0,6 godina kod djevojčica kojima je DM1 dijagnosticiran prije menarhe, dok nije postojala statistički značajna razlika u dobi menarhe između djevojčica koje su dijagnosticirane poslije menarhe u usporedbi s općom populacijom (93). Lombardo i sur. utvrdili su da postoji značajna odgoda pojave menarhe u djevojčica dijagnosticiranih prije menarhe u usporedbi s njihovim majkama, zdravim kontrolama i djevojčicama koje su dijagnosticirane poslije menarhe (94). U djevojčica kod kojih se dijabetes razvio poslije menarhe očekuje se normalna dob menarhe, budući da u to vrijeme još nisu postojali poremećaji metabolizma glukoze te lučenja inzulina i ostalih hormona koji nastaju za vrijeme bolesti (95).

Podjelom ispitanica na skupinu u kojoj je dijagnoza postavljena prije 10. godine i na skupinu u kojoj je dijagnoza postavljena nakon 10. godine, nije utvrđena statistički značajna razlika u dobi menarhe. U studiji provedenoj na 100 djevojaka s DM1 u Grčkoj, pacijentice koje su dijagnosticirane prije 10. godine su imale značajno kasnije menarhe od djevojčica koje su dijagnosticirane poslije 10. godina (96).

Daljnja analiza podataka izvršena je samo na skupini djevojčica u kojih je dijabetes dijagnosticiran prije pojave menarhe (N=93), budući da je u skupini djevojčica kojima je dijagnoza postavljena nakon menarhe nedovoljan broj ispitanica za daljnju analizu.

U našoj podskupini ispitanica (N=93) utvrdili smo značajno nižu prosječnu dob menarhe u onih djevojčica koje su se prezentirale slikom DKA. Menarha je nastupila oko 9 mjeseci ranije u djevojčica koje su prilikom dijagnoze imale DKA, no epizode DKA u praćenju nisu utjecale na dob menarhe. DKA je akutni metabolički poremećaj koji je posljedica nedostatka

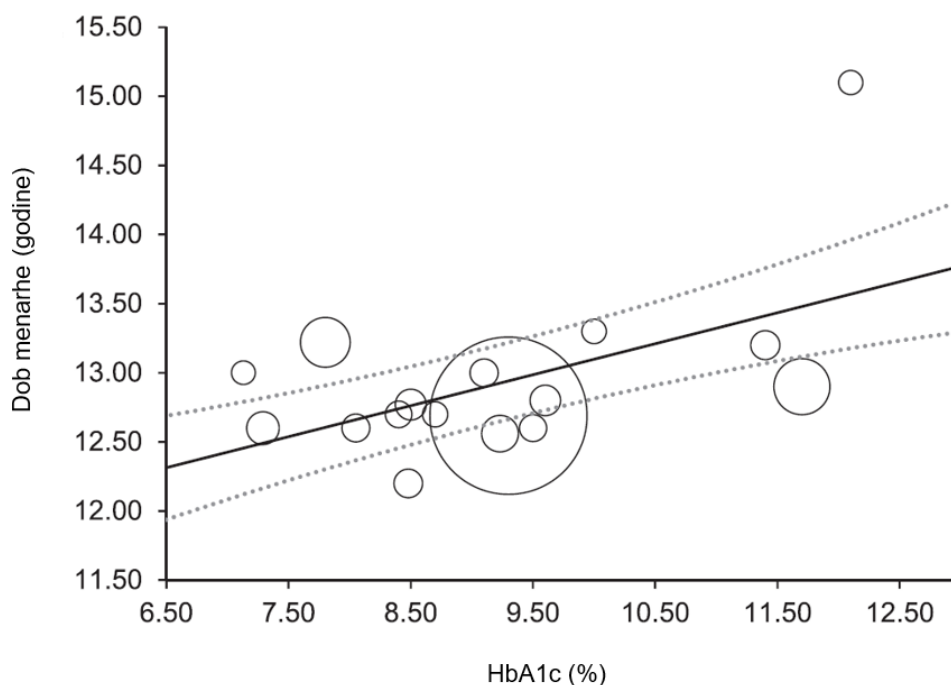
inzulina, ali se očituje i akutnom stresnom reakcijom s pojačanom sekrecijom kortizola, katekolamina i hormona rasta (97). Također, dolazi do sekrecije niza proupalnih citokina, bilo zbog same DKA ili zbog pridružene akutne infekcije, koja je često inicirajući čimbenik za razvoj DKA. U početku liječenja DKA se primjenjuju relativno visoke doze inzulina. Pri tome se zbog načina primjene inzulina izbjegava fiziološki prvi prolaz inzulina kroz jetru, što dovodi do viših koncentracija inzulina u sistemske cirkulaciji i mogućeg negativnog učinka na jajnike (92). Naši rezultati se razlikuju od rezultata studije provedene u 155 bolesnica u Japanu, u kojoj nije postojala statistički značajna povezanost između DKA prilikom dijagnoze i dobi menarhe (95). U istraživanju u SAD-u Schweigera i sur. u kojemu je sudjelovalo 228 bolesnica, epizode DKA u praćenju nisu utjecale na dob menarhe, kao što su pokazali i naši rezultati (58). Svakako su potrebna daljnja istraživanja provedena na većem broju pacijentica kako bi se utvrdilo na koji način DKA prilikom postavljanja dijagnoze DM1 utječe na početak puberteta i dob menarhe. Točan mehanizam kojim bi DKA mogla utjecati na raniju pojavu menarhe za sada nije objašnjen.

U našem istraživanju, pacijentice koje koriste inzulinsku pumpu imaju statistički značajno raniju pojavu menarhe od pacijentica koje koriste pen-injektore. Razlog tome može biti bolja metabolička regulacija bolesti i dulje vrijeme provedeno unutar ciljnog raspona glukoze u krvi u korisnica inzulinske pumpe u odnosu na pen-injektore, što doprinosi normalnom pubertetskom razvoju. U literaturi nije objavljeno istraživanje koje je uspoređivalo dob menarhe u korelaciji s vrstom inzulinske terapije.

Rezultati našeg istraživanja nisu potvrdili povezanost između dobi pojave menarhe i duljine trajanja DM1. Iako se zakašnjeni pubertetski razvoj u ranijim studijama povezivao s duljim trajanjem dijabetesa (88,90,89), novija istraživanja pokazuju da se smanjuje vrijeme odgode puberteta u ovisnosti o duljini trajanja bolesti ili da odgode više niti nema (98). U talijanskoj studiji dob menarhe je bila pozitivno povezana s duljinom trajanja bolesti (94). Do smanjenja kašnjenja puberteta vjerojatno dolazi zbog bolje kontrole i liječenja dijabetesa.

U našoj skupini ispitanica nije pronađena povezanost između dobi menarhe i razine HbA1c prilikom menarhe, jednu i dvije godine prije i jednu i dvije godine poslije menarhe. Rezultati do sada provedenih istraživanja su nekonzistentni; neka istraživanja pokazuju da razina HbA1c utječe na dob menarhe, dok druga istraživanja to nisu potvrdila (98). U istraživanju koje su proveli Danielson i sur. u Sjedinjenim Američkim Državama, u djevojčica s DM1 kod kojih je dijagnoza postavljena prije pojave menarhe, uočena je odgođena pojava menarhe od 1,3 mjeseca za svaki porast razine HbA1c od 1% tijekom razdoblja od 3 godine prije pojave menarhe (88). U talijanskoj studiji postoji značajna povezanost između dobi menarhe i razine HbA1c godinu dana prije menarhe i za vrijeme menarhe pri čemu su više razine HbA1c povezane s kasnijom dobi menarhe (94). Metaanaliza 27 publikacija vezanih za karakteristike puberteta i menstruacijskih ciklusa u oboljelih od DM1 pokazala je da je suboptimalna kontrola bolesti povezana s kasnijom pojavom menarhe (Slika 6) (85). Međutim, rezultati studije iz Brazila pokazuju da razine HbA1c prije puberteta ne utječu na dob menarhe (99). Dva istraživanja nisu potvrdila povezanost između dobi menarhe i razine HbA1c prilikom menarhe (95,58). U studiji u koju su bili uključeni pacijenti s loše reguliranim DM1, što je procijenjeno pomoću razina HbA1c, pubertetski razvoj nije kasnio kao što je to bio slučaj u drugim loše reguliranim kroničnim bolestima (99).

Slika 6. Ovisnost dobi pojave menarhe o razini HbA1c. Preuzeto i prilagođeno prema Hobbs i sur. (2023.) (85).



HbA1c = glikirani hemoglobin

Kao i u općoj populaciji, čini se da viša tjelesna težina može imati učinak na raniji početak menarhe u djevojčica s DM1. Istraživanje provedeno u Brazilu pokazalo je da rana pojava menarhe u djevojaka s DM1 korelira s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilosti (98). Analiza podataka njemačkog registra oboljelih od DM1 (*German Diabetes Prospective Follow-up registry*) pokazala je korelaciju ranijeg početka puberteta (procijenjenog kao postizanje pubertetskog stupnja razvoja 2 po Tanneru) i višeg ITM (100). Ova povezanost nije utvrđena u našem istraživanju, a istraživanje koje su objavili Lombardo i sur. također ne pokazuje značajnu povezanost dobi menarhe i ITM (94). Važno je napomenuti da u našoj ispitivanoj skupini niti jedna pacijentica nije bila pretila prije pojave menarhe.

Podaci o metaboličkoj kontroli osoba oboljelih od DM1 ovisno o dobnim skupinama pokazuju da su adolescenti dobnja skupina s najlošijom metaboličkom kontrolom, neovisno o vrsti terapije (101). U našoj skupini ispitanica, prosječni HbA1c neposredno prije pojave menarhe je bio $7,9 \pm 1,2\%$, pri čemu je 18/108 ispitanica imalo optimalnu metaboličku kontrolu s HbA1c $<7,0\%$, a još 23/108 pacijentice zadovoljavajuću metaboličku kontrolu s HbA1c $<7,5\%$ i $\geq 7,0\%$. Godinu dana nakon menarhe, prosječni HbA1c je bio $8,0 \pm 1,3\%$, 12/108 pacijentica je imalo HbA1c $<7,0\%$, a 18/108 pacijentica HbA1c $<7,5\%$ i $\geq 7,0\%$. Dvije godine nakon menarhe, prosječni HbA1c je bio $8,1 \pm 1,3\%$, pri čemu je 11/108 ispitanica imalo HbA1c $<7,0\%$, a 13/108 ih je imalo HbA1c $<7,5\%$ i $\geq 7,0\%$.

U studiji provedenoj u Brazilu (99), više od 20% pacijentica s DM1 koja su imale dobru metaboličku kontrolu prije puberteta, imale su pogoršanje regulacije dijabetesa nakon nastupa menarhe. Osim gubitka motivacije za samokontrolom tijekom puberteta, brojne fiziološke hormonske promjene otežavaju regulaciju dijabetesa tijekom ovog životnog razdoblja: fiziološka inzulinska rezistencija, jači učinak kontrainzularnih hormona i negativan učinak različitih faza menstruacijskog ciklusa na kontrolu glikemije.

Poremećaji menstruacijskog ciklusa mogu se naći u do 40% žena s DM1 (102). Povezuju se s nedostatkom inzulina, ali i suprafiziološkim dozama inzulina koje se nekada primjenjuju tijekom liječenja (92). U našoj ispitivanoj skupini, različiti oblici poremećaja ciklusa zabilježeni su u 10/108 pacijentica. Mali udio djevojaka s poremećajima ciklusa vjerojatno je odraz nedovoljnog prikupljanja ovakvih informacija u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U našoj skupini ispitanica, pacijentice koje imaju poremećaje ciklusa imaju statistički značajno višu prosječnu dnevnu dozu inzulina. Ovakvo opažanje u skladu je s podacima o učinku egzogenog inzulina na funkciju jajnika. Inzulin stimulira steroidogenezu u jajnicima s posljedičnom hipersekrecijom ovarijskih androgena i utječe na folikulogenezu i sazrijevanje oocita (92). Također, pacijentice s većom tjelesnom masom češće imaju poremećaje ciklusa i veću ukupnu dnevnu dozu inzulina. Moguće je i da ove pacijentice imaju lošiju regulaciju dijabetesa, zbog čega moraju uzimati veću dozu inzulina, što uzrokuje i poremećaje ciklusa.

Dob menarhe u našoj skupini ispitanica nije korelirala s ukupnom dnevnom dozom inzulina. U praćenju adolescentica s DM1 svakako bi trebalo obratiti pozornost na reproduktivno zdravlje i sustavno prikupljati podatke o poremećajima menstruacijskog ciklusa, kako bi se mogli otkriti čimbenici rizika i pravovremeno uključiti preventivni i terapijski postupci.

U ovom istraživanju prikupili smo podatke o karakteristikama DM1 i pubertetskog razvoja u 108 bolesnica s ranije postavljenom dijagnozom DM1, koje se prate u jednom centru. Prednost naše ispitivane skupine je uključivanje svih pacijentica koje su liječene u Klinici za pedijatriju KBC Zagreb u razdoblju provođenja ispitivanja, što je osiguralo zastupljenost pacijentica različitih demografskih i socijalnih karakteristika te iz različitih geografskih dijelova Hrvatske. Također, sve pacijentice imaju ujednačen i standardiziran način edukacije i liječenja te dostupnost svih suvremenih metoda liječenja.

Ograničenja ovog istraživanja su relativno mali broj pacijentica što može uzrokovati nereprezentativnost uzorka (engl. *selection bias*). Podaci u medicinskoj dokumentaciji o dobi menarhe prikupljeni su na temelju prisjećanja pacijentica i njihovih roditelja, što može dovesti do odstupanja prisjećanja (engl. *recall bias*). Zbog nedostatka novijih podataka o dobi menarhe u općoj populaciji grada Zagreba i Republike Hrvatske, nije moguće rezultate prosječne dobi menarhe u pacijentica s DM1 usporediti s njima.

6. ZAKLJUČAK

Dijabetes melitus tip 1 je kronična autoimuna bolest koja se može javiti u bilo kojoj dobi u djece i adolescenata. Liječi se inzulinom i zahtjeva česte i opsežne kontrole pacijenata kako bi se postigla dobra regulacija bolesti koja je iznimno važna jer je osnova prevencije akutnih i kroničnih komplikacija. Pubertet je složeni proces u kojem dolazi do fizičkog i psihičkog sazrijevanja. U djevojčica počinje između 8. i 13., a u dječaka između 9. i 14. godine života. Kronične bolesti, uključujući DM1, mogu uzrokovati kasniji početak puberteta i poremećaje menstrualnog ciklusa, osobito u slučaju loše regulacije osnovne bolesti

U ovoj retrospektivnoj presječnoj studiji utvrđena je kasnija pojava menarhe u skupini djevojčica kojima je DM1 dijagnosticiran prije menarhe u usporedbi sa skupinom djevojčica kojima je dijagnosticiran poslije menarhe. Nije potvrđen rezultat ranijih studija o utjecaju početka DM1 prije i poslije 10. godine na dob menarhe. U skupini djevojčica koje su dijagnosticirane prije menarhe, nije pronađena značajna povezanost dobi menarhe s metaboličkom regulacijom bolesti, duljinom trajanja DM1 ili ukupnom dnevnom dozom inzulina. Rezultati pokazuju da pacijentice koje su imale DKA prilikom dijagnoze imaju raniju pojavu menarhe, kao i pacijentice koje koriste inzulinsku pumpu u terapiji. Pacijentice s poremećajima ciklusa imaju prosječno višu dnevnu dozu inzulina.

Unatoč razvoju tehnologije i sve boljim opcijama liječenja, DM1 i dalje utječe na pubertetski razvoj. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo koji su mehanizmi utjecaja DM1 na pubertetski razvoj i načini očuvanja reproduktivnog zdravlja.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Neveni Krnić, dr. med. na uloženom vremenu i trudu, savjetima i pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem Luciji Duvnjak, mag.psych. na pomoći oko statističke obrade podataka.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na velikoj podršci tijekom studija.

8. LITERATURA

1. Subramanian S, Khan F, Hirsch IB. New advances in type 1 diabetes. *BMJ*. 2024 Jan 26;384:e075681. doi:10.1136/bmj-2023-075681
2. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojazadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020 Mar 30;10(2):98-115. doi: 10.34172/hpp.2020.18
3. Weng J, Zhou Z, Guo L, Zhu D, Ji L, Luo X, i sur.; T1D China Study Group. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *BMJ*. 2018 Jan 3;360:j5295. doi: 10.1136/bmj.j5295
4. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006 Aug;23(8):857-66. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x
5. Powers AC. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. *J Clin Invest*. 2021 Apr 15;131(8):e142242. doi: 10.1172/JCI142242
6. Leete P, Willcox A, Krogvold L, Dahl-Jørgensen K, Foulis AK, Richardson SJ, i sur. Differential Insulinitic Profiles Determine the Extent of β -Cell Destruction and the Age at Onset of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016 May;65(5):1362-9. doi: 10.2337/db15-1615
7. Campbell-Thompson M, Fu A, Kaddis JS, Wasserfall C, Schatz DA, Pugliese A, i sur. Insulinitis and β -Cell Mass in the Natural History of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016 Mar;65(3):719-31. doi: 10.2337/db15-0779
8. Mardešić D i sur., ur. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.; Str. 40-42, 622-627, 633-639
9. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Nov;15(11):635-650. doi: 10.1038/s41574-019-0254-y
10. Carré A, Richardson SJ, Larger E, Mallone R. Presumption of guilt for T cells in type 1 diabetes: lead culprits or partners in crime depending on age of onset? *Diabetologia*. 2021 Jan;64(1):15-25. doi: 10.1007/s00125-020-05298-y

11. Wang Y, Guo H, Wang G, Zhai J, Du B. COVID-19 as a Trigger for Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Aug 18;108(9):2176-2183. doi: 10.1210/clinem/dgad165
12. Battaglia M, Ahmed S, Anderson MS, Atkinson MA, Becker D, Bingley PJ, et al. Introducing the Endotype Concept to Address the Challenge of Disease Heterogeneity in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(1):5-12. doi: 10.2337/dc19-0880
13. Lampasona V, Liberati D. Islet Autoantibodies. *Curr Diab Rep.* 2016 Jun;16(6):53. doi: 10.1007/s11892-016-0738-2
14. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002
15. Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018 May;19(3):346-353. doi: 10.1111/pedi.12597
16. Zhao LP, Papadopoulos GK, Skyler JS, Pugliese A, Parikh HM, Kwok WW, et al. HLA Class II (DR, DQ, DP) Genes Were Separately Associated With the Progression From Seroconversion to Onset of Type 1 Diabetes Among Participants in Two Diabetes Prevention Trials (DPT-1 and TN07). *Diabetes Care.* 2024 May 1;47(5):826-834. doi: 10.2337/dc23-1947
17. Laine AP, Valta M, Toppari J, Knip M, Veijola R, Ilonen J, et al. Non-HLA Gene Polymorphisms in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Phase and Endotype Specific Effects. *Front Immunol.* 2022 Jun 21;13:909020. doi: 10.3389/fimmu.2022.909020
18. Robertson CC, Inshaw JRJ, Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Santa Cruz DF, Yang H, et al. Fine-mapping, trans-ancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2021 Jul;53(7):962-971. doi: 10.1038/s41588-021-00880-5
19. Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Burren O, Cooper NJ, Quinlan AR, Mychaleckyj JC, et al. Fine mapping of type 1 diabetes susceptibility loci and evidence for colocalization of causal variants with lymphoid gene enhancers. *Nat Genet.* 2015 Apr;47(4):381-6. doi: 10.1038/ng.3245

20. Shapiro MR, Thirawatananond P, Peters L, Sharp RC, Ogundare S, Posgai AL, i sur. Decoding genetic risk variants in type 1 diabetes. *Immunol Cell Biol.* 2021 May;99(5):496-508. doi: 10.1111/imcb.12438
21. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, Hood KK, Laffel LM, Weinzimer SA, i sur. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2018 Sep;41(9):2026-2044. doi: 10.2337/dci18-0023
22. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M, i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2022 Dec;23(8):1175-1187. doi: 10.1111/pedi.13410
23. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M, i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018 Oct;19 Suppl 27:20-27. doi: 10.1111/pedi.12734
24. Cengiz E, Danne T, Ahmad T, Ayyavoo A, Beran D, Ehtisham S, i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022 Dec;23(8):1277-1296. doi: 10.1111/pedi.13442
25. Schuit FC, Huypens P, Heimberg H, Pipeleers DG. Glucose sensing in pancreatic beta-cells: a model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus. *Diabetes.* 2001 Jan;50(1):1-11. doi: 10.2337/diabetes.50.1.1
26. Chan JCN, Lim LL, Wareham NJ, Shaw JE, Orchard TJ, Zhang P, i sur. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet.* 2021 Dec 19;396(10267):2019-2082. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32374-6
27. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Jul;13(7):385-399. doi: 10.1038/nrendo.2017.39
28. Giorgino F, Battelino T, Bergenstal RM, Forst T, Green JB, Mathieu C, i sur. The Role of Ultra-Rapid-Acting Insulin Analogs in Diabetes: An Expert Consensus. *J Diabetes Sci Technol.* 2023 Nov 8:19322968231204584. doi: 10.1177/19322968231204584

29. Lucidi P, Porcellati F, Marinelli Andreoli A, Carriero I, Candeloro P, Cioli P, i sur. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NPH Insulin in Type 1 Diabetes: The Importance of Appropriate Resuspension Before Subcutaneous Injection. *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2204-10. doi: 10.2337/dc15-0801
30. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S126-S144. doi: 10.2337/dc24-S007
31. Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. *Diabetes Ther*. 2020 Jun;11(6):1251-1269. doi: 10.1007/s13300-020-00831-z
32. Allen N, Gupta A. Current Diabetes Technology: Striving for the Artificial Pancreas. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Mar 15;9(1):31. doi: 10.3390/diagnostics9010031
33. Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, Evert A, Hirsch IB, Murad MH, i sur. Diabetes Technology-Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov;101(11):3922-3937. doi: 10.1210/jc.2016-2534
34. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S111-S125. doi: 10.2337/dc24-S006
35. Van Name MA, Kanapka LG, DiMeglio LA, Miller KM, Albanese-O'Neill A, Commissariat P, i sur. Long-term Continuous Glucose Monitor Use in Very Young Children With Type 1 Diabetes: One-Year Results From the SENCE Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2023 Jul;17(4):976-987. doi: 10.1177/19322968221084667
36. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, Bergamo K, Clements MA, Criego A, i sur. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jun 16;323(23):2388-2396. doi: 10.1001/jama.2020.6940

37. Visser MM, Charleer S, Fieuws S, De Block C, Hilbrands R, Van Huffel L, i sur. Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Jun 12;397(10291):2275-2283. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00789-3
38. Messer LH, Buckingham BA, Cogen F, Daniels M, Forlenza G, Jafri RZ, i sur. Positive Impact of the Bionic Pancreas on Diabetes Control in Youth 6-17 Years Old with Type 1 Diabetes: A Multicenter Randomized Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2022 Oct;24(10):712-725. doi: 10.1089/dia.2022.0201.pub
39. Sherr JL, Cengiz E, Palerm CC, Clark B, Kurtz N, Roy A, i sur. Reduced hypoglycemia and increased time in target using closed-loop insulin delivery during nights with or without antecedent afternoon exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):2909-14. doi: 10.2337/dc13-0010
40. Weissberg-Benchell J, Vesco AT, Shapiro J, Calhoun P, Damiano ER, Russell SJ, i sur. Psychosocial Impact of the Insulin-Only iLet Bionic Pancreas for Adults, Youth, and Caregivers of Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2023 Oct;25(10):705-717. doi: 10.1089/dia.2023.0238
41. Quirk H, Blake H, Tennyson R, Randell TL, Glazebrook C. Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med*. 2014 Oct;31(10):1163-73. doi: 10.1111/dme.12531
42. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Jul 29;329(5):304-9. doi: 10.1056/NEJM199307293290502
43. de Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1270-1276. doi: 10.1111/pedi.13455

44. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care*. 1995 Apr;18(4):440-7. doi: 10.2337/diacare.18.4.440
45. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S258-S281. doi: 10.2337/dc24-S014
46. Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, Dost A, Feldman EL, Tan GS, i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1432-1450. doi: 10.1111/pedi.13444
47. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 May 14;6(1):40. doi: 10.1038/s41572-020-0165-1
48. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, i sur. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022 Nov;23(7):835-856. doi: 10.1111/pedi.13406
49. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, i sur. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2004 Feb;89(2):188-94. doi: 10.1136/adc.2003.044875
50. Abraham MB, Karges B, Dovc K, Naranjo D, Arbelaez AM, Mbogo J, i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1322-1340. doi: 10.1111/pedi.13443
51. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, i sur. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Mar;40(3):412-418. doi: 10.2337/dc16-2641. Erratum in: *Diabetes Care*. 2017 Jun;40(6):809. Erratum in: *Diabetes Care*. 2017 Jul 13
52. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 17;2:16012. doi: 10.1038/nrdp.2016.12

53. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S231-S243. doi: 10.2337/dc24-S012
54. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, i sur. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jun 13;5(1):41. doi: 10.1038/s41572-019-0092-1
55. Jensen TS, Karlsson P, Gylfadottir SS, Andersen ST, Bennett DL, Tankisi H, i sur. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain*. 2021 Jul 28;144(6):1632-1645. doi: 10.1093/brain/awab079
56. Agochukwu-Mmonu N, Pop-Busui R, Wessells H, Sarma AV. Autonomic neuropathy and urologic complications in diabetes. *Auton Neurosci*. 2020 Dec;229:102736. doi: 10.1016/j.autneu.2020.102736
57. Thong EP, Codner E, Laven JSE, Teede H. Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Feb;8(2):134-149. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30345-6
58. Schweiger BM, Snell-Bergeon JK, Roman R, McFann K, Klingensmith GJ. Menarche delay and menstrual irregularities persist in adolescents with type 1 diabetes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011 May 6;9:61. doi: 10.1186/1477-7827-9-61
59. Greco C, Cacciani M, Corleto R, Simoni M, Spaggiari G, Santi D. Alterations in the Menstrual Cycle as a Peculiar Sign of Type 1 Diabetes Mellitus: A Meta-analytic Approach. *Can J Diabetes*. 2024 Mar;48(2):133-140.e2. doi: 10.1016/j.jcjd.2023.07.009
60. Wiebe JC, Santana A, Medina-Rodríguez N, Hernández M, Nóvoa J, Mauricio D, i sur. Fertility is reduced in women and in men with type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC). *Diabetologia*. 2014 Dec;57(12):2501-4. doi: 10.1007/s00125-014-3376-8
61. Sjöberg L, Pitkäniemi J, Haapala L, Kaaja R, Tuomilehto J. Fertility in people with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013 Jan;56(1):78-81. doi: 10.1007/s00125-012-2731-x

62. Facondo P, Di Lodovico E, Delbarba A, Anelli V, Pezzaioli LC, Filippini E, i sur. The impact of diabetes mellitus type 1 on male fertility: Systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2022 Mar;10(3):426-440. doi: 10.1111/andr.13140
63. Huang R, Chen J, Guo B, Jiang C, Sun W. Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options. *Mol Med*. 2024 Jan 15;30(1):11. doi: 10.1186/s10020-023-00771-x
64. Cui K, Tang Z, Li CC, Wang T, Rao K, Wang SG, i sur. Lipoxin A4 improves erectile dysfunction in rats with type I diabetes by inhibiting oxidative stress and corporal fibrosis. *Asian J Androl*. 2018 Mar-Apr;20(2):166-172. doi: 10.4103/aja.aja_49_17
65. Abreu AP. Unveiling the Central Regulation of Pubertal Development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Feb 20;109(3):e1307-e1308. doi: 10.1210/clinem/dgad486
66. Krishna KB, Witchel SF. Normal and Abnormal Puberty. U: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, i sur., ur. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000- [ažurirano 9.4.2024., pristupljeno 20.5.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279024/>
67. Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty. *Front Pediatr*. 2019 May 8;7:147. doi: 10.3389/fped.2019.00147
68. Khan L. Puberty: Onset and Progression. *Pediatr Ann*. 2019 Apr 1;48(4):e141-e145. doi: 10.3928/19382359-20190322-01
69. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun;33(3):101265. doi: 10.1016/j.beem.2019.03.001
70. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Bräuner EV, i sur. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020 Apr 1;174(4):e195881. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.5881

71. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Oct 24;14(10):1266. doi: 10.3390/ijerph14101266
72. Breehl L, Caban O. Physiology, Puberty. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024- [ažurirano 27.3.2023., pristupljeno 20.5.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534827>
73. Mieritz MG, Rakêt LL, Hagen CP, Nielsen JE, Talman ML, Petersen JH, i sur. Longitudinal Study of Growth, Sex Steroids, and IGF-1 in Boys With Physiological Gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Oct;100(10):3752-9. doi: 10.1210/jc.2015-2836
74. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LCP, Lucena IRS, Silveiro SP. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr*. 2021 Oct;180(10):3073-3087. doi: 10.1007/s00431-021-04022-1
75. Eugster EA. Treatment of Central Precocious Puberty. *J Endocr Soc*. 2019 Mar 28;3(5):965-972. doi: 10.1210/js.2019-00036
76. Gaudino R, Dal Ben S, Cavarzere P, Volpi S, Piona C, Boner A, i sur. Delayed age at menarche in chronic respiratory diseases. *Eur J Clin Invest*. 2021 May;51(5):e13461. doi: 10.1111/eci.13461
77. Castellano JM, Navarro VM, Roa J, Pineda R, Sánchez-Garrido MA, García-Galiano D, i sur. Alterations in hypothalamic KiSS-1 system in experimental diabetes: early changes and functional consequences. *Endocrinology*. 2009 Feb;150(2):784-94. doi: 10.1210/en.2008-0849
78. Pal L, Chu HP, Shu J, Topalli I, Santoro N, Karkanas G. In vitro evidence of glucose-induced toxicity in GnRH secreting neurons: high glucose concentrations influence GnRH secretion, impair cell viability, and induce apoptosis in the GT1-1 neuronal cell line. *Fertil Steril*. 2007 Oct;88(4 Suppl):1143-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.01.007

79. Martínez D, Castro A, Merino PM, López P, Lardone MC, Iñiguez G, i sur. Oestrogen activity of the serum in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2016 Oct;33(10):1366-73. doi: 10.1111/dme.13078
80. Gaete X, Vivanco M, Lopez P, Rocha A, Sepúlveda C, Codner E. Earlier puberty in boys with type 1 diabetes mellitus compared to a simultaneously recruited group of control adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2019 Mar;20(2):197-201. doi: 10.1111/pedi.12811
81. Rocha A, Iñiguez G, Godoy C, Gaete X, López P, Loreti N, i sur. Testicular function during adolescence in boys with type 1 diabetes mellitus (T1D): absence of hypogonadism and differences in endocrine profile at the beginning and end of puberty. *Pediatr Diabetes*. 2014 May;15(3):198-205. doi: 10.1111/pedi.12078
82. Kang J, Choi HS, Choi YH, Oh JS, Song K, Suh J, i sur. Testosterone Levels in Adolescents and Young Men with Type 1 Diabetes and Their Association with Diabetic Nephropathy. *Biology (Basel)*. 2021 Jul 2;10(7):615. doi: 10.3390/biology10070615
83. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care; Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):2245-50. doi: 10.1542/peds.2006-2481
84. Yeshaya A, Orvieto R, Dicker D, Karp M, Ben-Rafael Z. Menstrual characteristics of women suffering from insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1995 Sep-Oct;40(5):269-73. PMID: 8556032
85. Hobbs AK, Cheng HL, Tee EYF, Steinbeck KS. Menstrual Dysfunction in Adolescents with Chronic Illness: A Systematic Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2023 Aug;36(4):338-348. doi: 10.1016/j.jpag.2023.05.005
86. Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Gaete X, i sur. Ponderal gain, waist-to-hip ratio, and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2004 Dec;5(4):182-9. doi: 10.1111/j.1399-543X.2004.00059.x

87. Veček N, Veček A, Zajc Petranović M, Tomas Z, Arch-Veček B, Skarić-Jurić T, i sur. Secular trend of menarche in Zagreb (Croatia) adolescents. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Jan;160(1):51-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.09.029
88. Danielson KK, Palta M, Allen C, D'Alessio DJ. 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. doi: 10.1210/jc.2005-0349
89. Picardi A, Cipponeri E, Bizzarri C, Fallucca S, Guglielmi C, Pozzilli P. Menarche in type 1 diabetes is still delayed despite good metabolic control. *Fertil Steril.* 2008 Nov;90(5):1875-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.09.035
90. Rohrer T, Stierkorb E, Heger S, Karges B, Raile K, Schwab KO, i sur.; Diabetes-Patienten-Verlaufsdaten (DPV) Initiative. 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 Nov;157(5):647-53. doi: 10.1530/EJE-07-0150
91. Deltsidou A, Lemonidou C, Zarikas V, Matziou V, Bartsocas CS. Oligomenorrhoea in adolescents with type 1 diabetes mellitus: relationship to glycaemic control. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Nov;153(1):62-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.07.027
92. Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 2009 Jan;71(1):12-21. doi: 10.1159/000173737
93. Yi Y, El Khoudary SR, Buchanich JM, Miller RG, Rubinstein D, Matthews K, i sur. Women with Type 1 diabetes (T1D) experience a shorter reproductive period compared with nondiabetic women: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) study and the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2021 Mar 1;28(6):634-641. doi: 10.1097/GME.0000000000001758
94. Lombardo F, Salzano G, Crisafulli G, Valenzise M, Zirilli G, Manzo V, i sur. Menarcheal timing in intensively treated girls with type 1 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009 Jan;19(1):35-8. doi: 10.1016/j.numecd.2007.12.002

95. Nishikawa-Nakamura N, Kawamura T, Nakamichi T, Yuyama Y, Hotta Y, Hashimura K, i sur. Age at menarche in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus: a look at changes since 1960s. *Endocr J.* 2022 Jun 28;69(6):627-633. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0533
96. Deltsidou A. Age at menarche and menstrual irregularities of adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010 Jun;23(3):162-7. doi: 10.1016/j.jpag.2009.06.006
97. Cholekho S, Fan Z, Tan H. Case report: catamenial hyperglycemia: the trigger of recurrent DKA in a female patient with three-year follow-up. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Feb 20;15:1305332. doi: 10.3389/fendo.2024.1305332
98. Gomes MB, Negrato CA, Calliari LE; Brazilian Type 1 Diabetes Study Group (BrazDiab1SG). Early age at menarche: a risk factor for overweight or obesity in patients with type 1 diabetes living in urban areas? *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Jan;107(1):23-30. doi: 10.1016/j.diabres.2014.10.009
99. Pereira KC, Pugliese BS, Guimarães MM, Gama MP. Pubertal development in children diagnosed with diabetes mellitus type 1 before puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015 Feb;28(1):66-71. doi: 10.1016/j.jpag.2014.08.009
100. Gohlke B, Reschke F, Lanzinger S, Boettcher C, Gemulla G, Thiele-Schmitz S, i sur. Time trends towards earlier puberty in boys and girls with type 1 diabetes: Insights from the German Diabetes Prospective Follow-up (DPV) registry, 2000 to 2021. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Jan;26(1):293-300. doi: 10.1111/dom.15315
101. Oza C, Antani M, More C, Mondkar S, Khadilkar V, Gondhalekar K, i sur. Assessment of pubertal onset and disorders of puberty in Indian children and youth with type-1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2023 Sep 25;36(11):1052-1060. doi: 10.1515/jpem-2023-0153
102. Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Hum Reprod Update.* 2012 Sep-Oct;18(5):568-85. doi: 10.1093/humupd/dms024

9. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Barbara Jalšenjak
Datum i mjesto rođenja: 20.4.1999., Zagreb
E-mail: barbarajalsenjak@gmail.com

OBRAZOVANJE

2006. – 2014. Osnovna škola Antuna Gustava Matoša, Zagreb
2014. – 2018. XV. gimnazija, Zagreb
2018. – 2024. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

VOLONTIRANJE

2022. – 2023. demonstrator na kolegiju Klinička propedeutika
2023. – 2024. demonstrator na kolegiju Pedijatrija
2023. – 2024. volonter na Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i poremećaje prehrane, Klinika za dječje bolesti Zagreb

JEZICI

engleski jezik stupanj C1