

COMPLICAȚIILE DIABETULUI ZAHARAT LA COPIL

Prof. Dr. V. Popescu

*Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică,
Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București*

REZUMAT

Complicațiile diabetului zaharat (DZ) cuprind: retinopatia, nefropatia, neuropatia, boala macrovasculară și unele boli autoimune asociate. Manifestările clinice ale complicațiilor DZ sunt prezente, în mod neobișnuit, la copil și adolescent. *Screening*-ul efectuat în cursul primilor ani de viață poate determina boala subclinică și oferă posibilitatea pentru intervenție terapeutică precoce și adecvată. Complicațiile macrovasculare care predispun la ischemie și la boală vasculară periferică sunt rare sub vârsta de 30 de ani. Copilăria și adolescența sunt perioadele în care o educație intensivă și un tratament adecvat pot preveni sau întârzia debutul complicațiilor.

Cuvinte cheie: Diabetul zaharat; complicații; copil

ABSTRACT

Complications of Diabetes Mellitus in Childhood

Complications of Diabetes include retinopathy, nephropathy, neuropathy, macrovascular disease, and associated autoimmune diseases. Clinical manifestations of complications are uncommonly present in childhood and adolescence. Screening during the early years can identify subclinical disease and offers an opportunity for early intervention. The Diabetes and Complications Control Trial has provided evidence for the long-term benefits of good glycaemic control in preventing and delaying the onset of microvascular complications. Complications begin to become manifest during adolescence, interval during which all efforts should be made to educate and support young persons in achieving optimal diabetes control.

Key words: Diabetes Mellitus; complications; child

Complicațiile vaselor mici ale diabetului zaharat includ retinopatia, nefropatia și neuropatia. Aceste complicații pot avea efecte devastatoare pe termen lung, incluzând cecitatea determinată de retinopatia diabetică, insuficiența renală cauzată de nefropatia diabetică și durerea prin invaliditate determinată de neuropatia diabetică. Deși aceste complicații sunt neobișnuite la copiii și adolescenții cu diabet zaharat, leziunile microvasculare subclinice pot fi depistate prin metode de testări sensibile în cursul perioadei copilăriei. Complicațiile vaselor mari, care predispun la ischemie și boală vasculară periferică sunt rare sub vârsta de 30 de ani. Copilăria și adolescența sunt perioadele în cursul cărora măsurile educative intense și tratamentul pot preveni sau întârzia debutul complicațiilor.

I. PATOGENIE

Hiperglicemia este factorul patogenetic primar în dezvoltarea complicațiilor (Nishikawa și colab, 2000). O serie de căi biochimice pot fi activate în prezența hiperglicemiei, incluzând acumularea de polyol, formarea de produse finale avansate de glicaj, *stress*-ul oxidativ și activarea protein kinazei C (Gabbay, 1975; Giugliano și colab, 1996). Efectele combinate ale acestor mecanisme determină, mai departe, modificări celulare, funcționale și structurale. Modificările vasculare

ale diabetului zaharat se însoțesc de hiperperfuzia organelor, determinând „îngroșare“ a membranei bazale și mezangiale și o permeabilitate vasculară consecutivă.

2. IMPORTANȚA CONTROLULUI GLICEMIC

Rezultatele obținute de DCCT (*The Diabetes Control and Complication Trial*) și de EDIC (*The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial*) demonstrează reducerea riscului de retinopatie și nefropatie diabetică (microalbuminurie și albuminurie) ca un rezultat al terapiei intensive comparativ cu al terapiei convenționale în cursul DCCT (tabelul 1).

În cohorta de pacienți studiată, inclusă în DCCT, 195 erau adolescenți în perioada pubertară în vârstă de 13-17 ani. În comparație cu tratamentul convențional, tratamentul intensiv al diabetului zaharat reduce riscul și evoluția retinopatiei la 53% și a microalbuminuriei la 54% din adolescenți. Neuropatia clinică nu era suficient de frecventă pentru ca un efect semnificativ al tratamentului să fie demonstrativ (7/103) în grupul de terapie convențională și 3/92 în grupul de terapie intensivă.

La finele studiului DCCT, cercetarea s-a continuat cu studiul EDIC care a urmărit pacienții din cohorta

Tabelul 1

Rezultatele studiului efectuat de The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) și de Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial (EDIC) demonstrează reducerea riscului de retinopatie și nefropatie (microalbuminurie și albuminurie) ca un rezultat al terapiei intensive comparativ cu al terapiei convenționale în cursul studiului efectuat de The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*

Complicații	Reducerea riscului în terapia intensivă în studiul DCCT versus terapia convențională (%)	Reducerea riscului în terapia intensivă în studiul precedent EDIC versus terapia convențională precedentă (%)
Retinopatia	53-70	74-78
Microalbuminuria	55	48
Albuminuria		85

*J Pediatr, 1994, 125, 177-188

DCCT (JAMA, 2002, 287, 2563-2569; JAMA, 2003, 290, 2159-2167). În cursul următorilor 4 ani, în studiul EDIC, nu era nici o diferență în nivelul mediu al HbA1c între grupul anterior cu terapie intensivă și grupul anterior cu terapie convențională. Beneficiile celor 7 ani de studii randomizate de terapie intensivă versus terapie convențională a DZ au continuat să fie eficiente. Pacienții care anterior erau randomizați la grupul de terapie intensivă aveau o probabilitate mai scăzută de a avea retinopatie sau microalbuminurie (tabelul 1).

În cohorta de adolescenți în studiul DCCT, intervenția cu laser pentru retinopatia diabetică a fost necesară în 6% din grupul convențional, în comparație cu 1% din grupul tratat intensiv anterior. Deși nu există nici o diferență semnificativă în evoluția de la normoalbuminurie la microalbuminurie între cele două grupe, proteinuria a rămas mai puțin frecventă la pacienții din grupul cu terapie anterioară intensivă (1,3%), în comparație cu grupul cu terapie convențională (9,9%) (Glastras și colab, 2005).

Evenimentul major advers asociat cu tratamentul intensiv al DZ era crescut de 3 ori prin hipoglicemia severă, cu convulsii și pierderea conștienței, care era mai frecventă în cohorta de adolescenți (J Pediatr 1994, 125, 177-188). Deoarece hipoglicemia poate avea efecte asupra dezvoltării SNC, terapia intensivă trebuie echilibrată între riscul de hipoglicemie, în special la copilul tânăr (Gastras și colab, 2005) și hiperglicemie moderată.

III. FACTORI DE RISC PENTRU DEZVOLTAREA COMPLICAȚIILOR

Alături de controlul glicemic, alți factori sunt relevanți pentru apariția complicațiilor în DZ. Durata diabetului, vârsta, istoricul familial al complicațiilor,

fumatul, dislipidemia și hipertensiunea arterială sunt cunoscute că influențează dezvoltarea complicațiilor. Prezența unei complicații a vaselor mici a fost demonstrată, de asemenea, că este asociată cu dezvoltarea altor complicații (Rossing și colab, 2002).

Copiii sub vârsta de 12 ani dezvoltă rar complicații ale DZ; s-a considerat, de asemenea, că la vârsta prepubertară, DZ este relativ neimportant în dezvoltarea complicațiilor (Kostraba și colab, 1989). Studii mai recente înfirmă această afirmație (Donaghue și colab, 2003). Efectul duratei DZ asupra complicațiilor microvasculare este cu efect non-uniform. Deși perioada fără retinopatie și microalbuminurie în DZ, era semnificativ lungă (2-4 ani) la persoane diagnosticate înainte de vârsta de 5 ani, în comparație cu persoane diagnosticate după vârsta de 5 ani, riscul retinopatiei clinice crește la 28% pentru fiecare durată de 1 an prepubertar și la 36% pentru fiecare perioadă de 1 an postpubertar (Donaghue și colab, 2003).

Asocierea complicațiilor microvasculare este observată printre cei cu colesterol, trigliceride și incidență a retinopatiei crescute (Chaturvedi și colab, 2001). Colesterolul crescut este corelat cu un intens exudat și edem macular (Chew și colab, 1996), iar HDL-colesterolul scăzut este asociat cu dezvoltarea de leziuni retiniene (Kordonouri și colab, 1996). Trigliceridele serice și LDL-colesterolul cu niveluri crescute se asociază cu evoluția progresivă a retinopatiei (Lloyd și colab, 1995).

Fumatul este asociat cu o creștere a riscului de dezvoltare a microalbuminuriei sau macroalbuminuriei persistente (Rossing și colab, 2002; Chase și colab, 1991). Evidența efectului fumatului asupra retinopatiei este mai puțin clară (Diabetologia, 1985, 28, 615-640; West și colab, 1982; Moss și colab, 1996).

IV. RETINOPATIA DIABETICĂ

Retinopatia este o cauză importantă de cecitate printre adulții tineri cu DZ în țările vestice (Klein și colab, 1989; 1998). În ordinea progresiei, severitatea crescută apare pe fondul unei retinopatii proliferative. Manifestările cele mai precoce ale retinopatiei sunt microanevrismele și hemoragiile pre-și intraretiniene. Microanevrismele se dezvoltă datorită pierderii suportului pericitelor din jurul peretului capilar; ele sunt frecvent tranzitorii și durează luni sau ani (Kohner și colab, 1970). Manifestările tardive sunt exudatele ferme/severe determinate de „pierderile“ proteinelor și lipidelor și de anomalii microvasculare. Retinopatia de fond nu este amenințătoare de pierderea vederii și nu progresează invariabil la retinopatie proliferativă.

Retinopatia proliferativă se caracterizează prin obstrucție vasculară, anomalii microvasculare

intraretiniene progresive și infarctizare a fibrelor nervului retinian care determină prezența de zone cu aspect „vătuit“. Manifestarea caracteristică a retinopatiei proliferative este neovascularizația. Aceste vase pot să se rupă sau sângerează în spațiul vitreo-retinian și determină pierderea vederii. „Ambalarea“ în țesut conjunctiv determină adeziuni care pot cauza hemoragii și decolare retiniană. Pierderea vederii poate apare în funcție de „locație“ și de extinderea neovascularizației (Ophthalmology, 1978, 55, 82-106).

Istoricul natural al retinopatiei diabetice include progresia și regresia sa. O examinare în dinamică timp de 4 ani de către Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy a constatat că retinopatia a evoluat în 41%, a rămas staționară în 55% și s-a ameliorat în 4% din cazuri (Klein și colab, 1989).

Într-un studiu urmărit timp de 3 ani s-a demonstrat că retinopatia diabetică la adolescenți a progresat în 15%, a rămas staționară în 38% și a regresat în 47% (Maguire și colab, 2005).

Adolescența este perioada când trebuie dirijate toate eforturile în vederea *screening*-ului, pentru depistarea semnelor precoce ale retinopatiei diabetice și pentru combaterea factorilor de risc care facilitează apariția acestei complicații severe a DZ.

1. Evaluarea retinopatiei

În evaluarea retinopatiei diabetice se folosesc o serie de tehnici ce includ oftalmoscopia directă și indirectă, angiografia cu fluoresceină, fotografierea stereoscopică a fundului de ochi. Fotografierea stereoscopică a fundului de ochi are un rol important în detectarea aspectului de fond, al severității retinopatiei, în comparație cu oftalmoscopia directă (Moss și colab, 1985). Angiografia cu fluoresceină evidențiază anomalii funcționale (permeabilitatea vasculară) și anomalii structurale ale vaselor sanguine în timp ce fotografia stereoscopică a fundului de ochi evidențiază numai anomalii structurale.

Angiografia cu fluoresceină necesită o injecție intravenoasă cu fluoresceină, ce poate fi o cauză comună de grețuri și de manifestări anafilactice. Ambele metode (fotografierea stereoscopică a fundului de ochi și angiografia cu fluoresceină) realizează o înregistrare (*hard copy or electronic*) care pot fi utile la evaluări ulterioare; ele pot fi indicate la adolescenți.

2. Opțiuni terapeutice

Optimizarea controlului glicemic este cea mai eficientă terapie pentru prevenirea dezvoltării și progresiei retinopatiei precoce (*DCCT Research Group*, 1994). Perfecționarea controlului inițial metabolic poate înrăutăți retinopatia diabetică. În curs de 1 an și

jumătate – 3 ani avantajul definit al tratamentului intensiv la pacienți este evident (*The Croc Collaborative Study Group*, 1984, *Group DR*, 1998). În studiul *DCCT*, beneficiile pe termen lung ale tratamentului intensiv cu insulină contrabalansează evident riscul unei înrăutățiri precoce. *DCCT* recomandă monitorizarea oftalmologică anterior inițierii unui tratament intensiv și apoi la 3 luni, 6 luni și 12 luni, interval la pacienții cu control glicemic scăzut de lungă durată.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (*ACE-inhibitors: angiotensin-converting enzyme inhibitors*) au fost folosiți în diverse cazuri, demonstrându-se că sunt utili în reducerea progresiunii retinopatiei diabetice la subiecții normotensivi (Chaturvedi și colab, 1998); acest tratament nu trebuie totuși recomandat la pacienții cu retinopatie izolată.

Când retinopatia diabetică, ce amenință vederea, se dezvoltă, opțiunile terapeutice sunt limitate. Depistarea foarte precoce a retinopatiei diabetice este recomandată (Bailey și colab, 1999). Fotocoagularea panretinală, cunoscută în mod comun ca *terapie laser*, prin utilizarea sa precoce previne pierderea vederii. Pe un studiu de 1758 pacienți cu variate niveluri de retinopatie proliferativă, fotocoagularea panretinală, a redus evoluția progresivă a pierderii vederii în peste 50% (*Diabetic Retinopathy Study*, 1978). Fotocoagularea nu este recomandată totuși pentru cazurile ușoare – sau moderate – spre severe de retinopatie nonproliferativă (Ferris, 1996). Efectele adverse ale tratamentului constau în diminuarea vederii periferice și în modificările fruste în percepția culorilor. Complicațiile terapiei cu laser constau în hemoragii ale corpului vitros și coroidii sau în sechele ale arsurilor „prost plasate“ în cursul terapiei.

V. NEFROPATIA DIABETICĂ

Boala renală din diabet (nefropatia diabetică) prezintă o evoluție clinică comună. Primul semn clinic este microalbuminuria. Microalbuminuria persistentă este predictivă pentru dezvoltarea unei nefropatii diabetice evidente și a unei creșteri a mortalității prin boală cardiovasculară (Mogensen și colab, 2004). Nefropatia diabetică este caracterizată printr-o proteinurie francă și frecvent se asociază cu hipertensiune arterială. Insuficiența renală în stadiul final poate să apară după mai mulți ani și necesită dializă sau, în unele cazuri, transplant renal. Se estimează că 30%-40% din pacienții cu DZ tip 1 dezvoltă insuficiența renală terminală (Brink, 2001), care este responsabilă pentru foarte multe cazuri de decese premature, de obicei ca o consecință a bolii macrovasculare asociate.

Microalbuminuria poate fi depistată la adolescenți cu DZ tip 1, dar este rar prezentă la copiii cu DZ. În

perioada adolescenței, între 6% și 25% din pacienții cu DZ tip 1 au microalbuminurie (Bogneti și colab, 1997; Dahlquist și colab, 1987). După 10-30 de ani de la debutul precoce al DZ, aproximativ o treime din pacienți au o microalbuminurie persistentă (Svenson și colab, 2003).

Date recente sugerează că semnele clinice ale nefropatiei diabetice pot fi prezente anterior dezvoltării microalbuminuriei. Microalbuminuria nu progresează întotdeauna către o proteinurie evidentă. Microalbuminuria și hipertensiunea arterială concomitentă sunt asociate cu un prognostic mai sever decât microalbuminuria singură (Mogensen și colab, 2004). Regresia microalbuminuriei a fost raportată frecvent (Hovind și colab, 2004; Rudberg și colab, 1996; Perkins și colab, 2003). Un studiu de monitorizare a pacienților cu microalbuminurie a constatat că rata de regresie după 6 ani la normoalbuminurie era 58%, iar progresia proteiuriei era numai de 15% (Perkins și colab, 2003).

Factorii asociați cu regresia microalbuminuriei au fost identificați și includ: microalbuminuria de scurtă durată, HbA1c cu valori scăzute, presiunea sanguină sistolică scăzută și nivelurile de colesterol și trigliceride scăzute (Makino și colab, 2003). Optimizarea controlului presiunii sanguine și utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei pot facilita, cu mare probabilitate, regresia microalbuminuriei (Ann Intern Med, 2001; Makino și colab, 2003). Noile progrese în terapia nefropatiei diabetice pot influența istoria naturală a acestei entități; date recente demonstrează o scădere a incidenței nefropatiei diabetice și microalbuminuriei (Bojestig și colab, 1996; Kofoed-Enevoldsen și colab, 1987).

1. Evaluarea microalbuminuriei

O determinare a ratei de excreție a albuminei într-un eșantion de urină determinat constituie „standardul de aur” (*gold standard*) al definiției microalbuminuriei. Microalbuminuria este definită ca rata de excreție a urinei mai mare de 20 $\mu\text{g}/\text{minut}$, dar mai mică de 200 $\mu\text{g}/\text{minut}$, pe un minimum de două sau trei eșantioane de urină consecutive recoltate dimineața, în stare de veghe. Alte estimări ale microalbuminuriei în eșantioane de urină includ: raportul albumină/creatinină de 2,5-25 $\text{mg}/\mu\text{mol}$, raportul albumină/creatinină de 30-300 mg/g sau concentrația albuminei de 30-300 mg/l dintr-un eșantion de urină obținut dimineața la primele ore.

Raportul albumină/creatinină din urină, deși ușor de obținut, poate fi influențat de proteinuria ortostatică sau de efort. Indiferent de procedura utilizată, cel puțin două sau trei eșantioane de urină examinate pe un interval de 3-6 luni trebuie să confirme microalbuminuria (Mogensen, 2003).

2. Măsuri terapeutice

Un bun control glicemic realizat prin terapie intensivă cu insulină și utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie ai angiotensinei (*ACE-inhibitors*) poate preveni sau întârzia progresia microalbuminuriei la o nefropatie diabetică evidentă (White și colab, 2001; Brink, 2001). Controlul presiunii sanguine în condiții de normotensiune este esențial în *managementul* DZ. Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei par să aibă efecte de protecție renală, care sunt independente de scăderea presiunii sanguine, situație care îi situează ca fiind superiori altor agenți antihipertensivi, cum ar fi blocații canalelor de calciu (Kasinke și colab, 1993). Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (*ACE-inhibitors*) pot reduce proteiuria francă/evidentă și întârzia debutul insuficienței renale terminale la adulții cu DZ tip 1 și al nefropatiei diabetice evidente (Lewis și colab, 2003); ei sunt, de asemenea, eficienți în întârzierea dezvoltării proteiuriei la pacienții cu DZ tip 1 și a microalbuminuriei, cu sau fără hipertensiune arterială asociată (O'Hare și colab, 2000). Deși, în mod obișnuit, larg utilizați la adulții cu DZ, datele dacă *ACE-inhibitors* pot prezerva funcția renală la pacienții normotensivi cu microalbuminurie sunt puțin evidente. Oprirea terapiei poate determina o rapidă progresiune a excreției de albumină la nivelul pacienților netratați. Utilizarea inhibitorilor ACE la copii și adolescenți este încă discutabilă, deoarece unele studii au demonstrat că inhibitorii ACE dau aceleași rezultate ca și captoprilul (blocant de calciu) ca și placebo (Rudberg și colab, 1999). Datorită absenței unei evidențe clare a beneficiilor protectoare, pe termen lung, a inhibitorilor ACE la copii și adolescenți, tratamentul inițial trebuie să includă măsuri non-farmacologice; de aceea, controlul corect al glicemiei, combaterea fumatului și restricția unui consum excesiv de proteine trebuie să fie recomandat și încurajat (Chiarelli și colab, 1998).

VI. NEUROPATIA DIABETICĂ

Neuropatia diabetică trebuie luată în discuție la un copil cu dureri persistente sau vărsături recurente, manifestări care pot fi determinate de afectarea SNV (sistemului nervos vegetativ) și a sistemului nervos periferic (SNP).

Studiul longitudinal Flemish la pacienții cu DZ tip 1 pe perioada 1947-1973 raportează că neuropatia era prezentă la 45% din pacienți, după 20-25 de ani, și era mai puțin frecventă la pacienții cu un mai bun control glicemic (Pirart, 1977).

În ciuda unor progrese în *managementul* DZ, anomaliiile electrofiziologice sunt comune la adolescenți (Hyllienmark și colab, 1995).

Asociația Americană de Diabet a stabilit un consens pentru diagnosticul neuropatiei. Simptomele clinice, examenul clinic, studiile electrofiziologice, testarea cantitativă senzorială și testarea funcțiilor autonome/vegetative sunt recomandate (Maser și colab, 1992). Locul pe care îl ocupă investigațiile la copii și adolescenți este neclar.

1. Neuropatia autonomă

Prezentarea clinică a neuropatiei autonome include hipotensiune posturală, vărsături, diaree, pareză a vezicii urinare, impotență, anomalii ale transpirației și saturație gastrică. La adulți, neuropatia autonomă, simptomatică și subclinică, este asociată cu o creștere a riscului de moarte subită și a mortalității (Ewing, 1980; Maser și colab, 2003). Prolungirea intervalului QT, de asemenea, poate predispuce la aritmii și moarte subită (Ewing și colab, 1991).

Cele mai frecvente teste utilizate, în evaluarea sistemului nervos autonom, sunt testele funcției cardiovasculare și pupilare. DZ poate determina o reducere a variației ratei cardiace și a dimensiunilor pupilei, cu atenuarea reflexului fazic la lumină. Scăderea variațiilor normale diurne ale presiunii sanguine și hipertensiunea nocturnă poate fi prima indicație de hipertensiune arterială și a unei boli renale posibile. Studii longitudinale sunt necesare pentru determinarea valorii adecvate a testării SN autonom la adolescenți.

2. Neuropatia periferică

Neuropatia periferică se prezintă, cel mai frecvent, într-un mod insidios cronic și afectează funcțiile senzoriale într-o distribuție simetrică. Cele mai frecvente simptome raportate sunt constituite de senzațiile de durere modificate (ex: disestezie, paraestezie, hipostezie sau hiperestezie), arsuri sau dureri profunde sau superficiale. Durerea este, de obicei, mai severă noaptea. Neuropatia periferică dureroasă poate fi invalidantă la adulții tineri cu DZ, cu debut la copil (Watkins și colab, 1992). Hiperglicemia și fluxul rapid al glucozei plasmatică pot fi importante în perpetuarea acestui simptom (Sindrup și colab, 1988). Mecanismul durerii poate fi rezultatul regenerării fibrelor filamentelor nervoase mici. Fibrele/ filamentele C nemielinizate mici sunt probabil primele afectate. Biopsia nervului sural demonstrează pierderea fibrelor și atrofia fibrelor mielinizate și nemielinizate și regenerarea fibrelor nervoase.

Examenul fizic demonstrează pierderea sensibilității cu distribuție tipică în „mănușă” și în „ciorap” și abolirea reflexelor osteotendinoase profunde. „Slăbiciunea”/weakness musculară apare mai târziu și

implică mușchii intrinseci ai piciorului și dorsiflexorii gleznei. Studiile conducerii nervoase reflectă primar funcția unor nervi motori și senzoriali mielinizați. Ameliorarea vitezei și amplitudinii a fost demonstrată împreună cu reducerea nivelului sanguin al glucozei prin tratamentul intensiv al DZ (DCCT Research Group, *Ann Neurol*, 1995). Testele senzoriale cantitative sunt neinvazive și mai puțin ostile, având astfel un avantaj potențial la adolescenți și în studiile repetate. Fibrele/filamentele nervoase mari mielinizate sunt testate prin caracteristicile de vibrație, iar fibrele nervoase mici nemielinizate și slab mielinizate sunt testate prin caracteristicile de temperatură. Biothesiometria anormală la copiii cu DZ s-a constatat că are o mare specificitate și sensibilitate pentru anomaliile conducerii nervoase (Davis și colab, 1997, citat de Glastras, 2005). Neuropatia periferică, cuantificată prin caracteristicile vibratorii sau de temperatură are predispoziție spre producerea de ulcerații și amputații ale piciorului. Caracteristicile vibratorii slabe sunt predictive pentru ulcerații ale piciorului după o perioadă de 4 ani (Sosenko, 1990) și pentru ulcerații și amputație peste o perioadă de 12 ani, la pacienții cu DZ (Cappini și colab, 1998). Totuși nu toți pacienții cu neuropatie diabetică dezvoltă ulcerație plantară. Alți autori includ și alte complicații: limitarea mobilității articulare, formarea de calusuri, tensiune plantară crescută (Veves și colab, 1992).

Neuropatiile cu prezentare acută ce includ neuropatiile motorii proximale (ex: amiotrofia), oftalmoplegiile și neuropatiile senzoriale dureroase sunt mai puțin comune. Neuropatia acută dureroasă poate apare în orice stadiu al DZ și poate fi localizată, având o distribuție „în ciorap”, la coapsă (ex: neuropatia femurală) sau la nivelul trunchiului ca o radiculopatie. Corelația cu examenul fizic și anomaliile electrofiziologice poate fi redusă. Durerea este prelungită și constantă și durează în medie 10 luni, până la completa recuperare, când reflexele tendinoase anterior abolite revin la normal. Discomfortul de contact atroce este caracteristic. Acesta nu este corelat cu alte complicații ale DZ și poate fi precipitat de o perioadă de control glicemic ameliorat; el poate fi asociat cu tulburări ale alimentației la tinerele femei (Steel și colab, 1987).

3. Măsuri terapeutice

Ameliorarea simptomatică a neuropatiei diabetice s-a demonstrat prin administrarea antidepresoarelor triciclice, inhibitorilor reabsorbției de serotonină (*serotonin reuptake*), carbamazepinei și capsaicinei (în aplicare locală). Mexiletine, analog oral al lignocainei a fost recent demonstrat ca eficient în reducerea durerii și disesteziei, datorită probabil capacității de a bloca canalele de sodiu. Inhibitorii aldoz-reductazei

au fost utilizați cu succes la rozătoare, ca măsură de prevenire primară a neuropatiei și la pacienții cu DZ tip 2 și în neuropatia periferică subclinică sau ușoară (Nakayama și colab, 2001).

VII. COMPLICAȚIILE VASELOR MARI

Deși boala vaselor mari este rară la copiii și adolescenții cu DZ factorii de risc sunt frecvent prezenți și trebuie luați în considerație, incluzând hipertensiunea arterială, fumatul și dislipidemia. Deși niveluri înalte ale lipoproteinelor totale și cu densitate joasă (LDL colesterol), lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL colesterol), și apoproteinelor au fost raportate la copiii cu DZ (Sosenko și colab, 1980; Lopez-Virella și colab, 1981) factorul cel mai important pentru ateroscleroză îl constituie proporția cea mai mare de particule mai mici, foarte aterogene de LDL (Lyons și colab, 1997; Jonkins și colab, 2004). Statinele s-au dovedit ca „salvatoare“ pentru administrare la adolescenți.

Boala subclinică a vaselor mari (*subclinical macrovascular disease*) poate fi depistată prin utilizarea unor metode specializate. Angiografia coronariană cantitativă a demonstrat prezența unei înalte prevalențe, la adulții tineri, a bolii „silențioase“ a arterei coronare care se asociază cu un control glicemic pe termen lung (Larsen și colab, 2002). Disfuncția endotelială, fundamentală pentru dezvoltarea bolii vasculare, poate fi depistată prin utilizarea ultrasunetelor, la copiii și adolescenții care prezintă tipul 1 de DZ de scurtă durată (Donaghue și colab, 1999; Wiltshire și colab, 2002). S-a depistat, de asemenea, prin ultrasunete ultrasensibile (Jarvisalo și colab, 2004) la copii și adolescenți o creștere a „îngroșării“ intimei și mediei arterei carotide, marker structural al aterosclerozei precoce.

VIII. BOLI AUTOIMUNE ASOCIATE

Hipotiroidismul și boala celiacă sunt cele mai comune boli autoimune asociate cu tipul 1 de DZ. Hipotiroidismul și boala celiacă sunt rar diagnosticate prin semne clinice evidente, mai ales la debut, dar sunt identificate prin teste *screening* pentru autoanticorpii relevanți (Hanukoglu și colab, 2003). O serie de teste *screening* se utilizează pentru depistarea acestor entități. Determinarea anticorpilor thyroproxidazei poate detecta tiroidita autoimună, dar este mai relevantă clinic determinarea hormonului tiroido-stimulant ca test *screening* pentru hipo- sau hipertiroidism. Anticorpii endomisiali reprezintă testul cel mai comun folosit ca *screening* pentru boala celiacă.

Boala celiacă poate fi confirmată prin biopsia intestinului subțire. Determinarea anticorpilor thyroproxidazei și anticorpilor endomisiali la stabilirea diagnos-

ticului diabetului zaharat constituie factori predictori pentru dezvoltarea ulterioară de boală a tiroidei sau de boală celiacă. Dacă anticorpii thyroproxidazei și anticorpii endomisiali sunt absenți la stabilirea diagnosticului de DZ, complicațiile autoimune (hipotirodismul și boala celiacă) sunt mult mai puțin probabile și în acest caz este justificat repetarea *screening*-ului la 2-3 ani interval (Glastras și colab, 2005). Tratatamentul hipotirodismului implică substituția cu tiroxină, iar în boala celiacă este necesară o strictă evitare a alimentelor ce conțin gluten.

IX. RECOMANDĂRI SCREENING

Recomandările actuale constau în *screening*-ul anual al retinopatiei după 2 ani de diabet la adolescenți și după 5 ani de diabet la copiii prepubertari (tabelul 2).

La minimum, *screening*-ul trebuie să includă *oftalmoscopia prin dilatația pupilei*, de către un specialist în boala oculară diabetică (*International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes*, 2000). Managementul se recomandă imediat dacă există o evoluție a retinopatiei ce constă în prezența a peste 10 microanevrisme, a unei retinopatii moderate neproliferative sau proliferative, a unor modificări sau deteriorări ale văzului, a prezenței edemului macular sau a modificărilor proliferative progresive (Dorman și colab, 1984). Ori de câte ori este posibil, *screening*-ul trebuie repetat prin efectuarea unei fotografii stereoscopice midriatice a fundului de ochi. Dacă este posibil, *screening*-ul bianual este indicat pacienților cu retinopatie de fond minimă, celor cu diabet cu durată sub 10 ani și celor cu prezența de HbA1c, în cazuri țintite (Maguire și colab, 2005).

Pentru nefropatie se recomandă un *screening* anual, la adolescent după 2 ani de la diagnosticul DZ și după 5 ani la copilul prepubertar. *Screening*-ul trebuie să includă raportul albumină/creatinină în spotul urinar sau preferabil într-un eșantion de urină colectat într-o perioadă de timp calculată. Dacă rezultatele testelor sunt anormale, *screening*-ul trebuie repetat în cursul a 3 luni. Dacă situația persistă, *screening*-ul trebuie efectuat la intervale mai frecvente și sunt recomandate și alte investigații renale. Trebuie excluse și alte cauze ale excreției de proteine, incluzându-se glomerulonefrita, infecția de tract urinar, infecțiile intercurrente, sângerările menstruale, „scurgerile“ vaginale, proteinuria ortostatică și după exercițiile fizice excesive.

Asociația Americană pentru Diabet recomandă *screening*-ul pentru lipide anual la adulți și la interval de 5 ani pentru copilul peste vârsta de 2 ani, dacă *screening*-ul inițial la efectuarea diagnosticului este normal. *Screening*-ul pentru hipotiroidism și boala celiacă se recomandă la fiecare 2-3 ani (*Australian*

Tabelul 2

Ghid de screening în complicațiile diabetului zaharat la copil. După Glastras și colab, 2005

	Când se începe screening-ul	Frecvența	Metoda preferată de screening	Alte metode screening	Intervenții potențiale
Retinopatia	După 5 ani la copilul prepubertar, după 2 ani la copilul pubertar	1-2 ani	Fotografia FO	Angiografia cu fluoresceină, Oftalmoscopia midriatică	Ameliorarea controlului glicemiei Terapia cu laser
Nefropatia	După 5 ani la copilul prepubertar, după 2 ani la copilul pubertar	Anual	Urina recoltată dimineața Excreția de albumină	Excreția de albumină pe 24 ore Raportul albumină/creatinină	Ameliorarea controlului glicemic Controlul presiunii sanguine Inhibitorii ACE
Neuropatia	Neclar	Neclar	Examen clinic	Conducerea nervoasă, pragul termal și vibrator, pupilometria, reflexele osteotendinoase	Ameliorarea controlului glicemiei
Boala vaselor mari (Macrovascular disease)	După 2 ani	La 5 ani interval	Lipide	Presiunea sanguină	Statine pentru hiperlipidemie Controlul tensiunii arteriale
Boala tiroidei	La stabilirea diagnosticului	La 2-3 ani interval	TSH	Anticorpii peroxidazotirodieni	Tiroxina
Boala celiacă	La stabilirea diagnosticului	La 2-3 ani interval	Transglutaminaza tisulară Anticorpi endomisiali	Anticorpi anti gliadină	Dietă fără gluten

Paediatric Endocrine Group, 2005; National Institute for Clinical Excellence, 2005).

X. MĂSURI EDUCATIVE PRIVIND DIABETUL ȘI COMPLICAȚIILE SALE LA COPIL

Informația familiilor și adolescenților cu datele privind DZ și complicațiile sale constituie un aspect important al îngrijirii acestei boli. Deși tratamentul complicațiilor DZ nu trebuie efectuat de la stabilirea diagnosticului pozitiv al DZ, o informație, cu acuratețe

și în timp util, despre complicațiile potențiale și importanța unui control glicemic corect poate preveni sau întârzia dezvoltarea lor.

Informația trebuie efectuată pe înțelesul copiilor, în raport cu nivelul lor de maturare cerebrală. Este recomandabil să se efectueze în timp util o educație adecvată a familiilor și copiilor privind posibilitatea unor complicații, care agravează evoluția bolii, să se aplice ghidul *screening* (când trebuie început *screening-ul*, frecvența testelor *screening*) și să se efectueze tratamentul adecvat al complicațiilor apărute.

BIBLIOGRAFIE

1. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group – Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*, 2001, 134, 370-379.
2. American Diabetes Association – Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26, 2194-2197.
3. Australian Paediatric Endocrine Group – Clinical practice guidelines: type 1 diabetes in children and adolescents, 2005. Available at: <http://www.nhmrc.gov.au/publications/pdf/cp102.pdf>. Accessed March 15, 2005.
4. Bailey CC, Sparrow JM, Grey RH et al – The National Diabetic Retinopathy Laser Treatment Audit III Clinical outcomes. *Eye*, 1999, 13, 139-159.
5. Bognetti E, Calori G, Meschi F et al – Prevalence and correlation of early microvascular complications in young type 1 diabetic patients: role of puberty. *J Pediatr Endocrinol*, 1997, 10, 587-592.
6. Bojestig M, Amqvist HJ, Karlberg BE et al – Glycemic control and prognosis in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care*, 1996, 19, 313-317.
7. Brink SJ – Complications of pediatric and adolescent type 1 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*, 2001, 1, 47-55.
8. Chase HP, Garg SK, Marshall G et al – Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type 1 diabetes. *JAMA*, 1991, 265, 614-617.
9. Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M et al – Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 24, 284-289.
10. Chaturvedi N, Sjoelie AK, Stephenson JM et al – Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes: the EUCLID study group. EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1998, 351, 21-31.
11. Chew EY, Klein ML, Ferris III FL et al – Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy:

- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Report 22. *Arch Ophthalmol*, 1996, 114, 1079-1084.
12. Chiarelli F, Casani A, Verrotti A et al – Diabetic nephropathy in children and adolescents: a critical review with particular reference to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Acta Paediatr*, Suppl, 1998, 425, 42-45.
 13. Coppini DV, Young PJ, Weng C et al – Outcome on diabetic foot complications in relation to clinical examination and quantitative sensory testing: a case-control study. *Diabet Med*, 1998, 15, 765-771.
 14. Dahlquist G, Rudberg S – The prevalence of microalbuminuria in diabetic children and adolescents and its relation to puberty. *Acta Paediatr Scand*, 1987, 76, 795-800.
 15. DCCT Research Group – Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Control and Complications Trial. J Pediatr*, 1994, 125, 177-188.
 16. DCCT Research Group – Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol*, 1995, 38, 869-880.
 17. DCCT Research Group – The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med*, 1995, 122, 561-568.
 18. Diabetes Drafting Group – Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centers: the World Health Organization multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*, 1985, 28, 615-640.
 19. Diabetic Retinopathy Study – Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology*, 1978, 85, 82-106.
 20. Donaghue KC, Fairchild JM, Chan A et al – Diabetes complication screening in 937 children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1999, 12, 185-192.
 21. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME et al – Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care*, 2003, 26, 1224-1229.
 22. Dorman JS, Laporte RE, Kuller LH et al – The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study: mortality results. *Diabetes*, 1984, 33, 275-276.
 23. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication (EDIC) Research Group – Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*, 2002, 287, 2563-2569.
 24. Ewing DJ – The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *QJ Med*, 1986, 49, 95-108.
 25. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM et al – Autonomic neuropathy. QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia*, 1991, 34, 182-185.
 26. Ferris F – Early photocoagulation in patients with either type 1 or type 2 diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1996, 94, 505-537.
 27. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G – Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*, 1996, 19, 257-267.
 28. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF et al – The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*, 2005.
 29. Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC – Complications of Diabetes Mellitus in Childhood. *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 1735-1753.
 30. Group DR – Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*, 1998, 116, 874-886.
 31. Hanukoglu A, Mizrahi A, Dalal I et al – Extrapancratic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first-degree relatives: a multicenter study. *Diabetes Care*, 2003, 26, 1235-1240.
 32. Hovind P, Tarnow L, Rossing P et al – Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ*, 2004, 324, 1105-1109.
 33. Hyllienmark L, Brismar T, Ludvigsson J – Subclinical nerve dysfunction in children and adolescents with IDDM. *Diabetologia*, 1995, 38, 685-692.
 34. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes – Consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Zeist, The Netherlands: Medical Forum International*, 2000.
 35. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO et al – Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*, 2004, 109, 1750-1755.
 36. Jenkins AJ, Best JD, Klein R et al – Lipoproteins, glycoxidation and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004, 20, 349-368.
 37. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ et al – Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med*, 1993, 118, 129-138.
 38. Klein R, Klein BE, Moss SE et al – The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 1989, 107, 237-243.
 39. Klein R, Klein BE, Moss SE et al – The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 1998, 105, 1801-1815.
 40. Kofeod-Enevoldsen A, Borch-Johnsen K, Kreiner S et al – Declining incidence of persistent proteinuria in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients in Denmark. *Diabetes*, 1987, 36, 205-209.
 41. Kohner EM, Dollery CT – The rate of formation and disappearance of microaneurysms in diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1970, 90, 369-374.
 42. Kordonouri O, Danne T, Hopfenmuller W et al – Lipid profiles and blood pressure: are they risk factors for the development of early background retinopathy and incipient nephropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus? *Acta Paediatr*, 1996, 85, 43-48.
 43. Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ et al – Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care*, 1989, 12, 686-693.
 44. Larsen J, Brekke M, Sandvik L et al – Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes*, 2002, 51, 2637-2641.
 45. Lewis EJ, Hunsicker LG et al – The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, 1993, 329, 1456-1462.
 46. Lloyd CE, Klein R, Maser RE et al – The progression of retinopathy over 2 years: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study. *J Diabetes Complications*, 1995, 9, 140-148.
 47. Lopes-Virella MF, Wohltmann HJ, Loadholt CB et al – Plasma lipids and lipoproteins in young insulin-dependent diabetic patients: relationship with control. *Diabetologia*, 1981, 21, 216-223.
 48. Lyons TJ, Jenkins AJ – Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Curr Opin Lipidol*, 1997, 8, 174-180.
 49. Maguire A, Chan A, Cusumano J et al – The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents. *Diabetes Care*, 2005, 28, 509-513.
 50. Makino H, Nakamura J, Wada J – Remission and regression of diabetic nephropathy. *Hypertens Res*, 2003, 26, 515-519.
 51. Maser RE, Becker DJ, Drash AL et al – Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications. Study measuring diabetic neuropathy follow-up study results. *Diabetes Care*, 1992, 15, 525-527.
 52. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI et al – The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2003, 26, 1895-1901.
 53. Mogensen CE – Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med*, 2003, 254, 45-66.
 54. Mogensen CE, Poulsen PL – Microalbuminuria, glycemic control, and blood pressure predicting outcome in diabetes type 1 and type 2. *Kidney Int*, Suppl, 2004, 66, S40-41.
 55. Moss SE, Klein R, Kessler SD et al – Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 1985, 92, 62-67.
 56. Moss SE, Klein R, Klein BE – Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 1996, 103, 1438-1442.
 57. Nakayama M, Nakamura J, Hamada Y et al – Aldose reductase inhibition ameliorates pupillary light reflex and F-wave latency in patients with mild diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 2001, 24, 1093-1098.
 58. National Institute for Clinical Excellence – Type 1 diabetes (childhood): diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people. London: RCOG Press, 2005.
 59. Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M – The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int*, 2000, 77, S26-30.
 60. O'Hare, Bilbous R, Mitchell T et al – Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. ACE-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin Dependent Subjects Study Group. *Diabetes Care*, 2000, 23, 1823-1829.

61. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH et al – Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, 348, 2285-2293.
62. Pirart J – Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabet Metab*, 1977, 3, 173-182.
63. Rossing P, Hougaard P, Parving HH – Risk factors for development of incipient and over diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care*, 2002, 25, 859-864.
64. Rudberg S, Dahlquist G – Determinants of progression of microalbuminuria in adolescents with IDDM. *Diabetes Care*, 1996, 19, 369-371.
65. Rudberg S, Osterby R, Bangstad HJ et al – Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor or beta-blocker on glomerular structural changes in young microalbuminuria patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1999, 42, 589-595.
66. Sindrup SH, Ejlertsen B, Gjesing H et al – Peripheral nerve function during hyperglycemic clamping in healthy subjects. *Acta Neurol Scand*, 1988, 78, 141-145.
67. Sosenko JM, Breslow JL, Miettinen OS et al – Hyperglycemia and plasma lipid levels: a prospective study of young insulin-dependent diabetic patients. *N Engl J Med*, 1980, 302, 650-654.
68. Sosenko JM, Kato M, Soto R et al – Comparison of quantitative sensory-threshold measures for their association with foot ulceration in diabetic patients. *Diabetes Care*, 1990, 13, 1057-1061.
69. Steel JM, Young RJ, Lloyd GG et al – Clinically apparent eating disorders in young diabetic women: association with painful neuropathy and other complications. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1987, 294, 859-862.
70. Svensson M, Sundkvist G, Amqvist HJ et al – Signs of nephropathy may occur early in young adults with diabetes despite modern diabetes management: results from the nation-wide population-based Diabetes Incidents Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care*, 2003, 26, 2903-2909.
71. The Kroc Collaborative Study Group – Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria: a preliminary multicenter trial. *N Engl J Med*, 1984, 11, 365-372.
72. Veves A, Murray HJ, Young MJ et al – The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: a prospective study. *Diabetologia*, 1992, 35, 660-663.
73. Walkins PJ, Campbell JW, Clarke BF et al – Clinical observation and experiments in diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 1992, 35, 2-11.
74. West KM, Ahuja MM, Bennett PH et al – Interrelationship of microangiopathy, plasma glucose and other risk factors in 3583 diabetic patients: a multinational study. *Diabetologia*, 1982, 22, 412-420.
75. White NH, Cleary PA, Dahms W et al – Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusions of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr*, 2001, 139, 804-812.
76. Wiltshire EJ, Gent R, Hirte C et al – Endothelial dysfunction relates to folate status in children and adolescence with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2002, 51, 2282-2286.