

Sandra Stanković*¹, Saša Živić¹, Ljiljana Šaranac¹,
Vesna Cvetković¹, Ivana Marinković¹, Aleksandra Topalović²

PREKOMERNA TEŽINA, GOJAZNOST I METABOLIČKI SINDROM KOD DECE I ADOLESCENATA SA DIJABETES MELITUSOM TIP 1

Sažetak: Broj studija koje se bave problemom gojaznosti u populaciji dece i adolescenata sa dijabetesom tip 1 je ograničen.

Cilj: Cilj ovog istraživanja je da se odredi zastupljenost preuhranjenih, gojaznih i osoba sa metaboličkim sindromom u grupi dece i adolescenata sa dijabetes melitusom tip 1 i da se utvrdi povezanost uhranjenosti sa drugim faktorima rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

Metod: U istraživanje je uključeno 197 pacijenata (94 dečaka i 103 devojčice). Prosečna starost svih pacijenata je 12,71±4,89. Analizirani su njihovi podaci o telesnoj masi, telesnoj visini, indeksu telesne mase, nivou ukupnog holesterola, LDL i HDL holesterola, GHbA1c, o dnevnoj dozi insulina, hipertenziji, uzrastu u kojem je bolest započela, dužini bolesti.

Rezultati: U ispitivanoj grupi bilo je 77,2% dece koja su bila normalno uhranjena, 14,2% preuhranjenih, 3,4% gojaznih i 5,2% dece i adolescenata koja su razvila metabolički sindrom. Utvrđena je statistički značajna povezanost između poremećaja uhranjenosti i ukupnog holesterola, triglicerida, arterijske hipertenzije, dužine bolesti i dnevne doze insulina.

Zaključak: S obzirom na rastuću učestalost i gojaznosti i dijabetes melitusa tip 1, njihovo međusobno preplitanje, kao komorbiditeta i/ili međusobnih faktora rizika, od velike je važnosti pratiti stepen uhranjenosti i prevenirati pojavu gojaznosti dece i adolescenata sa dijabetesom tip 1 kroz kontinuiranu edukaciju i optimalizaciju insulinskog režima.

Ključne reči: dijabetes tip 1, deca, gojaznost, metabolički sindrom

* Sandra Stanković, Dečija interna klinika, Klinički centar Niš, stanković_sandra@yahoo.com, tel +38162393225.

¹ Klinika za dečje interne bolesti, Klinički centar Niš

² Centar za medicinsku statistiku, Medicinski fakultet Niš

Uvod

Gojaznost je multifaktorsko, složeno oboljenje koje nastaje kao posledica dugotrajnog prekomernog energetskeg unosa uz podršku genetskih i faktora spoljne sredine (1,2). Predstavlja najčešći poremećaj ishrane u industrijalizovanim zemljama i udružena je sa porastom morbiditeta i mortaliteta od metaboličkih, endokrinih, respiratornih, kardiovaskularnih, ortopedskih i drugih bolesti i poremećaja (3).

Polazeći od definicije da telesna masa iznad P85 za pol i uzrast znači preuhranjenost, a iznad P95 gojaznost, evidentno je da postoji dramatičan porast incidence poremećaja uhranjenosti u svim uzrasnim grupama i među svim etničkim zajednicama (4). Gojaznost se epidemijski pojavljuje u sve ranijem uzrastu. Procenjuje se da svake godine oko 1.3 miliona dece u Evropi postaje preuhranjeno, a 35 000 novih gojazno. U Srbiji se prevalencija gojaznosti kod dece i adolescenata procenjuje na 19% (5,6).

Masno tkivo nije samo prost organ za skladištenje masti – ono je aktivan endokrini organ i deo urođenog imunog sistema koji utiče na mnoge fiziološke i patološke mehanizme, kakvi su homeostaza glukoze, inflamacija, angiogeneza, ćelijska proliferacija i diferencijacija (7). Ovu endokrinu ulogu ostvaruju pre svega sami adipociti ali i aktivirani makrofagi infiltrirani u masno tkivo. Promenjena ekspresija adipokina udružena sa gojaznošću dovodi do indukcije sistemske inflamacije niskog stepena i dislipidemije koje zajedno mogu da dovedu do ubrzane i rane ateroskleroze (8).

Dijabetes melitus tip 1 predstavlja najčešći endokrino-metabolički poremećaj u detinjstvu i adolescenciji i takođe pokazuje rastuću incidencu (9). Uprkos napretku koji je napravljen u lečenju dece i adolescenata sa dijabetes melitusom tip 1, ovi pacijenti i dalje imaju nekoliko puta veći rizik za razvoj koronarne, cerebrovaskularne i periferne arterijske bolesti u ranom odraslom dobu (10,11). Dijabetesna makrovaskulopatija je posledica strukturnih i funkcionalnih promena u krvnim sudovima koje nastaju kao posledica brojnih patofizioloških poremećaja. Među njima centralno mesto ima hiperglikemija, koja dovodi do neenzimske glikozilacije, povećanog oksidativnog stresa i aktivacije proinflamatornih signalnih puteva (12,13). U loše regulisanom dijabetesu dolazi do kvantitativnih i kvalitativnih poremećaja lipida u smislu povećanja koncentracije slobodnih masnih kiselina, triglicerida, holesterola, lipoproteina niske gustine (LDL), a smanjenja lipoproteina visoke gustine (HDL), kao i glikozilacija lipoproteina i peroksidacije LDL. Ovi poremećaji izazivaju endotelnu disfunkciju sa poremećajem ravnoteže između vazokonstriktora i vazodilatatora, prokoagulantnih i antikoagulantnih medijatora, kao i faktora koji stimulišu i usporavaju rast i samim tim dovode do ranijeg i češćeg nastanka ateroskleroze, koja kod dijabetičara pokazuje bržu evoluciju i teži klinički tok (14).

Sve više studija ukazuje na direktnu povezanost rastuće incidence gojaznosti i rastuće incidence oba osnovna tipa dijabetesa melitusa (tip 1 i 2) (15). Oba navedena tipa dijabetesa nastaju po patogenetskom modelu inflamacije. U tipu 1 posreduje hronična inflamacija unutar pankreasnih ostrvaca sa detektibilnim autoimunim antitelima na periferiji, dok se u tipu 2 dijabetesa radi o modelu prave sistemske inflamacije sa reaktantima akutne faze zapaljenja u cirkulaciji. Gojaznost preko patološke aktivacije NF- κ B može biti odgovorna za nastanak i beta ćelijske destrukcije i insulinske rezistencije, čime se potvrđuje teza o povezanosti epidemije gojaznosti u mladima sa nastankom novog tipa dijabetesa: i 1 i 2 – „duplog“ ili „hibridnog“ (16).

Prema rezultatima studije *SEARCH for Diabetes in Youth*, procenat prehranjenosti (ne gojaznosti) u grupi dece sa dijabetesom tip 1 je veći u odnosu na zdravu kontrolnu grupu, sugerišući postojanje različitih mehanizama koji doprinose poremećaju uhranjenosti u ovoj populaciji (17). Pored sedentarnog načina života, deluju i ostali faktori poput prekomerne insulinizacije u cilju optimalizovanja glikoregulacije tokom intenzivirane insulinske terapije ili povećanog kalorijskog unosa zbog čestih hipoglikemijskih epizoda i nutritivne liberalizacije (18).

Etiologija i patofiziološki mehanizam nastanka prehranjenosti (ne gojaznosti) su različiti kod dece i adolescenata sa dijabetesom tip 1 u odnosu na opštu populaciju. Prehranjenost i gojaznost, kao faktori rizika i kao komorbiditeti u dijabetesu mladih, bile su predmet istraživanja nekoliko studija, koje su pokazale kontradiktorne rezultate (18,19). Međutim, DCCT studija je pokazala da prehranjenost dece i adolescenata predstavlja značajan kardiometabolički rizik (20).

Povezanost gojaznosti i rezistencije na insulin, hipertenzije, dislipidemije, tipa 2 dijabetesa, kao i drugih metaboličkih abnormalnosti udruženih s rizikom od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti kod odraslih, Reaven i saradnici 1988. godine su opisali kao „metabolički sindrom“ (sinonimi: sindrom rezistencije na insulin, dismetabolički sindrom ili sindrom X) (21). Danas se smatra da je osnovni poremećaj u metaboličkom sindromu rezistencija tkiva na delovanje insulina koja dovodi do kompenzatorne hiperinsulinemije, sekundarnog poremećaja koncentracija lipida u plazmi i porasta krvnog pritiska (22). Za dijagnozu metaboličkog sindroma u detinjstvu i adolescenciji mogu se upotrebiti isti kriterijumi koji se koriste za dijagnozu ovog sindroma kod odraslih uz neophodnost prilagođavanja svakog od kriterijuma za uzrast i pol ispitanika (23,24). Imajući u vidu razlike kod dece i adolescenata različitog uzrasta i pola, definicija metaboličkog sindroma prema kriterijumima Internacionalne federacija za dijabetes (IDF) podeljena je na različite dobne grupe: 6 – <10, 10 – <16 i iznad 16 godina (25) (tabela 1). Kod dece i adolescenata sa dijabetes melitusom tip 1 metabolički sindrom se javlja sa sličnom incidencom kao i u opštoj populaciji.

S obzirom na činjenicu da su osobe sa dijabetes melitusom tip 1 pod visokim rizikom za razvoj vaskularnih komplikacija, prevencija, rana detekcija i lečenje svih kardiometaboličkih faktora rizika su imperativ (26).

Tabela 1. Usaglašeni IDF kriterijumi za definiciju metaboličkog sindroma kod dece i adolescenata

Uzrast	Gojaznost \geq 90. percentila definisana na osnovu obima struka	Trigliceridi	HDL	Krvni pritisak	Glikemija
6 – 10 g	\geq 90. percentil	Druga ispitivanja se preduzimaju na osnovu anamnestičkih podataka o metaboličkom sindromu tipu 2 dijabetesa, dislipidemiji, hipertenziji, kardiovaskularnoj bolesti ili gojaznosti u porodici			
Uzrast 10 – 16 g	\geq 90. percentil	\geq 1,7 mmol/l	<1.03 mmol/l	Sistolni pritisak \geq 130 ili dijastolni \geq 85 mmHg	\geq 5,6 mmol/l ili tip 2 dijabetesa melitusa
Uzrast > 16 g	Upotrebiti kriterijume za odrasle				

Cilj ovog istraživanja je da se odredi zastupljenost preuhranjenih, gojaznih i osoba sa metaboličkim sindromom u grupi dece i adolescenata sa dijabetes melitusom tip 1 i da se utvrdi povezanost uhranjenosti sa drugim faktorima rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kao što su dislipidemija, glikoregulacija, povišen krvni pritisak, doza insulina, uzrast obolevanja, dužina bolesti.

Metod rada

Istraživanje je obavljeno na Endokrinološkom odeljenju Dečije interne klinike u Nišu. Ispitivanjem je obuhvaćeno 197 dece i adolescenata sa dijabetes melitusom tip 1 u trajanju od najmanje godinu dana. U istraživanje je uključeno 197 pacijenata (94 dečaka i 103 devojčice). Prosečan uzrast pacijenata je bio $12,71 \pm 4,89$ godina.

Retrospektivnom analizom dobijeni su podaci o telesnoj masi, telesnoj visini, izračunat je BMI prema formuli kg/m^2 . Standardnim laboratorijskim postupcima određivani su ukupni holesterol, LDL i HDL holesteroli, AST, GHbA1c, uvidom u medicinsku dokumentaciju, dobijeni su podaci o dnevnoj dozi insulina, kao i tipu insulinske terapije, uzrastu u kojem je bolest započela, dužini bolesti, eventualnom postojanju mikrovaskularnih komplikacija (mikroalbuminurija, retinopatija, neuropatija) i hipertenzije.

Ispitanici su u odnosu na stepen uhranjenosti podeljeni u 4 grupe:

1. Grupa (N=152) obuhvatala je ispitanike sa BMI ispod 85. percentila,

2. Grupa (N=28) obuhvatala je ispitanike koji su bili preuhranjeni, odnosno koji su imali BMI veći od 85. percentila, a manji od 95. percentila.
3. Grupa (N=7) N obuhvatala je ispitanike koji su bili gojazni, odnosno imali BMI preko 95. percentila za uzrast i pol,
4. Grupa (N=10) obuhvatala je ispitanike koji su prema IDF referencama (tabela 1) imala ispunjene kriterijume za metabolički sindrom (MS).

Statistička obrada

Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije, odnosno u vidu apsolutnih i relativnih brojeva. Kolmogorov-Smirnov test korišćen je za testiranje distribucije podataka. Ukoliko je zadovoljena normalna distribucija za testiranje statistički značajne razlike između više grupa korišćena je ANOVA sa post hoc analizom, ukoliko nije zadovoljena normalna distribucija korišćen je Kruskal-Wallisov test, a kao post hoc analiza u tom slučaju korišćen je Mann-Whitnijev U test. Statistička hipoteza testirana je na nivou signifikantnosti za rizik od $\alpha = 0.05$, tj. razlika među uzorcima smatra se značajnom ako je $p < 0.05$. Za analizu podataka korišćen je SPSS 16.0 programski paket.

Rezultati

U istraživanje je uključeno 197 pacijenata (94 dečaka i 103 devojčice). Antropometrijske karakteristike ispitanika date su u tabeli 2. Nije bilo statistički značajne razlike u polu među ispitivanim grupama ($p=0,847$). Prosečna starost svih pacijenata je $12,71 \pm 4,89$ godina. Postoji statistički značajna razlika u starosti među ispitivanim grupama ($p=0,023$). Postoji statistički značajna razlika u starosti između ispitivanih grupa: prva vs.

četvrta ($p=0,029$), druga vs. treća ($p=0,039$) i treća vs.

četvrta ($p=0,007$). Nije bilo statistički značajne razlike među ispitivanim grupama u telesnoj visini.

Statistički značajna razlika među ispitivanim grupama postoji u telesnoj masi ($p < 0,001$), BMI-u ($p < 0,001$), percentile BMI-a ($p < 0,001$), holesterola ($p=0,039$). Utvrđeno je da statistički značajna razlika u TM postoji između sledećih grupa: prva vs.

četvrta ($p=0,029$), druga vs. treća ($p=0,039$), treća vs

četvrta ($p=0,007$). Prosečne vrednosti BMI se statistički značajno razlikuju u sledećim grupama: prva vs druga ($p < 0,001$), prva vs treća ($p=0,044$), prva vs četvrta ($p < 0,001$) i druga vs četvrta ($p=0,005$). Statistički značajna razlika u percentile BMI-a postoji između svih grupa ($p < 0,001$), osim između treće i četvrte.

Tabela 2. Antropometrijske karakteristike ispitanika

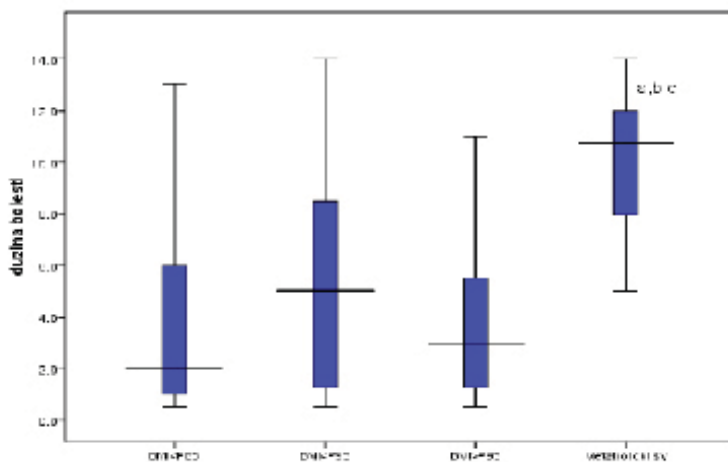
	BMI <P85 n=152 (77,2%)	BMI <P95 n=28 (14,2%)	BMI >P95 n=7 (3,4%)	MS n=10 (5,2%)	P
Starost	14.13±3.31	10.68±5.88	9.93±4.02	15.69±4.88	0,023*
Pol (M/Ž)	74/78	12/16	4/3	4/6	0,847
TV	148,96±24,97	155,18±22,19	142,40±24,52	158,19±13,47	0,307
TVP	55,68±28,63	56,79±31,15	74,43±16,11	44,80±34,02	0,252
TM	42,42±17,92	54,05±17,54	45,64±19,14	64,00±15,89	<0,001*
BMI	18,78±3,76	22,04±3,14	21,47±3,81	25,37±3,36	<0,001*
BMI P	45,09±23,79	82,36±21,22	96,57±2,22	94,60±2,91	<0,001*

Koncentracija holesterola se statistički značajno razlikuje među ispitivanim grupama ($p=0,039$), i to između: prve i četvrte grupe ($p=0,004$), druge i četvrte ($p=0,016$). Pokazano je da postoji statistički značajna razlika u prisustvu hipertenzije među ispitivanim grupama ($p<0,001$). Koncentracija triglicerida bila je statistički značajno veća u grupi dece sa metaboličkim sindromom. Razlika u koncentraciji LDL i HDL holesterola među ispitivanim grupama nije bila statistički značajna (tabela 2).

Tabela 3. Kardiometabolički faktori rizika

	BMI ≤P85	P85≤BMI≤P95	BMI≤P95	MS	p
Ukupni holesterol (mmol/l)	4,38±0,88	4,49±1,05	4,53±1,27	5,61±1,33*	0,039*
HDL-holesterol (mmol/l)	1,41±0,38	1,58±0,84	1,43±0,21	1,37±0,24	0,407
LDL-holesterol (mmol/l)	2,51±0,66	2,65±0,79	2,66±0,58	2,87±0,45	0,224
Trigliceridi (mmol/l)	0,93±0,47	0,86±0,51	0,71±0,14	1,26±0,49*	0,050*
Uzrast obolevanja (g)	8,41±4,32	8,42±3,82	5,71±4,27	5,85±4,22	0,137
Arterijska hipertenzija %	2,6	14,3	28,6	70	<0,001*

Prosečna dužina bolesti bila je 4,39±4,08. Analiza je pokazala da statistički značajna razlika u dužini bolesti postoji među sledećim grupama: prva vs četvrta ($p=0,001$), druga vs četvrta ($p=0,009$), treća vs četvrta ($p=0,025$) (grafikon 1)



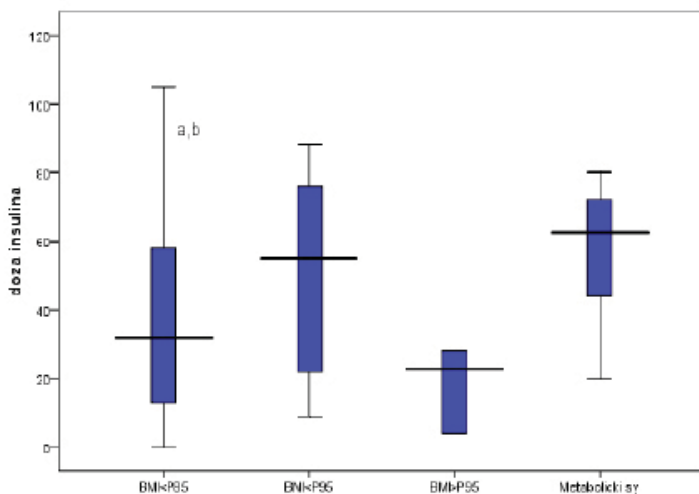
a – BMI<P85 vs metabolički sindrom, $p<0,01$,

b – BMI<P95 vs metabolički sindrom, $p<0,05$,

c – BMI>P95 vs metabolički sindrom, $p<0,05$

Grafikon 1. Dužina bolesti u ispitivanim grupama

Prosečna doza insulina bila je $38,62\pm 35,58$. Postoji statistički značajna razlika u dozi insulina među ispitivanim grupama ($p=0,005$), dalja analiza je pokazala da statistički značajna razlika u dozi insulina postoji među sledećim grupama: prva vs druga ($p=0,022$) i prva vs četvrta ($p=0,005$) (grafikon 2).



a – BMI<P85 vs BMI<P95, $p<0,05$,

b - BMI<P85 vs metabolički sindrom, $p<0,01$

Grafikon 2. Doza insulina u ispitivanim grupama

Među ispitivanim grupama nije bilo statistički značajno velike razlike u glikoregulaciji (Grafikon 3)

Grafikon 3. HbA1c u ispitivanim grupama

U tabeli 4 je prikazana distribucija kasnih komplikacija među ispitivanim grupama. U grupi sa metaboličkim sindromom je najčešća, a u grupi BMI<P85 se najređe javlja. Distribucija mikroalbuminurije se statistički značajno razlikuje među ispitivanim grupama ($p=0,001$). Najčešća je kod dece koja imaju metabolički sindrom. Prisustvo retinopatije se statistički značajno razlikuje među ispitivanim grupama ($p=0,017$). Najčešća je kod pacijenata sa metaboličkim sindromom.

Tabela 4. Kasne komplikacije u ispitivanim grupama

	BMI<P85 n=152 (%)	BMI<P95 n=28 (%)	BMI>P95 n=7 (%)	Metabolički sy n=10 (%)	p
Mikroalbuminurija	7 (4,6)	6 (21,4)	0	4 (40)	0,001*
Retinopatija	3 (1,9)	1 (3,6)	0	3 (30)	0,017*

Diskusija

Uticaj gojaznosti na kardiometaboličko zdravlje u opštoj populaciji je široko ispitivan, ali je mali broj studija koje se bave problemom gojaznosti u populaciji dece i adolescenata sa dijabetesom tip 1.

Rezultati ukazuju da je zastupljenost preuhranjenosti/gojaznosti u grupi dece i adolescenata sa dijabetesom 22,8%, što se poklapa sa rezultatima drugih autora (27).

Analizirajući prosečnu starost po grupama primećuje se statistički značajno stariji uzrast dece sa manifestnim metaboličkim sindromom, što govori u prilog činjenici da se sa starijim uzrastom pojavljuje sve veći broj kardiometaboličkih faktora rizika (28).

S obzirom na različitu etiologiju i patofiziologiju preuhranjenosti/obeziteta kod dece i adolescenata, koja mahom nastaje zbog prekomerne insulinizacije, rezultati naše studije ukazuju na niži nivo triglicerida i viši nivo HDL holesterola, mada bez statističke značajnosti kod dece koja su preuhranjena, u odnosu na decu normalne telesne težine. Slični rezultati dobijeni su u studiji belgijskih autora (29).

Posmatrajući uticaj uhranjenosti na kvalitet glikoregulacije, nismo uočili statistički značajnost. U grupama dece koja su bila preuhranjena/gojazna, primećuje se čak i niži procenat glikoziliranog hemoglobina.

Smatra se da je mlađi uzrast obolevanja nezavisan kardiovaskularni faktor rizika kod dece i adolescenata sa dijabetes melitusom tip 1 (30). Rezultati našeg istraživanja

ukazuju da su deca i adolescenti koji su gojazni i imaju manifestan metabolički sindrom oboleli u nešto ranijem uzrastu, u odnosu na normalno uhranjenu decu.

Pokazano je da adolescenti sa razvijenim metaboličkim sindromom imaju dužinu bolesti statistički značajno veću, u odnosu na ostale grupe, što je pokazano i u ranijim studijama (31).

Ukupna dnevna doza insulina, kao i vrsta insulinske terapije ne razlikuju se statistički u ispitivanim grupama.

Pokazano je da postoji statistički značajna razlika u prisustvu hipertenzije među ispitivanim grupama ($p < 0,001$). U grupi sa metaboličkim sindromom je najčešća, a u grupi dece koja su normalno uhranjena se najređe javlja. Dobijeni rezultati koreliraju sa rezultatima drugih autora (28).

Očekivano, mikroalbuminurija i retinopatija kao hronična komplikacija su najčešće kod dece koja boluju od metaboličkog sindroma.

Zaključak

S obzirom na rastuću učestalost i gojaznosti i dijabetes melitusa tip 1, njihovo međusobno preplitanje, kao komorbiditeta i/ili međusobnih faktora rizika, od velike je važnosti pratiti stepen uhranjenosti i prevenirati pojavu gojaznosti dece i adolescenata sa dijabetesom tip 1 kroz kontinuiranu edukaciju i optimalizaciju insulinskog režima.

Literatura

1. Aoi N, Soma M, Nakayama T, et al. Variable number of tandem repeat of the 5-flanking region of type C- human natriuretic peptid receptor gene influences blood pressure levels in obesity associated hypertension. *Hypertension research*, 2004; Vol. 27, No 10, pp711-716.
2. Kosuge K, Soma M, Nakayama T, Human uncoupling protein 2 and 3 genes are associated with obesity in Japanese. *Endocrine*, 2008; Vol. 34, No 1-3, pp 87-95.
3. Sowers J.R. Obesity as a kardiovascular risk factor. *The American Journal of Medicine*, 2003; Vol 115, No 8 pp 37-41.
4. Živić S., Čirić V., Stanković S. Epidemiološke karakteristike i etiopatogeneza gojaznosti dece i adolescenata. *Medicinski glasnik* 2009,41-49.
5. Zdravković D., Banićević M., Bogdanović R. Prevencija i lečenje gojaznosti kod dece i adolescenata u Srbiji. *Udruženje pedijatar Srbije i Institut za štitastu žlezdu i metabolizam Zlatibor*, 2007:5-7.
6. Zdravković D, Banićević M, Petrović. *Novi standardi rasta i uhranjenosti dece i adolescenata*. Udruženje pedijatar Srbije, 2009:42-4.
7. Rasouli N et al. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:64-73.

8. Micić D. Gojaznost, dijabetes i ateroskleroza: inflamacija kao mehanizam povezivanja. *Medicinski glasnik* 2011;36-38.
9. Soltesz G, Patterson C, Dahlquist G. *IDF Diabetes Atlas 4th edition. Diabetes in the Young: a Global Perspective* 2010;1-36.
10. Dahl-Jørgensen K, Larsen JR, Hanssen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia* 2005;48:1445–1453.
11. Margeirsdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jørgensen K, Norwegian Study Group for Childhood Diabetes. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetologia* 2008;51:554–561.
12. Bownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes*; 1994, 43: 836-841.
13. Rahman S, Rahman T, Al-Shafi Ismail, Rahman A. Diabetes associates macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis. *Diab, Obes and Metab.* 2006, 0, 1-14.
14. Wadwa P, Kinney G, Maahs D et al. Awareness and treatment of dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;28:1051-1056.
15. Verbeeten, K. C., Elks, C. E., Daneman, D. and Ong, K. K. (2011), Association between childhood obesity and subsequent Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 28: 10–18.
16. Pozzilli P, Guglielmi C, Pronina E et al. Double or hybrid diabetes associated with an increase in type 1 and type 2 diabetes in children and youth. *Pediatric Diabetes* 2007;8(9):88-95.
17. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C, Dabelea D, Hamman R, Waitzfelder B, Kahn HS (2009). Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatr Diabetes* 11:4–11.
18. Holl RW, Grabert M, Sorgo W, Heinze E, Debatin KM. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM. *Diabetologia* 1998;41:542–547.
19. van Vliet M, Van der Heyden JC, Diamant M, Schindhelm RK, von Rosenstiel I, Aanstoot J, Veeze HJ (2010), Overweight is highly prevalent in children with type 1 diabetes and associates with cardiometabolic risk. *J Pediatr* 156:923–929
20. Lešović, S. i Sajić S. „Metabolička kontrola i uhranjenost dece i adolescenata obolelih od diabetes mellitusa tip 1”. *Medicinski glasnik, Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor* 14.30 (2009): 56-66.
21. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD (1998) Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial. JAMA* 280:140–146
22. Reaven GM. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
23. Goran MI, Ball GDC, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1417-27.
24. Rodriguez-Moran M., Salazar-Vazquez B., Violante R., Guerrero-Romero F. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10-18 years. *Diabetes Care*, 2004, 27, 2516-2517.

25. Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diab.* 2007;8:299-306.
26. Lipsy R. J. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J. Manag. Care Pharm.*, 2003, 9, suppl. 1, 2-5.
27. Luczyński W, Szypowska A, Bossowski A, Ramotowska A, Rećko P, Rembińska M, Tercjak M, Blecharczyk B, Lachowska U, Suchoń P, Wiśniewska K, Bernatowicz P, Głowińska-Olszewska B. Overweight, obesity and metabolic syndrome in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2010;16(2):83-8.
28. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Kordonouri O, Beyer P, Holl RW; DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care.* 2006;29(2):218-25.
29. van Vliet M, van der Heyden J C, Diamant M et al. Overweight children with type 1 diabetes have a more favourable lipid profile than overweight non-diabetic children. *Eur J Pediatr.* 2012; 171:493–498.
30. Dalla Pozza R, Bechtold S, Bonfig W et al. Age of onset of type 1 diabetes in children and carotid intima medial thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(6):2053-2057.
31. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2006, 29:2528–2538.