

Snežana Lešović¹

UTICAJ UZRASTA, POLA I TERAPIJSKOG REŽIMA NA INSULINSKE POTREBE DECE I ADOLESCENATA OBOLELIH OD TIPA 1 DIJABETESA

KRATAK SADRŽAJ: Dijabetes tipa 1 u dece odlikuje kompletna insulinozavisnost, emocionalna nestabilnost, značajan morbiditet i sklonost akutnim komplikacijama. Nestabilnost, fluktuacije nivoa glikoze u krvi iz dana u dan i u različitim fazama rasta i razvoja, uz hormonalni disbalans, otežavaju postizanje optimalne glikemijske kontrole, koja je osnov prevencije hroničnih komplikacija.

CILJ: Ispitati uticaj uzrasta, pola i terapijskog režima na dnevne insulinske potrebe dece i adolescenata. Utvrditi prosečne insulinske doze u ispitanika različitog uzrasta i pola i prikazati ih u vidu grafikona – percentilnih tabela.

METOD RADA: Tokom osam godina praćenja ispitali smo insulinske potrebe kod 100 dece i adolescenata (55 devojčica i 45 dečaka) prosečnog uzrasta $14,2 \pm 3,7$ godina. Ispitanici uzrasta od 2. do 18. godine ostvarili su zadovoljavajuću metaboličku kontrolu, a nakon perioda remisije bolesti. Ispitanici su podeljeni u 4 grupe u odnosu na uzrast i dve grupe u odnosu na terapijski režim.

REZULTATI: Analizom podataka utvrđeno je da prosečna dnevna insulinska doza od 3. do 9. godine iznosi 0,8 IJ/kgTM/24 h u oba pola, a da se od 10. godine potrebe za insulinom značajno povećavaju ali i pogoršava metabolička kontrola. Najveće insulinske potrebe su u periodu puberteta, posebno u devojčica (1,20 IJ/kgTM/24 h). Rasponi insulinskih doza (P_5 – P_{95} u devojčica 0,6–1,8 i 0,5–1,7 IJ/kgTM/24 h) ukazuju da svako obolelo dete zahteva individualni pristup u doziranju insulina.

ZAKLJUČAK: Dnevne potrebe za insulinom povećavaju se sa porastom hronološkog uzrasta i najveće su tokom puberteta (0,8 pre puberteta, a 1,16 IJ/kgTM/24 h u pubertetu). Devojčice imaju značajno veće insulinske doze od dečaka samo tokom puberteta. Insulinske potrebe iskazane u percentilima (P_5 – P_{95}) i prikazane u vidu grafikona omogućavaju brzu i jednostavnu vizuelizaciju raspona insulinskih doza u različitim uzrastima (grafikoni 3 i

¹ Snežana Lešović; Specijalna bolnica Čigota, Zlatibor, lesovic.cigota@gmail.com

4). Endokrinološki faktori i emocionalna nestabilnost u adolescenata imaju značajnu ulogu u pogoršanju metaboličke kontrole.

Ključne reči: dijabetes tip 1, deca, adolescenti, insulinske doze, metabolička kontrola, HbA1c%.

EFFECT OF AGE, SEX AND THE INSULIN REGIMENT ON INSULIN NEEDS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS SUFFERING FROM DIABETES MELLITUS TYPE 1

INTRODUCTION: The purpose of this study was to generate insulin dose (ID) percentiles for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM1) having the opportunity to assess this important parameter in relation to age and sex. Individual intensive substitution of insulin is vital for achieving optimum metabolic control in children and adolescents suffering from type 1 diabetes.

AIM OF THE STUDY: The aim of this study is to examine the basic factors which determine daily insulin needs; to establish average insulin doses of the examinees of different ages and sexes and to present them in the form of figures – percentile tables.

METHODS: Medical documentation of 100 examinees (55 girls and 45 boys), ages 2–18 were analyzed at the Children's University Hospital in Belgrade in the period between August 1994 and August 2002. All the examinees achieved a satisfactory metabolic control of diabetes after the period of the remission of the disease. The examinees had the conventional insulin therapy (KITh) and intensive therapy (IITh), and they were all using humane insulins.

RESULTS: On the basis of the data analysis it has been established that the average insulin dose at ages 3–9 is 0.8 IJ/kg/24h in both sexes, and that from the age of 10 the need for insulin considerably increases with metabolic control deteriorating at the same time. Insulin needs are the greatest during adolescence, especially in girls (1.20 IJ/kg/24h). The ranges of insulin doses show that every child needs an individual approach and estimate of insulin needs.

CONCLUSION: It has been concluded that daily insulin needs grow with the growth of chronological age (0.8 before adolescence and 1.16 IJ/kg/24h in adolescence) and that girls get greater insulin doses than boys, especially during adolescence. Insulin needs shown in percentiles ($P_5 - P_{95}$) and presented in the form of figures enable fast and simple visualization of the range of insulin doses at different ages (figures 2 and 3). It is evident that there is a considerable deterioration of metabolic control during adolescence.

Key words: type 1 diabetes, children, adolescence, insulin dose, metabolic control

UVOD:

U našoj zemlji oboli od diabetes mellitus-a jedno dete na 2.500 dece (do 18. godine). Misli se na dijabetes tipa 1 prisutan u oko 98% obolelih u toj populaciji, a doze insulina za koje se veruje da su one prave veoma se razlikuju i u našoj sredini i prema podacima iz literature (1). Insulin, međutim, ostaje „noseći stub“ vođenja bolesti i njegova intenzivna supstitucija je ključna u ostvarivanju dobre metaboličke kontrole, na šta je DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) nedvosmisleno ukazala (2). Doze insulina u dece i adolescenata nisu iskazane u obliku grafikona-percentila, što bi omogućilo brzu i jednostavnu vizuelizaciju raspona insulinskih potreba u različitom uzrastu. Izvesni autori naglašavaju da ukupna doza insulina ne bi trebalo da značajnije prelazi 1,0 IJ/kg/24h, što nije i naše mišljenje.

CILJ RADA:

Cilj istraživanja je da se: ispituju osnovni činioci koji određuju dnevne insulinske potrebe i utvrde prosečne insulinske doze ispitanika različitog uzrasta i pola i prikažu u obliku grafikona – percentilnih tabela. Testiraće se hipoteza da su prosečne doze insulina u našoj dijabetičkoj populaciji veće od onih koje se obično navode i često prelaze 1,0 IJ/kg/24 h (ne samo u adolescentnom uzrastu).

METOD RADA:

Analizirana je dijabetička populacija Dečje klinike u Beogradu, njihova medicinska dokumentacija tokom osam godina rasta i sazrevanja. Istraživanje obuhvata 100 ispitanika uzrasta od 2. do 18. godine koji su ostvarili zadovoljavajuću metaboličku kontrolu (definisanu koncentracijama HbA1c%), a nakon perioda remisije bolesti. Ispitanici (55 devojčica i 45 dečaka) su podeljeni u 4 uzrasne grupe: I predškolski (0–5 godina), II školski (6–9 godina), III pubertetski uzrast (10–15 godina) i IV grupa kasna adolescencija (≥ 16 godina). Telesna visina određivana je medicinskom decimalnom vagom po Martenu, fiksiranom na vagu, s tačnošću od 0,1cm. Ispitanici su mereni bez obuće, tako da je položaj glave bio horizontalan sa tzv. Frankfurtskom ravni. Doza insulina koju dete prima izražena je u IJ/kg/24h. Pacijenti su bili na konvencionalnoj (KITH) i intenziviranoj (ITH) insulinskoj terapiji i svi su koristili humane insuline (regularni i intermedijerni). Glikozilirani hemoglobin (HbA1c%) određivan je u biohemijskoj laboratoriji Univerzitetske klinike kolorimetrijskom metodom (vrednosti u zdravih 4,0–6,4). U statističkoj obradi korišćeni su sledeći metodi: mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere disperzije (standardna devijacija, standardna greška, koeficijent varijacije, najmanja i najveća

veličina), Pirsonov hi kvadrat test, Wilcoxonov test ekvivalentnih parova, Studentov t-test i Fišerova parametarska analiza varijanse (ANOVA).

REZULTATI RADA:

U vreme početka bolesti prosečan uzrast ispitanika bio je 8,8 godina (1,6–15,3), a prosečno trajanje bolesti je 6,1 godina (1,4–14,2). Analiza insulinskih potreba u odnosu na uzrast i pol ukazuje na visoko statistički značajnu razliku ($p < 0,01$) prosečnih insulinskih doza prve ($0,74 \pm 0,13$) i druge ($0,84 \pm 0,15$) grupe ispitanika u odnosu na treću ($1,16 \pm 0,23$) i četvrtu ($1,06 \pm 0,21$), što ukazuje na značajno veće insulinske doze u adolescenata. Najveće insulinske potrebe su u periodu puberteta (tabela 1 i grafikon 1). Devojčice u trećoj uzrasnoj grupi imaju značajno veće ($p < 0,01$) insulinske doze (1,20) od dečaka istog uzrasta (1,07 IJ/kg/24h).

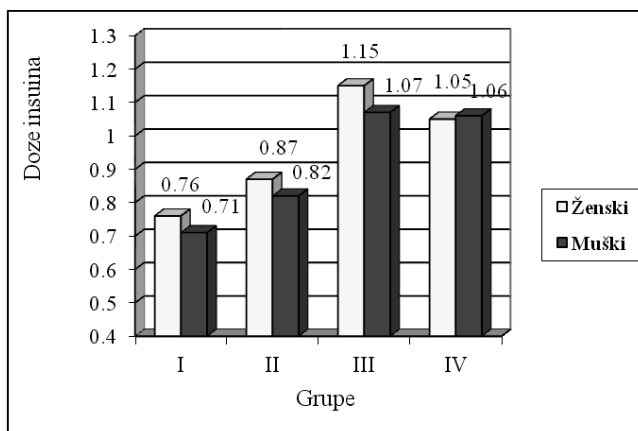
Tabela 1. Insulinske doze u odnosu na uzrast

Grupa	N	Insulinske doze IJ/kg/24h
I grupa (0–5 godina)	18	(0,74±0,13)
II grupa (6–9 godina)	23	(0,84±0,15)
III grupa (10–15 godina)	36	(1,16±0,23)**
IV grupa (16–18 godina)	23	(1,06±0,21)*

* $p < 0,05$

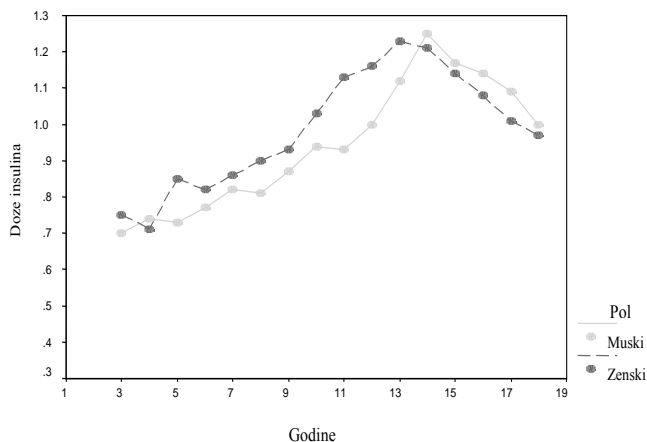
** $p < 0,01$

Grafikon 1. Prosečne dnevne insulinske doze u odnosu na uzrast i pol



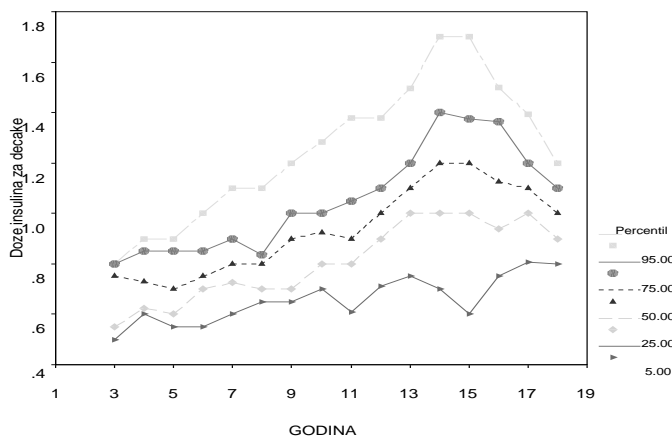
Prosečna dnevna insulinska doza je konstantna i iznosi 0,8 IJ/kg/24h u ispitanika oba pola od 3. do 9. godine, a od 10. godine insulinske potrebe se značajno povećavaju. Devojčice imaju najveće insulinske doze od 10. do 13. godine (najveću u 13. godini 1,23 IJ/kg/24h), a od 15. godine se insulinske potrebe smanjuju i u 18. prosečna insulinska doza iznosi 0,97 IJ/kg/24h. Najveću prosečnu insulinsku dozu od 1,25 IJ/kg/24h dečaci su imali u 14. godini, a od 16. godine insulinske potrebe se smanjuju do 1,0 IJ/kg/24h, koliko iznosi prosečna insulinska doza u 18. godini (grafikon 2).

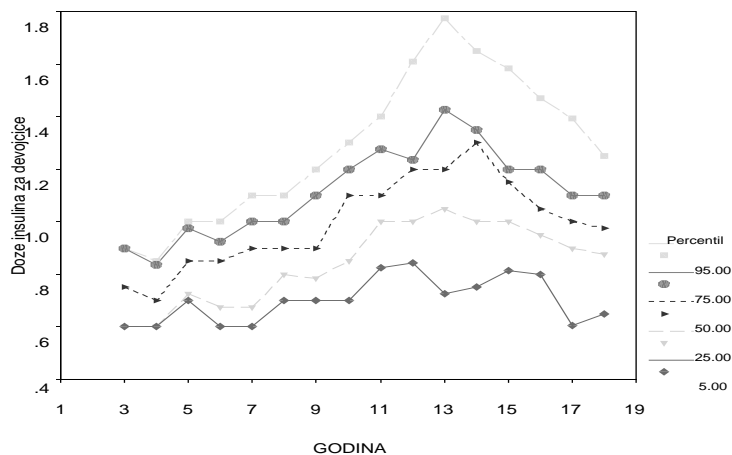
Grafikon 2. Srednje dnevne insulinske doze za devojčice i dečake u odnosu na uzrast



Rasponi insulinskih doza iskazani u percentilima (P_5 - P_{95}) u devojčica pre puberteta iznose 0,6–1,2, a u periodu puberteta 0,7–1,8 i u dečaka pre puberteta 0,55–1,2, a u periodu puberteta 0,6–1,7 IJ/kg/24h (grafikon 3 i 4).

Grafikon 3. Distribucija insulinskih doza u percentilima za dečake



Grafikon 4. Distribucija insulinskih doza u percentilima za devojčice

Na osnovu insulinskih potreba naših ispitanika utvrđeno je da 20% dece pre puberteta i 70% adolescenata ima dnevne insulinske doze veće od 1,0 IJ/kg/24h. Adolescenti na IITh imaju veće insulinske doze u odnosu na adolescente na KITH. Trajanje bolesti duže od dve godine udruženo je sa porastom potreba za insulinom, lošijom metaboličkom kontrolom i slabijom motivacijom za sprovođenje preporuka u lečenju iskazanom smanjivanjem prosečnog broja ostvarenih kontrolnih pregleda.

DISKUSIJA:

Adekvatna supstitucija insulina neophodna je za postizanje optimalne metaboličke kontrole, odgovarajućeg rasta i razvoja obolelih, uz istovremeno smanjen rizik od akutnih i odlaganje hroničnih komplikacija bolesti. Svako dete zahteva pažljiv i individualni pristup doziranju insulina. Prosečne insulinske doze se povećavaju sa odrastanjem, na šta ukazuje i naše istraživanje. Najveće insulinske potrebe imaju ispitanici u periodu puberteta, posebno devojčice (3–6).

Analizom insulinskih potreba naših ispitanika u odnosu na uzrast i pol utvrdili smo da postoji visoko statistički značajna razlika ($p < 0,01$) prosečnih insulinskih doza prve i druge grupe ispitanika u odnosu na treću i četvrtu, koje se među sobom ne razlikuju značajno. Prosečne insulinske doze u prvoj grupi od 0,74 (0,50–1,0) jed/kgtt/24h i drugoj grupi od 0,84 jed/kgtt/24h (0,55–1,2 jed/kgtt/24h) značajno su niže od prosečnih insulinskih doza ostvarenih u III i IV uzrasnoj grupi. Najveća prosečna insulinska doza od 1,16 jed/kgtt/24h (0,6–1,8 jed/kgtt/24h) ostvarena u trećoj, i nešto manja od 1,03 jed/kgtt/24h (0,6–1,7 jed/kgtt/24h) u četvrtoj grupi, ukazuje na značajno veće insulinske potrebe u adolescenata. Prosečna insulinska doza za sve naše ispitanike

iznosila je 1,02 jed/kgtt/24h (0,5–1,8 jed/kgtt/24h). U odnosu na polnu pripadnost ispitanika visoko statistički značajna razlika u dnevnim insulinskim dozama postojala je u III grupi ($p < 0,01$). Devojčice su u ovoj uzrasnoj grupi (pubertet) imale značajno veće insulinske doze od dečaka (1,15:1,07 jed/kgtt/24h). Devojčice su imale značajno veće prosečne insulinske doze ($p < 0,01$) i u odnosu na sve dečake ispitane studijom (1,06:0,98 jed/kgtt/24h). U studiji danskih autora nije bilo značajne razlike u dnevnim insulinskim dozama prema polu, mada su devojčice primale veće dnevne doze insulina (7). U istraživanju 18 razvijenih zemalja sveta, prosečne insulinske doze pokazuju oštar porast, posebno u devojčica tokom puberteta (0,98 jed/kgtt/24h). Povećane insulinske potrebe u pubertetu, posebno u devojčica, nalaze i autori sedmogodišnje studije iz Medisona (8), kao i grupa belgijskih autora.

Prosečna dnevna insulinska doza u naših ispitanika je bila konstantna i iznosi oko 0,8 jed/kgtt/24h između 3. i 9. godine u oba pola, a od 10. godine prosečne dnevne insulinske doze se značajno povećavaju. Dnevne insulinske potrebe značajno su veće u devojčica od 10–13 godina, a visoko statistički značajno veće doze insulina devojčice su imale u 11. ($p < 0,01$) i 12. godini ($p < 0,01$) u odnosu na dečake istog uzrasta. Prosečna insulinska doza u 11. godini u devojčica je bila 1,11 jed/kgtt/24h, a u dečaka 0,93 jed/kgtt/24h, a prosečna insulinska doza u 12. godini za devojčice bila je 1,16 jed/kgtt/24h, a u dečaka 1,0 jed/kgtt/24h. Najveću prosečnu insulinsku dozu od 1,23 jed/kgtt/24h (0,9–1,8 jed/kgtt/24h) devojčice su imale u 13. godini. Od 15. godine se insulinske potrebe devojčica smanjuju i u 18. godini prosečna dnevna insulinska doza bila je 0,97 jed/kgtt/24h (0,7–1,1 jed/kgtt/24h). Prosečne dnevne insulinske doze u dečaka se značajno povećavaju od 10. do 17. godine. Najveću prosečnu insulinsku dozu od 1,25 jed/kgtt/24h (0,7–1,7 jed/kgtt/24h) dečaci su imali u 14. godini. Od 16. godine insulinske potrebe u dečaka se smanjuju, a prosečna insulinska doza u 18. godini bila je 1,0 jed/kgtt/24h (0,8–1,2 jed/kgtt/24h). U ranije spomenutom sedmogodišnjem istraživanju Kerouz i saradnici (9), nalaze da prosečna insulinska doza za oba pola od 2. – 9. godine iznosi 0,8 jed/kgtt/24h.

Devojčice su imale veće dnevne insulinske doze od 10. do 13. godine od dečaka, a najveću insulinsku dnevnu dozu u 13. godini (1,3 jed/kgtt/24h). Autori danske multicentrične studije nalaze prosečnu insulinsku dozu u oba pola od 2. do 9. godine od 0,65 jed/kgtt/24h. Najveću prosečnu insulinsku dozu devojčice su imale u 14. godini, a veće insulinske potrebe od dečaka od 9. do 13. godine. Grupa autora iz Čikaga nalazi da je raspon insulinskih potreba u pubertetu 0,5–2,0 jed/kgtt/24h, a da devojčice najveće insulinske potrebe imaju u 12. godini i dečaci u 14. godini. Rezultati nabrojanih studija, kao i podaci iz savremene literature ukazuju da su različiti insulinski zahtevi u devojčica i dečaka udruženi sa ranijim pubertetom u devojčica, kao i različitim efektima polnih hormona na glikoznu homeostazu (10, 11).

Istraživanje pokazuje da insulinske doze iskazane percentilima za devojčice i dečake variraju između 0,6 jed/kgtt/24h (P_5) i 1,2 jed/kgtt/24h (P_{95}) u prepubertetskih

devojčica i 0,5 jed/kgtt/24h (P_5) i 1,2 jed/kgtt/24h (P_{95}) u prepubertetskih dečaka. U devojčica tokom puberteta insulinske doze su u rasponu od 0,7 jed/kgtt/24h (P_5) do 1,8 jed/kgtt/24h (P_{95}), a u dečaka od 0,6 jed/kgtt/24h (P_5) do 1,7 jed/kgtt/24h (P_{95}).

Na osnovu insulinskih potreba naših ispitanika, utvrdili smo da 20% dece pre puberteta i 70% dece u toku i posle puberteta (III i IV grupa) koristi insulin u dnevnim dozama većim od 1,0 jed/kgtt/24h. U studiji autora iz Medisona nalaze da 25% obolelih pre puberteta i 50% adolescenata koriste doze insulina veće od 1,0 jed/kgtt/24h (10). Autori multicentrične danske studije nalaze dnevne insulinske doze veće od 1.0 jed/kgtt/24h u 20% prepubertetske dece i 50% adolescenata.

Rezultati studija (12, 13), kao i podaci iz savremene literature ukazuju da su različiti insulinski zahtevi devojčica i dečaka uslovljeni ranijim pubertetom u devojčica, kao uticajem endokrinoloških faktora i emocionalnih problema u toku adolescencije na glukoznu homeostazu. Kompilacijom insulinskih doza dobija se distribucija insulinskih doza u percentilima (P_5 – P_{95}) u odnosu na pol i uzrast (grafikon 3 i 4). Zadovoljavajuća metabolička kontrola dijabetesa u adolescenata teže se postiže zbog prisutne relativne insulinske rezistencije uzrokovane povećanom sekrecijom hormona rasta, polnih hormona i čestih stresnih situacija. Stav dece u periodu puberteta, tj. prihvatanje „života sa dijabetesom“ često se naglo pogoršava. Dijabetes tipa 1 u adolescenciji se zbog burnog perioda sazrevanja, hormonskog disbalansa, psihoafektivnog stanja ističe kao poseban problem i zahteva intenzivan timski tretman. Nedovoljne dnevne insulinske doze, posebno tokom puberteta, dovode do zaostajanja u rastu i razvoju obolelih. Suprotno tome, veće doze insulina od potrebnih, posebno u devojčica, uz nedovoljnu fizičku aktivnost i veći kalorijski unos uzrok su gojaznosti i dodatnog problema u ovom specifičnom životnom dobu. Stav mnoge dece u pubertetu, tj. prihvatanje „života sa dijabetesom“ često se naglo pogoršava. U ovom, za vođenje dijabetesa, izuzetno teškom periodu treba nastojati da se održe odnosi međusobnog poverenja roditelja i deteta, iskaže razumevanje za mladu ličnost i stalno podstiče osećanje odgovornosti za sopstveno zdravlje i život. Uloga stabilne porodice je i u ovom uzrastu od presudnog značaja za uspešno vođenje dijabetesa.

U toku poslednje dve decenije brojne multicentrične studije, kao i DCCT, jasno ukazuju da intenziviran insulinski tretman značajno smanjuje rizik za nastanak kasnih komplikacija obolelih od dijabetesa (2). Ove studije su fokusirale IITh, kao najefikasniju terapiju insulinom. Osnovni cilj lečenja – postizanje približno normalnih glikemija, jedino se može ostvariti ovim vidom lečenja (14). Izbor terapijskog režima u dece uslovljava niz činilaca: uzrast, trajanje dijabetesa, navike u ishrani, raspored školskih obaveza i učestalost fizičke aktivnosti. Neophodna je pažljiva selekcija kandidata za IITh i zato svako obolelo dete zahteva individualni pristup u odlučivanju o terapijskom režimu. Za uspešnu intenzivnu kontrolu dijabetesa deca treba da su dobro motivisana, oslobođena strahova od igle, da imaju podršku porodice i prijatelja i da dobro poznaju svoju bolest. Adolescenti sa značajnim porodičnim problemima,

lošom disciplinom, ponavljanim ketoacidozama i velikim nepravilnostima u ishrani nisu pogodni kandidati za IITh. IITh, samo uz adekvatnu samokontrolu, dovodi do poboljšanja kontrole dijabetesa i odlaganja i sprečavanja komplikacija bolesti. Adolescenti na IITh našeg istraživanja ostvarili su značajno bolju metaboličku kontrolu u odnosu na adolescente na KITH. Naše istraživanje, međutim, ukazuje na značajno lošiju metaboličku kontrolu adolescenata u odnosu na mlađe uzraste, posebno u devojčica, što nas obavezuje da uočimo i korigujemo sve činioce koji nepovoljno utiču na metaboličku kontrolu, kako bi u narednim godinama unapredili vođenje dijabetesa u našoj sredini. Bolja metabolička kontrola može se postići, pored veće zastupljenosti IITh, i intenzivnim vođenjem dijabetesa u celini (15). Zadovoljavajućom samokontrolom (česti kontrolni pregledi i često određivanje glikemija, aktivno i svakodnevno adaptiranje insulinskih doza), uz kontinuiranu edukaciju i motivaciju, mogu se prevazići objektivni problemi obolelih (popuštanje elana dece i roditelja tokom trajanja bolesti) i poboljšati metabolička kontrola. Multidisciplinarni tim i intenzivno vođenje dijabetesa, uz emocionalnu potporu porodice i prijatelja, jedino omogućava kvalitetan, prihvatljiv „život sa dijabetesom” za svako obolelo dete (16, 17).

ZAKLJUČCI:

Insulinske potrebe u dece oba pola povećavaju se s porastom hronološkog uzrasta, a naročito u periodu puberteta (0,8 pre puberteta, a 1,16 IJ/kg/24h u pubertetu). Dnevne potrebe za insulinom u devojčica u periodu puberteta su veće od insulinskih doza dečaka istog uzrasta. Insulinske potrebe iskazane u percentilima (P_5 – P_{95}) i prikazane u vidu grafikona omogućavaju brzu i jednostavnu vizuelizaciju raspona insulinskih doza u različitim uzrastima (grafikon 3 i 4). Endokrinološki faktori i emocionalna nestabilnost u adolescenata imaju značajnu ulogu u pogoršanju metaboličke kontrole. IITh je udružena sa većim insulinskim potrebama i nižim vrednostima HbA1c.

LITERATURA:

1. Tamborlane WV, Ahren J. Implications and results of the diabetes control and complications trial. *Ped Clin* 1997; 44: 285–9.
2. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression et long-term complications in adolescens with insulin-dependent diabetes mellitus. The diabetes control and complications trial. *Ped J Pediatr* 1994; 125: 177–87.
3. Holl RW, Swift PG, Mortensen HB, Lynggaard H, Hougaard P, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Garandeau P, Greene S, Hoey HM, Kaprio EA Kocova M, Martul P, Matsuura N, Robertson KJ, Schoenle EJ, Sovik O, Tsou RM, Vanelli M & Aman J. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey

- of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidovre study group. *European Journal of Pediatrics* 2003; 162: 22–29.
4. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM & Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet* 1997; 350: 1505–1510.
 5. Wagner VM, Grabert M & Holl RW. Severe hypoglycaemia, metabolic control and diabetes management in children with type 1 diabetes in the decade after the Diabetes Control and Complications Trial– a large-scale multicentre study. *European Journal of Pediatrics* 2005; 164: 73–79.
 6. Dorchy N. Insulin regimens and adjustments in diabetic children, adolescents and young adults: Personal experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 26: 500–7.
 7. Dorchy H, Rogljemans MP, Willens D. Glycated hemoglobin and related factors in diabetic children and adolescents under 18 years of age: a Belgian experience. *Diabetic Care* 1997; 20: 2–6.
 8. Mortensen HB, Villumsen J, Petersen KE et al. Relationship between insulin injection regimen and metabolic control in young Danish Type 1 diabetic patients. *Diabetic Med*, 1992; 9: 834–839.
 9. Kerouz N, El-Hagek R, Langhough I et al: Insulin doses in children using conventional therapy for insulin dependent diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995; 29: 113–120.
 10. Challen AH, Davies G. et al. Measuring psychological adaptation to diabetes in adolescence. *Diabetes Medicine* 1988; 5.
 11. Challenger I, Ozen S, Barnes ND. The memory blood glucose reflectance meter: A useful educational tool for the diabetic adolescent? *Pract. Diabetes* 6: 219–222.
 12. Block C, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr* 1987; 110: 479–485.
 13. Newton RW, Greene SA. Diabetes in the adolescent, In: Kelnar CSH (ed). *Childhood and Adolescent Diabetes*. Chapman and Hall, London, 1994: 338–369.
 14. Kerouz N, El-Hagek R, Langhough I et al. Insulin doses in children using Conventional therapy for insulin dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Prac* 1995; 29: 113–20.
 15. Mortensen NB, Robertson KJ, Danne T et al. Insulin Management and metabolic control of Type 1 Diabetes Mellitus in childhood and adolescence in 18 Countries. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 752–59.
 16. Malik FS, Taplin CE. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 Diabetes. *Pediatr Drugs*. 2014 Apr; 16(2): 141–50. Review.
 17. Chaney D. Structured diabetes education for children and adolescents. *Nurs Stand*. 2012 Oct 10–16; 27(6): 41–7.