НАРУШЕНИЕ АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ У ДЕТЕЙ С ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА ОСНОВЕ МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ ВРЕМЕННЫХ ОТРЕЗКОВ

БЫКОВ ЮРИЙ ВИТАЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4705-3823; канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: yubikov@gmail.com

БАТУРИН ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6892-3552; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: prof.baturin@gmail.com

Реферат. Цель исследования – диагностировать и изучить выраженность нарушений адаптационных возможностей у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом на основе метода оценки временных отрезков.

Материал и методы. В исследование вошли 54 подростка в возрасте от 14 до 18 лет. 27 подростков, больных сахарным диабетом I типа, были экстренно госпитализированы в отделение реанимации в тяжелом состоянии и составили группу исследования, другие 27 подростков, которые были госпитализированы в стационар для планового хирургического вмешательства, составили контрольную группу (условно здоровые дети). Диагноз сахарного диабета I типа был подтвержден клинико-лабораторными данными [гипергликемия, кетоацидоз, нарушение уровня сознания (оглушение-сопор)]. Протокол исследования. Психофизиологическое тестирование у подростков проводили с помощью оригинальной программы «Ритм», которая демонстрировала пациентам эталонную последовательность звуковых сигналов и пауз между ними, после чего пациенты воспроизводили звуковой ряд при помощи персонального компьютера. Подростков из группы исследования тестировали после купирования диабетического кетоацидоза, стабилизации гликемии и нормализации уровня сознания (на 3–5-е сут после поступления). Контрольную группу тестировали при поступлении в стационар на плановое лечение. Достоверность суммарного показателя отклонений от заданного эталона определяли при помощи t-критерия Стьюдента. **Результаты и их обсуждение.** Достоверные нарушения адаптации выявлены как в группе исследования, так и в контрольной группе. Однако у детей с сахарным диабетом данные нарушения имели более выраженный характер за счет большего укорочения общей продолжительности цикла, а также большего совокупного показателя отклонений от длительности заданных сигналов и пауз от «эталонной нормы». **Выводы.** Результаты исследования подтверждают гипотезу о том, что нарушение механизмов адаптации как проявления десинхронизации биологических ритмов может лежать в механизме развития инсулинозависимого сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, дети, адаптация, временные отрезки, индивидуальная минута.

Для ссылки: Быков, Ю.В. Нарушение адаптационных возможностей у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом на основе методики оценки временных отрезков / Ю.В. Быков, В.А. Батулин // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 5. – С.112–116. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(5).112-116.

ADAPTIVE CAPACITY IMPAIRMENT IN CHILDREN WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS AS SHOWN BY TIME INTERVAL ASSESSMENT

BYKOV YURI V., ORCID ID: 0000-0003-4705-3823; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of anesthesiology, resuscitation and emergency medicine of Stavropol State Medical University, Russia, 355017, Stavropol, Mir str., 310, tel. +7-962-443-04-92, e-mail: yubikov@gmail.com

BATURIN VLADIMIR A., ORCID ID: 0000-0003-4705-3823; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of clinical pharmacology of Stavropol State Medical University, Russia, 355000, Stavropol, Mir str., 310, e-mail: prof.baturin@gmail.com

Abstract. Aim. The aim of the study was to diagnose and study the severity of impaired adaptive capacity in children with insulin-dependent diabetes mellitus using the method of assessment of time intervals. **Material and methods.** The study included 54 adolescents, aged 14 to 18 years. 27 adolescents with type I diabetes mellitus, who were urgently hospitalized in the intensive care unit in a serious condition, constituted the study group, the other 27 adolescents who were hospitalized for planned surgical intervention constituted the control group (conditionally healthy children). The diagnosis of type I diabetes mellitus was confirmed by clinical and laboratory data (hyperglycemia, ketoacidosis, impaired level of consciousness (deafening-sore)). Study protocol: psychophysiological testing in adolescents was performed using the original «Rhythm» program, which presented patients with a reference sequence of sound signals and pauses between them, after which the patients played back the sound sequence using a personal computer. Adolescents in the study group were tested after diabetic ketoacidosis had subsided, glycemia had stabilized, and the level of consciousness had normalized (3–5 days after admission). The control group was tested upon admission to the

hospital for planned treatment. Significance of the total index of deviations from the specified reference was determined using Student's t-criterion. **Results and discussion.** Significant adaptation disorders were detected both in the study group and in the control group. However, in children with diabetes mellitus these disorders were more pronounced due to a greater shortening of the total duration of the cycle, as well as a greater aggregate index of deviations from the duration of set signals and pauses as compared to the «reference standard». **Conclusion.** The findings support the hypothesis that impaired adaptation mechanisms as a manifestation of desynchronization of biological rhythms may lie in the mechanism of insulin-dependent diabetes mellitus development.

Key words: diabetes mellitus, children, adaptation, time intervals, individual minute.

For reference: Bykov YuV, Baturin VA. Adaptive capacity impairment in children with insulin-dependent diabetes mellitus as shown by time interval assessment. Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (5): 112-116. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(5).112-116.

Введение. Инсулинозависимый сахарный диабет (ИЗСД), или СД I типа – одно из самых распространенных хронических заболеваний в детском возрасте [1], которое резко снижает качество жизни пациентов и вызывает преждевременную летальность [2, 3]. Известно, что ранние функциональные и структурные нарушения при ИЗСД у детей могут присутствовать уже через несколько лет после начала заболевания [3]. Диагностика этих осложнений важна для выявления осложнений именно на ранней стадии возникновения СД I типа [4]. Детский и подростковый возраст – это период быстрых физиологических изменений, сопровождаемых становлением физической, когнитивной и эмоциональной зрелости [5], что серьезно осложняет течение ИЗСД и демонстрирует более худший гликемический контроль по сравнению с другими возрастными группами [6], что приводит к длительным негативным последствиям для развития головного мозга и связанной с ним когнитивной дисфункцией [7]. Вопрос о том, влияет ли дисгликемия (т.е. аномальный уровень глюкозы в крови, который может быть охарактеризован как гипогликемия и гипергликемия) на развивающийся головной мозг ребенка (один из наиболее метаболически активных органов нашего организма) на фоне ИЗСД в последние годы особенно привлекает внимание исследователей [7]. Процессы нарушения адаптации как одного из проявлений мозговой дисфункции на фоне ИЗСД все еще недостаточно изучены, в том числе и в педиатрической практике [8]. Приводятся данные, что у детей с ИЗСД на высоте декомпенсации процесса имеются нарушения адаптационных механизмов, которые могут быть отнесены к десинхронизации биологических ритмов, что подтверждает современную гипотезу о том, что СД может являться результатом нарушения работы циркадианной ритмики [9]. Одной из психофизиологических методик, не потерявшей своей актуальности и позволяющей оценить нарушения адаптационной системы, является метод «Индивидуальной минуты», который отражает последовательность, скорость и длительность различных процессов, происходящих в организме и окружающей среде (т.е. «ход биологических часов») [10]. Учитывая тот факт, что подобных психофизиологических методов по выявлению дезадаптации на фоне ИЗСД в детской практике пока нет, нам представилось интересным изучить выраженность нарушения процессов адаптации у данного контингента больных.

Цель исследования – диагностировать и изучить выраженность нарушений адаптационных возможностей у детей с ИЗСД на основе метода оценки временных отрезков.

Материал и методы. Данное открытое исследование было проведено на базе ДГКБ им. Г.К. Филлипского (г. Ставрополь) и включало в себя 54 подростка в возрасте от 14 до 18 лет, средний возраст составил $(16,9 \pm 1,83)$ года (здесь и далее: $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка средней), среди которых было 29 мальчиков и 25 девочек. В группу исследования были включены 27 подростков (16 мальчиков и 11 девочек) с диагнозом «сахарный диабет I типа (инсулинозависимый), стадия декомпенсации», которые были госпитализированы в стационар на фоне дебюта впервые выявленного или хронического декомпенсированного ИЗСД. Средний возраст подростков из группы исследования составил $(16,5 \pm 1,69)$ года. Все дети из группы исследования на момент поступления имели тяжелое состояние за счет диабетического кетоацидоза (ДКА) и неврологической симптоматики (нарушение уровня сознания до уровня «оглушение-сопор»). Все дети в связи с тяжестью состояния были госпитализированы в реанимационное отделение. При поступлении у детей диагностировали ДКА при уровне гликемии выше $11,1$ ммоль/л, содержании кетонов в моче в пределах 120 – 160 mg/dl, экзикозе I–II степени. Нарушение уровня сознания диагностировали по «Шкале ком Глазго»: 15 – 14 баллов – ясное сознание; 13 – 12 баллов – оглушение; 11 – 9 баллов – сопор. Всем детям из данной группы при госпитализации была оказана неотложная помощь, направленная на купирование ДКА и коррекцию неврологического дефицита, которая включала в себя инсулины короткого действия (актрапид) 1 ЕД/кг/сут в/в; инфузионную терапию ($0,9\%$ NaCl, 10% глюкоза); гепатопротекторы в/в (эссенциале); энтеросорбцию (энтеросгель *per os*); щелочные клизмы + щелочное питье. Гликемический профиль отслеживали каждые 2 ч, уровень кетоновых тел в моче – каждые 6 ч. После стабилизации состояния (купирование ДКА и неврологического дефицита) дети были переведены в эндокринологическое отделение для продолжения лечения в плановом порядке. Из группы исследования исключались подростки, имеющие помимо ИЗСД в анамнезе сопутствующую неврологическую и психическую патологию, которая могла бы повлиять на когнитивные функции (эпилепсия, черепно-мозговые травмы, детский церебральный паралич,

депрессивные расстройства и др.). Также из группы исследования были исключены дети, которые находились в реанимационном отделении с тяжелыми нарушениями сознания: кома I–III степени (оценка по «Шкале ком Глазго» менее 9 баллов).

В контрольную группу (условно здоровые дети) были включены 27 подростков [средний возраст составил $(16,9 \pm 1,78)$ года, 13 мальчиков, 14 девочек], которые были госпитализированы в стационар в плановом порядке по поводу обострения хронической гастроэнтерологической патологии (хронический гастрит, хронический гастродуоденит) и не имели в анамнезе сопутствующую неврологическую и психическую патологию, которая могла бы повлиять на когнитивные функции (эпилепсия, черепно-мозговые травмы, детский церебральный паралич, депрессивные расстройства и др.).

Для психофизиологического тестирования нами была использована оригинальная программа «Ритм» [11]. Данная программа демонстрировала пациентам эталонную последовательность звуковых сигналов и пауз между ними, после чего пациенты должны были выполнить тест, при помощи нажатия на клавишу компьютера и параллельно прослушивая генерируемый ими самими звуковой сигнал. Далее их ответ был записан программой и проведен статистический анализ точности воспроизведения эталонной ритмической сессии. Проводился расчет совокупных показателей: длительность выполненного ритмического цикла (мс); величина отклонений от эталона – сумма разностей продолжительности выполненных сигналов и пауз; величина недооценки и переоценки длительности сигналов и пауз. Статистический анализ полученных показателей проводился при помощи программы Statistica (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения была подтверждена при помощи критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова, после чего использовали критерий Стьюдента. Порог статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимался как $p < 0,05$.

К психофизиологическому тестированию детей из группы исследования при помощи программы «Ритм» приступали на 3–5-е сут после поступления в стационар и улучшения их состояния (восстановление сознания до ясного, купирование проявлений ДКА) перед переводом в эндокринологическое отделение. Детей из контрольной группы тестировали в день поступления в стационар. Все дети тестировались в утренние часы при помощи персонального компьютера. Для всех детей было получено письменное согласие со стороны родителей или их законных представителей на участие в исследовании. На проведение данного исследования было по-

лучено одобрение локального этического комитета Ставропольского государственного медицинского университета.

Результаты и их обсуждение. Анализ выполнения теста на воспроизведение серии эталонных временных сигналов и интервалов (табл. 1) продемонстрировал, что пациенты из группы исследования (ИЗСД) не справились с выполнением задания. Дети из группы исследования были склонны сильно укорачивать общую продолжительность цикла (эталон – 6500 мс, воспроизведение – 3957 мс). При этом совокупный показатель отклонений от длительности заданных сигналов и пауз у детей с ИЗСД составил 2470 мс, в том числе переоценка составила 305 мс, а недооценка – 2165 мс. Таким образом, суммарный показатель отклонений от заданного эталона достоверно уменьшался ($p < 0,05$).

Первый сигнал большой продолжительности (2000 мс) был воспроизведен с большим отклонением от длительности эталонного сигнала. Пациенты были склонны достоверно чрезмерно недооценивать его длительность, при этом недооценка продолжительности составила $(+1151 \pm 78)$ мс. При воспроизведении трех последующих сигналов одинаковой продолжительности (500 мс) точность воспроизведения для каждого из них была разной. Второй и третий сигналы воспроизводились с меньшей точностью, в сторону уменьшения длительности сигналов. При этом недооценка продолжительности составила для первого сигнала $(+47 \pm 47)$ мс, а для второго почти в 3 раза больше – $(+140 \pm 20)$ мс (табл. 2).

Воспроизведение четвертого сигнала аналогичной протяженности (500 мс) было также не точным, однако его продолжительность, наоборот, переоценивалась (см. табл. 2).

Выдерживание пауз между воспроизведенными сигналами в группе исследования также зависело от их эталонной длительности. Первая средняя по длительности эталонная пауза (500 мс) в целом недооценивалась [длительность недооценки составила $(+147 \pm 23)$ мс]. Вторая пауза (эталон 300 мс) воспроизводилась достаточно точно, с уменьшением ее длительности всего на $(+12 \pm 12)$ мс. Третья, самая длительная пауза (1000 мс), достаточно сильно недооценивалась пациентами, в этом случае длительность превышения составила (668 ± 48) мс (см. табл. 2).

Если говорить о контрольной группе (условно здоровые пациенты), то в этом случае дети более точно выполнили задание на воспроизведение серии временных сигналов и интервалов. Длительность всего выполняемого теста была короче и составила 5105 мс, но эти показатели были более приближены к значениям «эталонной нормы» (6500 мс). При этом

Таблица 1

Схема сигналов и пауз при проведении тестирования

Table 1

Diagram of signals and pauses used during testing

Последовательность и длительность (мс) сигналов и пауз	Частота, Гц
K4-C1200-C2000-P1500-C500-P300-C500-P11000-C500	1200

Примечание. К – количество повторений; Ч – частота, Гц; С – длительность звукового сигнала, мс; П – длительность паузы, мс.

Отклонения в длительности сигналов и пауз среди детей с ИЗСД и условно здоровых детей

Table 2

Deviations in the duration of signals and pauses among children with IDDM and conditionally healthy children

Ритмическая сессия	Группа исследования (n=27)	Контрольная группа (n=27)
<i>Отклонения в длительности сигналов</i>		
Сигнал 1, мс	+1151±78	+398±28
Сигнал 2, мс	+47±47	+20±10
Сигнал 3, мс	+140±20	+8±13
Сигнал 4, мс	-305±100	-754±33
<i>Отклонения в длительности пауз</i>		
Пауза 1, мс	+147±23	+70±36
Пауза 2, мс	+12±12	+7±4
Пауза 3, мс	+668±48	-201±54

Примечание: (+) – недооценка сигнала; (-) – переоценка сигнала.

совокупный показатель отклонений от длительности заданных сигналов и пауз у детей с ИЗСД составил 1458 мс, в том числе недооценка составила 503 мс, а переоценка – 955 мс. Таким образом, суммарный показатель отклонений от заданного эталона также достоверно был выше ($p \leq 0,05$).

Согласно результатам исследования длительность первого, самого продолжительного сигнала (2000 мс) была воспроизведена с уменьшением его длительности на (+398±28) мс, однако недооценка продолжительности этого сигнала была почти вдвое короче, чем в группе исследования (см. табл. 2). Три последующих одинаковых по длительности звуковых сигнала (500 мс) были воспроизведены условно здоровыми детьми с разной точностью, т.е. так же, как и детьми с ИЗСД, однако большинство результатов у детей из контрольной группы были более близки к «эталонной звуковой норме». Например, второй и третий сигналы воспроизводились с более высокой точностью, но в сторону уменьшения длительности сигналов, при этом недооценка продолжительности второго сигнала составила (+20±10) мс, а третьего – (+8±13) мс, что было близко к «эталонной норме». Продолжительность воспроизведения четвертого сигнала также переоценивалась как и детьми с ИЗСД, однако у условно здоровых детей значения переоценки были больше (см. табл. 2).

Выдерживание пауз между воспроизведенными сигналами в контрольной группе также было более точным и близким к «эталонной норме». Несмотря на то что длительность первой эталонной паузы (500 мс) также недооценивалась [длительность уменьшения составляла (+70±36) мс], значения превышения были в 2 раза меньше, чем в группе исследования. Вторая эталонная пауза (300 мс) воспроизводилась достаточно точно и была близка к норме [длительность превышения всего (+7±4) мс]. Третья пауза (1000 мс) по сравнению с детьми с ИЗСД, наоборот, достаточно сильно переоценивалась условно здоровыми детьми, и длительность недооценки составила (-201±54) мс (см. табл. 2).

Таким образом, выявлены существенные различия при выполнении тестового задания между детьми из группы исследования (ИЗСД) и контрольной группой (условно здоровые дети). Дети с ИЗСД были склонны сильно укорачивать общую продолжитель-

ность цикла и при этом имели тенденцию недооценивать продолжительность сигналов и пауз. Можно сделать вывод, что данные нарушения могут быть связаны с нарушением уровня сознания у детей на фоне перенесенной декомпенсации СД I типа.

Выводы. Результаты проведенного исследования показали, что выраженность адаптационных нарушений на основании психофизиологического тестирования при помощи программы «Ритм» была больше в группе детей, больных ИЗСД. Эти дети имели достоверно большее укорочение общей продолжительности цикла, а также больший совокупный показатель отклонений от длительности заданных сигналов и пауз по сравнению с контрольной группой, что говорит в пользу выраженности нарушений адаптации именно при данной эндокринной патологии. Таким образом, полученные данные указывают на то, что у детей с ИЗСД имеются явные признаки нарушения биологических часов – в частности, поломка биологических ритмов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatric Patients and Its Impact on Relationships in the Family Environment / A. Madrigal, M. López, A. Sánchez [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2020. – № 13. – P.4973–4980.
2. Microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus / F. Demirel, D. Tepe, Ö. Kara, İ. Esen // *J. of Clin. Research in Ped. Endocrine.* – 2013. – Vol. 3, № 5. – P.145–149.
3. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents / K.C. Donaghue, R.P. Wadwa, L.A. Dimeglio [et al.] // *Ped. Diabetes.* – 2014. – Vol. 20, № 15. – P.257–269.
4. Ahmed, H. Early Diabetic Nephropathy and Retinopathy in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Attending Sudan Childhood Diabetes Centre / H. Ahmed, T. Elshaikh, M. Abdullah // *J. Diabetes Res.* – 2020. – № 2020. – P.7181383.

5. Puberty-related influences on brain development / J.N.Giedd, L.S. Clasen, R. Lenroot [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2006. – № 254. – P.154–162.
6. Predictors of glycaemic control and hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes from NSW and the ACT / M.E.Craig, P. Handelsman, K.C. Donaghue [et al.] // *Med. J. Aust.* – 2002. – № 177. – P.235–238.
7. Executive task-based brain function in children with type 1 diabetes: An observational study / L.C. Foland-Ross, B. Buckingham, N. Mauras [et al.] // *PLoS. Med.* – 2019. – Vol. 12, № 16. – P.1002979.
8. Impairment and recovery of elementary cognitive function induced by hypoglycemia in type-1 diabetic patients and healthy controls / R. Lobmann, H.G. Smid, G. Pottag [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 8, № 85. – P.2758–2766.
9. *Onaolapo, A.Y.* Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: Examining melatonin's roles in prophylaxis and management / A.Y. Onaolapo, O.J. Onaolapo // *World J. Diabetes.* – 2018. – Vol. 7, № 9. – P.99–114.
10. Зыкина, Е.Д. Длительность индивидуальной минуты и психофизиологические особенности человека / Е.Д. Зыкина // *Forcipe.* – 2020. – Т. 3, № 3. – С.418–419.
11. Метод компьютерной оценки ритмического воспроизведения заданных временных отрезков: методические рекомендации / В.А. Батулин, Л.И. Губарева, И.Н. Вороненко, М.В. Батулин. – Ставрополь: Издательство СтГМА, 2005. – 8 с.
3. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, et al. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Ped Diabetes.* 2014; 15 (Suppl 20): 257–269.
4. Ahmed H, Elshaikh T, Abdullah M. Early Diabetic Nephropathy and Retinopathy in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Attending Sudan Childhood Diabetes Centre. *J Diabetes Res.* 2020; 2020: 7181383.
5. Giedd JN, Clasen LS, Lenroot R, et al. Puberty-related influences on brain development. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 254: 154–162.
6. Craig ME, Handelsman P, Donaghue KC, et al. Predictors of glycaemic control and hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes from NSW and the ACT. *Med J Aust.* 2002; 177: 235–238.
7. Foland-Ross LC, Buckingham B, Mauras N, et al. Executive task-based brain function in children with type 1 diabetes: An observational study. *PLoS Med.* 2019; 16 (12): e1002979.
8. Lobmann R, Smid HG, Pottag G, et al. Impairment and recovery of elementary cognitive function induced by hypoglycemia in type-1 diabetic patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (8): 2758–2766.
9. Onaolapo AY, Onaolapo OJ. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: Examining melatonin's roles in prophylaxis and management. *World J Diabetes.* 2018; 9 (7): 99–114.
10. Zykina ED. Dlitel'nost' individual'noj minuty i psihofiziologicheskie osobennosti cheloveka [The duration of an individual minute and the psychophysiological characteristics of a person]. *Forcipe [Forcipe].* 2020; 3 (3): 418–419.
11. Baturin VA, Gubareva LI, Voronenko IN, Baturin MV. Metod komp'yuternoj ocenki ritmicheskogo vosproizvedeniya zadannyh vremennyh otrezkov [Method of computer assessment of rhythmic reproduction of specified time intervals]. *Metodicheskie rekomendacii [Guidelines].* 2005: 8 p.

REFERENCES

1. Madrigal MA, López M, Sánchez A, et al. Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatric Patients and Its Impact on Relationships in the Family Environment. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 4973–4980.
2. Demirel F, Tepe D, Kara Ö, Esen İ. Microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J of Clin Research in Ped Endocrinol.* 2013; 5 (3): 145–149.