

**Universitatea de Medicină și Farmacie
"Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Catedra Pediatrie II**

Rezumatul tezei de doctorat cu titlul

**Posibilități evolutive în diabetul zaharat
tip 1 la copil și adolescent**

**Coordonator științific
Prof. Univ. Dr. Nicolae Miu**

**Doctorand
Bogdan Lucian**

2010

Cuvinte cheie: diabet zaharat tip 1, hemoglobina glicozilata, complicatii, autoimunitatea pancreatica, autoimunitati asociate

CUPRINS

Stadiul actual al cunoașterii

Capitolul 1	Introducere /	01
Capitolul 2	Scurt istoric al diabetului zaharat /	03
Capitolul 3	Fiziologia pancreasului endocrin /	05
Capitolul 4	Etiopatogenia diabetului zaharat tip 1 /	14
Capitolul 5	Epidemiologia diabetului zaharat /	21
Capitolul 6	Hemoglobina glicozilată, proteinele glicate și alți parametri biochimici în controlul diabetului zaharat /	25
Capitolul 7	Complicațiile diabetului zaharat tip 1 /	30
Capitolul 8	Autoimunitatea asociată diabetului zaharat tip 1 /	39

Contribuții personale

I.	Scopul cercetării /	45
II.	Ipoteza de studiu /	46
III.	Material și metodă /	48
IV.	Rezultate și discuții /	52
Capitolul 1	Analiza globală a lotului studiat /	52
1.1	Date epidemiologice /	52
1.2	Antecedente personale /	57
1.3	Alimentația naturală /	60
1.4	Greutatea la naștere /	63
1.5	Antecedente patologice /	64
1.6	Tipul de debut /	66
1.7	Mediul și debutul /	68
Concluzii parțiale / 69		
Capitolul 2	Controlul metabolic al diabetului zaharat tip 1 /	70
Concluzii parțiale / 81		
Capitolul 3	Complicațiile diabetului zaharat tip 1 /	82
3.1	Complicațiile acute ale diabetului zaharat tip 1 /	82
3.1.1	Hipoglicemia /	82
3.1.2	Cetoacidoza diabetică /	86
3.2	Complicațiile cronice ale diabetului zaharat tip 1 /	90
3.2.1	Nefropatia diabetică /	90
3.2.2	Neuropatia diabetică /	94
3.2.3	Dislipidemia /	99
3.2.4	Obezitatea /	108
3.2.5	Hipertensiunea arterială /	111
3.2.6	Tulburările metabolismului magneziului /	111
3.2.7	Lipodistrofia /	113
3.2.8	Alte complicații cutanate ale diabetului zaharat tip 1 /	115
Concluzii parțiale / 117		
Capitolul 4	Autoimunitatea pancreatică /	120
Concluzii parțiale / 123		
Capitolul 5	Autoimunitățile asociate diabetului zaharat tip 1 /	124

5.1 Tiroidita autoimună și diabetul zaharat tip 1 /	125
5.2 Boala celiacă și diabetul zaharat tip 1 /	132
5.3 Boala Addison și Sindroamele Poliendocrine Autoimune /	141
5.4 Artrita idiopatică juvenilă și diabetul zaharat tip 1 /	145
5.5 Bolile autoimune ale pielii și diabetul zaharat tip 1 /	149
Concluzii parțiale /	151
V. Concluzii generale /	153
Referințe /	156

Introducere

În anul 2007, populația de vârstă pediatrică a globului era estimată la 1.8 miliarde, dintre care 0.02% suferă de diabet. Aceasta înseamnă ca aproximativ 440.000 de copii din toată lumea au această boală, 70.000 de noi cazuri fiind diagnosticate anual. Acești copii trebuie să fie ajutați să urmeze un tratament injectabil cu insulină, în așa fel încât să ducă o viață fără restricții, fără să dezvolte complicații sau să fie stigmatizați social pentru boala lor.

Evoluția bolii la nivelul țării noastre respectă tendințele regionale, remarcându-se o creștere a incidenței diabetului zaharat tip 1 în toate județele, mai ales la nivelul celor din Transilvania.

Etiopatogeneza diabetului zaharat tip 1 nu este pe deplin cunoscută. Susceptibilitatea genetică este clar implicată în apariția și dezvoltarea bolii, dar pe lângă locusul diabetogen care codifică o regiune a Complexului Major de Histocompatibilitate, peste 20 de locusuri genice non diabetogene au fost legate de inițierea și evoluția acestei afecțiuni.

Clasic, diabetul zaharat tip 1 a fost considerat o boală autoimună, făcând parte din clusterul autoimunităților cu autoanticorpi specifici. Cu toate acestea, studiile actuale au arătat faptul că anticorpii antiinsulari specifici bolii nu sunt prezenți la toți pacienții, sugerând faptul că și o altă verigă patogenetică poate fi implicată. Factorii de mediu, alimentația, stresul și mai ales infecțiile virale vin să completeze tabloul etiopatogenetic multifactorial al aceste boli, mult investigată dar incomplet elucidată.

Vârsta pediatrică nu este vârsta la care apar în mod firesc complicațiile vasculare ale bolii. Cu toate acestea, pot fi prezente modificări subtile care pot fi considerate factorii de prognostic ai evoluției complicațiilor. Screeningul consecvent al acestora a scăzut semnificativ prevalența lor și împreună cu terapia intensivă cu insulină contribuie la un control mai bun al diabetului și la ameliorarea evoluției acestuia pe termen lung.

Depistarea în ultimii ani a unor boli autoimune asociate diabetului a condus la realizarea unei strategii de screening a acestora în vederea detecției precoce. Ameliorarea controlului metabolic la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și autoimunități asociate duce la ameliorarea profilului lipidic și împreună cu menținerea unei greutăți adecvate contribuie la scăderea riscului de complicații cardiovasculare. De asemenea, menținerea valorilor hemoglobinei glicozilate la nivel optim, cu un control evident al episoadelor hipoglicemice consecutive la acești pacienți, duce la scăderea complicațiilor microvasculare pe termen lung.

Abordarea psiho-educatională a copilului și familiei implică dezvoltarea abilităților de rezolvare a problemelor și creșterea suportului familial. Acest fapt are ca rezultat scăderea stresului legat de boală, creșterea aderenței între membrii familiei ducând la o bună complianță la tratament, o ameliorare a controlului metabolic și o scădere a riscului de a dezvolta complicații pe termen lung.

Scopul cercetării

La nivelul țării noastre, datele unitare legate de evoluția diabetului zaharat tip 1 la populația pediatrică sunt relativ puține comparativ cu țările europene. Mai mult rețeaua de diabetologie pediatrică este insuficient fundamentată, astfel că studiile unitare, cel puțin în

regiunea nord-vestică a României sunt rare. Acesta este motivul pentru care am urmărit evaluarea pacienților pediatrici diabetici din județul Cluj și județele arundate acestui centru universitar.

Urmărirea unitară a pacienților pe o perioadă de 3 ani, după un protocol de studiu fundamentat, a permis aprecierea datelor epidemiologice referitoare la acești pacienți. De asemenea, am realizat aprecierea apariției complicațiilor existente dar și aprecierea debutului și a evoluției acestora în timp.

Bolile autoimune asociate diabetului zaharat tip 1 la populația pediatrică nu au fost consecvent evaluate în țara noastră datorită inexistenței unor programe de screening. Pacienții internați și evaluați în serviciul nostru au fost investigați în această privință, oferind date unitare referitoare la autoimunități la un lot relativ important de subiecți comparativ cu incidența bolii de bază.

Autoimunitatea pancreatică a fost studiată la majoritatea pacienților, oferind date importante legate de un aspect mai puțin studiat.

Ipoteza de studiu

În această cercetare ne-am propus evaluarea unor parametri epidemiologici, clinici și paraclinici în vederea aprecierii debutului și evoluției diabetului zaharat tip 1 la lotul pediatric luat în studiu.

De asemenea s-a avut în vedere studierea unor factori perinatali ca greutatea la naștere sau durata alimentației naturale precum și antecedentele personale sau familiale și influența lor asupra debutului diabetului.

Din punct de vedere al controlului metabolic al diabetului zaharat tip 1, am avut ca și obiectiv studierea hemoglobinei glicozilate și a glicemiei medii în dinamică, urmărind evoluția acestor două variabile la lotul extins precum și pe sexe, grupe de vârstă precum și corelarea cu necesarul de insulină.

Un alt obiectiv al cercetării a fost reprezentat de evidențierea apariției și evoluției complicațiilor diabetului zaharat tip 1 la lotul nostru. Ne-am propus evaluarea episoadelor hipoglicemice, cetoacidoza diabetică, nefropatia diabetică, neuropatia diabetică, dislipidemia, obezitatea, tulburările metabolismului magneziului și complicațiile cutanate ale bolii, prin evaluarea unor parametri clinici și de laborator, precum și relația acestora cu parametrii de control metabolic ai diabetului zaharat tip 1.

Pentru evaluarea autoimunității pancreatice am intenționat studiul prevalenței autoanticorpilor specifici, asocierea acestora, nivelul cantitativ sau repartiția pe sexe.

În vederea studierii autoimunităților asociate am intenționat urmărirea prevalenței acestora la lotul extins, precum și evaluarea parametrilor clinici și paraclinici la pacienții cu tiroidită autoimună, boală celiacă, boala Addison, artrită idiopatică juvenilă sau boli cutanate autoimune.

Material și metodă

S-au luat în studiu un număr de 50 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 1an 6 luni și 18 ani, internați și evaluați în Clinica Pediatrie II Cluj-Napoca în intervalul decembrie 2005-decembrie 2008.

S-a făcut o eșantionare de tip convenabil, cu luarea în studiu a tuturor pacienților aflați în evidența clinicii cu diagnosticul de diabet zaharat tip 1 și a celor nou diagnosticați în acest interval.

Criteriile de includere în lot:

- diagnosticul de diabet zaharat tip 1 conform recomandărilor ISPAD
- posibilitatea monitorizării în dinamică(4 determinări succesive la intervale de maxim 6 luni) a unor parametri clinici, antropometrici, biochimici și imunologici

- posibilitatea automonitorizării la domiciliu a pacienților
- existența complianței familiei la terapie și regim
- consimțământul de participare la studiu

Criterii de excludere din lot:

- alte forme de diabet zaharat
- imposibilitatea monitorizării în dinamică a parametrilor studiați
- imposibilitatea colaborării cu pacientul sau familia în ceea ce privește automonitorizarea bolii și complianța la terapie sau regim

Parametri biochimici imunologici și hormonalni au fost analizați la nivelul Laboratorului Centralizat al Spitalului de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca.

În cadrul lucrării s-au utilizat metode ale statisticii descriptive și inferențiale. Dintre metodele statisticii descriptive s-au utilizat: tabele de frecvențe sau indici de dispersie și centralitate, după caz.

Rezultate și discuții

Analiza globală a lotului studiat

Din cei 50 de pacienți luați în studiu, 27 au fost băieți și 23 au fost fete (Fig. 1. 1). Media de vârstă a pacienților la luarea în studiu a fost de 11,2 ani cu mediana de 11,5 ani, minima de 2 ani și maxima de 18 ani, cu o deviație standard de 4,49. Repartiția acestora în funcție de grupa de vârstă a arătat prezența diabetului la 31 din pacienții peste 10 ani (pubertate și adolescență) și respectiv la 19 din cei sub 10 ani (copilărie).

La lotul studiat s-a evidențiat faptul că majoritatea pacienților provin din mediul urban (70%), în timp ce restul provin din mediul rural. La pacienții proveniți din mediul urban se constată o mică diferență în ceea ce privește raportul pe sexe (45,7% băieți; 54,3% fete), în schimb la cei din mediul rural se constată predominanța băieților (73,3% băieți; 26,7% fete) ($p=0,06$).

Referitor la vârsta de debut a bolii la lotul studiat se constată o variație bimodală cu un peak între 5 și 8 ani și un al doilea la debutul pubertății, dar se remarcă și o creștere a incidenței la grupa de vârstă 1-3 ani.

Referitor la condițiile socio-economice, majoritatea provin din familii cu un nivel considerat normal pentru țara noastră, în schimb 18 % dintre aceștia provin din familii cu posibilități materiale precare, cu venituri mici și membri mulți.

Marea majoritate a pacienților nu au antecedente de diabet zaharat ($n=29$). Restul de 21 de pacienți au avut în familie cazuri de diabet zaharat. Dintre aceștia, 2 au avut cazuri de DZ1 în familie (1-tatăl, 1-fratele). Ceilalți 19 pacienți au avut antecedente de DZ2 în familiile lărgite (unchi, mătuși, bunici). Descoperirile recente sugerează tendința la agregare familială a DZ1 cu DZ2. În studiul nostru am investigat prezența sau absența antecedentelor de DZ la pacienții pediatrici. Datele obținute sugerează, chiar fără o semnificație statistică, că prezența DZ tip 2 la rudele de gradul I ale copiilor diabetici tinde să întârzie debutul bolii.

Din cei 50 de subiecți luați în studiu, 35 au fost alimentați natural sub 3 luni, 8 au fost alimentați natural între 3 și 6 luni și doar 7 au fost alimentați natural peste 6 luni. Studiul de față susține datele din literatură conform cărora există o asociere între lipsa alimentației naturale și riscul de diabet zaharat tip 1. Efectul paralel al introducerii alimentației artificiale (însemnând orice sursă de proteine) este secundar efectului alăptării. Chiar dacă cele două aspecte sunt cunoscute, nu este deplin stabilit care dintre cele două mecanisme primează.

Jumătate din pacienții luați în studiu au antecedente personale de infecții respiratorii. Există o corelație pozitivă între sexul pacienților și antecedentele acestora. Astfel 52,2% din fete și 48,8% dintre băieți prezintă în antecedente boli infecțioase respiratorii. Factorii de

mediu sunt suspectați a declanșa autoimunitatea pancreatică la indivizii susceptibili genetic. Aceștia sunt reprezentați de dietă și infecții. Virusurile induc autoimunitatea insulară prin mimetism molecular între secvențele de aminoacizi ale peptidelor virale și antigenele insulare care pot activa limfocitele T.

La majoritatea pacenților(68%) boala a debutat clasic prin poliurie, polidipsie, nicturie, polifagie și scădere în greutate. Cu toate acestea, un procent mare de pacienți au ajuns în serviciile specializate în comă diabetică(22%).

Controlul metabolic al diabetului zaharat tip 1

Analiza valorilor medii ale hemoglobinei glicate arată prezența unor valori satisfăcătoare la prima determinare, cu tendința la scădere, urmând să se mențină relativ constante la următoarele evaluări. În ceea ce privește glicemia medie se constată aceeași tendință remarcată la variația hemoglobinei glicozilate.

Analiza nivelelor HbA1c pe sexe arată predominanța nivelelor nesatisfăcătoare la un număr mare de pacienți la prima determinare, cu inversarea raportului la următoarele evaluări, la subiecții de sex masculin.

În urma analizei controlului metabolic pe grupe de vârstă, la grupa de vârstă sub 10 ani se constată nivele satisfăcătoare sau nesatisfăcătoare la prima determinare, cu predominanța clară a controlului glicemic optim la următoarele evaluări. În schimb, numărul pacienților cu un control metabolic nesatisfăcător la această grupă de vârstă se menține constant.

Compararea valorilor medii ale hemoglobinei glicozilate cu dozele de insulină în dinamică arată o dispersie nonparametrică a valorilor, cu tendință crescătoare. Din punct de vedere statistic se constată valori statistic semnificative între aceste variabile la unele determinări.

Determinarea hemoglobinei A1c este cea mai eficientă metodă de evaluare a controlului glicemic. Valorile ridicate ale HbA1c pot să prevadă dezvoltarea complicațiilor micro și macrovasculare. Cu toate acestea, aceasta are unele limitări în aprecierea controlului glicemic, ca de exemplu în aprecierea glicemiei medii. Acesta este motivul pentru care s-a calculat și valoarea glicemiei medii la lotul investigat. În studiul DCCT(Diabetes Control and Complications Trial), 96 % din complicații au fost corelate cu nivelul hemoglobinei glicozilate.

Complicațiile diabetului zaharat tip 1

Hipoglicemia

Prevalența medie a episoadelor hipoglicemice ușoare/ moderate la lotul studiat a fost de 5.2/ lună. Din totalul de 50 de pacienți incluși în studiu, 2 pacienți au prezentat 1 respectiv 2 episoade de hipoglicemie severă pe parcursul întregului studiu, nefiind cuantificabile în număr de episoade / lună.

Numărul de hipoglicemii per subiect pe o perioadă de 4 săptămâni(investigat anamnetic și prin caietele de automonitorizare la domiciliu) au arătat că 13.6% din subiecți nu au avut nici un episod hipoglicemic, 36.4% au declarat între 1 și 4 episoade, 31.8% între 5 și 9 episoade iar 18.2% au afirmat apartia a mai mult de 10 episoade.

Media glicemiei recoltate pe bandeletă în timpul episodului hipoglicemic a fost de 54 mg/ dl, majoritatea pacienților prezentând glicemii între 60 și 65 mg/ dl.

Cu toate acestea, hipoglicemiile ușoare/ moderate recurente pot duce la afectare neuronală difuză, atât centrală cât și periferică. Consecințele acestei afectări sunt reprezentate de disfuncția cerebrală cu disfuncție cognitivă, tulburări de școlarizare, adaptare socială dificilă și alterarea complianței la dietă și insulinoterapie. Faptul că majoritatea pacienților diabetici au afirmat că încearcă să se ferească de hipoglicemii datorită simptomelor care creează un disconfort fizic și psihic major, susține acest lucru. Afectarea neuronală periferică duce la precipitarea instalării neuropatiei diabetice.

Cetoacidoza diabetică

Dacă la 22% din pacienții lotului studiat debutul diabetului zaharat a fost prin comă, cetoacidotică, ulterior, cetoacidoza a apărut, pe toată durata cercetării, la 18% dintre pacienți, totalizând un număr de 14 episoade în 3 ani.

La lotul studiat se remarcă o incidență relativ crescută a cetoacidozei diabetice comparativ cu studiile prospective de lungă durată. Totuși, studiile cu o durată similară cu cercetarea noastră prezintă date similare privitoare la acest aspect. Cu toate acestea, se remarcă prezența cetoacidozei ușoare și moderate la pacienții luați în studiu.

Nefropatia

Nefropatia incipientă a fost diagnosticată la un număr de 6 pacienți din totalul de 50 luați în studiu. Hemoglobina glicozilată a fost crescută la lotul cu nefropatie comparativ cu cel fără boală, remarcându-se semnificație statistică la ultimele două evaluări. De asemenea, colesterolul seric total a fost mai mare comparativ cu lotul fără afectare renală.

Din cei 6 pacienți cu nefropatie diabetică, 2 au avut valorile tensiunii arteriale între percentila 90 și 95 pentru vârstă, fiind considerate ca valori tensionale de graniță, iar pacientul cu microalbuminuria > 300 mg/ 24 h a avut valori tensionale peste percentila 95 pentru vârstă.

Prevalența nefropatiei incipiente la lotul studiat a fost comparabilă cu cea întâlnită în alte studii, raportând-o la vârsta de debut a diabetului și durata de evoluție a acestuia. Durata scurtă a studiului nu a putut pune însă în evidență prezența nefropatiei diabetice sau a bolii renale terminale la un număr comparabil de pacienți, urmând a fi evaluată în studiile viitoare.

Neuropatia diabetică

Din cei 50 de pacienți luați în studiu, la 4 pacienți s-a demonstrat existența polineuropatiei periferice prin evidențierea unor valori alterate ale vitezei de conducere nervoasă. Din punct de vedere al simptomelor clinice, cel mai frecvent a fost afirmată amorțeala, urmată de parestezii și tulburările de sensibilitate. Controlul metabolic la acești pacienți arată prezența unor valori nesatisfăcătoare ale hemoglobinei glicozilate și ale glicemiei medii.

Dislipidemia

Evaluarea parametrilor lipidici pe sexe arată rezultate variabile. Astfel, se constată o creștere progresivă a mediei colesterolului seric total la cele patru determinări, cu înregistrarea unor valori mai mari la fete comparativ cu băieții, obținându-se o corelație statistic semnificativă doar la ultima determinare. Analiza parametrilor lipidici pe grupele de vârstă (sub 10 ani, peste 10 ani) arată tendința la creștere a colesterolului seric total și a HDL colesterolului la primele trei determinări la lotul extins, cu o ușoară tendință la scădere la lotul peste 10 ani de la a treia la a patra evaluare. Analiza tipului de dislipidemii au arătat că majoritatea pacienților au prezentat hipercolesterolemie, restul prezentând hipertrigliceridemie sau asocieri între hipoHDL colesterolemie, hipercolesterolemie și/ sau hipertrigliceridemie.

Tulburările metabolismului magneziului

Studiul concentrației serice a magneziului la lotul studiat a arătat faptul că hipomagneziemia a fost prezentă la majoritatea pacienților pe perioada urmăririi. Deficitul de magneziu a fost descris la pacienții diabetici. Acesta a fost legat de ateroscleroză, contribuind în consecință la dezvoltarea complicațiilor tardive ale diabetului și în special a macroangiopatiei.

Complicații cutanate ale diabetului zaharat tip 1

La cei 50 de pacienți luați în studiu s-au detectat mai multe complicații cutanate, unele considerate ca manifestări cutanate ale bolii de bază iar altele ca și condiții asociate

diabetului. Cea mai frecventă manifestare cutanată a fost rubeoza, urmată în ordinea incidenței de tegumentele uscate, dermatită depigmentări nespecifice și infecții cutanate.

Autoimunitatea pancreatică

Un număr de 14 pacienți au prezentat anticorpi GAD 65 pozitivi, cu o medie a titrului de 1.37 U/ ml, 16 au prezentat anticorpi IAA, cu o medie de 1.59 U/ ml, 19 au prezentat anticorpi IA 2, cu media de 199.57 și 2 au prezentat anticorpi de tip ICA cu o medie 1.9 U/ ml. În ceea ce privește asocierea autoanticorpilor, majoritatea pacienților au prezentat doar anticorpi IA 2, urmând ca prevalență asocierea GAD 65, IA 2 și IAA. Menționăm că 2 dintre pacienții investigați nu au prezentat anticorpi antiinsulari, reprezentând 6.2% din lot.

Anticorpii antiinsulari sunt în strânsă legătură cu dezvoltarea diabetului zaharat tip 1. Prezența autoanticorpilor la una sau mai multe autoantigene pancreatice susțin ipoteza medierii imune a procesului de distrucție a celulelor β pancreatice. Chiar dacă apariția acestor anticorpi nu urmează un tipar bine definit, prezența mai multor tipuri are o valoare predictivă crescută în ceea ce privește apariția diabetului de tip 1.

Autoimunitățile asociate diabetului zaharat tip 1

Tiroidita autoimună și diabetul zaharat tip 1

În urma screeningului, un număr de 6 pacienți, reprezentând 12 % din lot au prezentat anticorpi anti TPO pozitivi. Dintre aceștia, 3 pacienți au avut valori crescute ale TSH(6 %), 2 au avut valori scăzute ale FT4, iar unul a avut valori normale ale acestuia, interpretându-se cele 3 cazuri ca și tiroidită Hashimoto(50 %). Un pacient a prezentat valori mult scăzute ale TSH, cu valori crescute ale FT4(2 %). De asemenea, 2 pacienți au prezentat anticorpi anti TPO pozitivi, fără a se putea evidenția un grad de disfuncție tiroidiană.

În ceea ce privește controlul metabolic al diabetului la pacienții cu tiroidita Hashimoto se constată valori mai mari ale mediei hemoglobinei glicozilate comparativ cu lotul extins, cu tendința la scădere de la prima la a doua determinare, dar cu o tendință la creștere la celelalte determinări și menținerea acestor valori la nivele nesatisfăcătoare.

Datele obținute în acest studiu susțin faptul că tiroidita autoimună este mai frecventă la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1. Dacă în populația generală prevalența autoanticorpilor antitiroidieni este de 11%, la pacienții diabetici aceștia sunt prezenți între 20 și 30%, dar aceștia se pozitivează o dată cu vârsta.

Boala celiacă și diabetul zaharat tip 1

Din cei 50 de pacienți investigați, 6 au prezentat anticorpi ATGt și AEM. Dintre aceștia, 5 au fost diagnosticați cu boală celiacă în urma biopsiei de mucoasă duodenală. Din punct de vedere al momentului diagnostic de la debutul diabetului, doi pacienți au fost diagnosticați la 1 lună, 1 pacient pacient la 2 luni, 1 pacient la 4,5 ani și unul la 5 ani de la debutul bolii de bază. Dintre pacienții cu boală celiacă, un singur pacient a prezentat simptome minime de tipul durerilor abdominale nespecifice cu un an înainte de diagnostic.

Din punct de vedere al controlului metabolic se constată valori comparativ mai mici între lotul de pacienți cu boală celiacă și lotul extins în ceea ce privește media valorilor hemoglobinei glicozilate.

Asocierea între DZT1 și BC este evidentă, având în vedere faptul că cele două boli sunt strâns legate de sistemul HLA, în particular haplotipurile A1, B8, DR3 și DQ2(1). Cele două entități coexistă mai frecvent decât se poate aștepta, prevalența BC la pacienții cu DZT1 fiind între 1 și 10% în studiile recente, fiind de 10 ori mai mare decât în populația generală.

Boala Addison și Sindroamele Poliendocrine Autoimune

Din cei 50 de pacienți luați în studiu, unul a fost diagnosticat cu boală Addison. Trebuie să menționăm faptul că în urma continuării investigațiilor, la același pacient s-a

identificat și o tiroidită autoimună, fiind încadrat ulterior ca și sindrom poliendocrin autoimun tip II.

Până la 2 % din pacienții cu diabet zaharat de tip 1 prezintă anticorpi antiadrenali pozitivi. Boala Addison este ocazional asociată cu diabetul zaharat tip 1 în cadrul unor sindroame poliendocrine autoimune ca sindromul poliendocrin autoimun tip I, sindromul poliendocrin autoimun tip II și sindromul IPEX.

Artrita idiopatică juvenilă și diabetul zaharat

Din cei 50 de pacienți luați în studiu, 2 au fost diagnosticați cu artrită idiopatică juvenilă. Diagnosticul a fost pus pe baza simptomatologiei clinice sugestive, a ecografiei articulare și a parametrilor de laborator.

Datele obținute sugerează posibilitatea existenței unei asocieri între diabet și artrita idiopatică juvenilă și împreună cu prevalența mare a AIJ la lotul studiat recomandă evaluarea imunologică riguroasă a pacienților cu simptomatologie clinică sugestivă.

Bolile autoimune ale pielii și diabetul zaharat

Un număr de 2 pacienți au prezentat boli autoimune ale pielii. Dintre aceștia unul a fost diagnosticat cu vitiligo și unul a fost diagnosticat cu psoriazis.

Chiar dacă se știe faptul că diabetul este asociat cu unele boli ale pielii, studiile referitoare la acest aspect sunt puține. Dintre afecțiunile dermatologice cu mecanism de producere autoimun, vitiligoul și psoriazisul sunt cel mai frecvent asociate cu diabetul zaharat tip 1.

Concluzii generale

Parametrii epidemiologici ai lotului investigat în ceea ce privește incidența, repartiția pe sexe și mediul de proveniență, se încrui în tendințele mondiale și corespund zonei geografice în care ne situăm.

Controlul metabolic al bolii, relevat de hemoglobina glicozilată, la lotul extins este similar cu rezultatele internaționale.

HbA1c trebuie corelată cu glicemia medie pentru redarea exactă a controlului bolii și prevenirea complicațiilor.

Hipoglicemiile recurente pot duce la afectare neuronală difuză, atât centrală cât și periferică, motiv pentru care prevenția acestora trebuie să reprezinte un obiectiv major în controlul DZ tip 1.

Coma cetoacidotică, prin morbiditatea sa și prin riscul vital care îl implică trebuie prevenită prin ameliorarea controlului bolii, prin ameliorarea insulinoterapiei și a complanței la dietă, precum și prin prevenirea dezvoltării unor comportamente riscante.

Microalbuminuria, împreună cu hipertensiunea arterială, fumatul, dislipidemia și obezitatea, constituie de asemenea factori predictivi pentru apariția macroangiopatiei și a complicațiilor cardio-vasculare în special, motiv pentru care împiedicarea apariției acestora și controlul progresiei bolii renale incipiente trebuie să fie obiective importante în tratamentul diabetului zaharat.

Dislipidemia, prin influențe negative asupra prognosticului pe termen lung prin riscul de complicații macrovasculare ce derivă de aici. Factori asociați cum ar fi obezitatea, fumatul, nefropatia diabetică sau hipertensiunea arterială, corobați cu un control metabolic nesatisfăcător conduc la creșterea morbidității și mortalității prin afectare cardio-vasculară la acești pacienți.

Prezența autoanticorpilor la una sau mai multe autoantigene pancreatice susțin ipoteza medierii imune a procesului de distrucție a celulelor β pancreatice. Chiar dacă apariția acestor anticorpi nu urmează un tipar bine definit, prezența mai multor tipuri are o valoare predictivă crescută în ceea ce privește apariția diabetului de tip 1.

Asocierile autoimune impun evaluarea prin teste screening periodice și confirmarea prin teste specifice.

Ameliorarea controlului metabolic la pacienții cu DZ 1 și autoimunități asociate duce la ameliorarea profilului lipidic și împreună cu menținerea unei greutăți adecvate contribuie la scăderea riscului de complicații macrovasculare. De asemenea, menținerea valorilor hemoglobinei glicozilate la nivel optim, cu un control evident al episoadelor hipoglicemice consecutive, duce la scăderea complicațiilor microvasculare pe termen lung.

Managementul pacienților diabetici cu autoimunități asociate trebuie să se adreseze în continuare bolii de bază dar trebuie să cuprindă un control eficient al bolii asociate, precum și un suport psihologic corespunzător, în așa fel încât acești copii să se dezvolte normal, să se încadreze în societate și să ducă o viață cât mai apropiată de normal .

Bogdan Mihail LUCIAN

Adresa: Baia Mare, str. Olteniei 5A/27, 4800, Maramureș

Nr. tel.: 0362.808.460

Nr. mobil: 0740.136113

E-mail: bogdan.lucian@personal.ro, bogdan_lucian2004@yahoo.com

Data și locul nașterii: 05.11.1980, Baia Mare

Starea civila: necăsătorit

Studii

Studii postuniversitare: **2005- Doctorand cu frecvență**, specialitatea **Pediatrie**, Clinica
Pediatrie II, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", tema:
„Posibilitati evolutive in diabetul zaharat tip 1 la copil și adolescent”

Studii universitare: **1999-2005** Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu”

Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină, **licențiat** cu teza „Encefalopatia acuta
in enterocolitele severe ale sugarului si copilului mic”, media de liceță- 9,99

Studii anterioare: **1995-1999** Colegiul Național "Gh. Sincai" Baia Mare,

profil matematică-fizică engleză intensiv, media de bacalaureat-9,34
1991-1995 Scoala „Nicolae Iorga” Baia Mare, profil intensiv engleza

Activitate profesională

aprilie **2009**- până în prezent, **medic colaborator**, Spitalul Județean de Urgență "Dr.
Constantin Opriș" Baia Mare, Secția Pediatrie

iulie **2006**-pana in prezent, **medic colaborator**, Euromedica Hospital Baia Mare,
Compartimentul Neonatologie, Ambulatorul de Specialitate Pediatrie

noiembrie **2005**- până în prezent, **doctorand cu frecvență, medic rezident** specialitatea
Pediatrie(Concursul Național de Rezidențiat nov. 2005)

iulie- august **2004**- Cabinet Medical Individual Dr. Delia Morar, Baia
Mare, practica de vară

iulie- august **2002**- Spitalul Județean Maramureș, sectia ATI, practica de
vară

iulie- august **2001**- Cabinet Medical Individual Dr. Delia Morar, Baia
Mare, practica de vară

iulie- august **2000**- Spitalul Județean Maramureș, sectia Chirurgie II,
practica de vară

Activitate științifică

aprilie-mai **2004**- Cursuri de Medicină internă, Ecografie generală, Eco-Doppler, Psihiatrie
de urgență, **Programul Socrates-Erasmus**, Universita degli Studi di Bari, Bari, Italia

decembrie **2003- Simpozionul “Etica în Medicină”**, lucrarea “ Necesitatea modelului în formarea viitorului medic”, Zilele U.M.F.”Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

decembrie **2003- Premiul 1, Concursul de Aptitudini Clinice**, Organizația Studenților Farmaciști Cluj și U.M.F.”Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

decembrie **2003- Premiul “URSUS”** pentru Facultatea de Medicină

septembrie **2006, coautor**, Cardiopatiile Congenitale în Cazuistica Clinicii Pediatrie II. Studiu Retrospectiv în perioada 2004-2005, Al XLV Congres de Cardiologie, Sinaia

octombrie **2006- secretar științific**, Al VI-lea Congres National de Pediatrie Sociala

octombrie **2006- coautor** al lucrării: "Adolescenta între normal și patologic", N. Miu, B. Lucian, T. Pop, Jurnalul Roman de Gastroenterologie și Hepatologie Pediatrică

decembrie **2006- Zilele UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca, coautor** la lucrarea "Cardiopatii congenitale în experiența Clinicii Pediatrie II"

februarie **2007- Curs postuniversitar de reanimare neonatală**

mai 2007- **autor principal** al lucrării "Unele aspecte ale fumăturii la adolescenți", B. Lucian, N.Miu, Conferința Națională Sănătate sau Tutun, Cluj-Napoca

decembrie **2007- Zilele UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca, autor principal** la lucrarea “Unele aspecte ale icterului neonatal”

ianuarie **2008- Curs postuniversitar: Antibioterapie la copil**

februarie **2008- Curs postuniversitar: Capcane de diagnostic în endocrinologia pediatrică**

mai **2008- Curs postuniversitar: Actualități în Nutriția și Alimentația Pediatrică**

iunie **2008- Școala de vară a Societății Europene de Gastro-Enterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică, Cluj-Napoca**

iunie **2008- coautor** al lucrării Obezitate. Diabet Zaharat tip II: Probleme de nutriție, Congresul Național de Gastro-Enterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică

iunie **2008- coautor** al lucrării Steatoza Hepatică la Copiii cu Obezitate: Corelații Biochimice și Ecografice (poster), Congresul Național de Gastro-Enterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică

iunie **2008- autor principal** al lucrării Tulburări Neurologice în Enterocolitele Severe ale Sugarului și Copilului Mic (poster), Congresul Național de Gastro-Enterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică

iunie **2008- autor principal** al lucrării Asocierile între Diabetul Zaharat Tip I și Boala Celiacă la Pacienții Internati în Clinica Pediatrie II Cluj-Napoca, Congresul Național de Gastro-Enterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică

octombrie **2008- coautor** al lucrării Rolul Factorilor psihologici în HTA la Adolescent, Congresul Național de Psihosomatică

decembrie **2008- autor principal** al lucrării Studiu asupra Autoimunității Asociate în Diabetul Zaharat tip 1 la Copil și Adolescent, Zilele UMF “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Premiul II, Secțiunea Discipline Pediatrică

februarie-aprilie **2009, Curs de ultrasonografie generală în vederea obținerii competenței, modulul I**

martie **2009, coautor**, Psychosocial Factors and the Metabolic Control of Type 1 Diabetes Mellitus, American Psychosomatic Society 67th Annual Meeting, Chicago, USA

mai **2009, Curs postuniversitar Onco-hematologie Pediatrică**

noiembrie **2009- ianuarie 2010, Curs de ultrasonografie generală în vederea obținerii competenței, modulul II**

martie **2010- curs de Ecografie transfontanelară**

aprilie **2010- autor principal** al lucrării Sindromul poliendocrin autoimun tip II, Congresul National de Pediatrie Sociala, Cluj-Napoca

Participant la **Conferinte** pe diverse teme pediatrice: Simpozionul “The last news in immunology”, “Societatea si bolnavii psihic: perspective privind asistarea comunitara in psihiatrie”, Congresul National de Pneumologie Pediatrica, Congresul National de Diabet Zaharat, Boli de Nutritie si Metabolism, **Congresul International de Pediatrie, Sibiu, 2007, Congresul National de Pediatrie, Iasi, 2009, Congresul National de Pediatrie Sociala, Cluj-Napoca, 2010, Conferinta Nationala de Nutritie Pediatrica, 2010**

Membru al Societatii Romane de Pediatrie Sociala

Secretar Științific în două Comisii de Doctorat.

Membru al **Comisiei de Etică Universitară** a UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca.

Activitate extraprofesională

nov.2003-nov.2004- vicepreședinte, Organizația Studenților Mediciniști Cluj

nov.2002-nov.2003- președinte, Organizația Studenților Mediciniști Cluj

nov.2002-nov.2003- membru al Biroului de Senat și al Senatului U.M.F.

“Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, reprezentant al studenților U.M.F.

nov.2002-nov.2004- membru al Biroului de Consiliu al Facultății de Medicină, reprezentant al studenților

nov. 2002-nov.2003, nov. 2004-nov. 2005- membru al Consiliului Facultății de Medicină

nov.2001-nov.2002- trezorier, Organizatia Studenților Mediciniști Cluj

nov.2000-nov.2001- consilier cu logistica, OSM Cluj

Limbi străine

Engleză- avansat

Italiană- avansat

Franceză- intermediar

Aptitudini

Deschis,activ,flexibil

Aptitudini de organizare și comunicare, mobilitate pentru munca în echipă

Adaptabilitate

**University of Medicine and Pharmacy
“Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca
2nd Pediatrics Department**

**Possibilities of Evolution in Type One
Diabetes Mellitus in Children and
Adolescents**

Abstract

Scientific Advisor

Prof.Dr. Nicolae Miu

PhD Candidate

Bogdan Lucian

2010

Key Words: type 1 diabetes mellitus, glycated hemoglobin, complications, pancreatic autoimmunity, associated autoimmunity

Table of contents

- Chapter 1** Introduction/ 01
- Chapter 2** Short History of type 1 diabetes mellitus/ 03
- Chapter 3** The Physiology of the Endocrine Pancreas/ 05
- Chapter 4** Etiopatogenesis of Type 1 Diabetes Mellitus/ 14
- Chapter 5** The Epidemiology of Type 1 Diabetes Mellitus/ 21
- Chapter 6** Glycated Hemoglobin, Glycated Proteins and Other Biochemical Parameters of Control/ 21
- Chapter 7** Complications of Type 1 Diabetes Mellitus/ 30
- Chapter 8** Associated Autoimmunity in Type 1 Diabetes Mellitus/ 39

Personal Contribution

- I. The Research Purposes/ 45**
- II. Study Hypothesis/ 46**
- III. Method and Subjects/ 48**
- IV. Results and Discussions/52**

Chapter 1 Global Analysis of the Study Group/ 52

- 1.1 Epidemiological Data/ 52
- 1.2 Personal Background/ 57
- 1.3 Breastfeeding/ 60
- 1.4 Birth Weight/ 63
- 1.5 Pathological History/ 64
- 1.6 Type of Occurrence/ 66
- 1.7 Environment and Occurrence/ 68

Conclusions/ 69

Chapter 2 Metabolic Control of Type 1 Diabetes/ 70

Chapter 3 Complications of Type 1 Diabetes Mellitus/ 82

- 3.1 Acute Complications of Type 1 Diabetes/ 82
 - 3.1.1 Hypoglycemia/ 82
 - 3.1.2 Diabetic Ketoacidosis/ 86
- 3.2 Chronic Complications of Type 1 Diabetes/ 90
 - 3.2.1 Diabetic Nephropathy/ 90
 - 3.2.2 Diabetic Neuropathy/ 94
 - 3.2.3 Dislipydemia/ 99

3.2.4 Obesity/ 108

3.2.5 Hypertension/ 111

3.2.6 Magnesium Impairment/ 111

3.2.7 Lipodystrophy / 113

3.2.8 Other Skin Complications of Diabetes/ 115

Conclusions/ 117

Chapter 4 Pancreatic Autoimmunity/ 120

Conclusions/ 123

Chapter 5 Associated Autoimmunity and Type 1 Diabetes/ 124

5.1 Autoimmune Thyroiditis / 125

5.2 Celiac Disease/ 132

5.3 Addison's Disease and Polyendocrine Autoimmune Syndromes / 141

5.4 Juvenile Idiopathic Arthritis/ 145

5.5 Autoimmune Diseases of the Skin/ 149

Conclusions/ 151

V. **General Conclusions**/ 153

References/ 156

Introduction

In 2007 world's pediatric population was estimated at 1,8 billion, of which 0,02% suffer of diabetes. This means that 440.000 children worldwide have this disease, 70.000 new cases being discovered each year. These children must be helped to follow an insulin treatment so that they can have a life without restrictions and without developing complications.

The evolution of this disease in our country respects regional tendencies, with an increase of incidence in all counties especially in Transylvania region.

The ethyopatogenesis of type 1 diabetes is not fully known. Genetic susceptibility is involved, but besides the diabetogenic loci in the MHC over 20 non diabetogenic loci were related to the initiation and evolution of this illness.

Classically, type 1 diabetes was considered an autoimmune disease being a part of the specific autoantibody diseases cluster. Even so, recent studies have shown that antiislet antibodies are not present in all patients, suggesting that other pathogenetic factor may be involved. Environment, food, stress and infections contribute to the multifactorial ethyopathogenesis of the disease, which has been investigated a lot but has been uncompleted explained.

The vascular complications of the disease do not usually appear in children. Even so, there can be subtle changes that can be considered prognostic factor of evolution. Screening for these has significantly decreased prevalence, and the intensive insulin therapy has contributed to a better control of diabetes and its evolution.

The recent reveal of autoimmune diseases associated to diabetes has led to screening measurement in order to detect them early. The improvement of metabolic control of type 1 diabetes associated with other autoimmunity has led to the improvement of the lipid profile and together with keeping an appropriate body weight contributes to the decrease of macro vascular complications. Besides this, keeping the glycated hemoglobin to an optimal level corroborated with the control of hypoglycemia may lead to the decrease of micro vascular complication on long term.

Psycho- educational approach of the child and his family involves the development of problem solving skills and increases family support. This fact leads to the decrease of disease related stress and the increase of family members' adherence, resulting in a good treatment compliance and improvement of metabolic control.

Research Purpose

We have relatively few data regarding the evolution of type 1 diabetes in our country, compared to other European countries. More than that, the pediatric diabetes network is not well established so unitary studies, at least in north-western Romania are few. This is the reason for which we have followed the evaluation of Cluj county and neighbor counties diabetic patients.

The follow-up of these patients over a 3 year period, using a unitary protocol allowed us to reveal some epidemiological data, completed with the evaluation and follow-up of diabetes complications in these children.

Autoimmune diseases associated to type 1 diabetes have not been much evaluated in our country because of the lack of screening programs. Our patients were investigated regarding this issue, leading to important conclusions regarding this aspect. Pancreatic autoimmunity has been evaluated in most of the patients, offering important data regarding a less studied aspect.

Study Hypothesis

We have decided to evaluate epidemiological aspects, clinical and paraclinical parameters, in order to appreciate the occurrence and evolution of type 1 diabetes in our pediatric patients. Besides that, we wanted to evaluate birth factors such as birth weight, breastfeeding, as well as personal and family history and their influence on the occurrence of diabetes.

Regarding the metabolic control, we studied glycated hemoglobin and mean glycemia in dynamic, following these parameters globally, in boys, girls and age group.

Another objective of our study was to show the occurrence and evolution of type 1 diabetes complications. We have evaluated hypoglycemic episodes, ketoacidosis, diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, dislipidemia, obesity, magnesium disturbances and skin related complications by evaluating clinical and lab parameters and their relationship with metabolic control factors of diabetes.

For the evaluation of pancreatic autoimmunity we have intended to study the prevalence of specific auto antibodies, their association and their level.

For the associated auto immunities we intended to show the prevalence and clinical and paraclinical features of thyroiditis, celiac disease, Addison's disease, juvenile arthritis, or skin diseases.

Patients and Method

We have studied 50 patients with age between 1 year and 6 months and 18 years admitted and evaluated in the 2nd Pediatric Clinic in Cluj-Napoca between December 2005 and December 2008. We have chosen a convenient sampling, taking in consideration all patients with type 1 diabetes registered in our clinic and those newly diagnosed in this time interval.

Group inclusion criteria were type 1 diabetes mellitus diagnose according to ISPAD recommendations, the possibility of monitoring in dynamic, of clinical, anthropometric,

biochemical and immunological parameters, the possibility of self monitoring, the compliance to insulin therapy and diet, and the informed consent for this study.

The exclusion criteria were represented by other types of diabetes, the impossibility of dynamic monitoring, the impossibility of communication with the family concerning therapy or diet.

The biochemical and immunological parameters were analyzed in the Central Laboratory of the Emergency Hospital for Children in Cluj-Napoca.

We have used descriptive and inferential statistical methods to analyze these data.

Results and discussions

Global analysis of the Study Group

Out of the 50 patients studied, 27 were boys and 23 were girls. The mean age of the patient was 11.2 years, with a median of 11.5 years, a minimum of 2 and a maximum of 18, with SD of 4.49. 31 of these children were over 10 years old and 19 were below 10 years of age.

The majority of our patients came from urban areas (70%), while the rest came from rural areas. In urban patients a slight difference between boys and girls can be noted, while in rural patients, the majority are being boys (73.3% male, 26.7% female, $p=0.06$).

The analysis of the occurrence age shows a bimodal variation, with one peak between 5 and 8 and another one at puberty, with a mild increase in 1 to 3 year old group.

Regarding the socio-economic level, the majority of patients come from normal level families (for Romania), while 18% come from low income and multi member families.

Most of our patients do not have a diabetes family history ($n=29$). Out of the remaining 21, 2 have had type 1 diabetes relatives, and the rest have had type 2 diabetes family members. Recent discoveries show that type 1 and type 2 diabetes tend to group in the same families. Our data suggest that, even without statistic significance that the presence of type 2 diabetes in level 1 relatives tends to delay the appearance of type 1 diabetes.

Out of the 50 patients studied, 35 were breastfed for least than 3 months, 8 were breastfed between 3 and 6 months and only 7 were breastfed over 6 months. Our study confirms international data according to which there has been a link between the lack of breastfeeding and the risk of type 1 diabetes. The effect of artificial feeding (meaning any protein source) is secondary to breastfeeding. Even though the two mechanisms are known, it is not sure which one is the first involved.

Half of our patients have a personal history of respiratory infections, with a positive correlation between sex and history, so that 52.2% of girls, and 48.8% of boys have a history of recurrent respiratory infections. Environmental factors such as diet and infections are involved in the appearance of diabetes in genetic susceptible individuals. There has been identified a molecular mimetic between viral antigens and islet antigens that can activate the T lymphocyte.

The Metabolic Control of Type 1 Diabetes Mellitus

The analysis of mean glycated hemoglobin shows the presence of acceptable values at the first check up with a tendency to decreasing and afterwards with the maintenance of a constant level at the other measurements. Regarding the mean glycemia, the same tendencies are being noted.

The analysis of the glycated hemoglobin in boys and girls shows the presence of unacceptable levels at the first check-up in males with the inversion of these values at the other check-ups.

Regarding the group ages, at those under 10, acceptable or non acceptable levels of glycated hemoglobin are being noticed at the first evaluation, with the tendency of optimal control afterwards.

The comparison of mean glycated hemoglobin with the insulin doses shows a non parametric distribution of these values, with an increasing tendency.

The detection of glycosylated hemoglobin is the most efficient method of evaluating the glycemic control. Increased values can predict the development of micro and macro vascular complications. Even so, it has its limitations in appreciating the glycaemic control, regarding the mean glycaemia. This is the reason why the mean glycaemia was calculated in our study group.

The Complications of Type 1 Diabetes Mellitus

Hypoglycemia

The mean prevalence of the mild/ moderate hypoglycemic episodes was of 5.2/ month. Out of the 50 patients included in this study, 2 patients have had 1 and 2 severe hypoglycemia episodes throughout the study period.

The number of hypoglycemia per patient per month has shown that 13.6% of them have had no hypoglycemic episode, 36.4% have had between 1 and 4 episodes, 31.8% have reported between 5 and 9 episodes and 18.2% have reported over 10 episodes.

The mean glycaemia on the glucometer during the hypoglycemic episode was 54 mg/ dl, the majority of the patients having glycaemias between 60 and 65 mg/ dl.

Mild/ moderate recurrent hypoglycemia can lead to diffuse neuronal damage, both central and peripheral. The consequences of this kind of damage are represented by cerebral dysfunction with cognitive dysfunction, school problems difficulties in society adaptability and the decrease in compliance to insulin therapy and diet. The fact that most patients have tried to avoid the physical and psychological discomfort of hypoglycemia sustains this conclusion. The diffuse peripheral neuronal damage leads to the appearance of diabetic neuropathy.

Diabetic Ketoacidosis

Ketoacidotic coma occurred in 22% of the patients in our study group with new-onset diabetes while at 18% of the children the syndrome appeared on the duration of the trial, summarizing 14 episodes in 3 years.

In our study group, it has been noticed a relatively high incidence of diabetic ketoacidosis compared to other long period prospective studies. A mild and moderate ketoacidosis has been seen in our cohort. Nevertheless, the similar investigations to our research present similar results regarding this aspect.

Diabetic Nephropathy

Incipient nephropathy was diagnosed at 6 of our 50 studied patients. By comparing the nephropathy affected patients to the nephropathy free group, were detected statically significant high levels of serum glycosylated hemoglobin, at the last two evaluations.

Also, the total serum cholesterol was increased compared to the group with no renal disease. 2 of the 6 nephropathy affected patients showed borderline values of the arterial tension, between the 90. and 95. percentile for the age. The one patient with a microalbuminurie > 300mg/ 24h, had tensional values higher then the 95. percentile for the age.

Taking into account the onset age and the duration of the diabetes, the prevalence of the incipient nephropathy in our study group is similar to the the figures reported in other studies. Due to the short duration of our research , neither could we assess the presence of the diabetic nephropathy nor that of the end-stage renal disease at a comparable number of patients. These figures are to be evaluated in future studies.

Diabetic Neuropathy

Abnormal nerve conduction velocities have been found at 4 of our 50 patient cohort demonstrating the presence of the peripheral polyneuropathy

The most frequent sensitive symptoms that the patients described included feelings of numbness or paresthesia.

The poor metabolic control at these patients was documented through the increased levels of HbA1c and of the blood glucose.

Dyslipidemia

The determined lipid profile at females and males showed variable results. The data from our cohort demonstrated a progressive increase of the average blood cholesterol. The figures obtained in the girls group exceeded the ones in the boys group just the last determination being statistically significant. The evaluation of the blood lipid values on age groups (under 10 years of age, over 10 years of age patients), shows the rising tendency of the blood total cholesterol and of the HDL cholesterol at the first 3 determinations on the extended cohort. From the third to the fourth determination, the group over 10 years of age demonstrated a mild downward tendency. Analyzing the type of dyslipidemia, we concluded that the majority of our patients presented hypercholesterolemia, the rest being characterized by hypertriglyceridemia or by combination of hypoHDL, hypercholesterolemia, and/or hypertriglyceridemia.

Disorders of the Magnesium Metabolism

During the entire period of research we have documented hypomagnesemia at the majority of our study group on the entire duration of our clinical trial. Severe magnesium deficiency may occur in diabetic patients. Hypomagnesemia has been connected to atherosclerosis contributing to the development of the diabetes long term complications, especially to the macrovascular abnormalities.

Type 1 Diabetes Mellitus and Skin Disorders

In our 50 study patients, we have detected a number of skin abnormalities, some of them being considered cutaneous manifestations of the main disease, while others were diabetes associated conditions. The most frequent tegument disorder was the rubeosis followed, in order of incidence, by dry skin, dermatitis, unspecific depigmentation and cutaneous infections.

Pancreatic Autoimmunity

A number of 14 patients were positive, with an average value of 1,37U/ml, for GAD 65 antibodies, 16 had IAA antibodies with an average of 1,59U/ml, 19 were positive with the average value of 199,57, for IA2 and in two of our patients we found ICA antibodies, the average value being 1,9U/ml. In what the association of antibodies is concerned, the majority of our subjects presented only IA2 antibodies. The association between GAD65, IA2 and IAA had a lower prevalence. Two of the investigated children, meaning 6,2% of our cohort, did not test positive for any of the islet cell antibodies.

The islet antibodies are closely connected to the type 1 diabetes. The occurrence of the antigenspecific islet cell antibodies sustains the hypothesis of the immune mediated β -cell destruction. Although the presence of these antibodies does not show a highly defined pattern, the development of various types of antibodies, has a predictive value in the onset of diabetes mellitus type 1.

Type 1 Diabetes Mellitus Associated Autoimmunity.

Autoimmune Thyroiditis and Type 1 Diabetes Mellitus

Due to the screening we discovered a number of 6 patients , representing 12% of our study group who tested positive for anti TPO antibodies . 3 of these patients demonstrated increased values of TSH (6%), 2 showed low values of the fT4 (2%) and one of the children had normal values of the fT4. The 3 reminded cases were interpreted as Hashimoto thyroiditis (50%). One of the subjects had significantly decreased values of TSH correlated with high levels of fT4 (2%). Nonetheless, 2 patients were anti TPO antibodies positive with no evidence of thyroid dysfunction. In what the metabolic control of the diabetes, in patients with Hashimoto thyroiditis, is concerned, we have documented very high levels of glycosylated hemoglobin in comparison to the extended group. We revealed downward tendency from de first to the second determination but with an increase and maintains of the unsatisfying values at the other evaluations.

The data in our study established conclusively the association, in children, between the autoimmune thyroiditis and diabetes mellitus type 1. To our knowledge, in general population the prevalence of the thyroid autoantibodies is of 11%while in diabetic patients it rises to 20 to 30% tending to positives themselves with the age.

The Celiac Disease and Type 1 Diabetes Mellitus

Six of our 50 patients presentes ATGt and AEM antibodies. Through duodenal mucosa biopsy, five of them were diagnosed with celiac disease. Two of the patients were diagnoses in a month after the diabetes onset , one in two month, one in four years and a half, and one in five years. Only one subject showed mild symptoms like unspecific abdominal pain, one year before the diagnostic.

In our cohort, we revealed significantly lower levels of glycosylated hemoglobin in the group with celiac sprue compared to the extended group.

Taking into account that the two conditions are highly connected to the HLA system, especially to the A1,B8, DR3, DRQ2 haplotypes (1), the association between diabetes mellitus type 1 and celiac disease is obvious.

The two conditions coexist more frequently then one would expect. The prevalence of celiac disease in patients with diabetes is estimated, in recent studies, at 1 to 10% , approximately 10 times higher then in the general population.

Addison Disease and Autoimmune Polyglandular Syndromes

In our study, one patient was diagnosed with Addison disease. We have to mention that the same patient developed an autoimmune thyroiditis, so that we eventually deduced an APS type 2.

Up to 2% of the diabetes mellitus type 1 patients test positive for antiadrenal antibodies. The Addison disease may occur as a component of a few syndromes each consisting of a constellation of endocrine disorders- APS type I, APS type II and IPEX syndrome.

Juvenile Idiopathic Arthritis and Type 1 Diabetes Mellitus

Two of our 50 patients were diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. The diagnose was based on the suggestive clinical symptoms correlated with the articular sonographie and the laboratory tests.

The data from our cohort study sustain the association between diabetes and juvenile idiopathic arthritis. The increased prevalence of JIA in our studied group recommends the immune evaluation of all patients presenting clinically suggestive symptoms.

The Autoimmune Skin Disorders and Diabetes Mellitus

We had in our study two patients with autoimmune tegument disorders, one of those being diagnosed with vitiligo while the other was suffering of psoriasis.

The correlation between various skin conditions and diabetes mellitus is a known fact but, to our knowledge, the studies referring to this aspect have only been conducted in a rather small number. In all autoimmune mediated dermatological disorders, psoriasis and vitiligo are most frequently associated with diabetes mellitus type 1.

General Conclusions

The epidemiologic criteria like the incidence, repartition on sex and provenience are subscribing to the global trend and corresponding to our geographic area.

The metabolic control of the disease in our extended group, evaluated through the glycosylated hemoglobin is similar to international results.

In order to evaluate more accurately the metabolic control and prevent the complications, HbA1c should be correlated to the average blood glucose.

Recurrent hypoglycemic episodes may lead to diffuse, central and peripheral neuronal disorders. Avoidance of hypoglycemia must represent a major objective in the control of diabetes mellitus type 1.

Taking into account the morbidity and the vital jeopardy that the ketoacidotic coma implies, it should be prevented through a better metabolic control, a higher adherence regarding nutrition and insulin therapie and by avoiding risky behaviours.

Macroalbuminuria , hypertension, smoking dyslipidemia and obesity represent predictive factors for the occurrence of the cardio-vascular complications. Therefore the control of the progress of the incipient renal disease is one of the major goals in the treatment of the diabetes mellitus type 1.

Dyslipidemia, influences the prognosis and the long term complications. Other risk factors like smoking, obesity, diabetic nephropathy or hypertension correlated with a poor glycemic control lead to increased morbidity and mortality.

The presence of the islet antibodies sustain the hypothesis of the immune mediation of the β -cell pancreatic destruction. Although these antibodies do not have a specific highly defined pattern, the occurrence of more than one antibodies has a predictive value on the onset of diabetes mellitus type 1.

The immune associations compel us to perform periodical screening tests and confirm the disease through specific tests.

The improvement of the metabolic control in patients with DM type 1 and associated autoimmune conditions has a profound influence on the lipid profile and on the severity of certain complications. Nevertheless, the maintenance of optimal levels of HbA1c with a good control of the consecutive hypoglycemic episodes leads to the decline in the incidence of macrovascular long term complications.

The management of the diabetic patient with autoimmune disorders should focus on the main disease and provide an efficient control of the associated condition as well as psychological support. All these effective measures should enable the children to grow, adapt to the requirements of the society and lead a normal life.

Bogdan Mihail LUCIAN

Address: Olteniei street 5A/ 27, Baia Mare, Maramures, Romania

Phone number: 0362/ 80.84.60, 0740.136.113

E-mail: bogdan_lucian2004@yahoo.com

Date and place of birth: 05.11.1980, Baia Mare

Marital status: not married

Studies

Postgraduate: 2005 **PhD student**, Pediatrics, 2nd Pediatric Clinic, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca with the research project: Possibilities of Evolution in Type One Diabetes Mellitus in Children and Adolescents

Graduate: 1999-2005, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca, Faculty of Medicine, **License Degree**, thesis: Acute Encephalopathy in the Severe Enterocolites' of Infants and Small Children

High-school: 1995-1999: National College "Gheorghe Sincai", Baia Mare, Mathematic-Physics-English profile, **Bachelors Degree**

Primary/ Secondary School: " Nicolae Iorga" School, Baia Mare, English Profile

Professional Activity

April 2009- present, **collaborator pediatrician**, "Constantin Opris" Emergency County Hospital, Baia Mare, Department of Pediatrics

July 2006- present, **collaborator pediatrician**, Euromedica Hospital, Baia Mare, Department of Neonatology and Pediatrics

November 2005- present, **Resident MD** in Pediatrics, National Residency Exam, Nov. 2005

July-August 2004, **internship**, Family Practice Dr. Delia Morar MD, Baia Mare

July-August 2002, **internship**, Intensive Care Unit, "Constantin Opris" Emergency County Hospital, Baia Mare

July-August 2001, **internship**, Family Practice Dr. Delia Morar MD, Baia Mare

July-August 2000, **internship**, Department of Surgery, "Constantin Opris" Emergency County Hospital, Baia Mare

Scientific Activity

April-May 2004, **Internal Medicine, Ultrasonography, Doppler Ultrasonography, Emergency Psychiatry**, Socrates- Erasmus Program, Universita degli Studi di Bari, Bari, Italy

December 2003-, **Speaker:** "The Necessity of a Model in the Development of the Future Doctor", Ethics in Medicine Symposium, Cluj-Napoca

December 2003- **1st Prize**, Clinical Skills Contest, UMF "Iuliu Hatieganu" and Pharmacy Students Organisation

December 2003- **URSUS Prize** for the Faculty of Medicine

September 2006, **coauthor**, Congenital Cardiopaties in the 2nd Pediatric Clinic, Cluj-Napoca. A Retrospective Study. Mariana Andreica, Simona Cainap, Nicolae Miu, Eniko Biro, Bogdan Lucian, The XLV Congress of Cardiology, Sinaia

October 2006- **Scientific Secretary**, The 6th National Congress of Social Pediatrics

October 2006- **coauthor**, Adolescence Between Normality and Pathology, Nicolae Miu, Bogdan Lucian, Tudor L. Pop, The 6th National Congress of Social Pediatrics

December 2006- **coauthor**, Congenital Cardiopaties. 2nd Pediatric Clinic Experience. Mariana Andreica, Simona Cainap, Bogdan Lucian, Nicolae Miu, UMF "Iuliu Hatieganu" Days

February 2007- **Neonatal Intensive Care**, Postgraduate Course

May 2007- **Speaker:** Aspects of Smoking in Adolescents, Bogdan Lucian, Nicolae Miu, Health and Smoking National Conference, Cluj-Napoca

December 2007- **Speaker:** Aspects of Neonatal Jaundice, UMF "Iuliu Hatieganu" Days

January 2008- **Antibiotherapy in Children**, Postgraduate Course

February 2008- **Traps of Diagnostics in Pediatric Endocrinology**, Postgraduate Course

May 2008- **New Approach in Pediatric Nutrition**, Postgraduate Course

June 2008- ESPHGAN Summer School, Cluj-Napoca

June 2008- **coauthor**, Obesity. Type 2 Diabetes Mellitus, Nutritional Problems. Mariana Andreica, Simona Cainap, Bogdan Lucian, The National Congres of Pediatric Gastro-Enterology, Hepatology and Nutrition

June 2008- **coauthor** Liver Steatosis in Obese Children: Ultrasonography and Biochemical Corelation. Pop TL, Cornean R, Căinap S, Domnariu G, Lucian B, Miu N, The National Congres of Pediatric Gastro-Enterology, Hepatology and Nutrition

June 2008- **author**, Acute Encephalopathy in the Severe Enterocolites' of Infants and Small Children, The National Congres of Pediatric Gastro-Enterology, Hepatology and Nutrition

June 2008-**speaker:** The Association between Type 1 Diabetes and Celiac Disease, Bogdan Lucian, Simona Cainap, Mariana Andreica, Nicolae Miu, The National Congres of Pediatric Gastro-Enterology, Hepatology and Nutrition

October 2008- **coauthor**, The Importance of Psychological Factors in Adolescent Hypertension, The National Congres of Psycho-Somatic, Bucharest,

November 2008- **speaker:** Autoimmunities Associated to Type 1 Diabetes Mellitus. Mariana Andreica, Bogdan Lucian, Simona Cainap, Nicolae Miu, Claudia Bolba, Tudor L. Pop, The National Congress of Diabetes, Sibiu

December 2008- **Speaker:** Study about Associated Autoimmunity in Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents, UMF “Iuliu Hatieganu” Days, 2nd Prize for Pediatrics

February-March 2009- **Ultrasonography. 1st Module.** Postgraduate Course

March 2009 **coauthor,** Psychosocial Factors and the Metabolic Control of Type 1 Diabetes Mellitus, Bianca Andreica-Sandica, Mariana Andreica, Simona Cainap, Bogdan Lucian, American Psychosomatic Society 67th Annual Meeting, Chicago, USA

May 2009- **Pediatric Onco-Hematology,** Postgraduate Course

November 2009- January 2010- **Ultrasonography. 2nd Module.** Postgraduate Course

March 2010- **Transfontanelar Ultrasonography.** Postgraduate Course

April 2010- **Speaker:** Type II Polyendocrine Autoimmune Syndrome, The 7th National Congress of Social Pediatrics

Attendance to different pediatric conferences: Last News in Immunology, Society and Psychic Patient: Perspectives in Community Assistance in Psychiatry, The National Congress of Pediatric Pneumology, The National Congress of Diabetes, Nutrition and Metabolism, The International Congress of Pediatrics, Sibiu 2007, The National Congress of Pediatrics, Iasi, 2009, The 7th National Congress of Social Pediatrics, Cluj-Napoca, 2010, The National Conference of Pediatric Nutrition, Cluj-Napoca, 2010, The 15th National Symposium of Diabetes in Children and Adolescents, Buzias, 2010

Member of **The Romanian Society of Social Pediatrics**

Scientific Secretary in 2 PhD Committees

Member of the **University Ethics Committee** of the “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy, 2006-2010

Extraprofessional Activity

Nov. 2003- Nov. 2004- **Vice-president,** Medical Students Organization, Cluj-Napoca

Nov. 2002- Nov. 2003- **President,** Medical Students Organization, Cluj-Napoca

Nov. 2002- Nov. 2003- **Member of the Board of the Senate and the Senate** of “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy, Student Leader

Nov. 2002- Nov. 2003- **Member of the Board of the Council** of the Faculty of Medicine, Student Leader

Nov. 2002- Nov. 2005- **member of the Council** of the Faculty of Medicine

Nov. 2001- Nov. 2002- **Treasurer,** Medical Students Organization, Cluj-Napoca

Nov. 2000- Nov. 2001- **Logistics Counselor,** Medical Students Organization, Cluj-Napoca

Foreign Languages

English-Advanced

Italian- Advanced

French-Intermediate