

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**



**MODIFICĂRI METABOLICE ȘI ENDOCRINE ÎN
DIABETUL ZAHARAT TIP 1 LA COPIL ȘI ADOLESCENT**

Rezumatul tezei de doctorat
pentru obținerea titlului științific de doctor în
ȘTIINȚE MEDICALE, domeniul MEDICINĂ

Doctorand:
Octavia-Felicia Costin

Conducător științific:
Prof. Dr. Paula Grigorescu-Sido

2010

CUPRINS

Introducere	4
Lista de abrevieri	6
Partea I. Sinteză bibliografică	
Capitolul I: Diabetul zaharat tip 1 la copil și adolescent - Date esențiale	
I.1. Definiție, încadrare	8
I.2. Incidență	9
I.3. Etiopatogeneză	10
I.4. Diagnostic	14
I.5. Tratament	16
I.6. Evoluție	20
Capitolul II: Modificări metabolice în diabetul zaharat tip 1 la copil și adolescent	
II.1. Patogeneza modificărilor metabolice în diabetul zaharat tip 1	22
II.2. Modificările metabolismului proteic și glucidic	23
II.3. Dislipoproteinemia în diabetul zaharat tip 1	25
II.3.1. Structura și dinamica lipoproteinelor plasmatice - date de fiziologie	26
II.3.1.1. Clase de lipoproteine	26
II.3.1.2. Dinamica lipoproteinelor plasmatice	29
II.3.2. Modificările lipoproteinelor plasmatice secundare deficitului de insulină ..	31
II.3.2.1. Modificările cantitative ale lipoproteinelor plasmatice	32
II.3.2.2. Modificări calitative ale lipoproteinelor plasmatice	33
II.3.2.3. Dislipoproteinemia, factor de risc pentru macroangiopatia diabetică ..	35
Capitolul III: Modificări endocrine asociate diabetului zaharat tip 1 la copil și adolescent	
III.1. Patogeneza modificărilor endocrine asociate diabetului zaharat tip 1	38
III.2. Relația hormon de creștere –diabet zaharat insulino-dependent	39
III.3. Relația diabet zaharat tip 1 – glandă tiroidă	42
III.3.1. Autoanticorpi față de structuri tiroidiene	43
III.3.2. Tiroidita Hashimoto	44
III.3.3. Boala Graves-Basedow	46
III.4. Relația diabet zaharat tip 1 – glande cortico-suprarenale	47
III.5. Relația diabet zaharat tip 1 – gonade	48
Partea a II-a. Cercetări personale	
Capitolul I: Dislipoproteinemia la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1	
I.1. Ipoteza de lucru	51
I.2. Obiective	52
I.3. Material și metodă	53
I.4. Rezultate	58
I.5. Discuții.....	77
I.6. Concluzii	87
Capitolul II: Patologia tiroidiană asociată diabetului zaharat tip 1 la copil și adolescent	
II.1. Ipoteza de lucru	89
II.2. Obiective	90
II.3. Material și metodă	91

II.4. Rezultate	96
II.4.1. Identificarea caracterelor definitorii pentru diagnosticul de tiroidită Hashimoto	97
II.4.2. Prevalența tiroiditei Hashimoto în lotul de studiu ..	101
II.4.3. Analiza comparativă a pacienților cu sau fără tiroidită Hashimoto	109
II.4.4. Analiza lotului pacienților cu tiroidită Hashimoto ..	115
II.4.5. Alte afecțiuni ale glandei tiroide prezente în lotul de studiu	122
II.5. Discuții	123
II.6. Concluzii	130
Capitolul III: Dezvoltarea somatică și pubertară la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1	
III.1. Ipoteza de lucru	133
III.2. Obiective	134
III.3. Material și metodă	135
III.4. Rezultate	139
III.4.1. Evaluarea dezvoltării staturale	140
III.4.2. Evaluarea dezvoltării ponderale	152
III.4.3. Evaluarea dezvoltării pubertare	161
III.5. Discuții	167
III.6. Concluzii	174
Concluzii generale	177
Bibliografie ..	181

Cuvinte cheie: diabet zaharat tip 1, dislipoproteinemie, tiroidită autoimună, dezvoltare somatică, dezvoltare pubertară, copii, adolescenți

PARTEA I - SINTEZĂ BIBLIOGRAFICĂ

Diabetul zaharat tip 1, considerată cea mai frecventă afecțiune endocrinometabolică a copilului și adolescentului, cu o incidență în creștere la nivel mondial dar și în țara noastră, reprezintă un domeniu prioritar de cercetare ale cărui obiective vizează ameliorarea calității vieții și a prognosticului pe termen lung al pacienților diabetici.

Aplicarea în ultimii ani a metodelor moderne de diagnostic a permis evidențierea importanței diferitelor modificări dislipoproteinemice în inițierea precoce a leziunilor ateromatoase, iar identificarea acestui factor major de risc cardio-vascular, încă din perioada copilăriei, permite aprecierea oportunității și a tipului intervenției terapeutice care vizează încetinirea sau stoparea progresiunii leziunilor macroangiopatice. Majoritatea studiilor din literatura de specialitate evaluează modificările parametrilor metabolismului lipidic la pacienții adulți, datele pentru copii și adolescenți având caracter limitat, neexistând un consens în ceea ce privește elementele patologice ale profilului

lipidic, nelegate de colesterol și fracțiunile acestuia, care ar trebui monitorizate pentru aprecierea corectă a riscului aterosclerotic. Pentru România, după cunoștința noastră, lipsesc studiile care să evalueze prevalența dislipoproteinemiei cantitative și calitative și prezența elementelor proaterogene ale profilului lipidic la copiii diabetici, ceea ce motivează abordarea acestei teme de cercetare.

Modificările endocrine asociate diabetului zaharat tip 1 sunt importante prin impactul pe care prezența acestora în copilărie sau adolescență îl poate avea asupra echilibrului metabolic, dar și a dezvoltării somatice și pubertare. Dintre acestea, afecțiunile glandei tiroide care asociază în evoluție disfuncție tiroidiană, cea mai frecventă fiind tiroidita autoimună, impun diagnostic și tratament precoce, condiționate de aplicarea unor metode active de screening. Din această perspectivă, absența unor date de referință pentru țara noastră asupra patologiei tiroidiene asociate la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1, dar și a controverselor din literatura de specialitate legate de prevalența tiroiditei autoimune și a relației acesteia cu vârsta de debut și durata de evoluție a diabetului, reprezintă argumente în favoarea alegerii acestei teme pentru studiul de față.

Având ca punct de plecare aceste constatări care arată discordanța datelor raportate în literatura de specialitate, dar și caracterul limitat al observațiilor asupra acestor aspecte la copil, studiul nostru și-a propus identificarea și evaluarea modificărilor metabolice și endocrine, dar și a elementelor care le condiționează, la un lot de copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 1 aflați în evidența Clinicii Pediatrie I Cluj.

PARTEA A II-A - CERCETĂRI PERSONALE

CAPITOLUL I: Dislipoproteinemia la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1

Obiective

Studiul și-a propus evaluarea profilului lipidic cu identificarea elementelor de dislipoproteinemie și a unor factori suplimentari de risc cardio-vascular, reprezentați de apoproteinele aterogene și stresul oxidativ la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1, aprecierea calității controlului glicemic și a relației acestuia cu parametrii metabolismului lipidic.

Material și metodă

Lotul de studiu a fost alcătuit din 53 de copii și adolescenți (37 fete și 16 băieți) cu diabet zaharat tip 1, cu vârsta cuprinsă între 3,6 și 19 ani, aflați în evidența Clinicii Pediatrie I Cluj și care nu prezentau asociat alte entități etiologice (hipotiroidism, hiperlipoproteinemie primară) responsabile de modificarea profilului lipidic. Studiul a avut caracter retrospectiv și prospectiv, s-a derulat în perioada 2000-2008, pacienții fiind monitorizați pe durate variabile de timp.

Metodele de lucru au inclus: examen clinic complet cu evaluare auxologică, determinarea prin metode enzimatică a concentrațiilor lipidelor serice: colesterol total (CT), trigliceride (TG) și colesterol din HDL (HDL-C) și calcularea colesterolului din

LDL (LDL-C) pe baza formulei lui Friedewald, iar rezultatele astfel obținute au fost raportate la valorile considerate normale pe grupe de vârstă, determinarea concentrațiilor serice ale lipoperoxizilor (prin metoda colorimetrică cu acid tiobarbituric) și ale ApoB₁₀₀ (prin metoda imunoturbidimetrică) și evaluarea calității controlului glicemic prin determinarea concentrației hemoglobinei glicate (HbA1c) prin cromatografie pe coloane.

Rezultate și discuții

Evaluarea parametrilor metabolismului lipidic s-a realizat prin calcularea valorilor medii \pm DS (deviația standard) ale acestora în cadrul diferitelor subgrupuri, diferențiate prin durata de evoluție a bolii (sub 5 ani, 5-10 ani și peste 10 ani) și calitatea controlului glicemic (optim, suboptim și nesatisfăcător – conform ISPAD).

Au fost obținute diferențe semnificative statistic pentru valorile medii ale colesterolemiei și colesterolului din LDL înregistrate la grupul pacienților cu control glicemic optim, comparativ cu cel al subiecților cu control glicemic nesatisfăcător, ceea ce permite atribuirea valorilor serice crescute ale acestor parametrii controlului glicemic inadecvat. Aceste constatări, prezente și în alte studii, subliniază importanța creșterii concentrațiilor serice ale lipidelor aterogene la pacienții diabetici în relație cu calitatea controlului glicemic și direct responsabile de precocitatea apariției complicațiilor macroangiopatie. După 10 ani de evoluție a diabetului, s-a constatat că factorul timp potențează efectul aterogen al controlului glicemic neadecvat, ducând la apariția unor diferențe cu semnificație statistică pentru concentrațiile serice ale LDL-C și între grupul pacienților cu control glicemic suboptim, respectiv nesatisfăcător, rezultate consemnate și de alte cercetări. În plus, valorile medii ale TG, CT și LDL-C au fost semnificativ mai mari la pacienții supraponderali, comparativ cu cele ale pacienților normoponderali, ceea ce subliniază importanța excesului ponderal ca factor suplimentar de risc pentru macroangiopatie.

Dislipidemia cantitativă a înregistrat în lotul de studiu prevalențe diferite în funcție de parametrul monitorizat, cu o valoare de ansamblu de 15,09%, comparabilă cu cea raportată în alte studii. S-a constatat o diversitate a asocierii diferiților parametrii patologici ai metabolismului lipidic, dominând însă modificările nivelelor serice ale colesterolului, corelate atât pentru CT cât și pentru LDL-C cu calitatea nesatisfăcătoare a controlului glicemic ($r = 0,27$ cu $p < 0,05$ și respectiv $r = 0,43$ cu $p < 0,01$). Hipertrigliceridemia, prezentă la 7,54% dintre pacienți nu s-a corelat cu valorile HbA1c ($r = 0,13$ cu $p > 0,05$), deși diferența între valorile medii ale HbA1c consemnate la cei cu valori crescute, respectiv normale ale trigliceridelor serice a fost semnificativă statistic ($p < 0,05$). Toate cazurile cu hiper-trigliceridemie au fost înregistrate la pacienții cu exces ponderal (suprapondere sau obezitate), ceea ce pune problema ca aceasta să fie mai probabil secundară obezității și nu un element de dislipidemie indus de diabet.

Pentru pacienții diabetici este importantă și ponderea celor cu valori „de limită” (borderline) ale colesterolemiei și/sau ale LDL-C, aceștia alcătuind un grup distinct care necesită supraveghere și monitorizare atentă. În studiul nostru, 41,5% dintre subiecți au avut valori „de limită” ale colesterolului total, iar 11,32% ale colesterolului din LDL.

Procentul mare de particule LDL mici și dense, asociat cu creșterea riscului aterogen poate fi apreciat indirect prin nivelul seric al apoproteinei B₁₀₀ chiar și în cazul unor concentrații serice normale ale CT, HDL-C și LDL-C. În sprijinul acestei afirmații vine și constatarea că în lotul de studiu hiper-Apo B₁₀₀ a fost prezentă la 15 pacienți,

reprezentând 39,47% din totalul celor 38 evaluați, numărul lor fiind mai mare decât al celor cu hipercolesterolemie și/sau hiper-LDL-C-emie. În studiul nostru, valorile crescute ale Apo B₁₀₀ nu au putut fi corelate cu concentrațiile serice ale colesterolului din LDL.

Intensitatea peroxidării lipidelor la pacienții cu diabet zaharat tip 1 este reflectată de nivelul seric al lipoperoxizilor, valorile crescute ale acestora au fost înregistrate în 27,77% din cele 38 de cazuri evaluate și s-au corelat cu concentrațiile serice crescute ale LDL-C ($r = 0,41$ cu $p < 0,05$), dar nu și cu calitatea controlului glicemic.

CAPITOLUL II: Patologia tiroidiană asociată diabetului zaharat tip1 la copil și adolescent

Obiective

Această parte a cercetării a urmărit identificarea elementelor clinice, imunologice și ultrasonografice sugestive pentru asocierea afecțiunilor tiroidiene la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1, aprecierea prevalenței acestora, identificarea disfuncției tiroidiene și precizarea impactului acesteia asupra creșterii staturale, curbei ponderale, dezvoltării pubertare și calității controlului glicemic.

Material și metodă

Au fost luați în studiu un număr de 51 de copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 1, de ambele sexe (55% fete și 45% băieți), cu vârsta la momentul evaluării cuprinsă între 3,8 și 18 ani, aflați în evidența Clinicii Pediatrie I Cluj în perioada 2004-2009, monitorizați pe durate variabile de timp și care au întrunit criteriile pentru inițierea screeningului tiroiditei autoimune și cele de complianță.

Metodele de lucru au inclus examen clinic complet cu identificarea gușei, precizarea gradului acesteia (conform criteriilor OMS) și a semnelor de disfuncție tiroidiană, determinarea concentrației serice a anticorpilor antitiroidperoxidază (ATPO) prin metoda chemiluminiscenței, ca marker al afectării autoimune, precizarea statusului funcțional tiroidian prin determinarea concentrațiilor plasmatice ale TSH și fracțiunii libere a T₄ (fT₄) prin metode imunologice (ELISA), evaluarea ultrasonografică a regiunii cervicale anterioare (la pacienții cu gușă) și determinarea concentrației hemoglobinei glicate (HbA_{1c}).

Rezultate și discuții

Patologia glandei tiroide prezintă la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1 din lotul evaluat a fost reprezentată de tiroidita Hashimoto în 25,5% din cazuri și de gușa distrofică la 7,84% dintre aceștia. Prevalența tiroiditei autoimune se încadrează în limitele largi raportate de diverse studii (13-41%), această mare variabilitate fiind parțial explicată prin heterogenitatea caracteristicilor populaționale și tipurile diferite de studii efectuate. În rândul pacienților cu tiroidită Hashimoto predominanța sexului feminin a fost evidentă, acesta reprezentând 69% (raport F/M = 2,25/1), constatare raportată și de alți autori și explicată prin frecvența mai mare a afecțiunilor autoimune la sexul feminin.

În studiul nostru nu au existat diferențe semnificative statistic pentru vârsta la momentul debutului diabetului zaharat și durata de evoluție a acestuia între lotul pacienților cu și respectiv fără tiroidită Hashimoto. Rezultatele din literatura de specialitate sunt discordante în acest sens, dar există două aspecte asupra cărora punctele

de vedere sunt comune și anume: diagnosticul tiroiditei autoimune a fost precedat de cel al diabetului zaharat tip 1, iar prevalența acesteia este semnificativ mai mare în relație cu vârsta, ambele constatări fiind valabile și pentru studiul nostru. Astfel, prevalența tiroiditei autoimune în rândul subiecților cu vârsta la momentul evaluării peste 10 ani a fost superioară celei consemnate în grupul copiilor sub 10 ani (28,94% versus 15,38%). În lotul nostru cea mai mică vârstă la care s-a stabilit diagnosticul de tiroidită Hashimoto a fost de 3,8 ani și a coincis cu debutul diabetului zaharat, ceea ce vine să susțină recomandările recente ale Asociației Americane pentru Diabet Zaharat (American Diabetes Association-ADA) ca la pacienții cu diabet zaharat tip 1 screeningul pentru tiroidita autoimună să fie inițiat încă de la debutul diabetului, iar monitorizarea ulterioară să fie modulată de aceste prime constatări.

Evaluarea funcțională tiroidiană a permis identificarea disfuncției tiroidiene, reprezentată de hipotiroidism (subclinic sau clinic manifest), la 7 cazuri, ceea ce reprezintă 13,7% din totalul celor evaluate și 53,84% din cazurile cu titru crescut al anticorpilor ATPO. Nu a existat nici un pacient cu disfuncție tiroidiană și titru normal al anticorpilor ATPO. Asocierea hipotiroidismului a determinat alterarea controlului glicemic la 3 dintre pacienți, ameliorat net sub terapia de substituție hormonală cu L-Thyroxină. Această constatare reprezintă un argument în favoarea necesității evaluării statusului funcțional tiroidian la toți pacienții la care se constată deteriorarea persistentă a calității controlului glicemic. Toate cazurile de hipotiroidism clinic manifest s-au înregistrat la pacienți cu titru crescut al anticorpilor ATPO care prezentau asociat și modificări ultrasonografice caracteristice tiroiditei autoimune. În studiul nostru tratamentul substitutiv cu L-Thyroxină a fost inițiat atât la pacienții cu hipotiroidism clinic manifest cât și la cei cu hipotiroidism subclinic, iar în aceste condiții evaluarea auxologică nu a evidențiat la nici unul dintre aceștia deficit statural sau retard de dezvoltare pubertară, fiind consemnat un singur caz cu supraponderă.

CAPITOLUL III: Dezvoltarea somatică și pubertară la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1

Obiective

Acest capitol al studiului a urmărit evaluarea dezvoltării staturo-ponderale și pubertare la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1, stabilirea relației dintre parametrii auxologici și vârsta la debutul diabetului zaharat, durata de evoluție a acestuia și calitatea controlului glicemic, precizarea reperelor cronologice și identificarea elementelor patologice ale dezvoltării pubertare.

Material și metodă

Lotul de studiu a fost format din 55 de copii și adolescenți (60% fete și 40% băieți) cu diabet zaharat tip 1, cu vârsta la momentul primei evaluări cuprinsă între 8 luni și 15,8 ani, aflați în evidența Clinicii Pediatrie I Cluj în perioada 2001-2009, care au beneficiat de scheme terapeutice cu doze multiple de insulină. Au fost excluși din studiu pacienții care au asociat alte entități etiologice (trisomie 21, hipotiroidism pre-existent diabetului, artrită reumatoidă juvenilă), posibil responsabile de evoluția parametrilor somatometrici.

Metodele de lucru au constat în anamneză pe baza căreia au fost consemnate istoricul dezvoltării pubertare și talia genitorilor, examen clinic complet care a urmărit evaluarea auxologică și etapele dezvoltării pubertare și evaluarea calității controlului glicemic prin determinarea concentrației hemoglobinei glicate (HbA_{1c}).

Rezultate și discuții

Talia subiecților evaluați s-a încadrat în limitele considerate normale pentru vârstă și sex, pe toată durata derulării studiului înregistrându-se o medie pozitivă a scorului deviației standard pentru talie, rezultat similar cu al altor cercetări, care corelează prognosticul bun al dezvoltării staturale la acești pacienți cu aplicarea schemelor intensive de terapie insulinică, de care au beneficiat și subiecții din lotul nostru. Scorul deviației standard pentru talie a fost semnificativ mai mare la băieți, a căror talie după 6 ani de evoluție a diabetului a fost superioară percentilei 50 a sexului și vârstei, în timp ce în rândul fetelor ponderea valorilor negative ale SDS-T a fost mai mare, constatare parțial explicată prin calitatea diferită a controlului glicemic la cele două sexe, cu valori semnificativ mai mari ale HbA_{1c} la fete.

Elementul esențial și cu impact asupra pacientului diabetic ajuns la vârsta adultă este reprezentat de talia finală. În studiul nostru majoritatea pacienților (71,4%) și-au atins și chiar depășit potențialul genetic de creștere, iar în cazul celor opt paciente (28,6%) a căror talie a fost inferioară celei predictive, vârsta medie de debut a diabetului a fost semnificativ mai mică ($7,71 \pm 2,19$ versus $10,55 \pm 3,59$, cu $p < 0,01$) și implicit durata de evoluție a bolii mai lungă ($9,41 \pm 2,32$ versus $6,36 \pm 3,63$, cu $p < 0,01$) comparativ cu a celor din prima categorie.

În lotul de studiu excesul ponderal a avut o prevalență de 18,2%, ponderea cazurilor cu obezitate fiind mai mare decât a celor cu suprapondere (10,9% versus 7,3%). Acesta a fost consemnat exclusiv în rândul fetelor, debutul creșterii excesive în greutate înregistrându-se după instalarea menarhăi, ceea ce subliniază particularitățile hormonale și comportamentale ale perioadei pubertare la sexul feminin cu impact și asupra calității controlului glicemic.

În condițiile schemelor actuale de insulino-terapie, evaluarea dezvoltării pubertare nu a evidențiat elemente de retard pubertar, vârsta medie de debut a pubertății a fost de $11,30 \pm 1,00$ la băieți și de $10,09 \pm 0,92$ ani la fete, cu o vârstă medie de instalare a menarhăi de $13,14 \pm 0,96$ ani în cazul acestora, date comparabile cu cele ale altor studii din literatura de specialitate.

CONCLUZII GENERALE

1. Prevalența dislipidemiei cantitative în lotul de studiu a înregistrat o valoare de ansamblu de 15,09% care vine să completeze puținele date existente în literatura de specialitate, inclusiv în cea din România, asupra acestui aspect la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1. Principalele modificări au fost reprezentate de hipercolesterolemie (9,43%), hiper-LDL-C-emie (7,54%) și de asocieri ale acestora, ambele corelate cu controlul glicemic nesatisfăcător.

2. Deși nu au fost interpretate ca patologice, valorile „de limită” ale colesterolului total și colesterolului din LDL au fost identificate la un număr considerabil de pacienți (41,5% pentru CT și 11,32% pentru LDL-C), care trebuie incluși în grupul celor cu risc cardio-vascular crescut.

3. Valorile crescute ale apoproteinei B₁₀₀ au fost consemnate în 39,47% din cazuri și ale lipoperoxizilor serici la 27,77% din pacienții evaluați. Prezența acestora în condițiile unor concentrații serice normale ale CT, HDL-C și LDL-C reprezintă un aspect evidențiat în puține cercetări din literatura de specialitate. Pentru țara noastră această observație are caracter prioritar la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1 și atestă predominanța modificărilor calitative ale metabolismului lipidic și importanța evaluării acestora pentru aprecierea corectă a riscului aterogen.

4. Patologia glandei tiroide prezentă la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1 din lotul de studiu a fost reprezentată de tiroidita Hashimoto în 25,5% din cazuri și de gușa distrofică la 7,84% dintre aceștia, ceea ce însumează o treime din totalul pacienților evaluați și reprezintă un prim pas în stabilirea prevalenței acestora la pacienții diabetici din țara noastră. Majoritatea cazurilor au fost consemnate la sexul feminin.

5. Prevalența crescută a tiroiditei Hashimoto (25,5%), comparabilă cu cea a altor studii de specialitate, dar și prezența acesteia la vârstă mică motivează necesitatea screening-ului la toți copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1, aspect subliniat prioritar pentru țara noastră de prezentul studiu. Metoda de screening urmărește dozarea titrului anticorpilor ATPO la debutul diabetului și ulterior în evoluție.

6. Asocierea hipofuncției tiroidiene a fost consemnată la 13,7% din totalul cazurilor evaluate și 53,84% dintre subiecții cu tiroidită autoimună, toți acești pacienți, inclusiv cei cu hipotiroidism subclinic, au beneficiat de tratament substitutiv cu L-Thyroxină.

7. Dezvoltarea staturală a copiilor și adolescenților din lotul de studiu, evaluată prin scorul deviației standard pentru talie și monitorizată prin calcularea mediei SDS-T, s-a încadrat în limitele corespunzătoare vârstei și sexului pacienților, fără a fi înregistrate cazuri cu deficit statural în condițiile în care toți pacienții au beneficiat de scheme terapeutice cu doze multiple de insulină.

8. În cazul fetelor, media SDS-T a înregistrat o reducere progresivă, ajungând la valori negative, evoluție explicată prin valorile semnificativ mai mari ale HbA_{1c} comparativ cu cele consemnate la băieți, ceea ce subliniază importanța calității controlului glicemic în dezvoltarea staturală a copiilor diabetici.

9. Evaluarea taliei finale la 28 dintre pacienții lotului de studiu a arătat că aceasta a fost inferioară potențialului genetic de creștere în 28,6% din cazuri, toate consemnate la sexul feminin și atribuite debutului prepubertar al diabetului și duratei lungi de evoluție a bolii.

10. În lotul de studiu excesul ponderal a avut o prevalență de 18,2%, fiind consemnat exclusiv în rândul fetelor, în cazul cărora debutul creșterii excesive în greutate a avut loc după instalarea menarhăi, în relație cu particularitățile hormonale și comportamentale ale perioadei pubertare la sexul feminin.

11. Evaluarea dezvoltării pubertare la pacienții din lotul de studiu nu a evidențiat cazuri de retard pubertar, dar a permis stabilirea, cu caracter prioritar pentru România, a unor repere cronologice ale dezvoltării pubertare la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1.

Bibliografie selectivă

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care*. 2009; 32 (1): S13-S61.
2. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007, 8 (6): 408-18.
3. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K. Care of children and adolescents with type 1 diabetes – A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005, 28 (1): 186-212.
4. Guy J, Ogden L, Wadwa P, Hamman R, Mayer-Davis EJ, Liese AD et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes. The SEARCH for diabetes in youth case-control study. *Diabetes Care*. 2009; 32 (3): 416-20.
5. Chaturvedi N, Fuller JH. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 2071-7.
6. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Kordonouri O et al. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006, 29 (2): 218-25.
7. Petitti DB, Imperatore G, Palla SL, Daniels SR, Dolan LM, Kershner AK et al. Serum lipids and glucose control: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007, 149 (3): 159-65.
8. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grueters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescent with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care*. 2002, 25 (8): 1346-50.
9. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2002; 19 (1): 70-3.
10. Hansen D, Bennedbaek FN, Hoier-Madsen M, Hegedus L, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2003, 148 (2): 245-51.
11. Dunger D, Ahmed L, Ong K. Growth and body composition in type 1 diabetes mellitus. *Horm Res*. 2002, 58: 66-71.
12. Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Gaete X et al. Ponderal gain, waist to hip ratio, and pubertal development in girls with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2004, 5: 182-9.
13. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2006; 20: 252-6.
14. Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res*. 2009; 71: 12-21.

Curriculum vitae

Date personale :

Nume: COSTIN

Prenume: OCTAVIA FELICIA

Data și locul nașterii: 20 mai 1972, Cluj-Napoca

Starea civilă: căsătorită, doi copii

Naționalitatea: română

E-mail: octaviacostin@yahoo.com

Studii:

- gimnaziale
1979–1987 Școala Generală „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- liceale
1987–1991 Liceul de Informatică „Tiberiu Popoviciu” Cluj-Napoca finalizat cu obținerea Certificatului de calificare ca „Analist programator-profilul informatică”
- universitare
1991–1997 Facultatea de Medicină Generală a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, absolvită cu media 9,25, lucrare de licență cu tema: „Rolul medicului de familie în depistarea și supravegherea nou-născutului și sugarului cu risc neurologic “
- postuniversitare
1999–2004 medic rezident în specialitatea Pediatrie pregătire finalizată prin obținerea titlului de medic specialist cu media 9,18
2003–2009 doctorand cu frecvență Clinica Pediatrie I - UMF Cluj
2007–2008 program de pregătire în Ultrasonografie generală finalizat prin obținerea atestatului de studii complementare cu media 9,40

Activitate profesională :

- ianuarie 2010 – prezent: medic specialist pediatrie cu practică privată în cabinet medical individual (Centrul Antiaging Baia Mare)
- martie 2004 – decembrie 2009: medic specialist pediatrie, doctorand forma cu frecvență Catedra Clinicii Pediatrie I - UMF Cluj
- aprilie 1999 – martie 2004: medic rezident pediatrie Clinica Pediatrie I Cluj-Napoca
- ianuarie 1998 – martie 1999: medic stagiar Spitalul Clinic Județean Cluj-Napoca

Cursuri postuniversitare:

- 1999 Actualități în endocrinologia pediatrică și diabetul zaharat la copil - Clinica Pediatrie I Cluj:
- 1999 Ecografie pediatrică - Clinica Pediatrie III Cluj
- 2000 Boli genetice și genetic condiționate în practica medicală - Clinica Pediatrie I Cluj
- 2003 Actualități în diabetul zaharat la copil - Clinica Pediatrie I Cluj
- 2003 Tumorile endotoracice: bronhopulmonare, mediastinale și pleurale - Catedra de Pneumoftiziologie Cluj
- 2003 Diagnosticul și tratamentul retardului de creștere la copil - Clinica Pediatrie I Cluj
- 2004 Actualități în diabetul zaharat la copil - Clinica Pediatrie I Cluj
- 2004 Consiliere pentru testarea HIV – curs EMC la distanță
- 2005 Corticoterapia: prezent și viitor - Catedra de Farmacologie și Toxicologie Cluj
- 2005 Bolile lizozomale la copil:diagnostic, tratament, profilaxie -Clinica Pediatrie I Cluj
- 2006 Impactul geneticii în patologia umană – UMF Cluj
- 2007 Ultrasonografie generală (modul I și II) –Clinica Medicală I și Clinica Medicală V
- 2007 Tulburări de micțiune la copil - Clinica Pediatrie I Cluj

Participare la manifestări științifice:

- 1996 Zilele UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- 2001 Al V-lea Congres Național de Pediatrie, Iași
- 2003 Prima Conferință Națională „Astmul bronșic la copil”, Cluj-Napoca
- 2003 Congres Internațional de Medicină Perinatală, Cluj-Napoca
- 2004 Al 8-lea Congres European de Magneziu, Cluj-Napoca
- 2004 Simpozionul „Noi tendințe terapeutice în bolile bronhoobstructive la copil”, Cluj
- 2004 Simpozionul „Actualități și perspective în terapia cu magneziu”, Cluj-Napoca
- 2004 Al III-lea Simpozion Național de Boli genetice, endocrine și de metabolism la copil, Cluj-Napoca
- 2004 Zilele UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- 2005 Al X-lea Simpozion Național „Diabetul Zaharat al Copilului și Adolescentului”, Buziaș
- 2005 Al 7-lea Congres Național de Pediatrie, Galați
- 2006 Al 32-lea Congres Național al SRDNBM, Oradea – Băile Felix
- 2006 Al II-lea Congres Național de Genetică Medicală, Cluj-Napoca
- 2006 Zilele UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- 2007 A 6-a Conferință Internațională Prader Willi și Boli Genetice Rare, Cluj-Napoca
- 2008 Simpozionul „Sindromul metabolic – prevenție și tratament”, Cluj-Napoca

Lucrări științifice elaborate:

I. Lucrare de diplomă:

Rolul medicului de familie în depistarea și supravegherea nou-născutului și sugarului cu risc neurologic. Conducător științific: Prof. Dr. Maria Condor

II. Lucrări publicate in extenso:

1. **Costin O**, Grigorescu-Sido P, Creț V. Tiroidita autoimună la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1. Clujul Medical. 2009, 82 (2): 270-4.
2. **Costin O**, Grigorescu-Sido P, Creț V. Riscul de dislipoproteinemie la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1. Clujul Medical. 2009, 82 (4): 262-7.

III. Lucrări comunicate sau publicate în rezumat:

1. **Costin O**, Condor M. Rolul medicului de familie în depistarea și supravegherea nou-născutului și sugarului cu risc neurologic. Zilele UMF „Iuliu Hațieganu” Sesiunea de Comunicări Științifice Studențești, Cluj-Napoca, 1996 - lucrare premiata
2. Popa L, **Costin O**, Lupșa R, Grigorescu-Sido P. Caracteristicile creșterii pre- și postnatale la copilul obez. Al III-lea Simpozion Național de Boli genetice, endocrine și de metabolism la copil, Cluj-Napoca, 2004
3. Popa L, Creț V, **Costin O**, Rudolf M, Lupșa R, Grigorescu-Sido P. Relația parametrilor somatometrici cu debutul diabetului zaharat tip 1 la copii. Al III-lea Simpozion Național de Boli genetice, endocrine și de metabolism la copil, Cluj-Napoca, 2004
4. Popa L, Deneș C, Crișan M, Creț V, **Costin O**, Lupșa R, Grigorescu-Sido P. Particularitățile procesului de creștere în acondro- și discondroplazie la copil. Al III-lea Simpozion Național de Boli genetice, endocrine și de metabolism la copil, Cluj-Napoca, 2004
5. Popa L, **Costin O**, Lupșa R, Fanea G, Grigorescu-Sido P. Relația dintre parametrii somatometrici și greutatea la naștere la copiii obezi, Zilele UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2004
6. **Costin O**, Popa L, Creț V, Grigorescu-Sido P. Tiroidita autoimună la copiii cu diabet zaharat tip 1 – prevalență, aspecte clinice, ultrasonografice și imunologice. Al 7-lea Congres Național de Pediatrie, Galați, 2005
7. Popa L, **Costin O**, Popa V. Obezitatea și deficitul de magneziu la copii. Al 7-lea Congres Național de Pediatrie, Galați, 2005
8. Popa L, Deneș C, Creț V, **Costin O**, Grigorescu-Sido P. Manifestări ultrasonografice și funcționale în tiroidita autoimună la copii. Al 7-lea Congres Național de Pediatrie, Galați, 2005
9. Popa L, Deneș C, **Costin O**, Popa V. Fenotip și ereditate în displazia cleido-craniană. Al 2-lea Congres Național de Genetică Medicală, Cluj-Napoca, 2006

Limbi străine cunoscute :

- franceză: Atestat de cunoaștere a limbii franceze Centrul Cultural Francez Cluj-Napoca, 1998
- engleză

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**



**METABOLIC AND ENDOCRINE CHANGES IN
CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1
DIABETES MELLITUS**

The abstract of the doctoral thesis
for the obtaining of the scientific title of doctor in
MEDICAL SCIENCES, domain MEDICINE

PhD student:
Octavia-Felicia Costin

Scientific coordinator:
Prof. Dr. Paula Grigorescu-Sido

2010

CONTENTS

Introduction	4
Index of abbreviations	6
Part I. THE STATUS OF RESEARCH AND KNOWLEDGE	
Chapter I: Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents - Essential data	
I.1. Definition	8
I.2. Incidence	9
I.3. Etiopathogenesis.....	10
I.4. Diagnosis	14
I.5. Treatment	16
I.6. Evolution	20
Chapter II: Metabolic Changes in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus	
II.1. The pathogenesis of metabolic changes in type 1 diabetes mellitus	22
II.2. The changes in metabolism of proteins and carbohydrates	23
II.3. Dyslipoproteinemia in type 1 diabetes mellitus	25
II.3.1. Structure and dynamics of plasmatic lipoproteins	26
II.3.1.1. Plasma lipoproteins - classification	26
II.3.1.2. Dynamics of plasmatic lipoproteins	29
II.3.2. Changes of plasmatic lipoproteins due to insulin deficiency	31
II.3.2.1. Quantitative changes in plasmatic lipoproteins	32
II.3.2.2. Qualitative changes in plasmatic lipoproteins	33
II.3.2.3. Dyslipoproteinemia, risk factor for diabetic macroangiopathy	35
Chapter III: Endocrine Changes Associated to Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents	
III.1. The pathogenesis of endocrine modifications associated to type 1 diabetes mellitus	38
III.2. The relationship between growth hormone and type 1 diabetes mellitus	39
III.3. The relationship between type 1 diabetes mellitus and the thyroid gland	42
III.3.1. Thyroid autoantibodies	43
III.3.2. Hashimoto's Thyroiditis	44
III.3.3. Graves' Disease	46
III.4. The relationship between type 1 diabetes mellitus and adrenal glands	47
III.5. The relationship between type 1 diabetes mellitus and gonads	48
Part II. PERSONAL RESEARCH	
Chapter I: Dyslipoproteinemia in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus	
I.1. Working hypotesis	51
I.2. Research objectives	52
I.3. Material and methods	53
I.4. Results	58
I.5. Discussions	77
I.6. Conclusions	87
Chapter II: Thyroid Pathology Associated with Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents	

II.1. Working hypotesis	89
II.2. Research objectives	90
II.3. Material and methods	91
II.4. Results	96
II.4.1. Defining elements for the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis	97
II.4.2. The prevalence of autoimmune thyroiditis in our study ..	101
II.4.3. Comparative analysis of patients with or without Hashimoto's thyroiditis ..	109
II.4.4. The assessment of patients with Hashimoto's thyroiditis ..	115
II.4.5. Other thyroid diseases identified in our study	122
II.5. Discussions	123
II.6. Conclusions	130
Chapter III: Somatic and Pubertal Development in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus	
III.1. Working hypotesis	133
III.2. Research objectives	134
III.3. Material and methods	135
III.4. Results	139
III.4.1. The assessment of stature development	140
III.4.2. The assessment of weight development	152
III.4.3. The assessment of pubertal development	161
III.5. Discussions	167
III.6. Conclusions	174
GENERAL CONCLUSION	177
Bibliography ..	181

Key words: type 1 diabetes mellitus, dyslipoproteinemia, autoimmune thyroiditis, somatic development, pubertal development, children, adolescents

PART I - THE STATUS OF RESEARCH AND KNOWLEDGE

Type 1 diabetes mellitus, considered to be the most common endocrine-metabolic disorder of children and adolescents, with a rising incidence both worldwide and in our country, represents a priority area of research which aims at improving the quality of life and the long term prognosis of the diabetic patients.

The application, in the recent years, of the modern diagnosis methods has revealed the importance of various dyslipoproteinemic modifications in the early initiation of the atheromatous lesions. The identification of such major cardiovascular risk factors from childhood itself allows assessing the opportunity and the type of therapeutic intervention aimed at slowing down or stopping the progression of the macroangiopathic lesions. Most of the studies in the literature assess the modifications in the parameters of lipidic metabolism in adult patients, the data concerning children and adolescents being limited as no consensus has been reached with respect to the elements

of the lipidic profile, unrelated to the cholesterol and its fractions, which should be monitored for a correct assessment of the atherogenic risk. To our knowledge, Romania lacks studies assessing the prevalence of quantitative and qualitative dyslipoproteinemia and the presence of the proatherogenic elements of the lipidic profile of diabetic children, what motivates the approaching of this research issue.

The endocrine modifications associated with type 1 diabetes mellitus are important due to the impact that their presence in childhood or adolescence may have on the metabolic balance as well as on the somatic and pubertal development. Out of these, the thyroid gland disorders that involve in their evolution the thyroid dysfunction, the most common being the autoimmune thyroiditis, require early diagnosis and treatment, subject to applying active screening methods. From this perspective, the absence of some reference data for our country on the associated thyroid pathology in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus, but also the controversies in the literature about the prevalence of autoimmune thyroiditis and its relationship with the onset of the diabetes mellitus and its duration, are arguments for choosing the herein study theme.

Starting from these findings as basis for showing the discrepancy of the data reported in the literature and considering the limited observations on these issues in children, our study aims at identifying and assessing the metabolic and endocrine changes but also the elements conditioning them, in a sample group of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus registered in the records of the Paediatrics I Clinic from Cluj-Napoca.

PART II - PERSONAL RESEARCH

CHAPTER I: Dyslipoproteinemia in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus

Research objectives

The study aims at assessing the lipid profile with the identification of the elements of dyslipoproteinemia and of certain additional factors of cardiovascular risk, represented by the atherogenic apoproteins and oxidative stress in children and adolescents with type 1 diabetes, at assessing the glycaemic control quality and its relationship with the lipid metabolism parameters.

Material and methods

The study group consisted of 53 children and adolescents (37 girls and 16 boys) with type 1 diabetes mellitus, aged between 3.6 and 19 years, registered in the records of Paediatrics I Clinic from Cluj-Napoca and who showed no other etiological entities associated (hypothyroidism, primary hyperlipoproteinemia) responsible for the lipid profile modification. The study had a retrospective and prospective nature; it was conducted in the period 2000-2008, the patients being monitored for variable time durations.

The working methods included: a complete clinical examination and auxologic assessment, a determination of the serum lipid concentrations through enzymatic methods: total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and HDL cholesterol (HDL-C) and

the calculation of the LDL cholesterol (LDL-C) using Friedewald's formula – the results thus obtained were compared to the values considered normal for the different age groups – a determination of the serum concentrations of the lipoperoxides (through the colorimetric method with thiobarbituric acid) and of the ApoB₁₀₀ (through the immunoturbidimetric method) and an assessment of the glycaemic control quality by determining the levels of glycated haemoglobin (HbA1c) by means of columns chromatography.

Results and discussions

The evaluation of the parameters of lipidic metabolism was done by calculating their average values \pm their SD (standard deviation) within various subgroups, differentiated by the duration of the disease evolution (less than 5 years, 5-10 years and over 10 years) and the quality of the glycaemic control (optimal, suboptimal and inadequate – according to ISPAD).

Statistically significant differences were obtained for the average values of the cholesterolaemia and LDL cholesterol recorded in the group of patients with optimal glycaemic control, as compared with that of the subjects with inadequate glycaemic control, which allowed the assignment of these increased serum values of such parameters to an inadequate glycaemic control. These findings, present in other studies as well, underline the importance of the increased serum levels of atherogenic lipids in the diabetic patients, in relation to the quality of the glycaemic control, being directly responsible for the precocity of the macroangiopathic complications. After 10 years of diabetes development, it was found that the time factor increases the atherogenic effect of inadequate glycaemic control, leading to the emergence of statistically significant differences in the serum concentrations of the LDL-C also among the patients with suboptimal, respectively inadequate glycaemic control, results reported by other investigations as well. In addition, the average values of TG, TC and LDL-C were significantly higher in the overweighting patients compared with those found in the normal weight patients, which underlines the importance of overweight as a supplementary risk factor for macroangiopathy.

The quantitative dyslipidaemia showed in the study group a different prevalence according to the parameter monitored, with an overall value of 15.09%, comparable with that indicated in other research studies. A variety in the association of various pathological parameters of the lipid metabolism was found, dominating however the modifications of the cholesterol serum levels, correlated for both TC as well as for LDL-C with poor quality of the glycaemic control ($r = 0.27$, $p < 0.05$ and, respectively, $r = 0.43$, $p < 0.01$). Hyper-triglyceridaemia, present in 7.54% of the patients was not in correlation with the HbA1c values ($r = 0.13$, $p > 0.05$), although the difference between the average HbA1c values recorded in the patients with increased, respectively normal serum triglycerides values was statistically significant ($p < 0.05$). All cases of hyper-triglyceridaemia were recorded in patients with weight excess (overweight or obesity), which raises the issue of this being rather a secondary element of obesity than a diabetes-induced dyslipidaemia.

For the diabetic patients, the share of those with „borderline” values of cholesterol and/or LDL-C is also important, they constituting a distinct group that requires careful oversight and monitoring. In our study, 41.5% of the subjects had "borderline" levels of total cholesterol and 11.32% of the LDL cholesterol.

The high percentage of small and dense LDL particles, associated with the increase of the atherogenic risk, may be assessed indirectly through the serum level of apoprotein B₁₀₀, even for normal serum concentrations of TC, HDL-C and LDL-C. The high level of Apo B₁₀₀ was present in 39.47% patients of the total 38 evaluated, their number being higher than that of those with hypercholesterolaemia and/or hyper-LDL-cholesterolaemia, which supports this assertion. In our study, the increased values of ApoB₁₀₀ could not be correlated with the serum concentrations of the LDL cholesterol.

The intensity of lipids peroxidation in patients with type 1 diabetes mellitus is reflected by the serum levels of the lipoperoxides, increased values being recorded in 27.77% of the 38 cases evaluated and they were correlated with the increased serum concentrations of LDL-C ($r = 0.41$ when $p < 0.05$) but not with the quality of the glycaemic control.

CHAPTER II: Thyroid Pathology Associated with Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents

Research objectives

This part of the research aimed at identifying the clinical, immunological and ultrasound features suggestive for the thyroid disease associated with type 1 diabetes mellitus in children and adolescents, assessing their prevalence, identifying the thyroid dysfunction and stating its impact on the height growth, weight curve, pubertal development and glycaemic control.

Material and methods

The study group consisted in 51 children and adolescents of both sexes (55% girls and 45% boys), with type 1 diabetes mellitus, aged at the evaluation time between 3.8 and 18 years, recorded in the evidence of Paediatrics I Clinic from Cluj in the period 2004-2009, observed during variable periods of time and meeting both the criteria for the initiation of the autoimmune thyroiditis screening as well as the compliance ones.

The working methods included a complete clinical examination, identification of the goitre and its rank (according to WHO criteria) and any signs of thyroid dysfunction, a determination of the serum concentration of the anti-thyroid peroxidase antibodies (ATPO) by chemiluminescence method, as a marker of autoimmune disorder, a stating of the thyroid functional status by determining the plasmatic concentrations of TSH and T₄ free fraction (fT₄) by means of immunological methods (ELISA), an ultrasonographic assessment of the cervical fore-region (in patients with goitre) and a determination of the glycated haemoglobin (HbA_{1c}) concentration.

Results and discussions

The thyroid pathology present in the children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from the evaluated group was represented by Hashimoto's thyroiditis in 25.5% of the cases, respectively by endemic goitre in 7.84% of them. The prevalence of autoimmune thyroiditis falls within range reported by various studies (13-41%), this great variability being partly explained by the heterogeneity of the population characteristics and the different types of studies made. Among the patients with Hashimoto's thyroiditis, the predominance of the female sex was evident as it represented 69% (ratio F/M =

2.25/1), a finding reported by other authors as well and explained through the greater frequency of the autoimmune diseases in women.

Our study did not include statistically significant differences as far as the age at the type 1 diabetes mellitus onset was concerned as well as the duration of its development between the groups of patients with, respectively without Hashimoto's thyroiditis. The results in the literature are inconsistent in this respect. However, there are two issues on which the points of views are common, namely: the diagnosis of the autoimmune thyroiditis being preceded by that of type 1 diabetes mellitus and its prevalence being significantly higher in relation to age, both these findings being valid for our study as well. Thus, the prevalence of autoimmune thyroiditis among subjects aged over 10 years at the time of evaluation was higher than that recorded in the less than 10 years old group (28.94% vs. 15.38%). In our study the lowest age at which Hashimoto's thyroiditis was diagnosed was 3.8 years and it coincided with the onset of diabetes, which comes to support the recent recommendations of the American Diabetes Association (ADA) mentioning that in patients with type 1 diabetes mellitus the screening for autoimmune thyroiditis should be initiated from the very debut of diabetes and the subsequent monitoring should be modulated by such initial findings.

The functional thyroid evaluation allowed the identification of the thyroid dysfunction, represented by hypothyroidism (subclinical or overt), in 7 cases, representing 13.7% of those assessed and 53.84% of the cases with increased ATPO antibodies titre. There was no patient with thyroid dysfunction and normal ATPO antibodies titre. The hypothyroidism association brought about the impairing of the glycaemia control in three of the patients, clearly improved under the hormone substitution therapy with L-Thyroxin. This is an argument for the need to assess the thyroid functional status in all patients who show persistent deterioration of glycaemic control. All cases of overt hypothyroidism occurred in patients with increased titre of ATPO antibodies who showed in addition ultrasonographic changes characteristic for the autoimmune thyroiditis. In our study, the substitutive therapy with L-thyroxin was initiated in both the patients with overt hypothyroidism as well as in those with subclinical hypothyroidism. Under such circumstances, the auxologic evaluation did not reveal the short stature or delayed puberty in any of them, only one case with overweight being reported.

CHAPTER III: Somatic and Pubertal Development in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus

Research objectives

This chapter of the study aims at evaluating the stature-weight and pubertal development in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus, at setting the relationship between the auxologic parameters and the age at the diabetes onset, its duration and the quality of the glycaemic control, at specifying the chronological benchmarks and identifying the pathological features of pubertal development.

Material and methods

The study group consisted of 55 children and adolescents (60% girls and 40% boys) with type 1 diabetes mellitus, aged at first evaluation time between eight months

and 15.8 years, registered in the records of the Paediatrics I Clinic from Cluj in the period 2001-2009, who benefited from therapeutic schemes with multiple doses of insulin. The patients with other etiological entities associated (trisomy 21, hypothyroidism preceding diabetes mellitus, juvenile rheumatoid arthritis), possibly responsible for the development of the somatometric parameters, were excluded from the study.

The working methods consisted of: the patient's history, based on which we're recorded the pubertal development and the height of the parents, a complete clinical examination for an auxologic evaluation and setting the pubertal development stages and the assessment of the glycaemic control by determining the concentration of glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}).

Results and discussions

The height of the subjects evaluated ranged within the limits considered normal for their respective age and sex, a positive average of the standard deviation size score being recorded throughout the study, result similar to other researches, which correlates the good prognosis of the stature development of such patients with the applying of intensive schemes of insulin therapy that our study subjects benefited from, too. The height standard deviation score was significantly higher in boys, who, after six years of diabetes mellitus evolution had a height size greater than the 50 percentile of sex and age, while among girls the share of the negative values of SDS-T was higher, a finding partly explained by the different quality of the glycaemic control in the two sexes, with significantly higher HbA_{1c} values in girls.

The essential element affecting the diabetic patient who reaches adulthood is represented by the final height. In our study, most of the patients (71.4%) had reached and even exceeded their genetic potential of growth and in eight cases (28.6%) with height lower than the predictive one, the average diabetes onset age was significantly lower (7.71 ± 2.19 vs. 10.55 ± 3.59 , $p < 0.01$) and implicitly the disease duration longer (9.41 ± 2.32 vs. 6.36 ± 3.63 , $p < 0.01$) compared with those in the first category.

The weight excess had a prevalence of 18.2% in the study group, the share of the cases with obesity being higher than that of those with overweight (10.9% versus 7.3%). It was noted exclusively among girls, the debut of the excessive weight increase occurring after the onset of menarche, which underlines the hormonal and behavioural features of the pubertal period in women with impact also on the quality of the glycaemic control.

Given the current schemes of insulin therapy, the assessing of the pubertal development did not reveal elements of delayed puberty, the average age of puberty onset being 11.30 ± 1.00 in boys and 10.09 ± 0.92 years in girls, with an average age of menarche onset of 13.14 ± 0.96 years in their case, data comparable with the ones in other specialized studies in the field.

GENERAL CONCLUSIONS

12. The prevalence of quantitative dyslipidemia in the study group showed an overall value of 15.09% which complements the few data existing in the literature, the one from Romania included, regarding this aspect in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. The main modifications were in hypercholesterolemia (9.43%), hyper-LDL-

colesterolaemia (7.54%) and in the combinations thereof, all related to the inadequate glycaemic control.

13. Although they were not interpreted as pathological, the „border” values of total cholesterol and LDL cholesterol were found in a considerable number of patients (41.5% for TC and 11.32% for LDL-C) to be included among those with increased cardiovascular risk.

14. Increased values of apoprotein B₁₀₀ were recorded in 39.47% of the cases and of serum lipoperoxides in 27.77% of the patients evaluated. Their presence under normal serum concentrations of TC, HDL-C and LDL-C is a matter hardly addressed in the literature researches. For our country, this observation should be considered with priority for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and it evidences the predominance of the qualitative modifications in the lipid metabolism and the importance of their evaluation for an accurate assessment of the atherogenic risk.

15. The thyroid pathology present in children and adolescents with type 1 diabetes in the study group was represented by Hashimoto’s thyroiditis in 25.5% of the cases and by endemic goitre in 7.84% of them, which amounts to one third of all patients evaluated and it was a first step in determining their prevalence in the diabetic patients in our country. Most cases were reported in females.

16. The increased prevalence of Hashimoto’s thyroiditis (25.5%), comparable with the one recorded by other studies, but also its presence in young ages, should motivate the need for a screening of all children and adolescents with type 1 diabetes mellitus, the herein study underlining this aspect as priority for our country. The screening method tracks the ATPO antibodies titre dosing at the onset of diabetes and during its subsequent development.

17. The thyroid hypofunction association was noted in 13.7% of all cases assessed and in 53.84% of the subjects with autoimmune thyroiditis, all these patients, including those with subclinical hypothyroidism, received substitutive treatment with L-thyroxin.

18. The height development of children and adolescents in the study group, measured by standard deviation score for height and monitored by calculating the average SDS-T, recorded values within the limits appropriate for the age and sex of the patients, without any cases of short stature, considering that all patients followed therapy schemes with multiple doses of insulin.

19. In girls, the average SDS-T showed a progressive reduction, reaching to negative values, evolution explained by the significantly higher HbA_{1c} values as compared with those reported in boys, which highlights the importance of the glycaemic control quality in diabetic children's height development.

20. The evaluation of the final size of 28 patients in the study group showed that in 28.6% of the cases it was lower than the genetic potential of growth, all these cases being recorded in female sex and attributed to the pre-puberty onset of diabetes and its long-term evolution.

21. The weight excess had a prevalence of 18.2% in the study group, being recorded exclusively among girls, for whom the onset of the excessive weight increase occurred after the onset of menarche in relation to hormonal and behavioural features of the pubertal period in the female sex.

22. The assessment of the pubertal development in the patients in the study group showed no cases of delayed puberty, but it allowed the establishing, with high priority for Romania, of some chronological markers of pubertal development in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.

Selective bibliography

15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care*. 2009; 32 (1): S13-S61.
16. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007, 8 (6): 408-18.
17. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K. Care of children and adolescents with type 1 diabetes – A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005, 28 (1): 186-212.
18. Guy J, Ogden L, Wadwa P, Hamman R, Mayer-Davis EJ, Liese AD et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes. The SEARCH for diabetes in youth case-control study. *Diabetes Care*. 2009; 32 (3): 416-20.
19. Chaturvedi N, Fuller JH. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 2071-7.
20. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Kordonouri O et al. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006, 29 (2): 218-25.
21. Petitti DB, Imperatore G, Palla SL, Daniels SR, Dolan LM, Kershner AK et al. Serum lipids and glucose control: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007, 149 (3): 159-65.
22. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grueters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescent with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care*. 2002, 25 (8): 1346-50.
23. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2002; 19 (1): 70-3.
24. Hansen D, Bennedbaek FN, Hoier-Madsen M, Hegedus L, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2003, 148 (2): 245-51.
25. Dunger D, Ahmed L, Ong K. Growth and body composition in type 1 diabetes mellitus. *Horm Res*. 2002, 58: 66-71.
26. Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Gaete X et al. Ponderal gain, waist to hip ratio, and pubertal development in girls with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2004, 5: 182-9.
27. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2006; 20: 252-6.
28. Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res*. 2009; 71: 12-21.

Curriculum vitae

Personal information:

Name: COSTIN

Surname: OCTAVIA FELICIA

Data and place of birth: May 20th, 1972, Cluj-Napoca

Marital status: married, two children

Citizenship: Romanian

E-mail: octaviacostin@yahoo.com

Education:

- Middle school
1979–1987 „Iuliu Hațieganu” General School Cluj-Napoca
- High school
1987–1991 „Tiberiu Popoviciu” Informatics High School Cluj-Napoca, graduated with the qualification of "Analyst Programmer – Computers Profile"
- University
1991–1997 The Faculty of Medicine, „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, graduated with an average mark of 9.25, graduation thesis on "The Role of The Family Physician in Detecting and Monitoring the Newborns and Infants with Neurological Risk"
- Postgraduate studies
1999–2004 Paediatrics resident, training completed with the title of Specialist Physician with an average mark of 9.18
2003–2009 Attending Ph.D. Candidate at the Paediatrics I Clinic from Cluj-Napoca
2007–2008 Training program in General Ultrasonography, graduated with the Certificate of Complementary Education, with an average mark of 9.40

Professional activity:

- January 2010 – present: Specialist Paediatrician with private practice (Anti-aging Centre Baia Mare)
- March 2004 – December 2009: Specialist Paediatrician and PhD student at the Paediatrics I Clinic from Cluj-Napoca
- April 1999 – March 2004: Paediatrics resident at the Paediatrics I Clinic from Cluj-Napoca
- January 1998 – March 1999: Intern at the "Prof. Dr. Octavian Fodor” Emergency Hospital Cluj-Napoca

Postgraduate courses:

- 1999 Up to dates in paediatric endocrinology and diabetes mellitus in children - Paediatrics I Clinic, Cluj
- 1999 Paediatric ultrasonography - Paediatrics III Clinic, Cluj
- 2000 Genetic and genetic related diseases in medical practice - Paediatrics I Clinic, Cluj
- 2003 Up to dates in diabetes mellitus in children - Paediatrics I Clinic Cluj
- 2003 Endothoracic tumors – Pneumonology Clinic Cluj
- 2003 The diagnosis and the treatment of short stature in children - Paediatrics I Clinic, Cluj
- 2004 Up to dates in diabetes mellitus in children - Paediatrics I Clinic, Cluj
- 2004 HIV testing advice – CME course
- 2005 Corticotherapy: present and future – Pharmacology Department, Cluj
- 2005 The lysosomal diseases in children - Paediatrics I Clinic, Cluj
- 2006 The impact of genetics in human pathology – University of Medicine and Pharmacy, Cluj
- 2007 General ultrasonography – Medical I Clinic and Medical V Clinic, Cluj
- 2007 Voiding dysfunctions in children - Paediatrics I Clinic, Cluj-Napoca

Participation in scientific events:

- 1996 The Days of the University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- 2001 The 5th National Congress of Paediatrics, Iași
- 2003 First National Conference „Asthma in Children”, Cluj-Napoca
- 2003 International Congress of Perinatal Medicine, Cluj-Napoca
- 2004 The 8th European Congress of Magnesium, Cluj-Napoca
- 2004 Symposium „New trends in the treatment of bronhospasm disease in children”, Cluj-Napoca
- 2004 Symposium „Up to dates and expectations in magnesium therapy”, Cluj-Napoca
- 2004 The 3rd National Symposium of Genetic, Endocrine and Metabolic Disease in Children, Cluj-Napoca
- 2004 The Days of the University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- 2005 The 10th National Symposium „ Diabetes Mellitus in Adolescents and Children”, Buziaș
- 2005 The 7th National Congress of Paediatrics, Galați
- 2006 The 32th National Congress SRDNBM, Oradea – Băile Felix
- 2006 The 2nd National Congress of Genetics, Cluj-Napoca
- 2006 The Days of the University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- 2007 The 6th International Conference Prader Willi and Rare Genetic Disease, Cluj-Napoca
- 2008 Symposium „Metabolic syndrome – prevention and treatment”, Cluj-Napoca

Scientific activity:

I. Graduation paper:

The Family Physician's Role in Detecting and Monitoring the Newborn and Infants with Neurological Risk. Scientific coordinator: Prof. Dr. Maria Condor

II. Articles published in extenso:

3. **Costin O**, Grigorescu-Sido P, Creț V. Autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Clujul Medical. 2009, 82 (2): 270-4.
4. **Costin O**, Grigorescu-Sido P, Creț V. The risk of dyslipoproteinemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Clujul Medical. 2009, 82 (4): 262-7.

III. Papers published in conference:

10. **Costin O**, Condor M. The Family Physician's Role in Detecting and Monitoring the Newborn and Infants with Neurological Risk. The Days of the University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, the Students' Scientific Dissertations Session – paper rewarded
11. Popa L, **Costin O**, Lupșa R, Grigorescu-Sido P. The characteristics of pre- and postnatal growth in obese child. The 3rd National Symposium of Genetic, Endocrine and Metabolic Disease in Children, Cluj-Napoca, 2004
12. Popa L, Creț V, **Costin O**, Rudolf M, Lupșa R, Grigorescu-Sido P. The relation of the auxologic parameters with the onset of type 1 diabetes mellitus in children. The 3rd National Symposium of Genetic, Endocrine and Metabolic Disease in Children, Cluj-Napoca, 2004
13. Popa L, Deneș C, Crișan M, Creț V, **Costin O**, Lupșa R, Grigorescu-Sido P. The characteristics of growth process in children with achondroplasia and dyschondroplasia. The 3rd National Symposium of Genetic, Endocrine and Metabolic Disease in Children, Cluj-Napoca, 2004
14. Popa L, **Costin O**, Lupșa R, Fanea G, Grigorescu-Sido P. The relation between the auxologic parameters and the birth weight in obese children, The Days of the University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2004
15. **Costin O**, Popa L, Creț V, Grigorescu-Sido P. Autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus – prevalence, clinical, ultrasonographic and immunological aspects. 7th National Congress of Paediatrics, Galați, 2005
16. Popa L, **Costin O**, Popa V. Obesity and magnesium deficiency in children. 7th National Congress of Paediatrics, Galați, 2005
17. Popa L, Deneș C, Creț V, **Costin O**, Grigorescu-Sido P. The ultrasonographic and functional features in autoimmune thyroiditis in children. 7th National Congress of Paediatrics, Galați, 2005
18. Popa L, Deneș C, **Costin O**, Popa V. Phenotype and heredity in cleidocranial dysplasia. The 2nd National Congress of Genetics, Cluj-Napoca, 2006

Foreign languages :

- French: Certificate of knowledge in french language. French Cultural Centre Cluj-Napoca, 1998
- English