

DATE ACTUALE PRIVIND DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1 LA COPIL

Recent Data on Type 1 Diabetes Mellitus in Children

**Prof. Dr. Dan Moraru¹, Prof. Dr. Evelina Moraru², Dr. Carmen Oltean¹,
Dr. Laura Bozomitu¹, Dr. Bogdan A. Stana¹**

¹ *Clinica III Pediatrie, UMF „Gr. T. Popa“, Iași*

² *Clinica II Pediatrie, UMF „Gr. T. Popa“, Iași*

REZUMAT

Lucrarea trece în revistă aspectele actuale și principale ale diabetului zaharat de tip 1 la copil.

Sunt prezentate: epidemiologia diabetului de tip 1, cu variații geografice importante care arată magnitudinea problemei, factorii etiopatogenici principali (genetici, imunologici și de mediu), clasificarea etiologică a diabetului zaharat după ISPAD 2000 cu datele principale de fiziopatologie și caracteristicile tabloului clinic la copil.

În continuare sunt prezentate diagnosticul de laborator și terapia complexă a diabetului, care vizează trepidul terapeutic – insulinoterapia cu preparatele actuale, dieta, efortul fizic și asociere cu educația și automonitorizarea. Sunt trecute în revistă complicațiile acute și cronice, bolile autoimune asociate, capcanele medico-legale și prognosticul acestei boli cu patogenie imună în focus.

Cuvinte cheie: diabetul zaharat tip 1; epidemiologie: prevalență și incidență; etiopatogenie; fiziopatologie; tablou clinic diagnostic; tratament; copil

ABSTRACT

The paper reviews present and principal aspects of type 1 diabetes mellitus in children.

There are presented: epidemiology of type 1 diabetes mellitus, with important geographical variations that the magnitude of the problem, main etiopathogenical aspects (genetical, immunological, environmental), etiologic classification of diabetes according to ISPAD 2000 Guidelines with main disease mechanisms and clinical features in children.

The authors also discuss laboratory diagnosis and complex therapy of diabetes, which lies on the therapeutic triad: insulin therapy with available products, diet and exercise along with patient education and self-monitoring. There are also mentioned acute and chronic complications, autoimmune associated diseases, legal matters and prognosis of this disease with immune pathogenic features in focus.

Key words: type 1 diabetes mellitus; epidemiology; etiopatogeny; laboratory diagnosis; treatment; children

Diabetul zaharat este o boală metabolică cronică cauzată de un deficit relativ sau absolut de insulină, un hormon anabolic care determină incapacitatea organismului de a utiliza glucidele ca sursă de energie.

Insulina este produsă în pancreas de celulele beta ale insulelor Langerhans.

Absența, distrucția sau pierderea acestor celule determină un deficit absolut de insulină, fapt care cauzează diabetul de tip 1 (diabet zaharat insulinodependent – DID). Majoritatea copiilor cu diabet au diabet zaharat insulinodependent și sunt dependenți toată viața de insulina exogenă.

1. EPIDEMIOLOGIE

Distribuția geografică a bolii este variată în incidență și prevalență, fiind de aproximativ 5% din populația globului.

Cele mai mari rate din lume ale incidenței se întâlnesc în nordul Europei. Valoarea incidenței

(OMS) în țările scandinave depășește de peste 15 ori incidența în țările cu valori mai mici: Suedia 38 de cazuri/100.000 de locuitori; Finlanda peste 29 de cazuri/100.000 de locuitori; Norvegia 22 de cazuri/100.000 de locuitori.

Variații substanțiale există între țări apropiate, cu stiluri de viață diferite precum Estonia și Finlanda, și între populații similare genetic, cum ar fi cele din Islanda și Norvegia; aceste variații sprijină puternic importanța factorilor de mediu în dezvoltarea DID.

Valori scăzute ale incidenței DID se întâlnesc în rândul populațiilor asiatice, populației de culoare din Africa, Australia, Noua Zeelandă, Europa Centrală (ex. China: 0,61 cazuri/100.000 de locuitori.)

În SUA, incidența globală este de aproximativ 15 cazuri/100.000 de locuitori anual și este probabil în creștere. Se estimează că trei copii din 1.000 dezvoltă DID până la vârsta de 20 ani.

Prevalența se caracterizează prin variații geografice la fel de mari: Japonia 0,07 cazuri/1.000 de

locuitori, Franța 0,24-0,32 cazuri/1.000 de locuitori, țările scandinave 0,83-2,23 de cazuri/1.000 de locuitori, Marea Britanie 3,40 de cazuri/1.000 de locuitori.

Multe țări raportează că rata incidenței s-a dublat în ultimii 20 de ani.

Tendința actuală în ceea ce privește DID este în creștere.

Pentru Europa, din totalul actual de aproximativ 100 de milioane de copii cu vârsta de 0-14 ani, în jur de 10.000 vor dezvolta DID.

2. PREVALENȚA ȘI INCIDENȚA ÎN ROMÂNIA

Riscul apariției DID la copil în România este mic și rămâne relativ constant în perioada adolescenței. Incidența DID la copiii cu debut între 0 și 14 ani este de 3,58 de cazuri/100.000 de locuitori/an.

În țara noastră, **prevalența** cazurilor cunoscute de boală este considerată de 3,2% (urban 4-4,5%, rural 1,4-2,8%).

Incidența diabetului zaharat tip 1 în România este de valoare medie, comparativ cu cea de pe glob.

În ultimii 10 ani, incidența diabetului zaharat tip 1 a fost aproape dublă în toate țările, fapt care pledează pentru intervenția semnificativă a factorilor de mediu.

Factorii de mediu acționează ca agenți precipitanți ai diabetului zaharat tip 1 la persoanele predispușe genetic.

Sexul. Influența sexului variază odată cu ratele incidenței globale. Tendința este similară pentru ambele sexe, dar vârful constant de la pubertate apare precoce în cazul fetițelor.

Vârsta. Diabetul zaharat poate surveni la orice vârstă. Ratele de incidență cresc odată cu vârsta, până la jumătatea pubertății, urmată, după pubertate, de un declin.

Când rata **prevalenței** este crescută, există o variație bimodală a incidenței cu un vârf la vârsta preșcolară (4-6 ani), și un altul, mai mare, în cursul pubertății (10-14 ani).

Debutul **în primul an de viață**, deși neobișnuit, poate surveni și trebuie evocat și investigat la orice sugar sau copil mic cu simptomatologie evocatoare sau neexplicată.

3. ETIOLOGIE – ETIOPATOGENIE

Peste 95% dintre cazurile cu DID sunt rezultatul interacțiunii factorilor de mediu cu factorii de susceptibilitate genetică.

Această interacțiune duce la dezvoltarea bolii autoimune asupra celulelor insulelor pancreatice Langerhans producătoare de insulină. Aceste celule

sunt distruse progresiv, cu deficit de insulină care devine manifest clinic după distrugerea a peste 90% dintre celulele insulare.

În prezent există multiple argumente în sprijinul teoriei că diabetul zaharat este rezultatul acțiunii combinate a unor factori principali:

3.1. Factori genetici – factori de predispoziție, de susceptibilitate.

3.2. Factori imunologici – factori de autodistrucție a celulelor beta insulare.

3.3. Factori de mediu – factori declanșatori.

3.1. Factori genetici

Există dovezi clare pentru componenta genetică a DID:

- gemenii monoziگوٹی au 60% concordanță în timpul vieții pentru dezvoltarea DID, pe când gemenii dizigoți au numai 8% risc de concordanță, ca la feții normali;
- copiii cu mamă diabetică au frecvența de DID 2-3%, iar cei cu tată diabetic de 5-6%.

Dacă ambii părinți sunt diabetici, riscul la copil este de 30%.

- sunt cel puțin 5-6 gene de susceptibilitate localizate în zona DR: DR₃, DR₄, DQ;
- HLA clasa II DR₃ și DR₄ sunt asociate puternic cu DID.

Riscul pentru DID este de 4-7 ori mai mare la subiecții cu HLA-DR₄, de 5-8 ori la DR₃, de 40-47 ori mai mare la subiecții HLA-DR₃+DR₄ și de 72 ori la asocierea DR₃+DR₄+DQ.

3.2. Factori imunologici

În DID apare un proces autoimun dirijat împotriva celulelor beta ale insulelor Langerhans, declanșat prin acțiunea combinată a factorilor genetici și a factorilor de mediu sub controlul unor gene din zona HLA. Distrucția a peste 80% dintre celulele beta va determina apariția primelor semne clinice ale DID. Argumente pentru intervenția autoimunității:

- asocierea DID cu alte boli autoimune (boala Addison, tiroidita Hashimoto, anemia Biermer, boala Basedow, celiachia etc.);
- argumente histologice – prezența insulitei;
- autoimunitatea mediată celular și umoral: apariția anticorpilor anticelule insulare (ICA – *insular cell antibody*) la 90% dintre bolnavii cu DID, a anticorpilor antiinsulină (IAA – *insulin-against antibody*);
- modele animale de DID apărute spontan (șoarece BB).

3.3. Factori de mediu

Factorii de mediu sunt importanți deoarece chiar gemenii identici au concordanță de numai 30-60% pentru DID, iar rata incidenței variază la populații similare genetic, în condiții de viață diferite.

Factori declanșatori

Infecția și dieta sunt considerate ca factori de mediu principali.

3.3.1. Factori virali

Infecțiile virale pot fi cel mai important factor de mediu în dezvoltarea DID, probabil inițiind și modificând un proces autoimun. Cele mai frecvente virusuri implicate sunt: virusul urlian, virusul rubeolic, virusul Cocksackie B1, B2, B4, B5, virusul varicelo-zosterian, reovirusul tip 3, virusul citomegalic, virusul encefalomiocarditei.

Mecanismele de inițiere a procesului autoimun sunt diverse:

- decarboxilaza acidului glutamic la nivelul celulelor betapancreatice are o homologie cu proteinele structurale ale virusului Cocksackie B și cu un antigen din capsida virusului rubeolic;
- efectul citopatogenic direct al virusurilor asupra celulelor beta pancreatice: myxovirusuri, virusul mononucleozei infecțioase, virusul encefalomiocarditei.

3.3.2. Factori alimentari

Sugarii alimentați la sân au un risc scăzut de diabet insulinodependent; laptele matern are rol protector împotriva infecțiilor prin anticorpi specifici IgAs, limfocite B, Tc și factori de apărare nespecifică.

Alimentația artificială predispune la apariția DID. Există o relație directă între consumul de lapte de vacă pe cap de locuitor și incidența diabetului. Unele proteine ale laptelui de vacă (serumalbumina bovină) au similitudini antigenice cu un antigen al celulelor insulare. Fragmente din proteinele laptelui de vacă determină apariția de anticorpi antialbumină serică bovină, care reacționează încrucișat cu componenta proteică a celulelor beta pancreatice, cu care au o homologie structurală. Beta lactoglobulina din laptele de vacă determină un proces imun prin agresiunea celulelor insulino-secretante, ca și beta caseina recent descoperită a fi implicată.

Ingestia de alimente care conțin nitrozamine, chimicale găsite în alimente afumate și în unele rețele de aprovizionare cu apă, are toxicitate directă asupra celulelor beta pancreatice, îndeosebi pe modelele animale. Nu a fost găsită nici o legătură sigură cu DID la om.

Agenti chimici și toxici implicați în patogenia DID: aloxanul, streptozocinul și RH 787 – o otrăvă

pentru șoareci care distruge selectiv celulele insulare și poate cauza DID.

Alte cauze: absența congenitală a pancreasului sau a celulelor insulare, pancreatectomii, DID secundar leziunilor pancreatice (fibroză chistică, talasemie majoră, hemocromatoză, sindrom hemolitic uremic), tulburări cromozomiale (sindrom Down, sindrom Turner, sindrom Klinefelter, sindrom Prader-Willi).

4. FIZIOPATOLOGIE

Principala verigă fiziopatologică este activitatea insulinică inadecvată, care determină tulburări metabolice complexe caracterizate prin imposibilitatea utilizării periferice normale a glucozei. Toate acestea stau la baza manifestărilor clinice definitorii pentru DID:

- hiperglicemia;
- glicozuria;
- cetoza;
- cetonemia, cetonuria;
- acidoza metabolică;
- deshidratarea.

Hiperglicemia (glicemie > 200 mg/dl sau 11 mmol/l) – apare în urma deficitului insulinic care antrenează o scădere a pătrunderii glucozei în țesuturi, scade sinteza glicogenului hepatic, crește gluconeogeneza din aminoacizi.

Glicozuria apare în momentul depășirii pragului renal pentru glucoză (glicemie > 180 mg/dl). Rinichii nu pot reabsorbi încărcătura de glucoză în exces și determină glicozurie, diureză osmotică, sete și deshidratare.

Cetonemia rezultă din degradarea crescută a grăsimilor și acizilor grași.

În organism scade producerea de energie tisulară, ceea ce intensifică folosirea acizilor grași în metabolismul energetic tisular, din care derivă acetil CoA, care sunt convertiți în cetone, depășind posibilitățile țesuturilor de a utiliza cetonele ca sursă de energie.

Dezechilibrul producere-metabolizare în metabolismul corpilor cetonici explică creșterea acestora în sânge (cetonemie) și eliminarea crescută în urină (cetonurie).

Acidoza metabolică apare prin exces de cetone și scăderea tamponului bicarbonat (cetonemia determină scăderea tamponului bicarbonat din sânge).

Acidoza metabolică inițial este compensată prin scăderea PaCO₂ – polipnee acidotică, iar când posibilitățile de compensare sunt depășite se instalează acidoza metabolică decompensată.

Deshidratarea – apare prin pierderi crescute de apă și electroliți (Na^+ , K^+). Se instalează un tip particular de deshidratare și anume deshidratare hipertonă cu hiponatremie, cu hiperosmolaritate indusă de hiperglicemie.

Modificări metabolice concomitente:

- degradarea crescută a grăsimilor și a proteinelor duce la producția de cetone și pierdere în greutate;
- are loc scăderea formării trigliceridelor și creșterea mobilizării acizilor grași liberi la nivelul țesutului adipos periferic;
- scade sinteza de proteine, crește utilizarea aminoacizilor pentru gluconeogeneză la nivelul ficatului. Tulburările metabolismului proteic explică perturbarea creșterii somatice și cașexia întâlnite în DZ juvenil decompensat.

5. TABLOU CLINIC

5.1. Circumstanțe de apariție și simptome de debut

Momentul revelator al bolii poate fi coma acidocetozică inițială – precipitată de o boală infecțioasă sau de un traumatism grav.

Depistarea unei glicozurii sau hiperglicemii în cursul unor examene de rutină se întâlnește rar.

Tipic, DID debutează brusc prin poliurie și polidipsie. După una, două săptămâni se remarcă o scădere ponderală marcată, urmată de inapetență, iritabilitate, crampe în membrele inferioare, care apar din cauza pierderilor hidroelectrolitice mari, catabolismului proteic, lipolizei și cetonemiei. Jumătate dintre copiii diabetici sunt descoperiți în această perioadă, iar intervalul scurs între primele simptome și diagnostic este în medie de 20 de zile.

Dacă diagnosticul întârzie, simptomatologia devine din ce în ce mai polimorfă și, paradoxal, mai puțin sugestivă pentru debutul diabetului; apar grețuri, vărsături, dureri abdominale (care mimează abdomenul acut), astenie severă, respirație acidotică cu miros de acetonă, semne de deshidratare, obnubilare și, în final, comă. Simptomele cele mai ușor de remarcat sunt cele secundare hiperglicemiei, glicozuriei și cetoacidozei.

Hiperglicemia singură nu determină simptome evidente, deși unii copii acuză indispoziție/neliniște generală, cefalee, slăbiciune. Principalele simptome ale hiperglicemiei sunt secundare diurezei osmotice și glicozuriei.

Glicozuria se traduce prin micțiuni frecvente, poliurie cu nicturie și uneori enurezis la un copil anterior continent.

Polidipsia – copilul are sete vie care poate fi insatisfiabilă, secundară diurezei osmotice, cu deshidratare secundară.

Scăderea în greutate – poate fi dramatică, în ciuda apetitului păstrat. Falimentul creșterii și slăbirea pot fi primele simptome notate la un sugar sau copil mic și preced hiperglicemia francă.

Indispoziție nespecifică – poate apărea înaintea simptomelor de hiperglicemie sau ca simptom separat de hiperglicemie.

Simptome de cetoacidoză – deshidratare severă, halenă acetonemică, respirație acidotică (Küssmaul), care simulează detresa respiratorie, dureri abdominale, vărsături, obnubilare și comă.

Alte simptome nespecifice: hiperglicemia alterează imunitatea și face copilul mai susceptibil la infecții recurente care afectează tractul urinar, pielea, căile respiratorii. Mai pot apărea candidoze în ariile de flexie și inghinal.

5.2. Examenul fizic

În afară de slăbire și deshidratare medie, copiii cu diabet precoce nu au date clinice specifice.

Examenul fizic poate releva aspecte asociate cu alte endocrinopatii autoimune, cu o incidență mai mare la copiii cu DID (boală tiroidiană cu simptome de hipo- sau hiperactivitate și posibil gușă palpabilă).

Cataracta poate să apară obișnuit la fete, cu un prodrom lung de hiperglicemie ușoară.

Necrobioza lipoidică apare adesea pe fața anterioară a membrelor inferioare ca arii atroifice roșii, bine delimitate.

5.3. Modalități de debut

Se consideră trei modalități de debut ale DID la copil (după Struwe): acut (rapid), intermediar, lent.

Debut acut sau rapid – apare la copilul mic în 4% dintre cazuri. Simptomele se instalează rapid, în două, trei zile. Semne caracteristice sunt: coma/precoma, setea, dureri abdominale (50% dintre cazuri), exicoză rapid instalată în lipsa vărsăturilor și diareei.

Debut intermediar – este cel mai frecvent (80-90% dintre cazuri). Instalarea simptomelor se face în două-patru până la șase-opt săptămâni, cu următoarele semne sugestive: poliurie, polidipsie, polifagie, scădere în greutate, astenie, pierderea capacității de concentrare, vărsături, dureri abdominale.

Debut lent (prelungit) – întâlnit rar (6% dintre cazuri), la copii mari și adolescenți. Evoluția semnelor se derulează în luni sau chiar în unul sau doi ani. Semne caracteristice: sete, poliurie progresivă, slăbire accentuată progresiv (5-10 kg), scăderea capacității de efort, foame sau inapetență, prurit, dermite secundare sau piodermită.

6. DIAGNOSTICUL CLINICO-BIOLOGIC AL DID

Semne clinice caracteristice: sete și poliurie, care inițial sunt puțin manifeste, accentuate progresiv; scădere ponderală progresivă, scăderea capacității de efort, foame exagerată sau inapetență, manifestări secundare cutanate (prurit, dermite secundare, piodermită).

După severitatea tabloului clinico-biologic, la diagnostic copilul se încadrează într-una dintre următoarele categorii:

- A. **hiperglicemie și glicozurie** – stadiul cel mai ușor, în care pe primul plan este poliuria (cu treziri nocturne repetate), polidipsia, polifagia, scăderea ponderală, astenia marcată.
- B. **hiperglicemie cu glicozurie și cetoză** – în acest stadiu predomină manifestările de cetoză: dureri abdominale, anorexie, vărsături, cetonurie.
- C. **hiperglicemie, glicozurie cu cetoză și acidoză** – predomină semnele de cetoză și acidoză metabolică: hiperpnee, fatigabilitate.
- D. **hiperglicemie, glicozurie, cetoză cu acidoză și comă/precomă** – stadiul cel mai sever, dominat de modificări ale stării de conștiență.

Diagnosticul se poate evoca pornind și de la elucidarea unei respirații de tip Küssmaul, unei stări comatoase cu deshidratare și halenă acetonemică și de la manifestări neurologice tip edem cerebral acut.

Diagnostic de laborator

A. Protocol de investigații

Investigații obligatorii:

- glicemia bazală – peste 126 mg% (7 mmoli/l) – se poate face profil glicemic;
- glicozuria;
- cetonuria;
- în caz de suspiciune – testul de toleranță la glucoză orală.

Investigații pentru diagnosticul complicațiilor și monitorizarea tratamentului:

- leucocitoza – în infecții, stres metabolic;
- lipide: trigliceride crescute, acizi grași liber crescuți, colesterol crescut, LDL crescut;
- ionograma, pH – indicate în caz de cetonurie pozitivă, comă/precomă;
- funcția tiroidiană - T₃, T₄, TSH, anticorpi antitiroidieni.

Investigații neobligatorii

- HbA_{1c} – pentru evaluarea severității și duratei dezechilibrului metabolic;
- insulinemia (metoda radioimună):
 - bazală este de 10 mU/ml (sugar 4,5 ± 2 mU/ml);

- postprandială este 80-100 mU/ml (sugar 11,5 ± 5 mU/ml).
- peptidul C (normal 0,6 mmol/l); evaluează secreția endogenă reziduală de insulină;
- markeri imuni – anticorpi anticelulă beta pancreatică, anticorpi antiinsulari. La diagnostic sunt prezenți: anticorpi anticitoplasmatici (ICA) în 60-80% dintre cazuri, anticorpi antiinsulari (IAA) în 40-50% dintre cazuri, anticorpi antidecarboxilaza acidului glutamic (anti GAD) în 80% dintre cazuri.
- tipul HLA.

B. Exame de laborator

Pentru mulți copii, numai testarea urinei pentru glicozurie și măsurarea glicemiei sunt suficiente pentru diagnosticul de DID. Alte modificări asociate cu diabetul necesită unele teste la diagnostic și o revizuire ulterioară.

Glicemia – în prezența simptomelor clinice evidente, intense, depistarea unei glicemii la întâmplare, oricând în cursul zilei, cu o valoare de peste 200 mg/dl (11 mmol/l), ca și o glicemie à jeun de peste 126 mg/dl (7 mmol/l) certifică diagnosticul; se exclud hiperglicemiile tranzitorii în cursul bolilor acute sau de stres.

În absența simptomelor, medicul trebuie să confirme aceste rezultate în zile diferite.

Glicemia poate fi determinată prin metoda capilară, prin bandeletă sau prin glucometre; acestea sunt metode obișnuite pentru monitorizarea zilnică a controlului diabetului.

Glicozuria – un test pozitiv pentru glicozurie este sugestiv, dar nu cert pentru diagnosticul DID. Diagnosticul trebuie confirmat prin asocierea unei glicemii crescute și posibil a cetonuriei.

Cetonuria – confirmă lipoliza și gluconeogeneza, care este normală în perioadele de post. Hiperglicemia, împreună cu glicozuria marcată și cetonuria, reprezintă un marker al deficitului de insulină și posibil al acidocetozei diabetice.

Hemoglobina glicozilată – apariția derivaților de hemoglobină glicozilată (HbA_{1a}, HbA_{1b}, HbA_{1c}) este rezultatul unei reacții nonenzimatice între glucoză și hemoglobină.

Există o strânsă corelație între media glicemiei pe o perioadă de 8-10 săptămâni și proporția de hemoglobină glicozilată.

Măsurarea HbA_{1c} este metoda cea mai bună pentru controlul diabetului pe termen mediu și lung și trebuie făcută la fiecare trei luni.

Mulți clinicieni preferă pentru HbA_{1c} valori între 7-9%; valorile sub 7% se asociază cu risc crescut de hipoglicemie severă, iar valorile peste 9% au un risc crescut pentru complicații pe termen lung.

Teste pentru funcția renală – dacă copilul este sănătos, nu sunt necesare.

Teste pentru funcția tiroidiană

– **Anticorpi antitiroidieni** – prezența lor indică riscul bolii tiroidiene prezente sau potențiale.

Cercetarea funcției tiroidiene trebuie făcută anual dacă anticorpii tiroidieni sunt prezenți.

Boala tiroidiană netratată poate interfera cu managementul diabetului.

• **Teste imunologice**

- **Anticorpi anti celulă insulară (ICA)**
- **Anticorpi antidecarboxilaza acidului glutamic (Ac anti GAD)**
- **Anticorpi antiinsulină (IAA)**

• **Anticorpi anti gliadină, anticorpi anti endomisium și anticorpi antitransglutaminază tisulară**

Unii copii cu DID pot avea sau dezvolta boală celiacă.

Anticorpii specifici (*Ac anti endomisium, anti transglutaminază tisulară*) pozitivi sunt markeri importanți de risc.

Dacă anticorpii sunt pozitivi, o biopsie jejunală este necesară pentru a confirma sau infirma boala celiacă.

- **Studii imagistice** – nu sunt necesare de rutină.
- **Alte teste:**

a. Testul de toleranță la glucoză orală (TTGO)

Dacă valorile glicemiei nu sunt elocvente se efectuează acest test. TTGO poate exclude diagnosticul de diabet când hiperglicemia sau glicozuria sunt prezente, în absența cauzelor tipice (boli intercurrente, terapie cu steroizi) sau când starea pacientului include glicozuria renală. Se obține valoarea glicemiei à jeun, apoi se administrează *per os* încărcare cu glucoză:

- copii sub 3 ani – 2g/kg
- copii 3-10 ani – 1,75g/kg (maxim 50g)

– copii peste 10 ani – 75 g.

Se determină glicemia din nou la două ore. Dacă *glicemia à jeun* este mai mare de 120 mg/dl (6,7 mmoli/l) sau glicemia la două ore este mai mare de 200 mg/dl (11 mmoli/l) se stabilește diagnosticul de diabet.

b. Profilul lipidic

Profilul lipidic este obișnuit anormal la diagnostic, din cauza creșterii trigliceridelor circulante, cauzate de gluconeogeneză. Tulburările lipidice primare survin rar în diabet. Hiperlipidemia apare frecvent la bolnavii cu un control metabolic defectuos.

c. Albumina urinară – începând cu vârsta de 12 ani, se va face anual analiza de urină pentru a testa rata de excreție a albuminei, care poate fi ușor crescută. Se caută microalbuminuria, care este un indicator pentru riscul de nefropatie diabetică.

7. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

- În principal cu:
 - diabet insipid;
 - hipertiroidism;
 - feocromocitom;
 - glicozuria renală;
 - intoxicații cu salicilați.
- Alte boli:
 - diabet zaharat tip 2 (tabelul 1 și tabelul 2).
 - polidipsia psihogenică;
 - diabetul insipid nefrogenic sau hipofizar;
 - insuficiența renală faza poliurică;
 - hiperglicemii tranzitorii – asociate altor boli sau stresului;
 - terapia steroidiană;
 - sindrom Münchhausen.

Tabelul 1

Caracteristicile diabetului de tip 1, comparativ cu cele ale diabetului de tip 2, la tineri (ISPAD GUIDELINES, 2000).

Caracteristici	Tipul 1	Tipul 2
Vârsta	În copilărie	Pubertate (sau mai târziu)
Debutul	Cel mai adesea acut, rapid	Variabil: de la lent, blând (adesea insidios), la sever
Insulinodependența	Permanentă, totală, severă	Neobișnuită, dar insulina este necesară când agenții hipoglicemianți orali sunt insuficienți
Secreția de insulină	Absentă sau foarte scăzută	Variabilă
Sensibilitatea la insulină	Normală	Scăzută
Genetică	Poligenic	Poligenic
Distribuția rasială/etnică	Toate grupările, dar cu o largă variabilitate a incidenței	Anumite grupuri etnice prezintă risc particular
Frecvența (% din totalul diabetului tinerilor)	În mod obișnuit 90% +	În majoritatea țărilor <10% (Japonia ~80%)
Asocieri		
Autoimunitatea	Da	Nu
Cetoza	Obișnuită	Rară
Obezitatea	Nu	Marcată
Acanthosis nigricans	Nu	Da

Tabelul 2

Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (ISPAD, 2000).

Diabetul zaharat tip 1 (distrukția celulelor beta, care duce în mod obișnuit la deficit insulinic absolut)	
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Mediat imun ◆ Idiopatic 	
Diabetul zaharat tip 2 (poate fi încadrat de la forma cu predominență a rezistenței la insulină și deficit insulinic relativ, la forma cu defect predominant secretor)	
Diabetul gestațional (debut sau scăderea toleranței la glucoză în sarcină)	
Alte tipuri specifice	
Defecte genetice ale funcției celulelor beta <ul style="list-style-type: none"> ◆ Cromozomul 12, HNF-1α (vechiul MODY3) ◆ Cromozomul 7, glucochinaza (vechiul MODY2) ◆ Cromozomul 20, HNF-4 α (vechiul MODY1) ◆ ADN mitocondrial ◆ Altele 	Defecte genetice ale acțiunii insulinei <ul style="list-style-type: none"> ◆ Rezistență la insulină tip A ◆ Leprechaunism ◆ Sindromul Rabson-Mendenhall ◆ Diabetul lipoatrofic ◆ Altele
Boli ale pancreasului endocrin <ul style="list-style-type: none"> ◆ Pancreatita ◆ Traumatisme, pancreatectomie ◆ Fibroza chistică ◆ Talasemia ◆ Hemocromatoza ◆ Pancreatopatia fibrocalculoasă ◆ Boala neoplazică ◆ Altele 	Endocrinopatii <ul style="list-style-type: none"> ◆ Acromegalie ◆ Sindrom Cushing ◆ Glucagonom ◆ Feocromocitom ◆ Hipertiroidism ◆ Somatostatinom ◆ Aldosteronom ◆ Altele
Infecții <ul style="list-style-type: none"> ◆ Rubeola congenitală ◆ Citomegaloviroza ◆ Altele 	Forme neobișnuite de diabet mediate imun <ul style="list-style-type: none"> ◆ Sindrom „Stiff-man” ◆ Anticorpi antireceptor de insulină ◆ Altele
Tipuri induse de medicamente sau alte substanțe chimice <ul style="list-style-type: none"> ◆ Vacor ◆ Pentamidina ◆ Acidul nicotinic ◆ Glucocorticoizi ◆ Hormoni tiroidieni ◆ Diazoxid ◆ Agoniști beta adrenergici ◆ Tiazine ◆ Dilantin ◆ Alfa-interferon ◆ Altele 	Alte sindroame genetice asociate uneori cu diabetul <ul style="list-style-type: none"> ◆ Sindromul Down ◆ Sindromul Klinefelter ◆ Sindromul Turner ◆ Sindromul Wolfram (DIDMOAD) ◆ Ataxia Friedreich ◆ Coreea Huntington ◆ Sindromul Lawrence-Moon-Biedl ◆ Distrofia miotonică ◆ Porfirie ◆ Sindromul Prader-Willi ◆ Altele

- Diagnosticul diferențial al comei inițiale se face cu:
 - intoxicații accidentale (salicilați);
 - meningoencefalite (punții lombare);
 - alte cauze neurologice (rupturi vasculare, ECA infecțios);
 - come hiperosmolare;
 - coma hipoglicemică;
 - coma hiperglicemică.
- După particularități și semne clinice se face diagnosticul diferențial cu:
 - abdomen acut;
 - encefalite;
 - cetoze de alte etiologii;
 - deshidratare severă la sugar (toxicoza sugarului).

- Acidoza metabolică din boli ereditare de metabolism.
 - Glicozuria DID cu alte glicozurii:
 - diabet renal;
 - tubulopatii cronice;
 - tubulopatii acute – intoxicații cu Pb, Hg, hemoglobinurie, mioglobinurie;
 - pielonefrite.
- Glicozuria diabetului cu alte melituri – lactozuria, galactozuria, fructozuria, pentozuria, zaharozuria.

8. TRATAMENT

- Obiectivele** tratamentului sunt;
- **imEDIATE** – copilul să aibă o viață cât mai normală și să evite complicațiile acute precum hipoglicemia sau hiperglicemia;

- **la distanță** – să se asigure creștere și o dezvoltare normale, o integrare psihosocială și profesională și profilaxia complicațiilor cronice.

Mijloacele tratamentului sunt:

A. Trepiedul terapeutic (fig. 1)

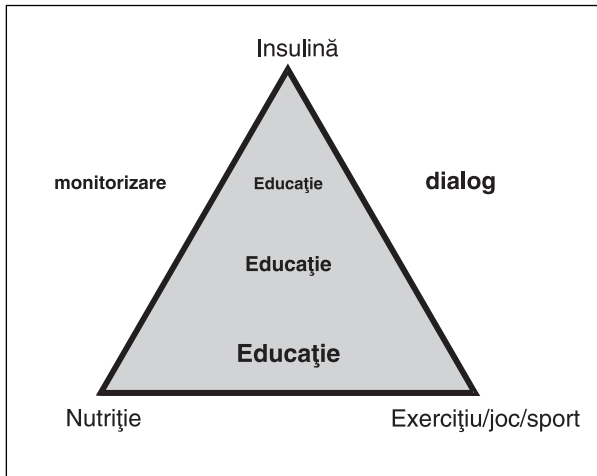


Figura 1
Trepiedul terapeutic în tratamentul DZ la copil.

1. insulinoterapia;
 2. alimentația (dieta);
 3. exercițiul fizic.
- B. La acestea se adaugă:
4. educația medicală;
 5. autocontrolul glicemiei și urinar.

Toți copiii cu DID necesită terapie cu insulină, neexistând o alternativă la tratamentul cu insulină.

8.1. Insulinoterapia

Insulina este întotdeauna necesară pentru a trata DID. Absența tratamentului cu insulină este fatală, de aceea insulina trebuie pusă la dispoziția tuturor celor care o necesită.

Insulina are trei formulări de bază (ISPAD Guidelines, 2000):

Clasificarea insulinelor în funcție de durata de acțiune (tabelul 3):

Insulină rapidă (IR) – intră rapid în acțiune, se termină rapid (insulină normală).

Insulina cu acțiune prelungită

- insulină cu acțiune intermediară (II);
- insuline lente și ultralente.

Combinații IR și II

- amestec propriu;
- premixate.

Analogii de insulină (acțiune ultrarapidă sau lentă).

Insulina obișnuită rapidă (regular) poate fi legată fie de protamină (isophane) sau zinc (lentă, ultralentă) cu scopul de a prelungi durata de acțiune.

Insulina lispro, analog de insulină umană, este varianta introdusă recent.

Insulina lispro are următoarele caracteristici:

- debutul acțiunii – imediat după injectare (0-15 minute);
- vârful de acțiune rapid – 20-60 minute;
- durata de acțiune – 4-5 ore.

Exemplu: Humalog are debutul acțiunii în 10-30 minute; maximul de acțiune în 1-2 ore; durata acțiunii de 2-4 ore.

Aceste calități o fac ideală după prânz, dar durata ei scurtă de acțiune necesită să fie asociată cu injectarea de două ori pe zi de isophane sau lentă.

Analogii de insulină disponibili pot fi cu acțiune scurtă, intermediară și lungă. Aceștia ar putea să ofere un model predictibil de acțiune și eventual pot înlocui formele tradiționale (tabelul 4).

Combinații de insulină intermediară tip NPH-isophane și insulină rapidă sau lispro sunt disponibile într-o varietate de concentrații, care variază în lume

Tabelul 3
Clasificarea formelor de insulină.

Preparatul insulenic	Debutul acțiunii (ore)	Vârful acțiunii (ore)	Durata acțiunii (ore)
Analogi cu acțiune rapidă	0,15-0,35	1-3	3-5
Insulină cu acțiune rapidă REGULAR	1	4	8
Insulină cu acțiune intermediară NPH (NEUTRAL PROTAMIN HAGEDORN) sau „ISOPHANE INSULINS”	4	8	16
SEMILENT	2	6	12
Insulină cu acțiune de lungă durată LENTĂ ULTRALENTĂ	4	12	24
Analogi de lungă durată	2-4	fără	24

cuprinse de la mixtura 10/90 (10% IR și 90% isophane) la mixtura 50/50. Insuline premixate sunt Mixtard și Humulin M.

Mixtard 10 = (Actrapid 10% + Insulatard 90%)

Mixtard 20 = (Actrapid 20% și Insulatard 80%)

Mixtard 30 = (Actrapid 30% și Insulatard 70%)

Mixtard 50 = (Actrapid 50% și Insulatard 50%).

Humulin M2 = (Humulin R 20% + Humulin N 80%)

Humulin M3 = (Humulin R 30% + Humulin N 70%)

Humamix = (analog insulină 25% + insulină-NPH 75%).

Insulina este administrată în două-patru injecții zilnic. Metoda tradițională era de două injecții pe zi, cu o combinație de IR și II. Recent regimul bolus bazal terapie cu insulină rapidă înaintea meselor principale și o insulină intermediară înainte de culcare a devenit o schemă foarte folosită.

Dozele de insulină se vor ajusta după nevoile individuale ale copilului. Necesarul insulenic este de aproximativ 1 UI/kg/zi, din care necesar bazal 0,35 UI/kg/zi și necesar prandial 0,65 UI/kg/zi. Dozele variază după stadiul de evoluție al diabetului:

– **perioada de debut** – necesar 0,5-1,5 UI/kg/zi;

– **perioada de remisiune („luna de miere“)** – necesarul scade până la 0,5 UI/kg/zi;

– **perioada de stare** – la copilul mic și școlar (prepubertate) necesarul de insulină este de 1 UI/kg/zi, la pubertate necesarul crește de la 1 UI/kg/zi și ajunge la 1,5 UI/kg/zi, rar la 2 UI/kg/zi; după pubertate necesarul scade și este de 0,8-1 UI/kg/zi.

Doze mai mari de insulină cu acțiune rapidă sunt necesare în timpul situațiilor de *stress*, cum ar fi afecțiunile acute, accidentele, operațiile.

Tabelul 4

Preparate de insulină existente în România (după V. Șerban, 2007).

Produs	Compoziție	Profil de acțiune			Mod de prezentare	
		Debut (minute)	Efect maxim (ore)	Durată (ore)		
I. Analozi de insulină cu acțiune rapidă						
Soluție limpede						
1.	Humalog (Eli Lilly)	insulină lispro	5-15	1-2	3,5-4	cartușe (3 ml)
2.	Novo Rapid (Novo Nordisk)	insulină aspart	10-20	1-3	3-5	cartușe (3 ml) FlexPen - stilou
3.	Apidra (Sanofi-Aventis)	insulina glulisine	5-15	1-2	3-4	cartușe (3 ml)
II. Insuline cu acțiune scurtă sau regular obișnuită sau umană solubilă						
Soluție limpede						
1.	Actrapid HM (Novo Nordisk)	insulină umană ADN recombinant	30	2-4	maxim 8	flacoane (10 ml) cartușe (3 ml) Novolet-stilou
2.	Humulin R (Eli Lilly)	insulină umană ADN recombinant	30-60	2-4	6-8	flacoane (10 ml) cartușe (3 ml)
3.	Insuman Rapid (Sanofi-Aventis)	insulină umană ADN recombinant	15-20	1-4	7-9	flacoane (10 ml) cartușe (3 ml) OpiSet-stilou
III. Insuline cu acțiune intermediară						
Soluție tulbure						
1.	Insulatard HM (Novo Nordisk)	NPH (Izofan)	90	4-12	16-20	flacoane (10 ml) cartușe (3 ml) Novolet-stilou
2.	Humulin N (Eli Lilly)	NPH (Izofan)	60-120	4-10	16-20	flacoane (10 ml) cartușe (3 ml)
3.	Insuman Bazal (Sanofi-Aventis)	NPH (Izofan)	45-60	4-10	16-20	flacoane (10 ml) cartușe (3 ml) OpiSet-stilou
IV. Analozi de insulină cu acțiune prelungită						
Soluție limpede						
1.	Lantus (Sanofi-Aventis)	diarginin-glicină (glargin)	120	–	24	flacoane (10 ml) cartușe (3 ml) OpiSet-stilou
2.	Levemir (Novo Nordisk)		60-120	–	maxim 4	cartușe (3 ml) FlexPen - stilou

Concentrația de insulină a preparatelor comerciale – în prezent se recomandă o concentrație unică și uniformă de insulină de 100 UI/ml.

8.2. Regimul alimentar (dieta)

Dieta este o componentă esențială a îngrijirii diabetului și trebuie să asigure un aport adecvat de calorii și principii nutritive, pentru o creștere și dezvoltare optimă.

Aportul caloric zilnic trebuie asigurat după recomandările universale, astfel: glucide 50-55% (predominant complexe), lipide sub 30% (un raport egal cu 1 între grăsimile mono- și polinesaturate de origine vegetală și grăsimile saturate de origine animală), proteine 15-20%. Se recomandă excluderea pe cât posibil a glucidelor simple (glucoza și sucroza) și folosirea acestora doar în caz de boală, exercițiu fizic excesiv și în tratamentul hipoglicemiilor. Se recomandă glucidele complexe și amidonul bogat în fibre.

Necesarul caloric (energetic) la copil este de 1.000 calorii plus 100 de calorii pentru fiecare an de vârstă:

$$NE \text{ (cal/zi)} = 1000 + (V \times 100), \text{ cu adaptări individuale.}$$

Numărul de mese recomandat: **trei mese principale** (mic dejun, prânz, cină) și **trei gustări** (ora 10, 16 și 22, înainte de culcare), iar repartitia procentuală generală a aportului caloric și glucidic pe mese (similar pentru lipide și proteine): mic dejun 20%, prânz 30%, cina 20%, iar cele trei gustări câte 10% pentru fiecare (ora 10, 16, 22).

Planul meselor trebuie adaptat la obiceiurile familiale, la programul școlar, iar terapia cu insulină trebuie ajustată. Scopul dietei la copii este de a echilibra ingestia alimentelor cu doza de insulină și activitatea fizică (efortul fizic) și de a obține o glicemie pe cât posibil în limitele de referință, eliminând extremele ca hipoglicemia și hiperglicemia.

Ingestia adecvată de hidrocarbone complexe (cereale) este importantă seara, înainte de culcare, pentru a elimina hipoglicemia nocturnă.

Alimentația trebuie revizuită periodic, cel puțin o dată pe an, pentru a armoniza creșterea pacientului și modificările stilului de viață. Verificări mai frecvente pot fi necesare la copii mai mici sau la cei la care diabetul este dificil de echilibrat.

8.3. Activitatea fizică

Exercițiul fizic are efecte benefice pentru copilul cu DID. Nu este necesară nici o restricție de activitate fizică în diabet.

Activitatea fizică este o indicație majoră pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacientul diabetic, cu anumite precauții. Copilul cu diabet nu trebuie scutit de orele de educație fizică la școală. Dacă este dezechilibrat, copilul va fi scutit de sport până la obținerea echilibrului glicemic. Recomandările practice cuprind (*Rev. Prat.* 1996: 46; 585):

- autocontrolul glicemic înainte, în timpul și după exercițiul fizic; este necesar un bun control metabolic, să nu fie cu hiperglicemie (mai mare de 300 mg/dl), nici cetoză;
- să aibă întotdeauna zahăr asupra sa;
- creșterea progresivă a intensității și duratei efortului fizic;
- în primele trei ore care preced efortul, mănâncă glucide cu absorbție lentă, pentru saturarea rezervelor musculare și hepatice de glicogen;
- ingestia de glucide înainte, în cursul și după exercițiul fizic, în caz de efort neprevăzut;
- în caz de efort prelungit va bea băuturi dulci (apă cu glucoză 6-8%) sau va mânca dulciuri (prăjituri, ciocolată) înainte de efort, în timpul efortului la fiecare 30-45 de minute și după efort; o recomandare generală este de a consuma 15 g de glucide la fiecare 40 de minute de sport;
- controlul glicemiei înaintea culcării care urmează unui exercițiu fizic este important pentru a evita hipoglicemia nocturnă;
- reducerea dozei de insulină care acționează în cursul sau imediat după efort;
- evitarea injectării insulinei într-o zonă supusă efortului fizic.

9. COMPLICAȚII

- Acute:
 - hipoglicemia;
 - hiperglicemia;
 - cetoza diabetică.
- Cronice (I. Micle):
 - complicații nutriționale (sindrom Nobécourt, sindrom Mauriac);
 - complicații metabolice – dislipidemii;
 - complicații cronice degenerative:
 1. vasculare:
 - retinopatia diabetică;
 - nefropatia diabetică și HTA;
 - neuropatia diabetică;
 - ateroscleroza, cardiopatia.
 2. lipodistrofia și hipertrofia la locul injectiei.
 3. limitarea mobilității articulare (chiroartropatia).
- Boli autoimune asociate:
 - hipotiroidism;
 - hipertiroidism;

- boala Addison;
- boala celiacă;
- necrobioza lipoidică.

9.1. Complicații acute

9.1.1. Hipoglicemia

Este cea mai frecventă complicație acută a DID. Este probabil cea mai neplăcută și temută complicație a diabetului, atât pentru copil, cât și pentru familie. Copiii urăsc simptomele episodului hipoglicemic și poate surveni pierderea controlului personal. Este factorul limitant major al tratamentului intensiv cu insulină, care tinde să obțină valori cât mai apropiate de normal ale glicemiei.

Dacă insulina este injectată la copilul diabetic tratat, care nu a mâncat cantitatea adecvată de glucide, glicemia scade progresiv.

Cele mai comune cauze de hipoglicemie sunt:

- mese sau gustări inadecvate sau omise;
- activitate fizică fără consum corespunzător de alimente;
- acțiune excesivă a insulinei sau injectare excesivă de insulină.

Creierul depinde de glucoză ca sursă energetică. Dacă glicemia scade sub 65mg/dl (3,2 mmoli/l) hormonii de contrareglare (glucagon, cortisol, epinefrină) sunt eliberați și se dezvoltă simptomele de hipoglicemie. Aceste simptome includ transpirații, tremurături, confuzie, dezorientare și eventual comă, când glicemia scade sub 30-40 mg/dl.

Nivelul glicemiei la care apar simptomele variază de la individ la individ și depinde, în parte, de frecvența episoadelor hipoglicemice, rata scăderii glicemiei și controlul total.

Formele clinice de hipoglicemie (ISPAD) sunt:

Forma ușoară

Copilul sau adolescentul este conștient de apariția hipoglicemiei, reacționează la aceasta și ia singur măsurile terapeutice necesare.

Copiii cu vârsta sub 5-6 ani nu sunt capabili să se ajute singuri.

Se manifestă clinic prin simptome neurogene ușoare (adrenergice și colinergice) ca: foame, slăbiciune, tremurături, nervozitate, anxietate, transpirații, paloare, palpitații și tahicardie, neuroglicopenie ușoară, atenție și performanțe cognitive scăzute.

Măsuri terapeutice – suc, limonadă dulce sau băuturi tonice (100 ml), lapte (150 ml), se va lua gustarea sau masa programată, dacă episodul apare cu 15-30 de minute înainte de o masă planificată.

Forma moderată

Copilul sau adolescentul nu poate reacționa la hipoglicemie și necesită ajutorul altcuiva, iar tratamentul pe cale orală este suficient.

Se manifestă clinic prin neuroglicopenie și simptome neurogene moderate – cefalee, dureri abdominale, modificări de comportament, agresivitate, vedere redusă sau dublă, confuzie, somnolență, astenie fizică, dificultăți de vorbire, tahicardie, midriază, paloare, transpirații.

Măsuri terapeutice – 10-20 g glucoză instant, urmată de o gustare.

Doza de zahăr indicată este:

- 5 g la sugar și copilul mic;
- 10 g după vârsta de 5 ani;
- 15 g la adolescent;
- 1 cub de zahăr echivalent cu o linguriță, echivalent cu 5 g de zahăr.

Forma severă

Copilul sau adolescentul este semiconștient sau în comă, cu sau fără convulsii, și necesită tratament parenteral (glucagon sau glucoză i.v.).

Se manifestă prin neuroglicopenie severă, dezorientare extremă, pierderea stării de conștiență, convulsii localizate sau generalizate, ducând la incapacitatea de a înghiți în siguranță și uneori la comă.

Coma hipoglicemică apare când hipoglicemia este mai mică decât 40 mg% și este caracterizată prin absența glicozuriei, cetozei și acidozei. Apare la un diabet cunoscut, tratat cu insulină, cu aport alimentar scăzut și efort fizic intens, uneori limitare de aport prin vărsături.

Debutul este brusc, cu următoarele semne: foame, tremurături, transpirații abundente, tulburări vizuale (diplopie, vedere încețoșată), iritabilitate, mici tulburări emoționale, confuzie mintală, tegumente umede, reci, cu pliu cutanat elastic, extremități reci, TA normală sau crescută, pupile dilatate, ROT exagerate, semne piramidale prezente, plus convulsii mioclonice, respirații nazale, absența vărsăturilor.

Măsuri terapeutice de aplicat:

- *în afara spitalului* (ambulator): injectarea de glucagon (s.c., i.m., i.v.) 0,3 mg la sugar, 0,5 mg la copilul sub 10 ani și 1 mg la copilul de peste 10 ani. În absența răspunsului se repetă administrarea după 10 minute.
- *în spital* – administrare de glucoză 20% i.v. în bolus (0,2 g/kg), cu revizuirea diagnosticului.

La pacientul comatos se va administra glucoză i.v. (preferabil soluție de glucoză 10%), când coma persistă se vor căuta alte cauze.

Toate terapiile pentru hipoglicemie rezolvă problema în aproximativ 10 minute. Excesul de tratament al hipoglicemiei, fără verificarea glicemiei, poate duce la edem cerebral și moarte.

9.1.2. Hiperglicemia

La individul sănătos, glicemia de obicei nu crește peste 180 mg/dl (9 mmoli/l). La copilul cu diabet glicemia crește dacă insulina este insuficientă pentru o anumită încărcare cu glucoză. Pragul renal pentru reabsorbția glucozei este depășit când glicemia depășește 180 mg/dl (10 mmoli/l) și determină glicozurie, cu simptome tipice ca poliuria și polidipsia. Toți copiii cu diabet au experiența unor episoade hiperglicemice.

9.1.3. Ketoacidoza diabetică

Este mai puțin frecventă ca hipoglicemia, dar poate fi o urgență amenințătoare de viață. Cetoza, obișnuit, nu apare atunci când insulina este prezentă. În absența insulinei, hiperglicemia severă, deshidratarea și producția de cetoză contribuie la dezvoltarea ketoacidozei. Se poate ajunge la comă hiperglicemică acidocetozică.

Coma hiperglicemică acidocetozică se caracterizează prin: hiperglicemie mai mare de 120 mg/dl, glicozurie, cetoză, acidoză metabolică și este întâlnită la un diabetic cunoscut, fiind declanșată frecvent de infecții intercurrente, cu instalare progresivă.

Semne clinice: pentru început apar anorexie, vărsături, polipnee cu dispnee (respirație Küssmaul), obnubilare, somnolență. Examenul obiectiv relevă tegumente uscate, cu pliu persistent, extremități reci, cianotice, hipotensiune, ROT diminuate, cu agravare: vărsături, polipnee acidotică, sindrom de deshidratare acută cu diureză păstrată, colaps.

9.2. Complicații cronice degenerative

9.2.1. Retinopatia diabetică

Este cea mai frecventă cauză de orbire câștigată în multe țări dezvoltate. Retinopatia diabetică este rară la copilul prepuber sau în primii cinci ani de la debutul diabetului.

Prevalența și severitatea retinopatiei cresc odată cu vârsta, apărând mai frecvent la pacienții cu un control deficitar al diabetului.

Clasificarea clinico-morfologică

a. Retinopatia simplă: crește permeabilitatea vaselor retiniene, apar microanevrisme și hemoragii punctiforme, exsudate mari și edem macular.

b. Retinopatia preproliferativă: apar exsudate cu aspect vătuit (*cotton wool*), hemoragii retiniene cu modificări venoase ale calibrului vaselor retiniene.

c. Retinopatia proliferativă: hemoragii intra-vitroase, leziuni de neovascularizație, desprinderi de retină, *rubeosis iridis*, cecitate (orbire).

În evoluție, primele simptome în retinopatia diabetică sunt dilatarea venulelor retiniene și aspect de microanevrisme capilare. Aceste modificări pot fi reversibile sau progresia lor poate fi oprită cu ameliorarea controlului diabetului. Modificările ulterioare sunt caracterizate prin creșterea permeabilității vasculare și pierdere de plasmă, care formează exsudate mari, urmate de ocluzie capilară și hemoragii în formă de flacără. Bolnavul poate să nu sesizeze aceste modificări până când nu este implicată macula. Terapia cu laser poate fi necesară în acest stadiu pentru a preveni ulterioare pierderi de vedere.

Retinopatia proliferativă este urmată de alte ocluzii vasculare, ischemie a retinei, proliferare de noi vase sangvine retiniene și țesut fibros, apoi progresie către hemoragii, cicatrici, dezlipire de retină și orbire.

Terapia promptă a retinei cu laser poate preveni orbirea, încât este necesar un *screening* regulat.

9.2.2. Nefropatia diabetică

Vârful de incidență este după adolescență, la 10-15 ani de la diagnostic și poate implica peste 30% dintre persoanele cu diabet zaharat.

Microalbuminuria este prima dovadă a nefropatiei. La bolnavii cu nefropatie, excreția urinară de albumină crește până la proteinurie francă și aceasta poate progresa către insuficiență renală.

Clasificarea nefropatiei diabetice

Sunt cinci stadii de evoluție a funcției renale în cursul nefropatiei diabetice (clasificarea Magensen, 1988).

a. Stadiul I – hiperfuncție și hipertrofie renală – albumina poate fi absentă.

b. Stadiul II – asimptomatic sau silențios. Durează 7-15 ani. Clinic – albumina adesea prezentă în caz de stres.

c. Stadiul III – nefropatie diabetică la debut (incipientă):

1. stadiu precoce – albuminuria între 20-70 $\mu\text{g}/\text{min}$;

2. stadiu tardiv – albuminuria între 70-200 $\mu\text{g}/\text{min}$.

d. Stadiul IV – nefropatie diabetică clinică – albuminurie = 200 $\mu\text{g}/\text{min}$. Nefropatia este marcată de proteinurie detectabilă peste 0,5 g/24 ore, scăderea FG.

e. Stadiul V – insuficiență renală terminală (uremie), cu deces în absența dializei și a transplantului renal.

Tensiunea arterială crește odată cu creșterea excreției urinare de albumină, iar hipertensiunea

arterială accelerează progresia către insuficiența renală.

Progresia poate fi întârziată sau oprită prin ameliorarea controlului diabetului, prin administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și prin controlul tensiunii arteriale agresive.

Screening-ul regulat al urinei pentru microalbuminurie cu teste semicantitative (BuminTest, RapiTest, MicralTest) sau cantitative (RIA, ELISA, imunodifuzia radială Mancini etc.), furnizează oportunitatea pentru identificarea precoce și tratamentul preventiv al insuficienței renale (albuminurie: VN = 20 μg/min sau 20 μg/24 ore; microalbuminurie: VN = 20-200 μg/min sau 200 μg/24 ore).

9.2.3. Neuropatia diabetică

Este o complicație tardivă a diabetului și este rar întâlnită la copil și adolescent, fiind o polineuropatie senzitivă, lent progresivă, simetrică, cu debut distal.

Frecvența acesteia este apreciată variabil după semne clinice precum: slăbiciune musculară, durere, pierderea sensibilității (frecvența este de 40%), dar dacă se adaugă și alte criterii cum ar fi viteza de conducere nervoasă, frecvența crește considerabil.

Neuropatia diabetică afectează orice structură a sistemului nervos, cu excepția sistemului nervos central. Afectează atât nervii periferici, cât și pe cei autonomi.

Clasificare și stadializare

1. Neuropatia periferică – cu tulburări senzitive și motorii = polineuropatie periferică simetrică mixtă.

2. Neuropatia autonomă vegetativă:

- cardiovasculară – tahicardie de repaus, hipotensiune arterială ortostatică descrisă la 40% dintre copiii cu diabet;
- gastrointestinală – disfagie, pirozis, gastropareză, constipație, diaree, incontinență anală nocturnă;
- urogenitală – vezică neurogenă, tulburări de dinamică sexuală;
- vasomotorie – anhidroză, transpirații.

Macroangiopatia diabetică (boala macrovasculară) este o complicație care nu apare la copii, dar este o cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate la adulții cu diabet (risc crescut de boală coronariană – infarct miocardic, accident cerebral, ateroscleroză, patologie a piciorului).

9.2.4. Limitarea mișcărilor articulare (LMA) – chiroartropatia

Se caracterizează prin contractură în flexie a degetelor, cu rezistență pasivă la extensie.

Descrisă inițial la aproximativ 30% dintre bolnavii cu diabet zaharat, LMA survine la 50% dintre pacienți: cu vârsta de peste 10 ani, cu o vechime a diabetului de peste 5 ani.

Screening-ul pentru LMA la nivelul mâinilor, prin apropierea palmelor în „poziție de rugăciune“, trebuie efectuat cel puțin o dată pe an la orice copil cu diabet. Trebuie examinate mișcările de flexie și de extensie la nivelul articulațiilor pumnilor și coațelor, precum și mișcările de lateralitate ale gâtului și ale coloanei vertebrale.

Ameliorarea controlului diabetului în ultimii ani a redus frecvența acestei complicații de aproximativ patru ori.

9.3. Boli autoimune asociate

Acestea sunt relativ frecvente la copil:

- hipotiroidism – 2-5% dintre copiii cu DZ;
- hipertiroidism – 1% dintre copiii cu DZ.

Afectarea autoimună a glandei tiroide se traduce prin polimorfism simptomatologic, putându-se întâlni hipo-, hiper- sau eutiroidie.

- boala Addison – este rară, afectează mai puțin de 1% dintre copiii cu DZ;
- boala celiacă.

10. PERICOLE, CAPCANE MEDICO-LEGALE

Diabetul este ușor de omis la sugar sau preșcolar. În caz de dubiu se cercetează glucoza în urină, glicemia.

Acidocetoza se poate manifesta ca tulburare respiratorie (*dispnee sine materia*).

Tratamentul inadecvat sau în exces al hipoglicemiei poate duce la consecințe serioase.

Boala Addison apare rar, dar este ușor de omis și potențial fatală.

Omiterea examinării sistematice a complicațiilor, în special renale și oftalmologice.

11. PROGNOSTIC

Diabetul zaharat în general are o morbiditate imediată mică, în afară de cetoacidoza severă sau hipoglicemie.

Riscul de complicații este legat de controlul diabetului. Cu o bună îngrijire, bolnavii au perspectiva de a trăi o viață normală și sănătoasă.

BIBLIOGRAFIE

1. **Bougnères Pierre** – Pronostic et objectifs thérapeutiques du diabète de l'enfant. *Rev. Prat.* (Paris), 1996;46, 571-586
2. **Brink SJ** – How to apply the experience from the diabetes control and complications trial to children and adolescents?, *Ann Med*, 1997 oct., 29, 5, 425-38.
3. **Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK** – Prevalence of IgA-antiendomysium and IgA-antigliadin autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children and adolescents, *Pediatrics*, 1999, Jun, 103 (6 Pt 1), 1248-52 (Medline).
4. **Chiarelli F, Verotti A, Catino M** – Hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus, *Acta Paediatr. Suppl.*, 1999, Jan, 88 (427), 31-4 (Medline).
5. **Dalil-Jorgensen K** – Modern insulin therapy in children and adolescents. *Acta Paediatr. Suppl.* 1999, Jan, 88(427), 25:30 (Medline)
6. **DCCT Research Group** – The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 1993, Sep 30, 329 (14), 977-86 (Medline).
7. **Edge J, Matika K** – Acute complications of diabetes. În: *Childhood and Adolescent Diabetes* (Court S, Lamb B eds.), John Wiley and Sons, 1997, 201-224.
8. *** Ghidul ISPAD 2000 pentru managementul diabetului zaharat de tip 1 la copil și adolescent
9. **Hyety H, Hiltunen M, Knip A** – A prospective study of the role of Coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. *Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group Diabetes*, 1995, Jun, 44(6), 652-7 (Medline).
10. **Kaufman FR, Halvarson M, Carpenter S** – Association between diabetes control and visits to a multidisciplinary pediatric diabetes clinic, *Pediatrics*, 1999, May, 103 (5 Pt 1), 948-51 (Medline).
11. **Lamb WH** – Aetiology, Epidemiology, Immunology, Environmental Factors, Genetics and Prevention, in: *Childhood and Adolescent Diabetes* (Court S, Lamb B eds.), John Wiley and Sons, 1997, 1-16.
12. **Mandrup-Poulsen T, Nerup J** – Pathogenesis of childhood diabetes. În: *Childhood and Adolescent Diabetes* (Kelnar CJH ed), Chapman and Hall, Lou, 1995, 183-189.
13. **Micle Ioana** – Diabetologie pediatrică – teorie și practică, Ed. Marineasa, Timișoara, 2000
14. **Nadia Tabiana Rufi** – Diagnostique des diabètes de l'enfant. *Rev Prat* (Paris), 1996, 46, 552-555.
15. **Silverstein JH, Gordon G, Pollock BH** – Long-term glycemic control influences the onset of limited joint mobility in type 1 diabetes. *J Pediatr*, 1998, Jun, 132(6), 944-7 (Medline).
16. **Șerban V** – Diabetul zaharat de tip 1 al copilului și tânărului – Ghid practic, Ed. Marineasa, Timișoara, 2007.
17. **Thivolet C, Carel JC** – Dépistage et prédiction du diabète chez l'enfant. *Rev Prat* (Paris), 1996, 46, 565-569.

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Urgență pentru copii „Dr. Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabiei, Nr. 21, Sector 2, București