

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL: MEDICINĂ**

**Aspecte clinico-biologice și evolutive ale bolilor autoimune asociate
diabetului zaharat de tip 1 la copil și adolescent**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CONSTANTIN IONESCU-TÎRGOVIȘTE

Student-doctorand:

ORZAN (căs. BOBOC) ANCA ANDREEA

**ANUL
2020**

Cuprins

<i>Listă lucrări științifice publicate</i>	<i>4</i>
<i>Lista abrevieri și simboluri</i>	<i>11</i>
<i>Listă tabele</i>	<i>14</i>
<i>Listă figuri/grafice</i>	<i>15</i>
<i>Introducere</i>	<i>17</i>
PARTE GENERALĂ	21
1.Asocierea dintre diabet și alte boli autoimune	22
1.1.Diabet și tiroidita autoimună	22
1.2.Diabet și celiachie	24
1.3.Diabet și boala Addison	25
1.4.Diabetul din sindromul poliqlanular autoimun de tip 2 (APS 2)	26
1.5.Diabetul din IPEX	26
1.6.Diabet și gastrita autoimună	26
2.Tiroidita autoimună	28
2.1.Tulburările tiroidiene în populația generală și în populația cu diabet	28
2.2.Aspecte generale	28
2.2.1.Etiologia tiroiditei autoimune	29
2.2.2.Factorii de susceptibilitate genetică	29
2.2.3.Genele imunoreglatorii	30
2.2.4.Factorii de mediu	32
2.3.Patogeneza tiroiditei autoimune	34
2.4.Forme clinice de tiroidită autoimună	36
2.4.1.Tiroidita Hashimoto	36
2.4.2.Tiroidita autoimună atrofică	39
2.4.3.Tiroidita IgG4+	39
2.5.Diagnosticul tiroiditei autoimune	40
2.5.1.Anticorpui anti TPO (anti - tiroidperoxidază)	40
2.5.2.Anticorpui anti tiroglobulină (anti Tg)	41
2.5.3.Anticorpi anti receptor TSH (anti TSH- R/anti TRAb)	41
2.6.Tratamentul tiroiditei autoimune	42

<i>2.7.Evoluția clinică a tiroiditei autoimune</i>	<i>42</i>
<i>3.Boala celiacă</i>	<i>44</i>
<i>3.1.Fiziopatologie</i>	<i>44</i>
<i>3.2.Epidemiologie</i>	<i>46</i>
<i>3.3.Simptomatologie</i>	<i>46</i>
<i>3.4Diagnostic</i>	<i>47</i>
<i>3.5.Tratament. Evoluție. Complicații</i>	<i>49</i>
<i>4.Boala Addison</i>	<i>50</i>
<i>4.1.Tablou clinic în boala Addison</i>	<i>51</i>
<i>4.2.Diagnostic.Tratament</i>	<i>51</i>
<i>5.Vitiligo</i>	<i>52</i>
<i>5.1.Epidemiologie</i>	<i>52</i>
<i>5.2.Etiopatogenie</i>	<i>52</i>
<i>5.3.Genetică</i>	<i>53</i>
<i>5.4.Autoimunitate. Boli autoimune asociate.</i>	<i>53</i>
<i>5.5.Diagnostic</i>	<i>54</i>
<i>5.6.Evoluție</i>	<i>55</i>
<i>6.Monitorizarea pacientului diabetic în secolulul XXI. Sisteme de monitorizare glicemică continuă</i>	<i>56</i>
CONTRIBUȚII PERSONALE	60
<i>1.Ipoteza de lucru si obiective generale</i>	<i>62</i>
<i>2.Metodologia generală a cercetării</i>	<i>63</i>
<i>3.Rezultate generale ale lotului studiat</i>	<i>67</i>
<i>4. Tiroidita autoimună și diabetul de tip 1</i>	<i>88</i>
<i>4.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice</i>	<i>88</i>
<i>4.2. Material și metodă</i>	<i>89</i>
<i>4.3. Rezultate</i>	<i>91</i>
<i>4.4. Discuții.Concluzii</i>	<i>105</i>
<i>5.Boala celiacă și diabetul de tip 1</i>	<i>107</i>
<i>5.1.Ipoteza de lucru și obiective specifice</i>	<i>107</i>
<i>5.2.Material și metodă</i>	<i>108</i>
<i>5.3.Rezultate</i>	<i>110</i>

<i>5.4.Discuții/ Concluzii</i>	<i>127</i>
<i>6.Scurte prezentări de caz</i>	<i>130</i>
<i>6.1.Caz 1</i>	<i>130</i>
<i>6.2.Caz 2</i>	<i>131</i>
<i>6.3.Caz 3</i>	<i>132</i>
<i>6.4. Concluzii/Discuții</i>	<i>133</i>
<i>7.Limitele studiului</i>	<i>135</i>
<i>8.Originalitatea și aplicabilitatea studiului</i>	<i>136</i>
<i>9.Concluzii</i>	<i>138</i>
<i>Bibliografie</i>	<i>144</i>
<i>Anexe</i>	<i>174</i>

Introducere

Diabetul zaharat de tip 1 (T1DM) este una dintre cele mai frecvente boli cronice care se dezvoltă în copilărie. Incidența bolii la copii este în continuă creștere, în fiecare an, în întreaga lume, inclusiv în țara noastră, reprezentând astfel un domeniu prioritar de cercetare ale cărui obiective vizează ameliorarea calității vieții și a prognosticului pe termen lung al acestor pacienți.

Mecanismul patogenetic al diabetului de tip 1 este asociat cu procesul autoimun de distrugere a celulelor beta pancreatice, ceea ce duce la deficiență absolută de insulină. Interacțiunile complexe dintre factorii de mediu și cei genetici contribuie la dezvoltarea T1DM la pacienții predispuși genetic iar procesul autoimun care induce T1DM poate afecta și alte organe, conducând la dezvoltarea de boli autoimune suplimentare la același pacient și afectând astfel controlul optim al diabetului.

Cele mai frecvente comorbidități asociate T1DM sunt boala tiroidiană autoimună și boala celiacă; pe de altă parte, în situații particulare, diabetul poate fi o componentă a PAS (sindromul autoimun poliglandular).

Complicațiile acute și cronice ale diabetului zaharat (ne referim aici și la alte boli autoimune asociate) la copil și adolescent reprezintă astfel o temă de actualitate extremă în contextul creșterii prevalenței acestei afecțiuni.

Motivația studiului

Cercetarea a fost structurată în două părți, una generală în care este abordat stadiul actual al cunoașterii și o parte specială, de contribuții personale.

În partea generală am relatat noțiuni deja bine cunoscute legate de diabetul zaharat de tip 1 și bolile autoimune asociate cât și ipoteze mai recente cu privire la asocierea acestora. Deși mecanismele care stau la baza dezvoltării mai multor boli autoimune în cazul aceluiași pacient rămân în parte necunoscute, progresele recente sugerează că există factori genetici comuni sau procese imunologice comune ale acestor diferite boli autoimune.

Întrucât cea mai frecventă boală autoimună coexistentă cu T1DM este boala tiroidiană autoimună urmată de celiachie, pacienții cu T1DM sau cu antecedente familiale de T1DM împreună cu medicul care îi are în îngrijire, trebuie să aibă în vedere posibilitatea apariției unor afecțiuni autoimune suplimentare, în special cele 2 boli mai sus menționate.

Această categorie de pacienți (cei cu diabet zaharat de tip 1 cu sau fără alte autoimunități asociate) necesită programe de îngrijire intensivă pentru a reduce riscul de apariție a complicațiilor cronice specifice, motiv pentru care îngrijirea copilului cu diabet zaharat pune probleme particulare echipei medicale. Atât diabetul zaharat cât și tratamentul acestuia influențează calitatea vieții copilului, prin urmare, devine importantă evaluarea generală a calității vieții acestor copii, luând în considerare managementul bolii, simptomele clinice și reperele de dezvoltare normală, incluzând performanțele școlare și dezvoltarea socio-emoțională. Managementul diabetului zaharat la copil impune astfel stabilirea unor standarde diferite de cele pentru adulți, deoarece copiii au caracteristici și nevoi ce atrag după sine norme specifice.

Partea specială, cea de contribuții personale cuprinde un studiu observațional descriptiv atât retrospectiv cât și prospectiv, structurat pe 4 capitole: rezultate generale ale lotului studiat, tiroidita autoimună și diabetul de tip 1, boala celiacă și diabetul de tip 1 și nu în ultimul rând partea ilustrativă și aplicată a celor descrise în cursul lucrării – câteva scurte prezentări de caz.

Această cercetare face referire spre deosebire de alte studii publicate, la un lot semnificativ de pacienți, 701, respectiv 261 după aplicarea criteriilor de includere/excludere, din România, pacienți internați în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie”, Clinica de Pediatrie II – Compartiment Diabet. Acești pacienți au fost urmăriți în perioada 31.03.2001 – 31.03.2019 (perioadă de follow-up îndelungată, de aproximativ 18 ani pentru unii dintre pacienți). Am urmărit istoricul familial complet până la rudele de gradul III, evoluția clinică și paraclinică a pacienților cu diabet de tip 1 înainte de a dezvolta o altă boală autoimună cât și după asocierea unei autoimunități, antecedentele personale fiziologice și patologice ale pacienților anterior dezvoltării diabetului.

Ipoteza de lucru și obiective generale

Tema : Urmărirea aspectelor clinico – biologice și evolutive ale bolilor autoimune asociate diabetului zaharat de tip 1 la copil și adolescent.

Ipoteza de lucru:

- studiu descriptiv, retrospectiv și prospectiv
- Lot: pacienți diagnosticați cu diabet zaharat tip 1, internați în Clinica de Diabet a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii ”Marie Sklodowska Curie”
- Perioada 31.03.2001 - 31.03.2019
- aspecte urmărite : asocierea diabetului cu alte boli autoimune :
 - o Tiroidita – Ac anti TPO, TSH, fT4, fT3, ecografie tiroidiană
 - o Celiachie - Ac IgA, Ig G antitransglutaminază (TG), Ac antiendomisiu (EMA), biopsie jejunală
 - o Vitiligo - aspecte clinice
 - o Artrita reumatoidă - clinic, imagistic, factor reumatoid, probe inflamatorii
 - o Colagenoze - clinic, biologic, imagistic
- evaluarea echilibrului glicemic la acești pacienți și influența altor boli autoimune asupra acestuia

Obiective generale :

- diagnosticarea precoce a bolilor autoimune asociate diabetului de tip 1
- tratamentul bolilor autoimune la persoanele susceptibile genetic
- obținerea unui echilibru glicemic optim
- menținerea unei creșteri și dezvoltări armonioase

Metodologia generală a cercetării

Cercetarea de față reprezintă un studiu observațional descriptiv atât retrospectiv cât și prospectiv. În această anchetă au fost înrolați pacienți din Clinica de Pediatrie II – Compartiment Diabet al Spitalului Clinic de Urgență pentru copii “Maria Sklodowska Curie”, în perioada 31.03.2001-31.03.2019 .

Pentru selecția pacienților au fost aplicate următoarele criterii:

Criterii de includere:

- ✓ diagnostic de diabet zaharat de tip 1
- ✓ vârsta < 18 ani
- ✓ istoric familial complet până la rudele de gradul III
- ✓ pacienți aflați în evidența Spitalului Clinic de Urgență pentru copii “Maria Sklodowska Curie”
- ✓ monitorizare în clinica pentru cel puțin 12 luni
- ✓ date clinice, biologice prezente în toată perioada de follow-up

Criterii de excludere:

- ✓ • pacienți diagnosticați cu alte forme de diabet
- ✓ • vârsta > 18 ani
- ✓ • pacienți care au ieșit din evidență și la care urmărirea evoluției nu a mai fost posibilă

Inițial am evaluat 701 pacienți. După aplicarea criteriilor de includere și de excludere am introdus în studiu 261 pacienți.

Colectarea datelor a fost efectuată pe baza foilor de observație de la internările anterioare în cadrul secției de Pediatrie II - Compartiment Diabet realizate prin anamneză, examen clinic, investigații paraclinice; a fișelor de supraveghere pe care Compartimentul de Diabet le deține pentru fiecare pacient aflat în evidență, precum și prin consultarea altor documente medicale de la alte internări și consulturi de specialitate. Din toate aceste surse s-au extras următoarele informații:

- Date demografice: vârstă, sex, mediu de proveniență;
- Antecedente personale fiziologice: tipul nașterii (naturală/cezariană), alimentație în primele luni de viață (naturală/artificială/mixtă), momentul diversificării alimentației la sugar;
- Antecedente personale patologice: infecții virale, boli autoimune asociate;
- Antecedente heredo-colaterale: diabet, boli autoimune;
- Istoricul bolii: vârsta la diagnosticul diabetului de tip 1, tipul debutului (cu cetoacidoză/fără) și evoluția bolii;
- Valoarea HbA1c la debut și în evoluție;
- Analize biochimie serică;

- Analize biochimie urinară;
- Markeri pentru boli autoimune: anticorpi specifici anti-GAD, anti-IA2, ICA, Ac IgA/IgG anti-TG, Ac anti endomisium, ATPO;
- Markeri tiroidieni: TSH, fT4, ATPO;
- Teste de biologie moleculară: tipaj HLA.

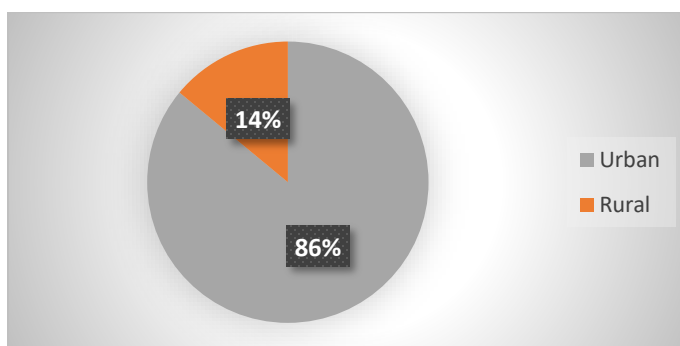
Analiza și prelucrarea statistică:

Am efectuat analiza statistică și graficele folosind programul SPSS versiunea 20 (IBM SPSS, Chicago, ÎL, United States of America) și Analyze-it versiunea 5.2 (Analyse-it Software, Leeds, United Kingdom). Datele distribuite uniform au fost prezentate ca medie și deviație standard. Datele distribuite neuniform au fost prezentate ca mediană și intervalul dintre quartile. Diferențele parametrilor cantitativi au fost testate folosind testul t test pentru datele distribuite normal, iar pentru cele nedistribuite normal am folosit teste nonparametrice. Diferențele variabilelor semicantitative au fost evaluate prin testul Mann-Whitney U. Datele calitative au fost comparate cu testul chi-square sau Fisher exact test. Factorii de risc pentru parametrul primar (deces) și secundar (evoluția favorabilă la 6 luni) au fost analizați prin modele de regresie logistică, rezultatele fiind exprimate ca raport al cotelor și 95% intervale de încredere. Dacă valoarea p a candidatului predictor în analiza univariată a fost sub 0,05, acest predictor a fost inclus în modelul de regresie logistică multivariabilă Cox. Variabilele continue neuniform distribuite au fost logaritmizate natural înainte de analiza Cox. Rezultatele au fost exprimate ca rată de risc și 95 % interval de încredere.

Aspecte generale ale lotului studiat

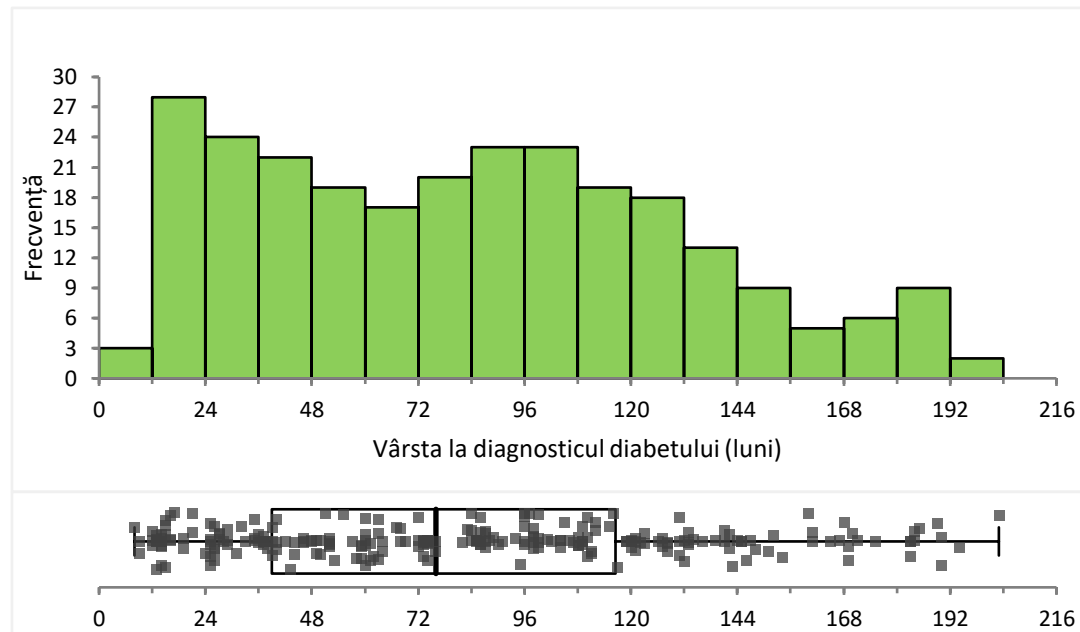
La nivel mondial prevalența cazurilor cunoscute de boală este mai mare în mediul urban (4-4,5%) comparativ cu mediul rural (1,4-2,8%) (246), aspect ilustrat și în cazul acestui studiu.

În graficul 3.1 poate fi remarcat numărul mare de pacienți proveniți din mediul urban (86%, respectiv 224 de indivizi), comparativ cu numărul mic al celor proveniți din mediul rural (14%, respectiv 37 de pacienți).



Graficul 3.1 Distribuția pacienților în funcție de mediul de proveniență

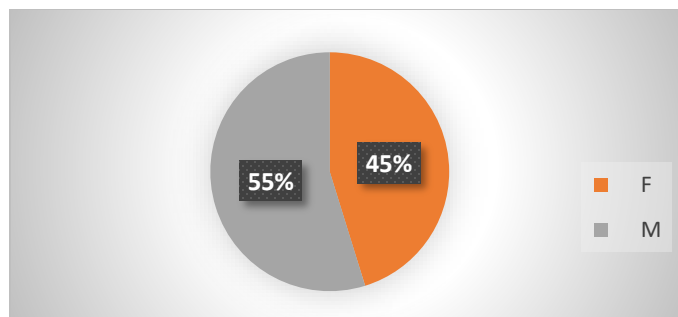
Distribuția pacienților în funcție de vârstă este una neuniformă având mediana 76 [39; 116]. Însă dacă analizăm frecvența distribuției pacienților putem vorbi despre o ”distribuție bimodală” cu un vârf la 24 – 48 de luni și un al doilea vârf la 84 – 108 luni (graficul 3.2).



Graficul 3.2 Distribuția pacienților în funcție de vârsta la diagnosticul diabetului

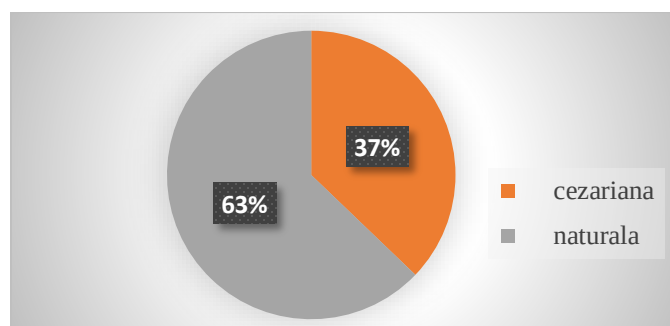
Diabetul zaharat de tip 1 poate surveni la orice vârstă, însă a fost observată o creștere a incidenței odată cu vârsta, până la jumătatea pubertății, urmată, după pubertate, de un declin (247), rezultate obținute și în studiul de față. Ghidul ISPAD din 2018 precizează că în Europa există o incidență crescută a diabetului la copiii cu vârsta sub 5 ani (3). Debutul în primul an de viață, deși neobișnuit, poate surveni și trebuie investigat la orice sugar sau copil mic cu simptomatologie evocatoare sau neexplicată (247). În studiul efectuat, numai 4 copii din cei 261 din lot au fost diagnosticați la vârsta de 1 an, confirmând datele din literatură.

În contrast puternic cu cele mai multe tulburări autoimune care afectează în mod predominant sexul feminin, în ceea ce privește diabetul de tip 1 există o persistență a unei prevalențe ușor crescute a sexului masculin comparativ cu cel feminin observată în studiul de față dar și în alte studii publicate (248). În lotul studiat sexul masculin a fost reprezentat de 143 de pacienți (54,8%), în timp ce sexul feminin a fost reprezentat de 118 fete (45,2%) (graficul 3.3).



Graficul 3.3 Distribuția pacienților în funcție de gen

În ceea ce privește distribuția pacienților în funcție de tipul nașterii, am observat că 97 (37,2%) au fost născuți prin cezariană, în timp ce restul de 164 (62,8%) au fost născuți pe cale naturală (graficul 3.4).



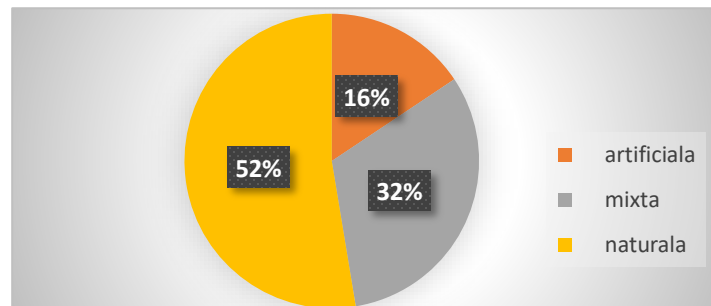
Graficul 3.4 Distribuția pacienților în funcție de tipul nașterii

Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. publicau în 2008 în revista Diabetologia articolul intitulat ” Operația cezariană este asociată cu un risc crescut de diabet zaharat tip 1 cu debut la copil: o metaanaliză a studiilor observaționale” (249) care avea ca ipoteză ideea că ar putea exista o legătură între diabetul de tip 1 și nașterea copiilor prin cezariană explicată prin alterarea microbiotei intestinale și astfel a sistemului imun al acestor copii. Concluzia acestora a fost că există o creștere mică, dar semnificativă și consistentă a riscului de diabet zaharat de tip 1 după operația cezariană, care ar putea reflecta diferențele de expunere la bacterii la începutul vieții (249).

În studiul de față peste 60% dintre pacienți au fost născuți pe cale naturală motiv pentru care nu putem susține teoria mai sus menționată însă pe de altă parte nici nu o putem infirma având în vedere rata crescută a operațiilor de cezariană din ultimii ani dar și a incidenței în creștere a diabetului la nivel mondial.

Majoritatea pacienților din lotul studiat au fost alimentați natural (52,6 % respectiv 111 copii), cei alimentați artificial reprezentând o proporție redusă de numai 15,6 % (respectiv 33 de copii) în timp ce 67 de pacienți (31,8%) au primit alimentație mixtă. Pentru 50 (19,15%) de pacienți acest parametru nu a putut fi determinat motiv pentru care putem considera acesta lipsă

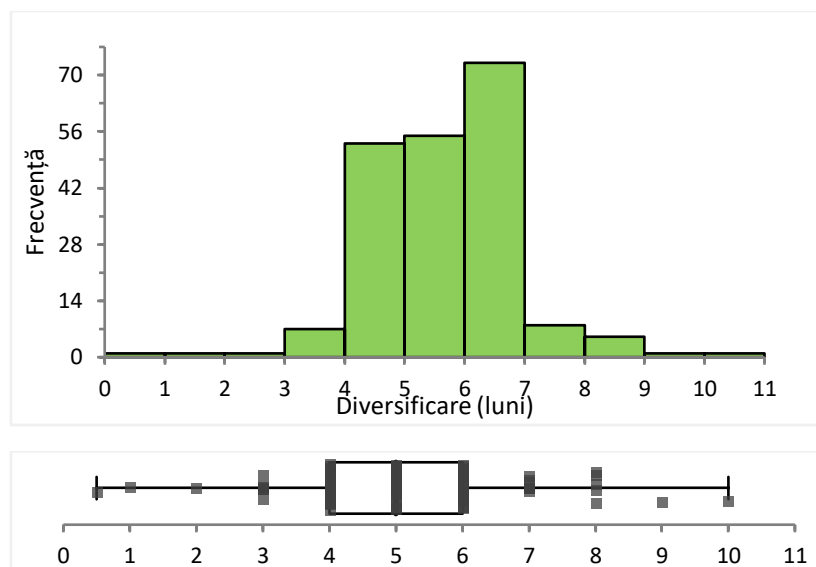
de informație o posibilă explicație pentru discrepanța dintre datele publicate și studiul de față (graficul 3.5)



Graficul 3.5 Distribuția pacienților în funcție de tipul de alimentație

Recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății în privința alimentației în primii ani de viață este cea exclusiv naturală a sugărilor până la vârsta de 6 luni. Mai mult, alimentația naturală timp de 12 luni sau peste este asociată cu un risc scăzut de a dezvolta diabet zaharat de tip I (250). Astfel, deși în rezultatele obținute, majoritatea pacienților au fost alimentați natural (51,6 %, respectiv, 111 de copii) (grafic 3.5), la numai 38 (21%) dintre aceștia durata alimentației naturale a fost mai mare de 12 luni, cei mai mulți dintre pacienți fiind alimentați natural mai puțin de 6 luni (87 copii, 49%) (grafic 3.6). La nivel mondial, mai puțin de jumătate dintre nou născuți sunt hrăniți la sân în prima oră după naștere, mai puțin de jumătate, 41%, sunt alăptați exclusiv până la 6 luni, două treimi din mame alăptează până la 1 an, pentru ca doar aproximativ 45% dintre femei să alăpteze până la 2 ani (251,252).

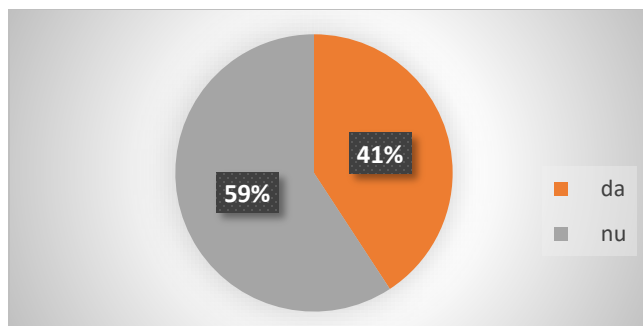
Majoritatea pacienților incluși în studiu au fost diversificați în intervalul de vârstă 4-6 luni, putând observa "un vârf" al pacienților diversificați după vârsta de 6 luni. Se remarcă distribuția neuniformă cu mediana 5 [4; 6]. Menționez că s-a obținut acest parametru pentru 206 copii (grafic 3.7).



Graficul 3.7 Distribuția pacienților în funcție de vârsta la diversificare

Procesul autoimun care precede dezvoltarea T1DM se presupune că este declanșat de diverși factori inclusiv de cei nutriționali. Introducerea timpurie a alimentelor complementare a fost implicată în etiologia T1DM ca o posibilă explicație a creșterii incidenței bolii, în special la copiii mai mici de 5 ani (3). Există un mare interes în cercetările recente privind rolul microbiotei intestinale care este afectată de expunerea la hrană și la antibiotice în primele luni de viață ale copilului. Studiile sugerează faptul că microbiota modelează homeostazia intestinală, iar variațiile acesteia sunt legate de riscul dezvoltării bolilor metabolice (261). Întrebările intrigante referitoare la faptul că dieta afectează debutul autoimunității diabetului de tip 1 sau progresia spre diabet nu au încă răspunsuri definitive însă ceea ce putem observa și în studiul de față este că alimentația naturală în 49% dintre cazuri a fost menținută mai puțin decât primele 6 luni de viață și de asemenea că diversificarea s-a efectuat în intervalul 4-6 luni cu predominanță, mediana momentului diversificării fiind 5 (**vezi grafic 3.7**).

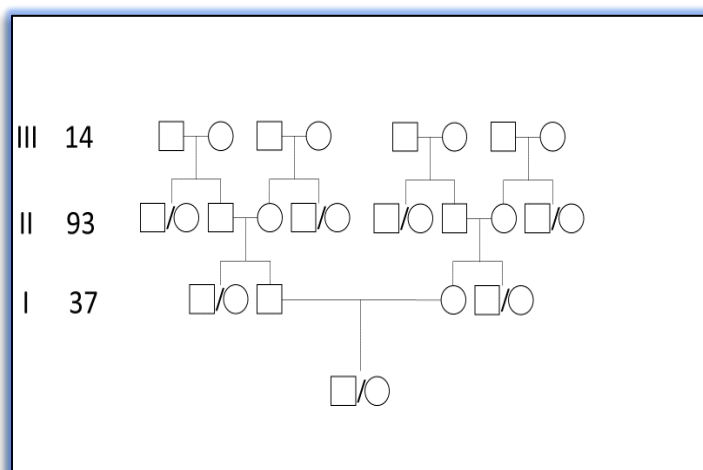
Antecedente personale patologice de tip infecțios pozitive au fost identificate în istoricul personal al pacienților la 104 (40,8%) dintre cei incluși în lot, în timp ce la restul de 59% nu au fost menționate episoade de tip infecțios (grafic 3.9).



Graficul 3.9 Distribuția pacienților în funcție de prezența antecedentelor personale patologice de tip infecțios

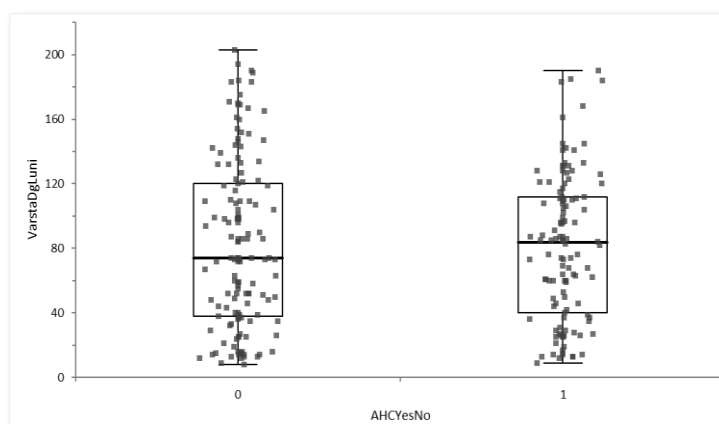
Deși în mare parte necunoscuți până în prezent se discută totuși despre factori de mediu (infecțioși, nutriționali și/sau chimici) care inițiază distrugerea celulelor β pancreatice, procesul începând, de obicei, cu luni până la ani înainte de manifestarea simptomelor clinice (264,265). În cazul studiului de față nu deținem date referitoare la etiologia episoadelor infecțioase din antecedentele personale patologice ale pacienților cu diabet din lotul studiat. Ceea ce am putut urmări însă a fost prezența sau absența acestor episoade infecțioase din istoricul pacienților, rezultatul fiind acela că aproximativ 40% dintre aceștia au experimentat diferite episoade infecțioase înainte de debutul diabetului de tip 1 fără a fi însă menționat agentul etiologic.

În lotul de pacienți studiat am identificat antecedente heredocolaterale semnificative (de diabet și alte boli autoimune) la 118 (45,2%). AHC de T1DM, T2DM, TAI au fost prezente la 31 (11,9%), 89 (34,1%), respectiv 16 (6,1%). Treizeci și șapte (14,2%) au avut cel puțin o rudă de gradul 1 cu patologii semnificative, 93 (35,6%) au avut cel puțin o rudă de gradul 2 cu patologii semnificative, iar 14 (5,4%) au avut cel puțin o rudă de gradul 3 cu boli semnificative.



Graficul 3.11 Pedigree al pacienților cu diabet în funcție AHC de diabet și alte boli autoimune

Pentru tot lotul studiat, mediana rudelor afectate de T1DM, TAI a fost de 0 [0; 1].

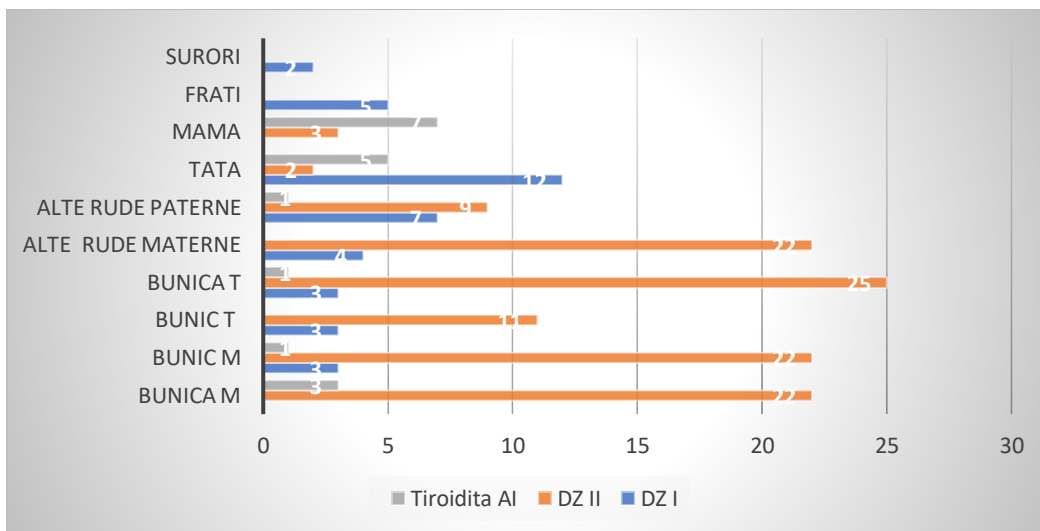


VarstaDgLuni by AHCYesNo	Minimum	1st Quartile	Median	3rd Quartile	Maximum
0	8.00	38.000	74.000	120.083	203.00
1	9.00	39.917	83.500	112.000	190.00

Grafic 3.12 Prezența AHC de boli autoimune și vârsta la diagnostic a diabetului

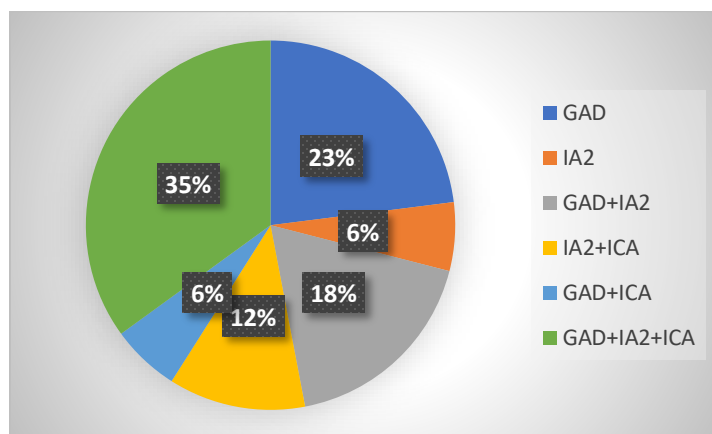
În **graficul 3.12** am urmărit dacă prezența de AHC de boli autoimune influențează sau nu vârsta de debut a diabetului. Rezultatul este acela că în lotul studiat nu există o relație de acest gen: pacienții cu T1DM fără AHC fiind diagnosticați la o vârstă cu mediana de 74 comparativ cu cei care prezentau AHC și care au fost diagnosticați la o vârstă cu mediana de 83.

Agregarea familială reprezintă aproximativ 10% (275) din cazurile de diabet zaharat de tip 1 procent ce crește până la 20% (247) atunci când se înregistrează un istoric familial extins; diabetul de tip 1 este de 2 până la 3 ori mai frecvent la descendenți din bărbații diabetici (3,6% - 8,5%) comparativ cu femeile diabetice (1,3% - 3,6%) (276–279). În concordanță cu observațiile altor autori (247,276–279) rudele paterne, mai ales, reprezintă un determinant de predispoziție genetică semnificativ. În privința tiroiditei autoimune, mama pare să transmită cel mai des predispoziția genetică, fiind urmată de tată, bunica maternă, bunicul matern, bunica paternă și alte rude materne și paterne. Diabetul zaharat de tip II pare să fie frecvent întâlnit la bunicii paterni ai subiecților dar și la bunicii materni și alte rude materne, îndeosebi. Nu în ultimul rând, diabetul zaharat de tip I este întâlnit la tatăl subiectului în cele mai multe cazuri dar și la alte rude paterne, bunicii paterni și la frați și surori.



Grafic 3.13 Distribuția antecedentelor heredocolaterale ale pacienților cu diabet zaharat de tip I

Autoanticorpul au putut fi dozați la un număr de 102 pacienți, având următoarele rezultate: GAD + ICA + IA2 au fost prezenți la 35% dintre pacienți, Ac anti GAD au predominat fiind prezenți la 23% dintre pacienți, IA2 s-au pozitivat în 6% din cazuri, iar asocierea dintre GAD + IA2, GAD + ICA și IA2 + ICA au fost pozitivi în 18% , 6% și respectiv 12% din cazuri.



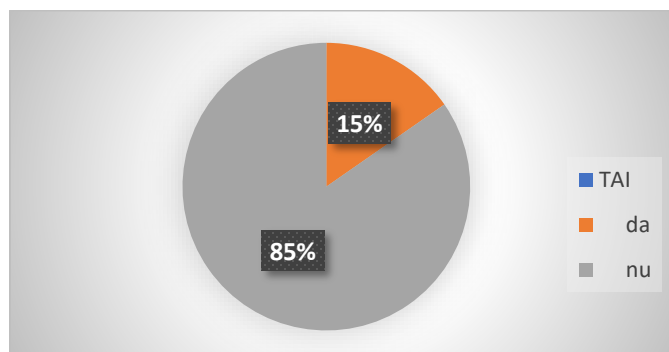
Grafic 3.14 Prezența autoanticorpilor la pacienții cu diabet zaharat

Tiroidita autoimună și diabetul de tip 1

Disfuncția tiroidiană agravează diabetul, deoarece hormonii tiroidieni joacă un rol crucial în reglarea energetică și metabolică, datele recente indicând atât mecanisme centrale, cât și mecanisme periferice care implică AMPK (302,303).

Obiectivele acestui studiu au fost acelea de a identifica la copii și adolescenții români admiși în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "M. S. Curie" din București, prevalența pozitivității anticorpilor anti tiroidieni și determinarea efectului factorilor de risc potențiali cum ar fi vârsta curentă, vârsta la debutul diabetului zaharat, durata diabetului la momentul diagnosticului tiroiditei și, de asemenea, influența asupra controlului glicemic dată de prezența tiroiditei autoimune .

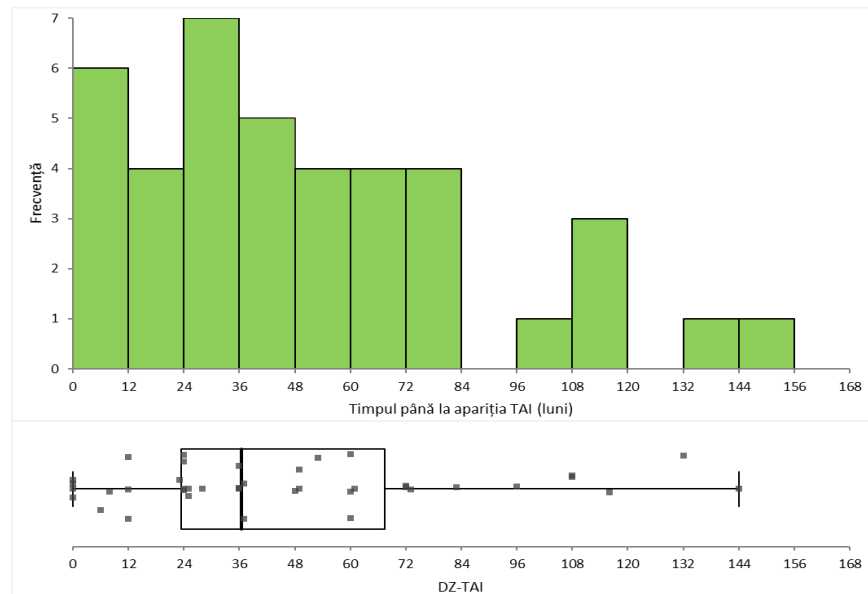
Dintre pacienții acestui studiu, 40/261 (15,3%) au fost pozitivi pentru anticorpii tiroidieni (anti-TPO).



Graficul 4.1 Distribuția pacienților în funcție de apariția TAI în perioada monitorizării

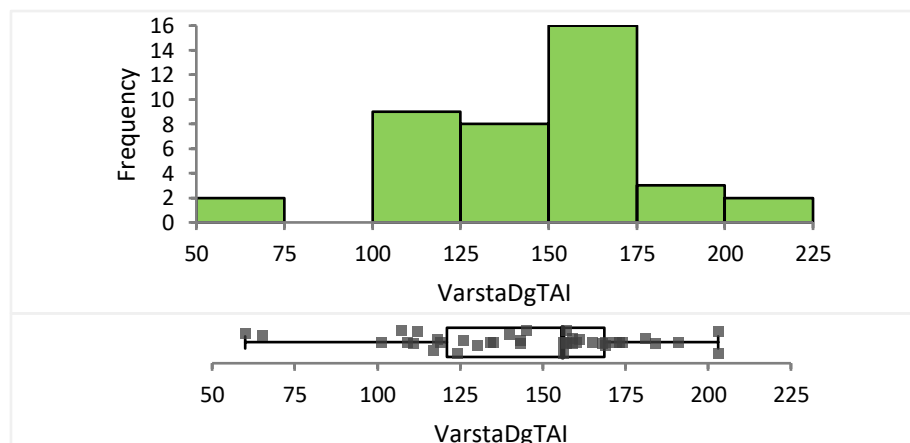
Menționez că 40 (15,3%) au fost diagnosticați cu TAI. Mediana diagnosticului de TAI a fost de 36,5 luni [23,4; 67,4]. Dintre aceștia, 15 (5,74%) au dezvoltat hipotiroidie. Timpul median până la dezvoltarea hipotiroidiei a fost 13 [0,33; 23,5]. (**Grafic 4.1** și **4.2**). La momentul pozitivării pentru prima dată a anticorpilor tiroidieni toți pacienții au fost eutiroidieni.

Incidența bolii tiroidiene autoimune la copii și adolescenți variază de la 0,3 până la 1,1 la 100 pacienți ani în timp ce aproximativ 3% până la 8% dintre copiii cu diabet de tip 1 asociază tiroidita autoimună și până la 29 % pot prezenta anticorpi TPO pozitivi la debutul diabetului (133,304). În studiul prezent incidența este chiar mai crescută, aceasta fiind de 15,3 %. Mediana timpului scurs de la diagnosticul diabetului și până la diagnosticul de TAI a fost de 36,5 luni [23,4; 67,4], aproximativ 3 ani (grafic **4.2**).



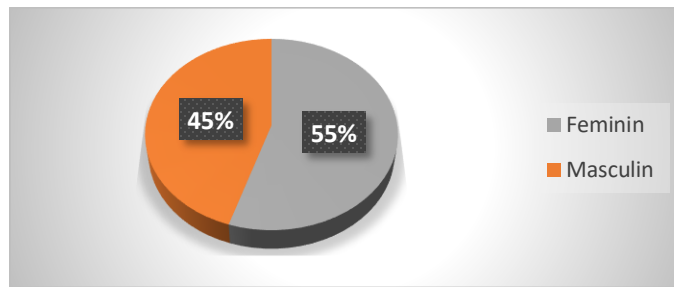
Graficul 4.2 Distribuția pacienților în funcție de timp până la apariția TAI în luni

Anticorpii anti-tiroidieni pot fi detectați până la 29% dintre indivizi la scurt timp după diagnosticul de diabet de tip 1 și sunt puternic predictivi pentru dezvoltarea hipotiroidismului (24,150,304). Într-un studiu observațional efectuat pe 659 copii cu T1DM care a urmărit evidențierea tiroiditei autoimune unul dintre rezultate a fost acela ca tiroidita autoimună a fost diagnosticată la o vârstă medie la screening-ul inițial de 10,9 ani (interval de la 0,1 până la 24 de ani) și o durată a diabetului de 1,2 ani (23). În studiul prezent mediana diagnosticului de TAI a fost de 36,5 luni (grafic 4.2). Astfel ne încadrăm în recomandarea ISPAD 2018 de a testa pacienții cu diabet pentru tiroidită la debutul diabetului și apoi la fiecare 2 ani de la diagnostic dacă nu există simptomatologie specifică sau anticorpi pozitivi (306).



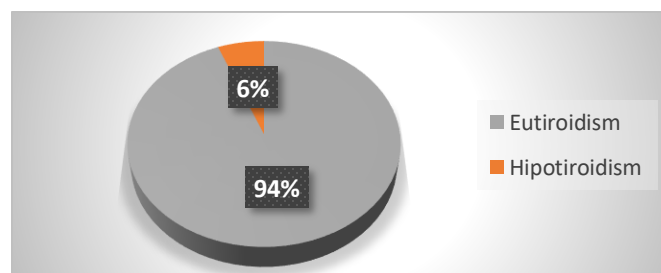
Grafic 4.3 Vârsta la diagnosticul TAI

Anticorpii antitiroidieni sunt observați mai frecvent la fete decât la băieți și se asociază cu vârsta, durata diabetului și maturitatea pubertară (23), lucru pe care îl putem observa și în studiul de față, mediana vârstei la diagnosticul TAI în lotul studiat fiind de 156 luni (13 ani), perioadă care corespunde maturității pubertare (grafic 4.3). Sexul feminin este predominant în populația cu diabet și tiroidită (55%) atât în studiul de față (graphic 4.4) dar și în literatură (23).

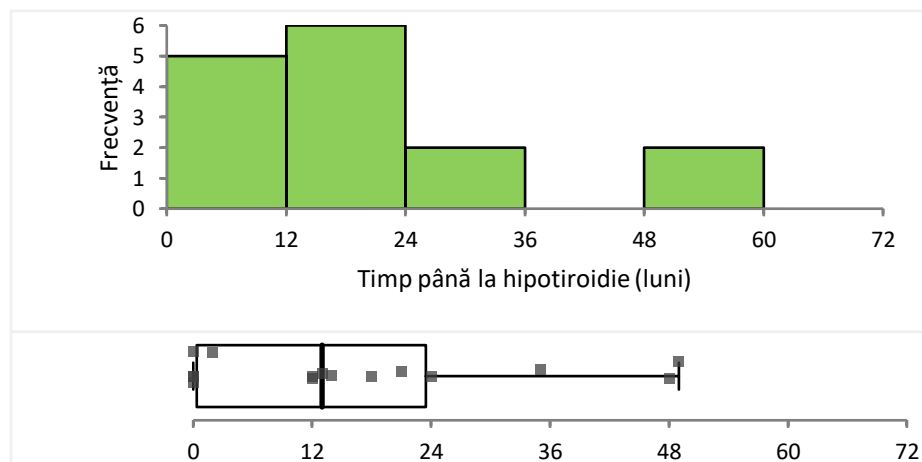


Graficul 4.4 Distribuția în funcție de sex a pacienților diagnosticați cu TAI

Dintre pacienții diagnosticați cu TAI, 15 (5,74%) au dezvoltat hipotiroidism (grafic 4.5). Timpul median în luni până la dezvoltarea hipotiroidiei a fost de 13 [0,33; 23,5] (grafic 4.6).

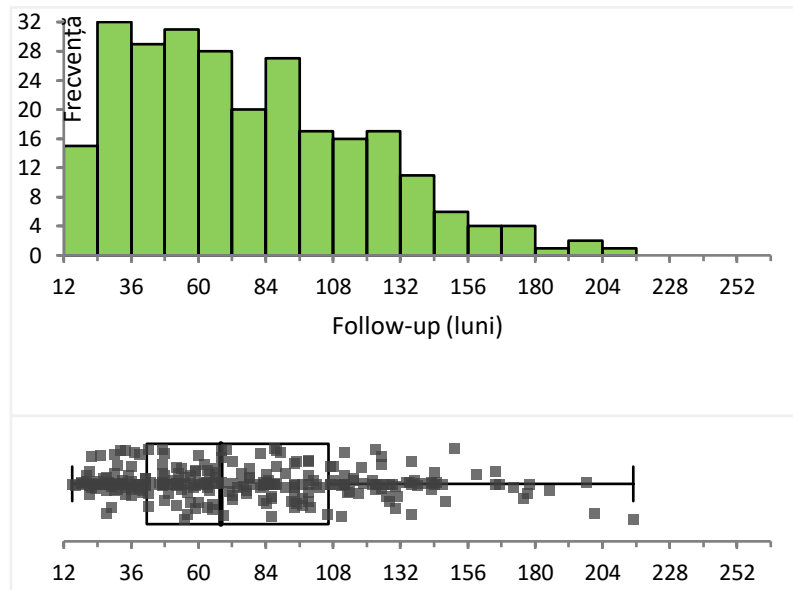


Graficul 4.5 Distribuția pacienților cu TAI care au dezvoltat hipotiroidism



Graficul 4.6 Distribuția pacienților în funcție de timpul până la apariția hipotiroidiei în luni

Ceea ce am observat în studiul efectuat a fost faptul că toți pacienții au prezentat hipotiroidism subclinic, nici un pacient nu a prezentat hipotiroidism clinic. Pacienții au fost monitorizați pentru o perioadă mediană de 68 luni [41,7; 106,3]. Perioada cumulată de monitorizare fiind de 1791 pacienți-ani. (grafic 4.7).



Graficul 4.7 Perioada follow-up a pacienților cu diabet zaharat tip 1

Din punct de vedere clinic nu s-a observat nici un efect semnificativ al pozitivității anticorpilor anti-tiroidieni asupra creșterii și dezvoltării copiilor cu diabet zaharat.

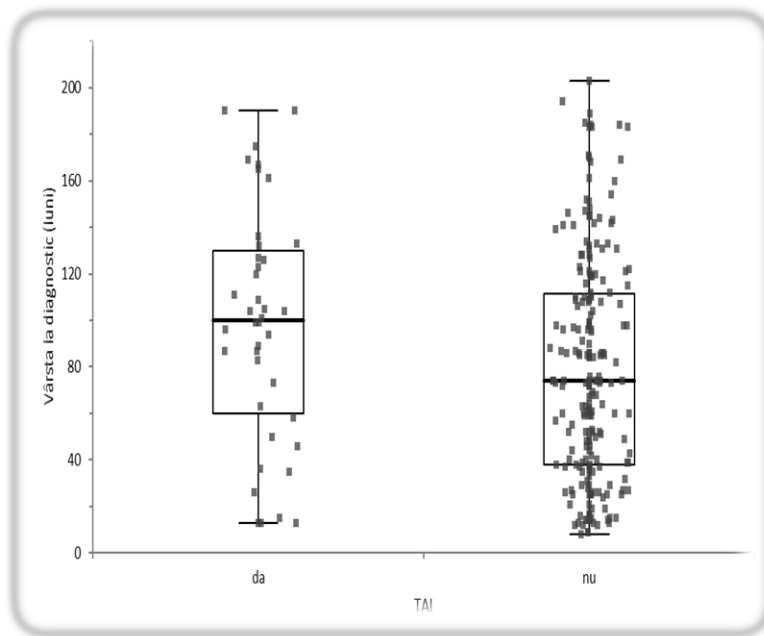
În ceea ce privește lotul studiat am analizat o serie de caracteristici (gen, vârsta la debutul diabetului, tipul de naștere, alimentația, vârsta la momentul diversificării, prezența de AHC semnificative, prezența cetoacidozei la debut, valoarea peptidului C, statusul vitaminei D, prezența bolii celiace) care ar putea fi legate semnificativ statistic de prezența TAI (Tabel 4.1).

De remarcat, încă din testarea folosind teste neparametrice, corelarea cu semnificație statistică a vârstei la diagnostic cu prezența TAI, însă fără o putere înaltă, r pătrat 0,019.

Tabel 4.1 Caracteristicile lotului studiat în funcție de prezența TAI

Parametru	TAI		valoarea p
	prezentă	absentă	
Număr	40 (15,32 %)	221 (84,68%)	-
Gen masculin	18 (45%)	125 (56%)	0,176
Vârsta la diagnostic DZ (luni)	100 [60; 129]	73,5 [38; 111]	0,024

Naștere naturală	28 (70%)	136 (61%)	0,308
Alimentație			0,19
Naturală	23 (57,5%)	88 (39,81%)	0,08
Mixtă	7 (17,5%)	60 (27,41%)	0,1
Artificială	5 (12,5%)	28 (12,66%)	0,809
NA	5 (12,5%)	45 (20,36%)	-
Vârsta diversificare	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,503
APP infecțioase	14 (35%)	90 (40,72%)	0,417
Varicelă	3 (7,5%)	21 (9,5%)	0,68
AHC semnificative	18 (45%)	100 (45,24%)	0,976
DZ1	4 (10%)	27 (12,21%)	0,69
DZ2	17 (42,5%)	72 (32,57%)	0,223
TAI	1 (2,5%)	15 (6,78%)	0,298
Grad 1	5 (12,5%)	32 (14,47%)	0,741
Grad 2	17 (42,5%)	76 (34,38%)	0,324
Grad 3	1 (2,5%)	13 (5,88%)	0,382
Gen feminin	16 (40%)	60 (27,14%)	0,099
Număr rude	0 [0;1]	0 [0;1]	0,8
Cetoacidoză la debut	20 (50%)	120 (54,29%)	0,615
Ușoară	12 (30%)	55 (24,88%)	0,495
Moderată	5 (12,5%)	34 (15,38%)	0,637
Severă	3 (7,5%)	31 (14,02%)	0,259
Peptid C (ng/ ml)	1,28 [0,41; 1,7]	0,5 [0,3; 0,77]	0,083
HbA1c (%)	11,05 [9,79; 12,22]	11 [9,56; 12,6]	0,784
Vitamina D			
Normal	20 (50%)	128 (57,91%)	0,352
Insuficient	18 (45%)	96 (43,43%)	0,854
Carență	2 (5%)	32 (14,47%)	0,101
BMI la debut (percentila)	54,7 [42,88; 68,53]	-	-
BMI la un an (percentila)	54,8 [18,36; 69,22]	-	-
BC	6 (15%)	18 (8,14%)	0,167



Graficul 4.9 Distribuția vârstei la diagnostic în funcție de prezența TAI

Am efectuat un model de regresie logistică multivariabilă Cox, folosind metoda Wald. Am introdus în model parametrii care se corelau cu TAI cu o valoare $p < 0,5$. În modelul final, ca determinant principal al prezenței TAI în lotul studiat a rămas vârsta la diagnostic. (Tabel 4.2) Se observă valoarea prag de creștere a riscului de 64 luni, cu un OR: 2,06 și 95% CI: 1,232 - 3,468. Un alt lucru interesant, este că prezența rudelor de gradul 3 se corelează, însă fără semnificație statistică, cu prezența TAI, aceasta rămânând prezentă până în PreFinalStep (Tabel 4.2)

Tabelul 4.2 Regresie logistică multivaribilă Cox. Corelarea vârstei la debutul diabetului cu asocierea TAI

Variables in the Equation						
		B	Sâg.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
					Lower	Upper
PreFinal Step	VârstaDgLuni	0,759	0.004	2,136	1,268	3,597
	AHC grad 3	1,272	0,21	3,57	0,488	26.106
FinalStep	VarstadgLuni	0.726	0,006	2,067	1,232	3,468

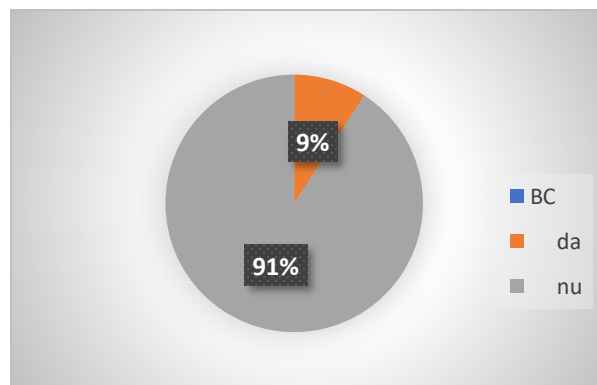
Concluzia este aceea că cu cât diagnosticul diabetului zaharat este la o vârstă mai mică (sub 64 de luni) cu atât riscul de apariție a TAI scade. Pragul pentru lotul studiat a fost de 64 luni. Odds Ratio 2 cu 95% CI 1,23; 3,46 (grafic 4.10; grafic 4.11).

Boala celiacă și diabetul de tip 1

Diabetul de tip 1 și boala celiacă (CD) sunt 2 boli autoimune cu mecanism patogenetic și manifestări clinice care se pot suprapune la același pacient. Simptomele intestinale clasice ale bolii celiace pot lipsi din tabloul clinic al pacientului cu diabet de tip 1 și celiachie, motiv pentru care este recomandată investigarea activă a cazurilor de celiachie la acest grup de pacienți (cei cu diabet) cu risc mare de asociere.

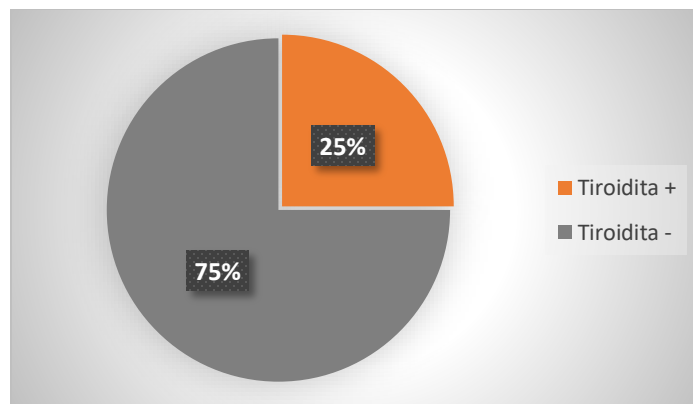
Obiectivele acestui studiu au fost acelea de a identifica la copii și adolescenții admiși în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "M. S. Curie" din București ponderea cu care este prezentă celiachia în viața acestor pacienți și determinarea unor potențiali factorilor de risc/ favorizanți care au condus la asocierea acestei boli precum vârsta gestațională, tipul nașterii, momentul diversificării, tipul alimentației în primele luni de viață, vârsta curentă, vârsta la debutul diabetului zaharat, durata diabetului la momentul diagnosticului celiachei, prezența sau absența simptomatologiei specifice și nu în ultimul rând am urmarit influența asupra controlului glicemic dată de prezența bolii celiace.

Boala celiacă a fost diagnosticată la 24 de pacienți (9,2%) din lotul studiat.



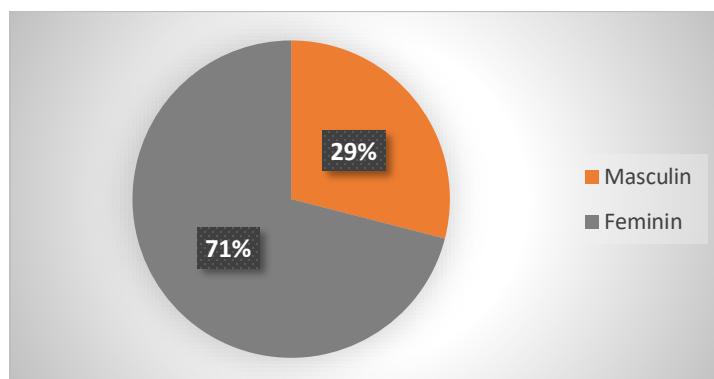
Graficul 5.1 Prezența bolii celiace în rândul pacienților cu diabet

Din cei 24 de pacienți cu boala celiacă, 8 (25%) (grafic 5.2) asociau tiroidită autoimună, număr/procent care se suprapune peste datele din studiile mai sus menționate.

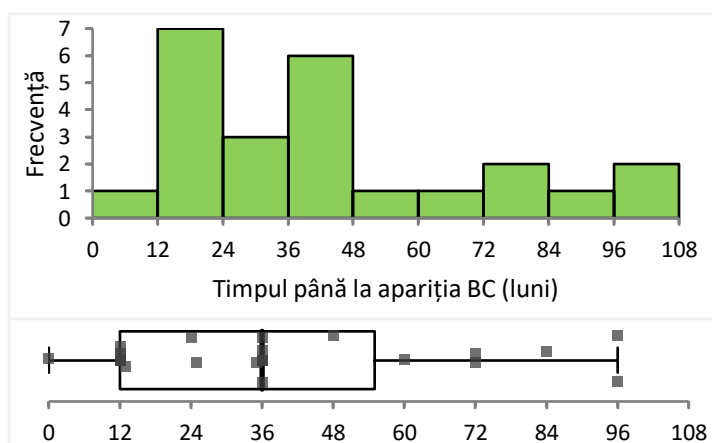


Graficul 5.2 Asocierea dintre celiachie și tiroidita autoimună la pacienții cu diabet zaharat tip 1

Dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și celiachie 71% au fost de sex feminin și 29% de sex masculin.

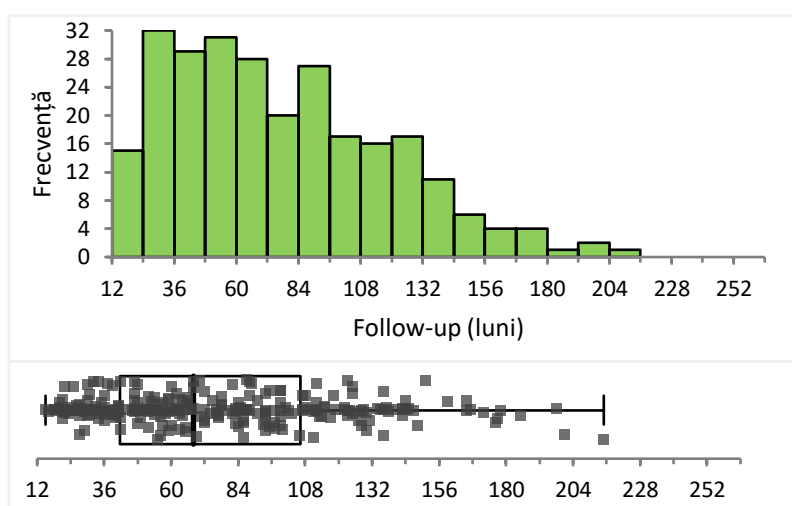


Graficul 5.3 Distribuția în funcție de sex a pacienților cu boala celiacă



Graficul 5.4 Timp de la diagnosticul diabetului și până la diagnosticul bolii celiace

Majoritatea cazurilor de boală celiacă sunt diagnosticate în primul an de la diagnosticul de diabet sau la 2 – 5 ani după prezentarea diabetului, cele mai multe cazuri de celiachie fiind diagnosticate în termen de 10 ani prin screeningul populației pediatrice cu diabet, însă acest diagnostic poate fi stabilit și după această perioadă și anume la vârsta adultă (136,331,332). Boala celiacă este adesea asimptomatică și nu se asociază neapărat cu un deficit de creștere, cu hipoglicemie sau cu deteriorarea controlului glicemic (54,333,334), însă în prezența acestor situații celiachia ar trebui testată și exclusă (335). În cazul acestui studiu mediana diagnosticului de boală celiacă a fost de 36 de luni [12; 55] (3 ani) (grafic 5.4) justificând astfel screeningul anual al pacienților cu diabet zaharat tip 1 atât în prezența unei simptomatologii sugestive cât și în absența acesteia.



Grafic 5.5 Perioada de follow-up a pacienților cu diabet zaharat de tip 1

Monitorizarea pacienților s-a efectuat pe o perioadă de 1791 pacienți-ani (mediana de 68 luni [41,7; 106,3]) (grafic 5.5) iar mediana timpului scurs până la diagnosticul bolii celiace față de diagnosticul diabetului a fost de 36 de luni [12; 55] (3 ani) (grafic 5.4).

Tabel 5.1 Caracteristicile generale ale lotului studiat

Parametru	Total
Număr	261
Gen masculin	143 (54,8%)
Vârsta la diagnostic (luni)	76 [39; 116]
Naștere naturală	164 (62,8%)
Alimentație (n=211)	
Naturală	111 (52,6%)

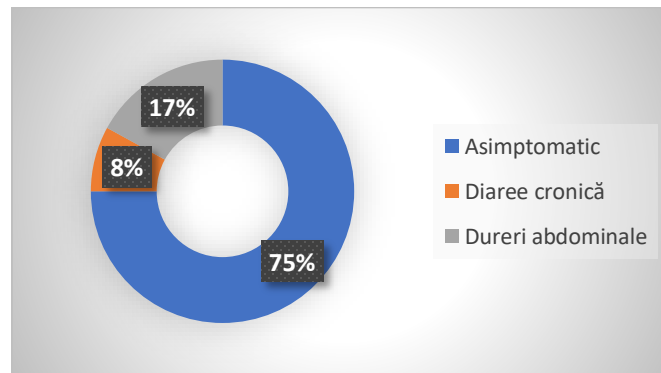
Mixtă	67 (31,8%)
Artificială	33 (15,6%)
Vârsta diversificare	5 [4; 6]
APP infecțioase	104 (40,8%)
Varicelă	24 (9,2%)
AHC semnificative	118 (45,2%)
DZ1	31 (11,9%)
DZ2	89 (34,1%)
TAI	16 (6,1%)
Grad 1	37 (14,2%)
Grad 2	93 (35,6%)
Grad 3	14 (5,4%)
Număr rude	0 [0; 1]
Cetoacidoză la debut (n=243)	
Absentă	103 (42,4%)
Ușoară	67 (27,6%)
Moderată	39 (16%)
Severă	34 (14%)
Peptid C (ng/ ml) – n=75	0,53 [0,3; 0,88]
HbA1c (%) – n=251	11 [9,6; 12,5]
Vitamina D	
Normal	113 (43,3%)
Insuficient	114 (43,7%)
Carență	34 (13%)
TAI	40 (15,3%)
Timpul până la TAI (luni)	36,5 [23,4; 67,4]
Hipotiroidie	15 (5,74%)
Timpul până la hipotiroidie	13 [0,33; 23,5]
BC	24 (9,2%)
Timpul până la BC (luni)	36 [12; 55]
Followup	68 [41,7; 106,3]

Tabel 5.2 Caracteristicile lotului studiat în funcție de prezența celiachiei

Parametru	BC		valoarea p
	prezentă	absentă	
Număr	24 (9,19%)	237 (90,8%)	-
Gen masculin	7 (29,16%)	58 (24,47%)	0,61
Vârsta la diagnostic DZ (luni)	76,5 [20,58; 93,91]	76 [39,66; 120]	0,11
Naștere naturală	18 (75%)	146 (61,6%)	0,19
Alimentație			
Naturală	12 (50%)	99 (41,77%)	0,96
Mixtă	7 (29,16%)	60 (25,31%)	0,88
Artificială	4 (16,66%)	29 (12,23%)	0,8
NA	1 (4,16%)	49 (20,67%)	-
Vârsta diversificare	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,96
APP infecțioase	12 (50%)	92 (38,81%)	0,33
Varicelă	3 (12,5%)	21 (8,86%)	0,55
AHC semnificative			
DZ1	3 (12,5%)	28 (11,81%)	0,92
DZ2	9 (37,5%)	80 (33,75%)	0,71
TAI	0 (0%)	16 (6,75%)	0,18
Grad 1	4 (16,66%)	33 (13,92%)	0,71
Grad 2	8 (33,33%)	85 (35,86%)	0,8
Grad 3	1 (4,16%)	13 (5,48%)	0,78
Gen feminin	5 (20,83%)	71 (29,95%)	0,34
Număr rude	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,95
Cetoacidoză la debut	12 (50%)	128 (54%)	0,7
Ușoară	7 (29,16%)	60 (25,31%)	0,68
Moderată	3 (12,5%)	36 (15,18%)	0,72
Severă	2 (8,33%)	32 (13,5%)	0,47
Peptid C (ng/ ml)	0,76 [0,76; 0,76]	0,52 [0,3; 0,9]	0,51
HbA1c (%)	10,45 [8,85; 12,04]	11 [9,7; 12,6]	0,12
Vitamina D scăzută	20 (83,33%)	128 (54%)	<0,01
Simptomatologie			
Dureri abdominale	4 (16,66%)	-	-
Diaree cronică	2 (8,33%)	-	-

Asimptomatic	18 (75%)	-	-
BMI la debut (percentila)	54,7 [42,88; 68,53]	-	-
BMI la un an (percentila)	54,8 [18,36; 69,22]	-	-
IgA crescut	24 (100%)		
Ac anti TG IgA > 100 UI/MI	24 (100%)	-	-
Ac Anti TG crescut la 1 an	9 (37,5%)	-	-
EMA Ig A > 1/10	10 (41,66%)	-	-
anti-GAD – n = 30	21	8	-
IA2 – n = 27	16	10	-
ICA – n = 11	4	6	-
Stadializare Marsh – n = 20			
I	1	-	-
II	1	-	-
III	18	-	-
NA	4	-	-
HLA			
DQ2	20 (83,33%)	-	-
DQ8	17 (70,83%)	-	-
DQ2 și DQ8	13 (54,16%)	-	-

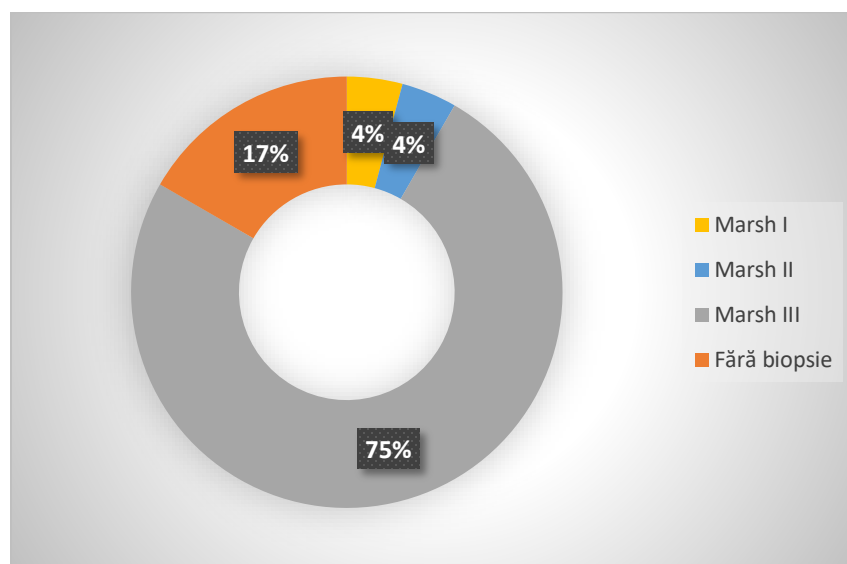
Simptomatologia predominantă prezentă la pacienții din studiu referitoare la BC a fost durerea abdominală și diareea cronică. Rezultatele au fost următoarele: durere abdominală prezentă la 4 pacienți (16,66%), diaree cronică la 2 pacienți (8,33%), iar 18 (75%) dintre pacienții studiați nu au prezentat nici o simptomatologie specifică. (vezi **Graficul 5.6**)



Graficul 5.6 Distribuția pacienților cu BC în funcție de simptomatologie

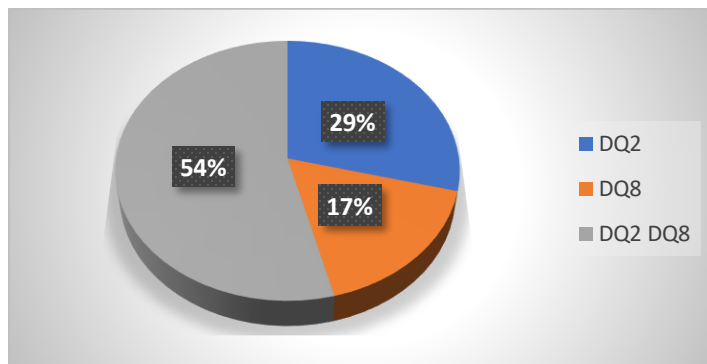
Pacienții testați pentru celiachie au fost toți pacienții cu diabet zaharat tip 1 fie asimptomatici fie simptomatici. Singurele manifestări clinice depistate au fost diareea cronică și durerile abdominale în proporție de aproximativ 8.33% respectiv 16,66 % deși au fost analizați și alți parametri (de exemplu echilibrul glicemic) însă pentru care nu s-au obținut rezultate semnificative statistic.

Biopsia duodenală la pacienții cu BC a fost efectuată la doar 20 din cei 24 de bolnavi. Stadiul III Marsh a predominat fiind descris la 18 pacienți, stadiul II, I fiind descrise la câte un bolnav (grafic 5.7).



Graficul 5.7 Stadializarea Marsh a biopsiei duodenale la pacienții cu BC

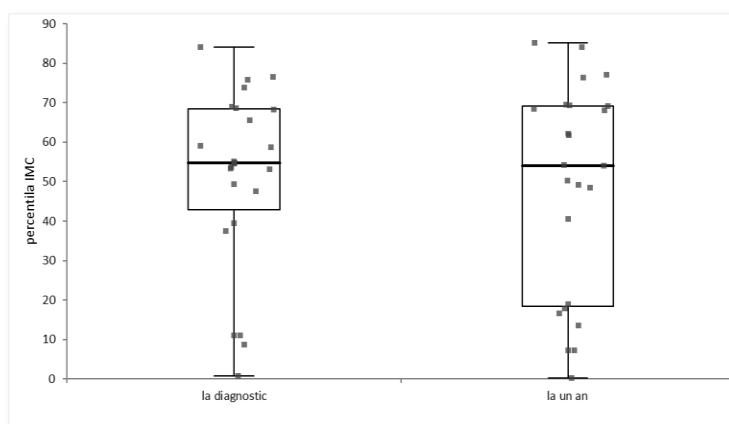
În lotul pacienților cu boala celiacă din studiul prezent toți pacienții au avut haplotipul HLA DQ2/DQ8 prezent, 54,17 % având atât DQ2 cât și DQ8, 16,67% DQ8 și 29,17 % DQ2.



Graficul 5.8 Prezența mutațiilor genelor HLA în sublotul cu BC

Așa cum prezența bolii celiace se asociază cu tulburări gastrointestinale, aceasta poate conduce și la tulburări de creștere, motiv pentru care am evaluat indicii de masă corporală la pacienții diagnosticați cu boala celiacă la debut și ulterior la un an de la diagnostic. Percentila IMC la diagnostic a avut o mediană de 54,7 [42,88; 68,53] cu evoluția la un an de 54,8 [18,36; 69,22].

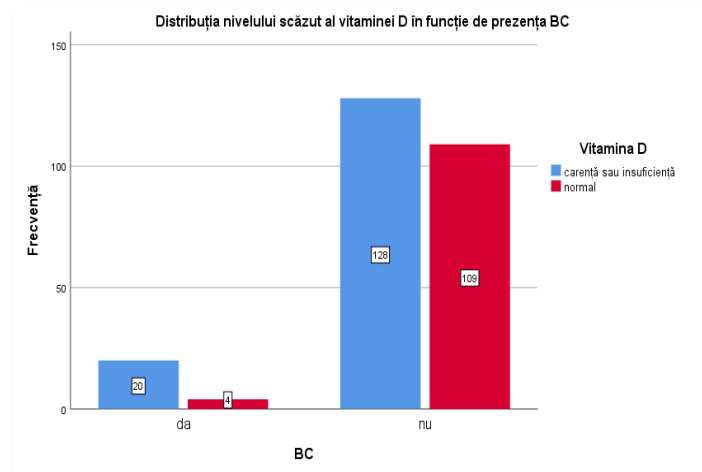
Menționez că la 7 pacienți (29,16%) am înregistrat o scădere a percentilei IMC la un an, mediana variației percentilei IMC fiind de -0,8 [-6,47; 3,07]. (grafic 5.9 și grafic 5.10) Scăderea percentilei la cei 7 pacienți o putem pune sub semnul lipsei de aderență la regimul fără gluten.



Graficul 5.9 IMC la debut și la un an de la diagnosticul BC

Vitamina D joacă multiple roluri în fiziologia și fiziopatologia organismului uman și datorită proprietăților imunoregulatorie multiple pe care le deține a fost implicată în patogeniza tulburărilor autoimune (342). Am urmărit și în cadrul acestui studiu dacă există o asocieră sau nu între boala celiacă și nivelul scăzut de vitamina D, rezultatele fiind prezentate în continuare. De

remarcat, încă din testarea folosind teste neparametrice, corelarea cu semnificație statistică a nivelului scăzut al vitaminei D cu prezența BC . (tabel 5.2; grafic 5.11)

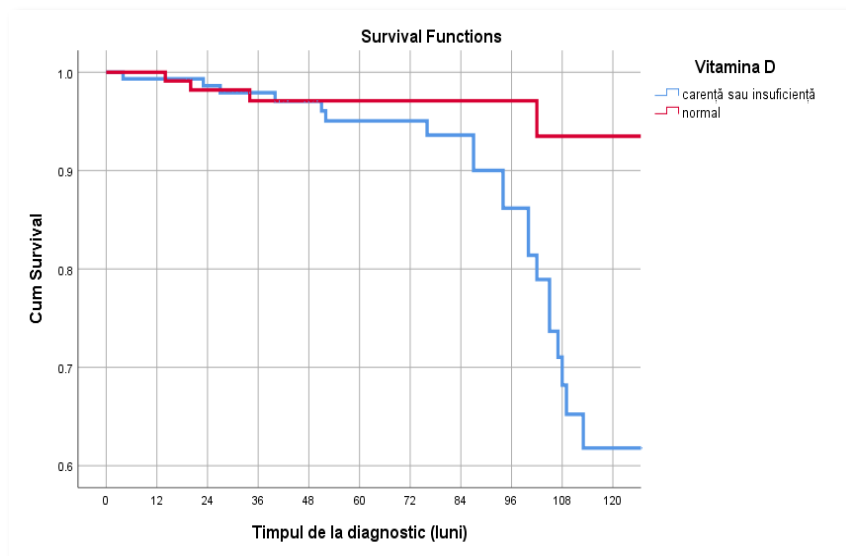


Graficul 5.11 Distribuția nivelului redus al vitaminei D în funcție de BC

Tabelul 5.3 Regresie logistică multivariabilă Cox. Relația dintre vitamina D și celiachie

Variables in the Equation						
		B	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
					Lower	Upper
Final Step	Low_VitaminD	1.308	0.019	3.699	1.245	10.986

Am efectuat un model de regresie logistică multivariabilă Cox, folosind metoda Wald. Am introdus în model parametrii care se corelau cu BC cu o valoare $p < 0,5$. În modelul final, ca determinant principal al prezenței BC în lotul studiat a rămas nivelul scăzut al vitaminei D cu un OR: 3,69 și 95% CI: 1,24-10,98 (**Tabelul 5.3**)



Graficul 5.12 Curba Kaplan Meier : relația dintre valoarea vitaminei D asupra timpului până la diagnosticul BC

Graficul 5.12 subliniază ideea că cu cât valoarea vitaminei D este mai mică cu atât riscul de a dezvolta boala celiacă este mai mare. Menționez că acesta este rezultatul studiului prezent care se bazează pe un număr mic de pacienți cu celiachie motiv pentru care nu putem face o afirmație în acest sens dar putem totuși ridica o supoziție/ întrebare pentru viitoare studii. Există mai multe studii care au testat dacă suplimentarea cu vitamina D este protectoare împotriva dezvoltării tulburărilor autoimune, precum „Nurses’ Health Study” care a arătat că aportul zilnic de ≥ 400 UI de vitamina D a fost protector împotriva dezvoltării sclerozei multiple, însă nu există studii prospective randomizate controlate care să susțină aceste constatări (356). Plecând de la ipoteza „Nurses Health Study” și de la rezultatele mai sus prezentate putem ridica întrebarea dacă suplimentarea cu vitamina D la pacienții cu diabet de tip 1 ar putea avea un efect protector în ceea ce privește dezvoltarea unei a doua boli autoimune precum boala celiacă, tiroidita, psoriazis etc.

Scurte prezentări de caz

Caz 1. Pacienta S.A–M diagnosticată cu diabet zaharat de tip 1 la vârsta de 1 an 3 luni. Debutul diabetului a fost cu cetoacidoză diabetică moderată (Ph 7,22; bicarbonat 6 mmol/L ; BE -21,9 mmol/L), glicemie 566 mg/dl, sumar de urină cu glicozurie și cetonurie, HbA1c-12,5%; Evoluția pacientei în următorii 8 ani a fost una satisfăcătoare aceasta prezentând la controalele periodice o HbA1c cu o valoare medie de 8%.

La vârsta de 9 ani în cursul evaluării anuale pacienta a prezentat o valoare a Ac antitransglutaminaza de tip Ig A de 150 U/ml (VN < 10), Ac antigliadina Ig A -10 U/ml (VN: 0-20 U/ml) motiv pentru care se decide efectuarea unei biopsii duodenale. Rezultatul histopatologic a fost acela de celiachie stadiu Marsh III. În urma acestor rezultate s-a instituit dietă de excludere a glutenului (pe care pacienta o respecta parțial) timp de 2 ani conducând la un

echilibru glicemic slab (HbA1c: 9 - 10%). În jurul vârstei de 11 ani se observă apariția unor zone de vitiligo în special la nivelul gâtului și pe fețele dorsale ale mâinilor, iar evaluarea funcției tiroidiene evidențiază ATPO – 496 UI/ml (VN: < 26 UI/ml) TSH - 9,9 μUI/ml (VN: 0,6 - 4,84 μUI/ml), fT4 - 18,9 pmol/L (VN: 12,5 - 21.5 pmol/L) valori semnificative pentru o tiroidită autoimună în stadiul de hipotiroidism subclinic.

Astfel pacienta a prezentat în decurs de 10 ani de la debutul diabetului asocierea a 3 boli autoimune: celiachie, vitiligo, tiroidită.

Un aspect important de menționat constă în antecedentele heredocolaterale ale pacientei: tatăl fiind diagnosticat cu diabet zaharat tip 1 cu 2 ani anterior diagnosticului fetei (la vârsta de 26 ani), cu asocierea acelorași boli autoimune cu ale fiicei și anume vitiligo, celiachie, tiroidită cu debut rapid și evoluție nesatisfăcătoare a diabetului zaharat soldat cu apariția complicațiilor majore ale diabetului, acesta devenind la vârsta de 42 de ani candidat pentru transplant renal (370).

Caz 2. Pacienta M.A - M.D, diagnosticată cu diabet zaharat de tip 1 la vârsta de 1 an și 7 luni. Debutul a fost și în acest caz cu cetoacidoza diabetică moderată (pH - 7,24, BE - 22 mmol/L, bicarbonat 10 mmol/L), glicemie - 468 mg/dl, sumar de urină cu glicozurie și cetonurie, HbA1c - 11,6 %.

Echilibrul glicemic a fost unul instabil (a prezentat hipo – hiperglicemii) în primii 4 ani datorită unui apetit redus care a condus la apariția unei stări de nutriție deficitară asociată cu tulburări psihice (agitație psihomotorie, negativism) la vârsta de 6 ani. Tot atunci se constată pozitivarea Ac antigliadină și a celor antitransglutaminază motiv pentru care s-a efectuat biopsie duodenală. Diagnosticul histopatologic a fost acela de celiachie stadiu Marsh III.

Inițial regimul alimentar de excludere a glutenului nu a fost respectat în totalitate, echilibrul glicemic fiind în continuare instabil cu variații mari hipo/hiperglicemice zilnice care au condus la apariția microalbuminuriei (287 microg/dl, la determinări repetate într-un anumit interval de timp) semnificative pentru o nefropatie diabetică incipientă la vârsta de 10 ani. La aceeași vârstă valorile ATPO, TSH și fT4 au condus la diagnosticul de tiroidită autoimună Hashimoto confirmat de ecografia tiroidiană care descria o tiroidă cu aspect intens neomogen, cu ecogenitate redusă, numeroase imagini nodulare hipoecogene omogene cu dimensiuni până la 4 mm și plaje hipoecogene dispuse pe toată suprafața tiroidei.

În evoluție s-a instituit dieta de excludere a glutenului, pe care de data aceasta a respectat-o în totalitate, tratamentul disfuncției tiroidiene cu L-tiroxină precum și cel al nefropatiei diabetice incipiente cu Captopril, conducând la normalizarea echilibrului glicemic, a statusului ponderal și la negativarea microalbuminuriei (370).

Caz 3. Pacientul C.A. diagnosticat cu T1DM la vârsta de 10 ani, debut cu cetoacidoză, echilibrat glicemic până în jurul vârstei de 14 ani (HbA1c 6 – 6,5 %) după care apar tulburări cognitive cu rezultate școlare extrem de slabe, tulburări de comportament (agitație, nervozitate, fumat) și de alimentație (consum alcool, nerespectarea cantității și calității carbohidraților) cu apariția hipoglicemiilor frecvente, medii și severe (3–4 episoade pe an) care au necesitat internare. Cu

oazia acestor internări se constată o scădere ponderală semnificativă, tahicardie neresponsivă la tratamentul cu beta blocant, motiv pentru care se efectuează investigații ale funcției tiroidiene care au relevat anticorpi anti receptor TSH (Trab) crescut, TSH mult scăzut, T3 mult crescut, valori ce conduc la diagnosticul de Boală Graves și instituirea tratamentului cu Tirozol. De menționat în antecedentele heredocolaterale, mama care era deasemenea diagnosticată cu tiroidita cronică autoimună cu hiperfuncție (boala Graves) (370).

Limitele studiului

- ✓ studiul constă în analiza unui lot alcătuit din pacienți ai unui singur centru medical universitar astfel încât datele nu pot fi sugestive pentru întreaga populație pediatrică din România
- ✓ datele pacienților au fost extrase din foile de observație/dosare de evidență ale acestora, motiv pentru care este posibil ca absența unor date să fi influențat rezultatele studiului
- ✓ urmărirea pacienților se încheie odată cu împlinirea vârstei de 18 ani având astfel perioade de timp diferite de urmărire a pacienților în funcție de vârsta de la debutul diabetului. În același timp ieșirea pacienților din evidența centrului nostru la vârsta de 18 ani încheie posibilitatea de follow-up a acestora și de observații suplimentare ale studiului.
- ✓ deși perioada de includere în studiu a pacienților este una lungă (31.03.2001-31.03.2019) ea nu este aplicabilă tuturor pacienților aceștia intrând în evidență la diverse vârste de-a lungul acestei perioade de urmărire. Astfel mediana timpului de urmărire a tuturor pacienților este de doar 36 luni.
- ✓ lipsa autoanticorpilor dozați la toți pacienții și tipajul HLA-DQ2, HLA-DQ8, din motive financiare.
- ✓ absența unui lot control (fără diabet sau alte boli autoimune/cronice) pentru dozarea vitaminei D.

Originalitatea și aplicabilitatea studiului

Diabetul zaharat de tip 1 (T1DM) este una dintre cele mai frecvente boli cronice care se dezvoltă în copilărie iar incidența acestei boli la copii este în continuă creștere, din motive încă necunoscute, în fiecare an în întreaga lume.

Interacțiunile complexe dintre factorii de mediu și cei genetici contribuie la dezvoltarea T1DM la pacienții predispuși genetic iar procesul autoimun care induce T1DM poate afecta și alte organe, conducând la dezvoltarea de boli autoimune suplimentare la același pacient și afectând astfel controlul optim al diabetului.

Studiul prezent susține la rândul lui teoria ratei crescute de boli autoimune care se întâlnesc asociate diabetului zaharat de tip 1, având scopul de a evalua prevalența bolilor autoimune asociate cu T1DM la copii și adolescenți și impactul acestora asupra evoluției diabetului la un lot de copii din populația României.

Pe parcursul studiului am urmarit aspectele clinico – biologice și evolutive ale bolilor autoimune asociate diabetului zaharat de tip 1 la copil și adolescent cu scopul ca pe viitor sa putem diagnostica precoce aceste bolile (de ce nu, poate chiar sa reușim încetinirea procesului autoimun care conduce la instalarea lor), pentru a putea beneficia de tratamentul acestora la persoanele susceptibile genetic, urmarind într-un final obținerea unui echilibru glicemic optim la pacienții diabetici pediatrici, viitorii adulți cu diabet.

Deoarece s-a dovedit că există o predispoziție genetică comună în toate endocrinopatiile autoimune, în special pentru T1DM, autoimunitatea tiroidiană și celiachie (299), aceste tulburări mediate de imunitate putând apărea combinate la același individ, dar și ca boli izolate, grupate în familii (300), am structurat aceasta lucrare în 3 studii separate : unul cu caracteristici generale ale lotului de pacienți cu diabet zaharat tip 1 și alte 2 care fac referire în mod special la pacienții cu T1DM și tiroidită pe de o parte și la T1DM și celiachie pe de altă parte.

Cunoscut fiind faptul ca bolile tiroidiene autoimune (AITDs) sunt printre cele mai frecvente afecțiuni mediate de imunitate ce cresc riscul de a dezvolta autoimunitate împotriva celulelor β sau de a declanșa T1DM (301), obiectivele acestui studiu au fost acelea de a identifica la copii și adolescenții români admiși în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "M. S. Curie" din București, prevalența pozitivității anticorpilor anti tiroidieni și determinarea efectului factorilor de risc potențiali cum ar fi vârsta la debutul diabetului zaharat, durata diabetului la momentul diagnosticului tiroiditei și de asemenea, influența asupra controlului glicemic dată de prezența tiroiditei autoimune și nu în ultimul rând influența acesteia asupra creșterii și dezvoltării. Atenția a fost concentrată asupra efectului vârstei la momentul diagnosticului diabetului și asupra duratei diabetului până la dezvoltarea autoimunității tiroidiene. Studiul se bazează pe o urmărire pe termen lung a pacienților tocmai pentru a putea observa progresul de la pozitivarea autoimunității tiroidiene și până la dezvoltarea hipotiroidismului (subclinic/clinic) sau a hipertiroidismului și, de asemenea, pentru a observa efectul pe care îl implică asocierea unei a doua boli autoimune asupra diabetului în ceea ce privește modificarea controlului glicemic și desigur influența asupra creșterii și dezvoltării acestor copii.

Diabetul de tip 1 și boala celiacă (CD) sunt și ele 2 boli autoimune cu mecanism patogenic și manifestări clinice care se pot suprapune la același pacient. Simptomele intestinale clasice ale bolii celiace pot lipsi din tabloul clinic al pacientului cu diabet de tip 1 și celiachie, motiv pentru care este recomandată investigarea activă a cazurilor de celiachie la acest grup de pacienți (cei cu diabet) cu risc mare de asociere. Este important să cunoaștem despre prezența celei de-a doua boli

autoimune în viața pacientului pe care îl tratăm și de asemenea să stăpănim mecanismele fiziopatologice prin care cele 2 boli se influențează reciproc pentru a putea interveni. Creșterea numărului de pacienți cu T1DM și implicit cu BC impune observații și studii continue și de-a lungul unor mai mari perioade de timp pentru a putea evalua factorii de risc care influențează momentul debutului BC, considerente de la care a pornit ideea efectuării acestui studiu.

Obiectivele studiului au fost următoarele: de a identifica la copii și adolescenții admiși în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "M. S. Curie" din București ponderea cu care este prezentă celiachia în viața acestor pacienți și determinarea unor potențiali factorilor de risc/ favorizanți care au condus la asocierea acestei boli precum vârsta gestațională, tipul nașterii, momentul diversificării, tipul alimentației în primele luni de viață, vârsta curentă, vârsta la debutul diabetului zaharat, durata diabetului la momentul diagnosticului celiachiei, prezența sau absența simptomatologiei specifice, și nu în ultimul rând am urmarit influența asupra controlului glicemic, creșterii și dezvoltării dată de asocierea bolii celiace .

Concluzii

Deși pe parcursul lucrării au fost prezentate discuții și concluzii la nivelul fiecărui capitol în parte al secțiunii de contribuții personale voi relua în acest capitol toate concluziile evidențiate în cadrul acestui studiu :

- ✓ Din lotul studiat ce a însumat 261 de pacienti (initial 701 pacienți care după aplicarea criteriilor de includere și de excludere s-au redus la 261 pacienți), 86% (respectiv 224 de indivizi), provin din mediul urban în timp ce 14 % (respectiv 37 de pacienți) fac parte din mediul rural.
- ✓ Din cei 261 de pacienți, copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 1 distribuția în funcție de sex a fost următoarea: sex masculin / sex feminin 143/118, 54,8 % / 45,2 %
- ✓ Distribuția pacienților în funcție de vârsta la debutul diabetului este una neuniformă având mediana 76. Însă analizând frecvența distribuției putem vorbi despre o ”distribuție bimodală” cu un vârf la 24 – 48 de luni și un al doilea vârf la 84 –108 luni. 4 copii din cei 261 de copii din lot au fost diagnosticați la vârsta de 1 an.
- ✓ S- a observat o prevalență ușor crescută a sexului masculin comparativ cu cel feminin în lotul pacienților cu diabet zaharat de tip 1: 118 (45,2%) fete, respectiv 143 (54,8%) băieți.
- ✓ 97 (37,2%) dintre pacientii cu T1DM au fost născuți prin cezariană, respectiv 164 (62,8%) au fost născuți pe cale naturală.
- ✓ În privința tipului de alimentație primit în primele luni de viață, 111 (52,6%) au fost alimentați natural, 67 (31,8%) mixt și 33 de copii (15,6%) artificial. Menționez că la 50 (19,15%) dintre pacienți acest parametru nu a putut fi determinat.

- ✓ Majoritatea pacienților au fost alimentați natural (51,6 %, respectiv, 111 de copii), la numai 38 (21%) dintre aceștia durata alimentației naturale a fost mai mare de 12 luni, cei mai mulți dintre pacienți fiind alimentați natural mai puțin de 6 luni (87 copii, 49%). Diferența procentuală dintre pacienții alimentați natural și cei alimentați artificial în primele 6 luni de viață nu este una semnificativă (51,6 % respectiv 49 %) însă preponderența este de partea celor alimentați natural.
- ✓ Vârsta la diversificare în luni (acest parametru s-a obținut pentru 206 copii), prezintă o distribuție neuniformă cu mediana 5 [4; 6]. Majoritatea pacienților au fost diversificați în intervalul de vârstă 4-6 luni, putând observa și ”un vârf” al pacienților diversificați după vârsta de 6 luni.
- ✓ Modalitatea de debut a diabetului a fost în 121 (46,4%) de cazuri fără cetoacidoză, în 67 (25,7%) de cazuri cu cetoacidoză ușoară, la 39 (14,9%) de pacienți cu cetoacidoză moderată și în 34 (13%) de cazuri cu cetoacidoză severă.
- ✓ 104 (40,8%) pacienți au în istoricul personal patologic menționate episoade de tip infecțios în timp ce la restul de 59% este negată prezența acestor episoade. Infecțiile menționate au fost în general de tip respirator sau gastrointestinal însă agentul etiologic nu poate fi precizat. Ceea ce stă totuși este faptul că 24 (9,2%) dintre pacienții cu diabet zaharat tip 1 au avut varicelă.
- ✓ Dintre pacienții studiați, AHC semnificative au fost prezente la 118 (45,2%). AHC de T1DM, T2DM, TAI au fost prezente la 31 (11,9%), 89 (34,1%), respectiv 16 (6,1%). Treizeci și șapte (14,2%) au avut cel puțin o rudă de gradul 1 cu patologii semnificative, 93 (35,6%) au avut cel puțin o rudă de gradul 2 cu patologii semnificative, iar 14 (5,4%) au avut cel puțin o rudă de gradul 3 cu boli semnificative.
- ✓ Prezența de AHC de boli autoimune în lotul studiat nu influențează vârsta de debut a diabetului lucru demonstrat de următoarele rezultate: pacienții cu T1DM fără AHC au fost diagnosticați la o vârstă cu mediana de 74 comparativ cu cei care prezentau AHC și care au fost diagnosticați la o vârstă cu mediana de 83, diferența dintre cele 2 loturi nefiind una semnificativă.
- ✓ Rudele paterne reprezintă un determinant de predispoziție genetică semnificativ pentru diabetul de tip 1, acesta fiind întâlnit la tatăl subiectului în cele mai multe cazuri dar și la alte rude paterne, bunicii paterni dar și la frați și surori. În privința tiroiditei autoimune, mama pare să transmită cel mai des predispoziția genetică, fiind urmată de tată, bunica maternă, bunicul matern, bunica paternă și alte rude maternelle și paterne. Diabetul zaharat de tip II pare să fie

frecvent întâlnit la bunicii paterni ai subiecților dar și la bunicii materni și alte rude materne, îndeosebi.

- ✓ Agregarea familială a bolilor autoimune impune investigarea tuturor membrilor familiei
- ✓ Autoanticorpii au putut fi dozați la un număr de 102 pacienți. Rezultatele au fost următoarele : GAD +ICA + IA2 au fost prezenți la 35% dintre pacienți, Ac anti GAD au predominat fiind prezenți la 23% dintre pacienți, IA2 s-au pozitivat în 6% din cazuri, iar asocierea dintre GAD + IA2, GAD + ICA și IA2+ ICA au fost pozitivi în 18% , 6% și respectiv 12% din cazuri.
- ✓ Distribuția pacienților în funcție de valoarea HbA1c la diagnostic este una neuniformă cu mediana 11 % [9,6; 12,5].
- ✓ Statusul vitaminei D3 la diagnosticul diabetului a fost următorul: 113 (43,3%) dintre pacienți prezentau valori normale, în timp ce 114 (43,7%) aveau un nivel insuficient iar 34 (13%) aveau chiar carență de vitamina D.
- ✓ Prevalența anticorpilor anti-tiroidieni la pacienții cu diabet tip 1 a fost de 15,3% (40 de pacienți).
- ✓ Pozitivarea anticorpilor ATPO prezintă o mediană de 36,5 luni (23,4; 67,4) după diagnosticarea diabetului. La momentul pozitivării pentru prima dată a anticorpilor antitiroidieni toți pacienții au fost eutiroidieni.
- ✓ Dintre pacienții cu ATPO pozitivi, 15 (5,74%) au dezvoltat hipotiroidie. Timpul median până la dezvoltarea hipotiroidiei a fost de 13 luni [0,33; 23,5].
- ✓ Mediana vârstei la diagnosticul TAI în lotul studiat a fost de 156 luni (13 ani), perioadă care corespunde maturității pubertare.
- ✓ Sexul feminin este predominant în populația cu diabet și tiroidită (55%).
- ✓ Toți pacienții cu TAI au prezentat hipotiroidism subclinic, nici un pacient nu a prezentat hipotiroidism clinic. Pacienții au fost monitorizați pentru o perioadă mediană de 68 luni [41,7; 106,3]. Perioada cumulată de monitorizare fiind de 1791 pacienți-ani.
- ✓ Din punct de vedere clinic nu s-a observat nici un efect semnificativ al pozitivității anticorpilor anti-tiroidieni asupra creșterii și dezvoltării copiilor cu diabet zaharat.

- ✓ Mediana HbA1c a fost de 11,05 % [9,79; 12,22] la pacienții cu tiroidită comparativ cu mediana HbA1c de 11 % [9,56; 12,6] la cei fără tiroidită cu o valoare p de 0,784. Valoarea p obținută nu este o valoare semnificativ statistică, motiv pentru care nu se pot face comentarii legate de influența diagnosticului de TAI asupra controlului glicemic la lotul de pacienți studiați.
- ✓ Cu cât diagnosticul diabetului zaharat este la o vârstă mai mică (sub 64 de luni) cu atât riscul de apariție a TAI scade, rezultat obținut încă din testarea folosind teste neparametrice (r pătrat 0,019). Concluzia este susținută și printr-un model de regresie logistică multivariabilă Cox, folosind metoda Wald dar și prin curba Kaplan Meier care arată impactul vârstei la diagnostic asupra timpului până la diagnosticul TAI.
- ✓ Relația dintre tulburările tiroidiene și diabetul zaharat se caracterizează printr-o interacțiune complexă, interdependentă, autoimunitatea tiroidiană fiind mai răspândită la persoanele cu diabet zaharat de tip 1.
- ✓ Analizele anuale de laborator pentru dozarea anticorpilor tiroidieni și a TSH-ului trebuie să facă parte din testele de rutină la populația diabetică pediatrică, în special la fete, la copiii cu diabet zaharat de tip 1 cu durată mai lungă de 3 ani, la pacienții aflați în jurul perioadei pubertății (13 ani sau de vârstă mai mică decât această mediană) sau la cei care au un control glicemic dezechilibrat fără alte motive.
- ✓ Toți pacienții cu diabet zaharat de tip 1 trebuie să fie investigați pentru tiroidită autoimună încă de la diagnosticul diabetului și în fiecare an după aceea. În cazul pozitivării anticorpilor tiroidieni, se recomandă o monitorizare regulată a funcției tiroidiene.
- ✓ Prevalența bolii celiace la pacienții cu diabet zaharat este de aproximativ 9,2% (24 de pacienți).
- ✓ Din cei 24 de pacienți cu boala celiacă, 8 (25%) prezentau și tiroidită autoimună.
- ✓ Prevalența bolii celiace a fost mai mare la sexul feminin comparativ cu cel masculin (71 % versus 29 %)
- ✓ Mediana diagnosticului de boală celiacă a fost de 36 de luni de la debutul diabetului. Pacienții au fost monitorizați pe o perioadă de 1791 pacienți-ani cu o perioadă mediană de 68 luni [41,7; 106,3].
- ✓ Mediana vârstei la debutul diabetului la copiii cu celiachie a fost de 76,5 [20,58; 93,91], în timp ce mediana vârstei la debutul diabetului la pacienții care nu au asociat celiachie a fost de 76, [39,66; 120] cu $p = 0,11$. În urma acestor rezultate se pot face afirmații legate de influența

vârstei la debutul diabetului în ceea ce privește riscul/protecția față de dezvoltarea unei alte boli autoimune.

- ✓ Simptomatologia predominantă prezentă la pacienții din studiu referitoare la BC a fost durerea abdominală și diareea cronică: durere abdominală prezentă la 4 pacienți (16,66%), diaree cronică la 2 pacienți (8,33%). 18 (75%) dintre pacienții studiați nu au prezentat nici o simptomatologie specifică.
- ✓ Biopsia duodenală a fost efectuată la 20 din cei 24 de bolnavi. Stadiul III Marsh a predominat fiind descris la 18 pacienți, stadiul II, I fiind descrise la câte un pacient.
- ✓ În lotul pacienților cu boala celiacă toți pacienții au avut haplotipul HLA DQ2/DQ8 prezent, 54,17 % având atât DQ2 cât și DQ8, 16,67% DQ8 și 29,17 % DQ2.
- ✓ Percentila IMC la diagnosticul bolii celiace a avut o mediană de 54,7 [42,88; 68,53] cu evoluția la un an de 54,8 [18,36; 69,22]. Însă la 7 pacienți (29,16%) am înregistrat o scădere a percentilei IMC la un an, mediana variației percentilei IMC fiind de -0,8 [-6,47; 3,07]. Scăderea percentilei la cei 7 pacienți este cel mai probabil dată de lipsa de aderență la regimul fără gluten.
- ✓ Încă din testarea folosind teste neparametrice am obținut o corelare cu semnificație statistică a nivelului scăzut al vitaminei D cu prezența BC. Conform modelului de regresie logistică multivariabilă Cox, folosind metoda Wald determinantul principal al prezenței BC în lotul studiat a rămas nivelul scăzut al vitaminei D cu un OR: 3,69 și 95% CI: 1,24-10,98.
- ✓ În studiul efectuat pe cei 261 de pacienți cu T1DM, 97 (37,2%) au fost născuți prin cezariană în timp ce restul de 164 (62,8%) au fost născuți pe cale naturală. Referitor la pacienții cu celiachie din studiu 18 (75%) dintre aceștia au fost născuți pe cale naturală.
- ✓ 50% dintre pacienții cu celiachie au primit alimentație naturală, 26 % mixtă și 16% artificială.
- ✓ În ceea ce privește momentul diversificării atât pentru pacienții cu celiachie cât și pentru cei cu diabet dar fără celiachie mediana a fost la vârsta de 5 luni .
- ✓ 50 % dintre pacienții cu celiachie au avut în antecedentele patologice episoade infecțioase de tip respirator sau gastrointestinal însă etiologia acestora nu a putut fi identificată/menționată.
- ✓ Raportul ridicat de comorbiditate al bolii celiace și tiroiditei la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, în special într-o formă latentă și silențioasă, solicită teste periodice de screening, în special în primii ani după debutul diabetului dar și în următorii ani de-a lungul evoluției.

- ✓ Creșterea numărului de pacienți cu T1DM și implicit cu BC impune observații și studii continue și de- a lungul unor mai mari perioade de timp pentru a putea evalua factorii de risc care influențează momentul debutului BC.
- ✓ Depistarea precoce a bolilor autoimune asociate în absența simptomelor clinice necesită un screening periodic al acestora (anual) începând cu primul an de la debutul diabetului.
- ✓ Managementul diabetului și al complicațiilor acestuia atât pe termen scurt cât și pe termen lung depinde de diagnosticul și tratamentul precoce al bolilor autoimune asociate.

Bibliografie selectivă

3. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, Schober E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009
23. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Grüters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: Association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child*. 2005;
24. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: A multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2010-2.
54. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppoloni O, et al. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: Importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;
133. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*. 2005;
136. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jönsson B, Neiderud J, Jonsson B, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;
150. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care*. 2011;
246. WHO. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization. 2006.
247. Parkkola A, HÄRKÖNEN T, RYHÄNEN SJ, Ilonen J, Knip M. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care*. 2013;
248. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: A systematic review. *BMC Public Health*. 2015;
249. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: A meta analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2008;
250. N.A. L-B, L.C. S, T. R, P.A. T, L.F. A, Lund-Blix NA, et al. Infant feeding in relation to

islet autoimmunity and type 1 diabetes in genetically susceptible children: The MIDIA study. *Diabetes Care*. 2015;

251. UNICEF. Infant and young child feeding [Internet]. 2019. Available from: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/infant-and-young-child-feeding/>

252. Organization WH, UNICEF. Global Breastfeeding Scorecard, 2018: Enabling women to breastfeed through better policies and programmes. Geneva New York WHO UNICEF. 2018;

261. Knip M, Simell O. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;

264. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Chase HP, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*. 1996;45(7):926–33.

265. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;

276. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *Obstet Gynecol Surv*. 1985;

277. Group Eurodiab Ace Study. Familial risk of type I diabetes in European children. *Diabetologia*. 1998;41(10):1151–6.

278. Dorman J, Steenkiste A, O’Leary L, McCarthy B, Lorenzen T, Foley T. Type 1 diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the tip of an autoimmune iceberg? *Pediatr Diabetes*. 2000;

279. Gillespie KM, Gale EAM, Bingley PJ. High familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes*. 2002;

299. Badenhop K, Walfish PG, Rau H, Fischer S, Nicolay A, Bogner U, et al. Susceptibility and resistance alleles of human leukocyte antigen (HLA) DQA1 and HLA DQB1 are shared in endocrine autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;

300. Barker JM, Ide A, Hostetler C, Yu L, Miao D, Fain PR, et al. Endocrine and immunogenetic testing in individuals with type 1 diabetes and 21-hydroxylase autoantibodies: Addison’s disease in a high-risk population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;

301. Pilia S, Casini MR, Cambuli VM, Ibba A, Civolani P, Zavattari P, et al. Prevalence of Type 1 diabetes autoantibodies (GAD and IA2) in Sardinian children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *Diabet Med*. 2011;

302. López M, Varela L, Vázquez MJ, Rodríguez-Cuenca S, González CR, Velagapudi VR, et al. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nat Med*. 2010;

303. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology*. 2011.

304. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2014;

306. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;

331. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: Higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med.* 2012;
332. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: A 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics.* 2002;
333. Sun S, Puttha R, Ghezaiel S, Skae M, Cooper C, Amin R. The effect of biopsy-positive silent coeliac disease and treatment with a gluten-free diet on growth and glycaemic control in children with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2009;
334. Sud S, Marcon M, Assor E, Palmert M, Daneman D, Mahmud F. Celiac disease and pediatric type 1 diabetes: diagnostic and treatment dilemmas. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;
335. Salardi S, Volta U, Zucchini S, Fiorini E, Maltoni G, Vaira B, et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990s: An 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;
342. Arnsen Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: New aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2007.
356. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;
370. ORZAN A, NOVAC C, Mihaela M, TIRGOVISTE CI, BALGRADEAN M. The Autoimmunity's Footprint in Pediatrics: Type 1 Diabetes, Coeliac Disease, Thyroiditis. *Maedica (Buchar).* 2017;12(2):136.