

α -Fetoproteina (AFP) este o proteină fetală, numită și α globulină fetală specifică, secretată de sacul gestațional embrional și, din a 13-a săptămână – de ficatul fătului, concentrația ei scăzând treptat până la debutul nașterii. În timpul sarcinii, nivelul de AFP în lichidul amniotic scade, iar în serul matern – se mărește. Majorarea AFP în serul matern, mai mult de 2,5 ori, indică un risc serios de MC, iminență de avort sau moartea fătului. În serul sanguin, se apreciază, plasma sanguină heparinizată, lichidul amniotic.

Estriolul neconjugat (liber, uE3) este sintetizat de placenta în felul următor: colesterolul din sângele mamei în placenta se transformă în pregnenolon, ajungând în suprarenalele fătului, ultimul transformându-se în dehidro-androsteron-sulfat, care în ficatul fătului se hidroxilează și disulfază cu formare de estriol.

Adică, la sinteza lui participă placenta și ficatul fătului și este un indicator ideal al sistemului feto-placentar. Scăderea nivelului de estriol neconjugat reprezintă o stare patologică a fătului, placentei, deoarece la mamă numai o mică cantitate de estriol este liberă, restul este legat de glucuronida de sulfat.

Bibliografie

1. Антонов ОВ, Дроздова СГ, Антонова ИВ. Опыт изучения факторов риска в формировании врожденных пороков развития. *Детские инфекции*. 2005;4(4):32-35.
2. Paladi Gh. Obstetrică. Chișinău, 1993;251-256.
3. Munteanu Ioan. Tratat de obstetrică. București, 2000;200-210.
4. Stratulat P, Strătilă M. Malformații congenitale. Chișinău, 2011;120.
5. Furdui T. Perioadele critice în dezvoltarea intrauterină a copilului. *Buletin de Perinatologie*. 1998;35-39.

Diabetul zaharat tip 1 la copii: particularități clinice și metabolice la etapa depistării primare

*A. Chiriac, Z. Anestiadi, D. Munteanu, Z. Moraru

Department of Pediatric Endocrinology, Emil Cotaga Children's Republican Hospital
2, V. Alecsandri Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322728152. E-mail: chiriac.andrian@yahoo.com
Manuscript received March 02, 2012; revised Aprilie 30, 2012

Type 1 diabetes mellitus in children: clinical and metabolic manifestations at onset of the disease

The aim of the study was to determine the clinical and biochemical characteristics of type 1 diabetes mellitus (DM) at presentation in children. The registered data set comprised blood glucose, pH, serum bicarbonate levels, glycosylated hemoglobin and clinical symptoms at disease manifestation. 53 children with type 1 DM were included in this study. Polydipsia (90.1%), polyuria (81.4%), and weight loss (84.1%) were the most frequent symptoms anticipating disease detection. Enuresis was recorded in 32.8%. A total of 73.6% patients had DKA (pH < 7.3) at disease onset. Children under 10 years showed more pronounced ketoacidosis that developed in a shorter period of time. Blood glucose testing in children with enuresis, weight loss and family history of diabetes is essential for timely diagnosis.

Key words: diabetes mellitus type 1, children, polydipsia, polyuria, ketoacidosis.

Сахарный диабет 1 типа у детей: клинические и метаболические особенности в начале заболевания

Данное исследование было выполнено с целью определения клинических и биохимических характеристик впервые выявленного сахарного диабета 1 типа у детей. Были зарегистрированы и проанализированы следующие показатели: уровень глюкозы, рН и бикарбонат крови, гликированный гемоглобин, клинические симптомы заболевания. Были исследованы 53 детей. Полидипсия (90,1%), полиурия (81,4%) и потеря веса (84,1%) были выявлены как самые распространенные симптомы до подтверждения диагноза. Энурез был зарегистрирован у 32,8% детей. 73,6% пациентов имели диабетический кетоацидоз (рН < 7,3) в момент установления диагноза. Дети до 10 лет показали более выраженный кетоацидоз, который развился в более короткие сроки. Энурез, потеря веса и семейная предрасположенность к сахарному диабету являются показаниями к определению глюкозы в крови у детей для своевременной диагностики заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, дети, полидипсия, полиурия, кетоацидоз.

Introducere

Având în vedere situația epidemiologică alarmantă la nivel global, problema diabetului zaharat la copii reprezintă o preocupare majoră a sistemului de sănătate. În Republica Moldova incidența maladiei până la vârsta de 18 ani a constituit 0,6 cazuri la 10 000 populație, în anul 2010, și manifestă o tendință de continuă creștere în ultimul timp. Prevalența diabetului zaharat la același grup de vârstă constituie 4,6 cazuri la 10 000 populație

(în valori absolute – 383 de copii și adolescenți), conform acestor date, fiind una din cele mai frecvente patologii cronice.

Consecințele medicale, socio-economice și psihologice dictează importanța abordării preferențiale și managementului adecvat al maladiei la toate etapele de acordare a asistenței medicale copiilor cu diabet zaharat. Deși tipul 1 de diabet constituie în general doar 10-15% din totalul bolnavilor, ponderea lui la copii se apropie de 90-95% (98,4% în Republica Moldova). Deoarece

la moment nu sunt întreprinse măsuri eficiente de profilaxie primară, toate eforturile medicale sunt îndreptate, în primul rând, asupra diagnosticului precoce și compensării adecvate a maladiei cu scopul prevenirii complicațiilor acute (cu risc pentru viață) și cronice (invalidizante).

Cu toate că, pentru diagnosticul diabetului zaharat, inclusiv la copii, există criterii de laborator bine definite și metodele sunt accesibile, diagnosticul tardiv rămâne a fi prima cauză a complicațiilor acute. Cetoacidoza este forma de debut a diabetului la 40-60% dintre copii, iar coma cetoacidotică, chiar și în condițiile acordării ajutorului medical specializat are o rată a mortalității de 7-19% [1]. Dificultățile diagnostice sunt determinate de particularitățile clinice specifice diferitor categorii de vârstă, având ca substrat diferite grade de dezechilibru metabolic. În acest context, ne-am propus studierea corelației dintre datele clinice și parametrii metabolici la copiii cu diabet zaharat primar depistat, în dependență de vârstă și durata perioadei simptomatice.

Material și metode

Acest studiu retrospectiv s-a efectuat asupra a 53 de copii cu diabet zaharat tip 1 primar depistat, care au fost spitalizați în secția Endocrinologie a SCRC "Em. Coțaga" pe parcursul anilor 2010-2011. Au fost colectate și prelucrate următoarele date:

1. Clinice: vârsta, sexul, indicele masei corporale, acuzele la examenul clinic, durata perioadei simptomatice.
2. Paraclinice: glicemia inițială, parametrii EAB (echilibrul acido-bazic), spectrul lipidelor plasmatic, hemoglobina glicozilată (HbA1c), C-peptidul seric, spectrul tiroidian (TSH, T3, T4 și AntiTPO).
3. Analiza statistică a datelor s-a efectuat cu ajutorul software-ului StatPlus 2009.

Vârsta de debut a maladiei a fost considerată la ziua, în care pentru prima dată au fost documentate valori majorate ale glicemiei. În dependență de vârstă, copiii au fost împărțiți în grupuri: până la 4,99 ani, 5-9,99 ani, 10-13,99 ani, 14-17,99 ani. Diagnosticul de diabet zaharat a fost stabilit în baza următoarelor criterii: glicemia > 6,1 mmol/l pe nemâncate sau > 11,1 mmol/l la testare ocazională în prezența simptomelor specifice cum ar fi: polidipsie, poliurie, scădere în pondere. Modul de debut cu cetoacidoză

a fost considerat în cazul prezenței datelor: glicemia > 11 mmol/l, pH < 7,3 și/sau bicarbonat < 15 cu cetonurie. Stabilirea tipului 1 de diabet s-a efectuat pe criterii clinice: lipsa datelor pentru insulinorezistență (*acanthosis nigricans*, obezitate sau hipertensiune arterială), excluderea formelor speciale de diabet, iar în cazurile dificile, inclusiv pentru excluderea stress-hiperglicemiei, s-a dozat C-peptidul seric.

Rezultate

Vârsta copiilor la momentul diagnosticului a variat de la 7 luni până la 17 ani cu o medie de $10,3 \pm 5,8$ ani. Raportul fete/băieți a constituit 1:1,12-47,2% (25) și, respectiv, 52,8% (28). 73,6% (39) copii au prezentat semne de cetoacidoză conform criteriilor descrise. Istoricul familial a fost stabilit pozitiv pentru diabet zaharat la 20,8% (11) cazuri, dintre care 3,8% (2) au avut frate/soră cu diabet, 1,9% (1) – unul din părinți și 15,1% (8) – rude de gradul doi. Structura conform vârstei a fost următoarea: 21% (11) – mai mici de 4,99 ani, 11,3% (6) între 5-9,99 ani, 35,8% (19) – între 10-13,99 ani și 32% (17) – 14-17,99 ani. Indicele masei corporale a constituit în mediu $13,4 \pm 2,2$ și nu a depășit percentila 85 în niciunul din cazuri. Diagnosticul de diabet zaharat a fost suspectat în baza datelor clinice la 86,8% (46) și stabilit ocazional, în urma examenului la 13,2% (7) copii.

Manifestările clinice și frecvența lor sunt redată în tabelul 1. După cum urmează, cele mai comune simptome au fost determinate de dezechilibrul osmotic și s-au manifestat prin poliurie, polidipsie la peste 80% copii. Aceste simptome clasice au fost mai rar întâlnite la copiii de vârstă fragedă (tab. 1): poliurie 54,5% versus 81,4% ($p < 0,05$), polidipsie 72,7% versus 90,1% ($p < 0,05$). În schimb enureza nocturnă, ca primă manifestare, a fost mult mai frecventă până la 5 ani (63,6% versus 32,8% ($p < 0,05$)) și a scăzut odată cu vârsta. Simptomele gastrointestinale cum ar fi: durerile abdominale și voma s-au întâlnit mai des în grupurile de vârstă medie (42,1-68,4%). Din manifestările frecvente, independent de vârstă, s-au remarcat pierderea ponderală (84,1%) și dehidratarea de diferite grade (78,9%).

Durata perioadei simptomatice până la stabilirea diagnosticului a fost în medie de $37,7 \pm 39,5$ zile (de la 7 până la 180 de zile). Această perioadă a fost mult mai scurtă în grupul de vârstă până la 5 ani și a constituit $12,7 \pm 7,3$ zile ($p < 0,05$).

Tabelul 1

Manifestări clinice

Simptom	%				
	< 4,99 ani	5-9,99 ani	10-13,99 ani	14-17,99 ani	Mediu
Poliurie	54,5 (6)	83,3 (5)	94,7 (18)	92,9 (13)	81,4
Polidipsie	72,7 (8)	100 (6)	94,7 (18)	92,9 (13)	90,1
Apetit majorat	18,1 (2)	16,7 (1)	15,8 (3)	28,6 (4)	19,8
Dehidratare	81,8 (9)	83,3 (5)	78,9 (15)	71,4 (10)	78,9
Tahipnee	54,5 (6)	83,3 (5)	57,9 (11)	57,1 (8)	63,2
Febră	27,2 (3)	33,3 (2)	21 (4)	14,3 (2)	23,9
Pierdere ponderală	72,7 (8)	83,3 (5)	94,7 (18)	85,7 (12)	84,1
Dureri abdominale	9 (1)	50 (3)	42,1 (8)	28,6 (4)	32,4
Vomă	18,1 (2)	66,7 (4)	68,4 (13)	57,1 (8)	52,6
Enureză nocturnă	63,6 (7)	50 (3)	10,5 (2)	7,1 (1)	32,8
Precomă/comă	9 (1)	33,3 (2)	36,8 (7)	42,8 (6)	30,5

Tabelul 2

Rezultatele investigațiilor de laborator

Indicator	< 4,99 ani	5-9,99 ani	10-13,99 ani	14-17,99 ani	Mediu
Glicemie, mmol/l	19,4 ± 2,7	18,4 ± 2,0	14,2 ± 1,4	14,3 ± 2,4	15,7 ± 2,9
pH plasmatic	7,15 ± 0,03	7,18 ± 0,06	7,29 ± 0,03	7,28 ± 0,1	7,24 ± 0,9
Cetoacidoză, %	90,9	83,3	68,4	64,7	73,6%
HbA1c, %	18,6 ± 2,6	11,9 ± 0,9	13 ± 1,9	13,4 ± 1,8	14,1 ± 2,7
Hipercolesterinemie	-	33,3%	42,1%	47,1%	34%
AntiTPO	-	16,7%	31,6%	35,3%	24,5%

Hiperglicemia a fost mai pronunțată la copiii de vârstă fragedă: 19,4 ± 2,7 mmol/l până la 5 ani și 18,4 ± 2,0 mmol/l la 5-9,99 ani *versus* media de 15,7 ± 2,9 mmol/l ($p < 0,05$). Indicii echilibrului acido-bazic au indicat o acidoză mai profundă la grupurile de vârstă mică: pH = 7, 15 ± 0,03 și 7,18 ± 0,06 față de 7,24 ± 0,9 ($p < 0,01$). 73,6% dintre copiii cu diabet zaharat primar depistat au prezentat semne de cetoacidoză, frecvența ei fiind invers proporțională vârstei. Dezechilibrul metabolic, exprimat prin valoarea mult mai ridicată a HbA1c la copiii mai mici de 5 ani (18,6 ± 2,6 *versus* 14,1 ± 2,7), se află în corelație directă cu particularitățile biochimice descrise mai sus ($p = 0,06$). Dereglarea metabolismului lipidic, manifestată prin hipercolesterinemie s-a depistat la 34% (18) copii și a fost mai caracteristică în grupul de vârstă > de 10 ani. Ca markeri ai procesului autoimun asociat, anticorpii antimicrosomali tiroidieni (AntiTPO) s-au depistat în 24,5% cazuri (tab. 2).

Discuții

În ultimii ani, o mulțime de studii au fost dedicate particularităților clinice și metabolice ale diabetului zaharat tip 1 la copii, majoritatea având ca scop îmbunătățirea procedurii diagnostice și selectarea tratamentului optimal [2, 3, 4]. Una din premisele acestei direcții de cercetare a fost rata înaltă a cetoacidozei în momentul depistării diabetului, constituind 40-60%, după mai mulți autori [1, 2]. Această situație este, în primul rând, determinată de diagnosticul tardiv al diabetului, durata perioadei simptomatice variind de la 14 până la 30 de zile [2, 5]. În studiul nostru, deși nu am remarcat diferențe de repartizare după vârstă și sex, comparativ cu alți autori, am obținut o pondere semnificativ mai mare (73,6%) a cetoacidozei și acest lucru a fost în corelație directă cu o perioadă simptomatică mai îndelungată (37,7 ± 39,5 zile), până la stabilirea diagnosticului. Ca și în alte studii, simptomele dezechilibrului osmotic (setea, poliuria) au fost predominante, având o frecvență de peste 80% [3, 4]. Am găsit, de asemenea, o proporție comparabil mai mare de copii cu pierdere în greutate (84,1% față de 63-68% la alți autori), aceasta, la fel, explicându-se prin durata mai mare a maladiei netratate. Tot din acest considerent am obținut și o rată mai înaltă a: semnelor de dehidratare – 78,9%, tahipneei – 63,2% și vomei – 52,6%. Deși durata de apariție a simptomelor este de multe ori imprecisă și bazată mai mult pe relațiile părinților, am obținut, totuși, aceeași legitate în dependență de vârstă, adică o durată mai mică până la debutul cetoacidozei la copiii mai mici

de 5 ani – 12,7 zile în studiul nostru, față de 10-14 zile - la alți autori [1, 3, 5]. La fel, am reușit să confirmăm evoluția mai severă a cetoacidozei la copiii de vârstă mică, în corelație cu valori mai mari ale glicemiei și HbA1c. Aceasta confirmă caracterul labil, agravant și brutal al diabetului zaharat la copilul mic, determinat de incapacitatea/imaturitatea rezervelor compensatorii [4, 5].

Frecvența depistării markerilor autoimuni (AntiTPO) a fost de 24,5%, puțin mai joasă decât datele altor autori (31-52%) însă, oricum, depășește cu mult media populațională de 3-8% și aceasta confirmă implicarea mecanismelor autoimune în patogeneza diabetului zaharat de tip 1 [1, 2].

Concluzii

1. Simptomele clasice ale diabetului zaharat cum ar fi polidipsia și poliuria sunt mai puțin frecvente la copiii mai mici de 5 ani, iar enureza nocturnă la această categorie de vârstă poate fi sugestivă pentru diagnostic.
2. Majoritatea copiilor cu diabet zaharat tip 1 prezintă cetoacidoză la prima adresare ca urmare a diagnosticului stabilit cu întârziere.
3. Copiii cu diabet zaharat și vârsta mai mică de 10 ani sunt predispuși la cetoacidoză, ea se dezvoltă într-un interval de timp scurt și decurge mai grav.
4. Pierderea în pondere, apărută brusc la copiii de orice vârstă, este o indicație pentru testarea glicemiei cu scop de excludere a diabetului zaharat.
5. Istoricul familial pozitiv pentru diabet zaharat la fiecare al 5-lea copil cu această maladie argumentează necesitatea identificării și supravegherii grupului de risc, respectiv, pentru stabilirea la timp a diagnosticului.

Bibliografie

1. Levy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med.* 1992;9:279-284.
2. Drash A. Diabetes in the child and adolescent. In: Michael S. Kappy (eds). Wilkins The Diagnosis And Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. Springfield: Charles C. Thomas, 1994;1-1270.
3. Neu A, Ehehalt S, Willasch A, et al. Varying clinical presentation at onset of type 1 diabetes mellitus in children-epidemiological evidence for different subtypes of the disease? *Pediatric Diabetes.* 2003;2:147-53.
4. Дедов ИИ, Кураева ТЛ, Петеркова ВА. Сахарный диабет у детей и подростков. Москва: Универсум Паблицинг, 2002.
5. Касакина ЭП. Сахарный диабет у детей и подростков. Москва: Медицина, 1996.