

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA
FACULTATEA DE MEDICINA
DEPARTAMENTUL XI – PEDIATRIE**

GIURGIULESCU ALEXANDRA-CRISTINA



TEZĂ DE DOCTORAT

**COMPLEXITATEA MANIFESTĂRILOR CETOACIDOZEI ÎN
DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1 LA COPIL ȘI ADOLESCENT**

– R E Z U M A T –

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. HABIL. MĂRGINEAN OTILIA

**Timișoara
2024**

CUPRINS

Listă de publicații	V
Listă de abrevieri	VI
Listă de figuri	VIII
Listă de tabele	X
Mulțumiri	XI
INTRODUCERE	XIII
PARTEA GENERALĂ	1
1. Cetoacidoza diabetică la copii și adolescenți - note generale	1
1.1. Definiție și scurt istoric	1
1.2. Fiziopatologia cetoacidozei diabetice	4
1.3. Factori de risc în cetoacidoza diabetică	9
1.4. Infecția cu COVID-19 - un factor de risc în cetoacidoza diabetică	12
2. Evaluarea pacienților cu cetoacidoză diabetică	13
2.1. Tablou clinic al cetoacidozei diabetice	13
2.2. Investigații de laborator în cetoacidoza diabetică	15
2.3. Tratamentul cetoacidozei diabetice la copii și adolescenți	18
2.4. Perioada de remisiune a diabetului de tip 1 la copii și adolescenți	24
2.5. Complicații ale cetoacidozei diabetice	26
2.5.1. Edemul cerebral	26
2.5.2. Cetoacidoza diabetică recurentă	31
2.5.3. Probleme și complicații secundare cetoacidozei diabetice	31
3. Noi abordări în evaluarea pacienților cu diabet de tip 1 la copii și adolescenți - Hemogramă completă, NLR și SIRI	35
PARTEA SPECIALĂ	38
1. Obiective și metodologia cercetării	38
2. Studiul I: Raportul neutrofile/limfocite oferă informații semnificative privind gradul de cetoacidoză diabetică la copiii cu diabet zaharat de tip 1 nou diagnosticat	47

2.1. Introducere	47
2.2. Material și metodă	47
2.3. Rezultate	50
2.4. Discuții și concluzii	59
3. Studiul II: Corelația între raportul neutrofile/limfocite și incidența edemului cerebral la pacienții pediatrici cu cetoacidoză diabetică severă	63
3.1. Introducere	63
3.2. Materiale și metode	64
3.3. Rezultate	66
3.4. Discuții și concluzii	76
4. Studiul III: Indicele de Răspuns Inflamator Sistemic (SIRI) ca indicator pentru predicția evoluției nefavorabile la copiii diagnosticați cu diabet zaharat de tip 1 la debut	82
4.1. Introducere	82
4.2. Materiale și metode	84
4.3. Rezultate	88
4.4. Discuții și concluzii	105
5. Elemente de originalitate și contribuții personale	111
6. Limitări ale acestei Teze de Doctorat	113
CONCLUZII GENERALE	114
BIBLIOGRAFIE	117
ANEXE	I

REZUMAT

INTRODUCERE

Diabetul zaharat de tip1 (DZT1) se caracterizează prin distrugerea cronică mediată imun a celulelor β pancreatice, ducând la deficit parțial sau, în majoritatea cazurilor, absolut de insulină. Incidența este în creștere, în special la vârsta mică, unde se anticipează o incidență mai ridicată comparativ cu alte grupe de vârstă în următorii ani.

Cetoacidoza diabetică (CAD) este intens studiată, demonstrându-se astfel complexitatea acesteia la copii și adolescenți. O importanță deosebită am acordat în acest studiu cetoacidozei la debutul diabetului zaharat de tip 1 la copii și adolescenți. În articolele care constituie partea specială a tezei doctorale am pus accent pe investigațiile biologice efectuate la debut, corelațiile cu starea clinică a pacienților pediatrici din lotul studiat, relevând importanța analizelor de rutină; dintre acestea, enumerăm hemoleucograma, numărul limfocitelor, monocitelor, eozinofilelor, indicii eritrocitari precum și raportul neutrofile/limfocite (NLR), care au fost valorificați în ultimii ani. Indicele de Răspuns Inflamator Sistemic (SIRI) este un marker ce integrează datele din componentele raportului NLR și monocite, și se conturează ca un instrument valoros pentru a obține informații despre reacțiile celulare complexe asociate cu DZT1. Acești parametri au fost corelați cu boli cu substrat inflamator, precum hipertensiunea arterială sistemică, ateroscleroza, neoplazia, obezitatea și diabetul zaharat.

Starea de inflamație sistemică asociată cu cetoacidoza diabetică crește probabilitatea de a dezvolta edem cerebral, complicație gravă, care poate să apară în debutul diabetului zaharat, mai ales la vârsta pediatrică. NLR și SIRI reprezintă indicatori relevanți în contextul diabetului zaharat, iar valorile lor sunt importante în evaluarea inflamației atât în complicațiile cronice, cât și în cele acute ale acestei afecțiuni.

Astfel, împreună cu colectivul nostru de cercetare, am desfășurat trei studii care au inclus pacienți pediatrici cu DZT1 la debut pentru care am analizat în detaliu unele asocieri, mai puțin studiate ale cetoacidozei diabetice pediatrice, atât în ceea ce privește markerii biologici, factorii de risc cât și complicațiile asociate. Aceste cercetări

au fost elaborate cu scopul obținerii unor rezultate suplimentare referitoare la investigațiile de rutină necesare unei abordări particulare diagnostice și terapeutice, oferind medicilor un instrument operațional în abordarea copiilor și adolescenților cu diabet zaharat de tip 1 la debut cât și în evoluție.

Raportul neutrofile/limfocite a dovedit a avea o importanță deosebită în prezicerea cetoacidozei diabetice la debut. Acest lucru este în concordanță cu studiile efectuate anterior pe pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 1, nevalorizat însă până în prezent la copii. Un avantaj al lotului de copii este lipsa multor factori care pot afecta nivelurile NLR, cum ar fi medicamentele asociate și comorbiditățile prezente la pacienții adulți cu diabet. Cu toate că interesul pentru markerii inflamatori și rolul lor în DZT1 este în continuă creștere, cercetările care se concentrează pe aplicarea SIRI în acest context specific rămân semnificativ limitate.

Scopul acestui proiect de cercetare este de a furniza date despre complexitatea cetoacidozei precum și de a adăuga informații despre particularitățile cetoacidozei la debutul DZT1 la copil și adolescent. Datele medicale utilizate în cele trei studii care alcătuiesc partea specială a tezei de doctorat au fost obținute din foile de observație ale pacienților internați în Clinica 1 Pediatrie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii, „Louis Țurcanu”, Timișoara. Studiile au fost realizate în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki (1975, revizuită în 2013) și a fost aprobat de Comitetul de Etică Instituțional.

Lucrarea este compusă din trei studii care evidențiază obiectivele propuse, detaliază rezultatele obținute și importanța fiecăruia în parte.

Teza prezintă trei studii de cercetare:

I. Primul studiu este despre raportul neutrofile-limfocite, marker care oferă detalii relevante cu privire la prezența și severitatea cetoacidozei la copiii diagnosticați cu DZT1 la debut. Acest indicator furnizează informații semnificative care pot contribui la evaluarea și înțelegerea mai profundă a stării lor de sănătate, în special în ceea ce privește debutul acestei afecțiuni metabolice.

II. Al doilea studiu se axează pe analizarea corelației dintre raportul neutrofile/limfocite și prezența edemului cerebral la copiii diagnosticați cu CAD severă. Această conexiune este studiată în vederea obținerii unei perspective mai cuprinzătoare asupra impactului NLR asupra apariției edemului cerebral în cazurile severe de CAD la copii. Această cercetare își propune să evidențieze legătura dintre

acest raport și apariția complicațiilor neurologice, contribuind astfel la o mai bună înțelegere a mecanismelor implicate în această situație clinică particulară.

III. Studiul al treilea a avut drept scop investigarea și analiza rolului SIRI ca potențial indicator al inflamației și al evoluției nefavorabile din cadrul debutului DZT1 la copii și adolescenți. Prin această cercetare, ne propunem să aducem o perspectivă detaliată asupra modului în care SIRI poate influența și oferi informații relevante privind complicațiile acute CAD din debutul DZT1.

Obiectivele specifice pentru susținerea principalelor direcții de cercetare sunt următoarele:

1. Obiectivul fundamental al primei cercetări a constat în explorarea și investigarea relației dintre NLR și gradul de severitate al cetoacidozei diabetice la copiii care au fost diagnosticați cu DZT1 la debut. Am căutat să explicăm mai detaliat modul în care acest indicator inflamator, NLR, poate influența și poate fi asociat cu severitatea episoadelor de CAD în rândul acestui grup specific de copii cu DZT1 diagnosticați în Clinică.

2. Efectuarea unei analize amănunțite a copiilor care suferă de CAD severă, acordând o atenție deosebită investigării relației dintre NLR și existența edemului cerebral. Cercetarea noastră se concentrează pe dezvoltarea unei descrieri exhaustive a stării de sănătate a acestui grup specific de pacienți pediatrici, cu scopul de a obține o înțelegere mai profundă a modului în care NLR poate influența și fi legat de prezența edemului cerebral în cazurile severe de cetoacidoză diabetică la copii.

3. Realizarea unei investigații aprofundate asupra conexiunii dintre raportul SIRI, un marker al inflamației, și complicațiile acute (edemul cerebral, insuficiența renală acută, tulburări electrolitice, sepsis, pancreatita acută, tromboza venoasă profundă) la copiii și adolescenții diagnosticați cu diabet zaharat de tip 1 la debut. Cercetarea noastră vizează explorarea detaliată a SIRI ca factor de prognostic în apariția reacțiilor adverse asociate cu evoluția pe termen scurt a pacienților pediatrici cu DZT1 la debut.

4. Furnizarea de date pentru cercetarea clinică asupra pacienților pediatrici diagnosticați cu DZT1 la debut, aflați în evidența unui centru de referință din vestul României, specializat în diabet, din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" din Timișoara.

CONTRIBUTII PERSONALE

STUDIUL I. Raportul neutrofile/limfocite oferă informații semnificative privind gradul de cetoacidoză diabetică la copiii cu diabet zaharat de tip 1 nou diagnosticat

Rezultate:

După revizuirea retrospectivă a fișelor electronice ale pacienților cu DZT1, au fost identificați 181 de copii diagnosticați cu DZT1 la debut în perioada 1 ianuarie 2015 – 30 iunie 2022. Am exclus 26 de pacienți din cauza infecțiilor acute concomitente, astfel ca grupul de studiu a inclus 155 de copii (76 de băieți, 79 de fete), cu o vârstă medie de $9,00 \pm 4,39$ ani (interval 0–18 ani).

Pacienții au fost diagnosticați cu DZT1 la debut pe baza simptomelor specifice și cu ajutorul investigațiilor de laborator, între care enumerăm glicemia a-jeun, autoanticorpii de autoimunitate, hemoglobina glicozilată (HbA1c). Ulterior, în baza rezultatului de la Astrup, pacienții au fost clasificați în patru grupuri: fără CAD ($n = 35$), cu CAD ușoară ($n = 25$), CAD moderată ($n = 33$) și CAD severă ($n = 62$).

Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește vârsta între cele patru grupuri. În ceea ce privește genul, au fost mai multe paciente de sex feminin în grupul cu CAD severă. Nivelurile de HbA1c au fost aproximativ egale în cele patru grupuri (medie = $11,40 \pm 2,01$).

În rândul parametrilor hemoleucogramei, se observă o diferență semnificativă statistic între cele patru grupuri, în special în ceea ce privește numărul total de leucocite, neutrofilele și monocitele, care au înregistrat creșteri odată cu agravarea CAD ($p < 0,0005$). Eozinofilele au prezentat o corelație inversă cu severitatea CAD (valoare $p < 0,001$), scăzând pe măsură ce CAD devenea mai severă. Limfocitele au înregistrat valori mai scăzute la pacienții cu CAD severă comparativ cu cei cu CAD ușoară și moderată.

Din punct de vedere statistic, a fost efectuat un test Kruskal–Wallis H pentru a determina dacă există diferențe semnificative în scorurile NLR între copiii cu DZT1 la debut cu și fără cetoacidoză. Această analiză a relevat diferențe statistice semnificative între mediana valorilor NLR a celor cu CAD severă și a celor cu CAD moderată, dar nu între cea a pacienților cu CAD moderată și fără CAD.

Pentru a investiga legătura dintre pH-ul sanguin și variabilele precum vârsta, genul, HbA1c, proteina C reactivă (PCR) și NLR, am efectuat o analiză de regresie multiplă. Modelul rezultat din această analiză a prezentat o asociere semnificativă cu pH-ul sanguin ($p < 0.001$). În special, NLR crescut și vârsta mai mică s-au asociat cu prezența valorilor scăzute ale pH-ului sanguin ($p < 0.001$).

NLR combină puterea predictivă a neutrofiliei și a limfopeniei, având avantajul de a fi mai stabil în comparație cu valoarea absolută a leucocitelor. Conform rezultatelor prezentului studiu, numărul total de leucocite și raportul NLR s-au dovedit a fi mai mari la pacienții cu CAD.

STUDIUL II. Corelația între raportul neutrofile/limfocite și incidența edemului cerebral la pacienții pediatrici cu cetoacidoză diabetică severă

Rezultate:

Grupul de studiu a inclus un total de 98 de copii cu CAD severă, dintre care 86 au avut DZT1 la debut și 12 au fost cazuri cu DZT1 dezechilibrat metabolic. Copiii au fost împărțiți în două categorii: conștienți (28 de pacienți), cu edem cerebral subclinic (59 de pacienți) cu edem cerebral simptomatic (11 pacienți). Vârsta mediană a întregului lot de studiu a fost de 9,7 [interval intercuartil (IQR): 11–15] ani, fără diferențe semnificative între grupurile de studiu, cu toate că pacienții cu stare mentală afectată proveneau din grupa de vârstă mai mică. De asemenea, s-a observat o predominanță a sexului feminin la cei cu afectare neurologică, fără a atinge semnificație statistică ($p = 0,186$). În plus, valorile crescute ale tensiunii arteriale s-au corelat semnificativ cu agravarea afectării neurologice. Pacienții cu edem cerebral au avut o durată mai lungă de internare în unitatea de terapie intensivă pediatrică și timp mai îndelungat până la corectarea acidozei ($p < 0,001$).

Pacienții cu semne de edem cerebral au manifestat acidoza metabolică mai accentuată ($p < 0,001$), nivele crescute ale sodiului corectat ($p = 0,019$), osmolaritatea scăzută ($p = 0,005$) și ureea serică crescută ($p = 0,002$). Grupurile de studiu au prezentat concentrații medii similare ale valorilor glicemice, HbA1c, insulinemie și PCR, cu toate că s-a observat o tendință către o scădere graduală a insulinei plasmatice și a peptid-ului C odată cu agravarea afectării neurologice.

În mod progresiv, scorurile mediane ale NLR au înregistrat creșteri de la cei fără deteriorare neurologică (2,82) la cei cu edem cerebral subclinic (5,66) și simptomatic (8,60), diferențele fiind semnificative statistic. Cu toate acestea, valorile

mediane ale NLR au fost similare între cei cu edem cerebral subclinic și cei cu edem cerebral simptomatic ($p = 0,292$, $p < 0,001$ și respectiv $p = 0,012$).

Valoarea scăzută a pH-ului sanguin și valorile crescute ale NLR-ului și ale ureei sanguine au fost corelate cu prezența edemului cerebral ($p < 0,001$); de asemenea, am observat o corelație slabă între prezența și severitatea edemului cerebral și nivelele crescute ale sodiului corectat. Analiza de regresie a fost utilizată pentru a investiga independența NLR în prezicerea prezenței edemului cerebral. După ajustarea riscului multifactorial pentru posibili factori perturbatori, cum ar fi vârsta, pH-ul, sodiul corectat și urea sanguină, NLR s-a corelat pozitiv cu edemul cerebral ($p = 0,045$).

STUDIU III. Indicele de Răspuns Inflamator Sistemic (SIRI) ca indicator pentru predicția evoluției nefavorabile la copiii diagnosticați cu diabet zaharat de tip 1 la debut

Rezultate:

Conform criteriilor de includere și excludere, datele a 186 de copii cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, diagnosticați cu DZT1 la debut, au fost incluse în acest studiu. Pacienții au fost împărțiți în trei grupuri în funcție de indicele SIRI. Populația studiată avea o vârstă mediană de 9,4 ani (IQR: 5,1–12,7 ani). Distribuția pe sexe nu a prezentat variații semnificative între grupurile studiate ($p = 0,267$). Pacienții cu valori SIRI crescute au fost predominant de sex feminin și au prezentat o activitate a bolii mai intensă. Aceasta a fost corelată cu internarea prelungită în unitatea de terapie intensivă, o incidență crescută a complicațiilor și o necesitate mai mare de ventilație mecanică. În ceea ce privește parametrii de laborator, pacienții cu valori SIRI crescute au prezentat o creștere notabilă a leucocitelor, neutrofilelor, monocitelor, trombocitelor și PCR-ului, alături de o scădere semnificativă a limfocitelor și eozinofilelor. În plus, pacienții cu valori SIRI crescute au avut tendința de a avea un pH venos și nivele de peptid C mai scăzute. Valorile HbA1c au rămas constante în toate terțilele SIRI.

La împărțirea pacienților în funcție de statutul lor de co-infecție, nu am observat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între valorile mediane SIRI ale pacienților cu co-infecție (7, IQR: 3,36–11,73) și cele ale pacienților fără co-infecție la momentul internării (9,96, IQR: 5,18–20,51). Asocierea dintre valorile mediane ale SIRI și evoluția nefavorabilă pe parcursul spitalizării pentru debutul T1DM (cetoacidoză, internare prelungită în secția de Terapie Intensivă) a fost investigată prin

analiza de corelație Spearman. Cele mai notabile corelații ale SIRI au fost înregistrate cu durata prelungită a internării în unitatea de terapie intensivă ($p = 0,606$) și insuficiența renală acută ($p = 0,602$). În plus, valorile medii ale SIRI au prezentat corelații semnificative cu edemul cerebral simptomatic ($p = 0,296$) și sepsisul ($p = 0,272$). Corelații similare au fost observate și în ceea ce privește pH-ul venos. În urma examinării markerilor metabolismului glucidic, doar peptidul C a demonstrat o corelație semnificativă cu evoluția nefavorabilă (durata prelungită a internării în unitatea de terapie intensivă, insuficiența renală acută, sepsis, pancreatita acută, tromboza venoasă profundă) în timpul spitalizării, cu toate că într-o măsură mai mică în comparație cu SIRI și pH-ul venos.

Analiza de regresie logistică multivariată a evidențiat faptul că SIRI a menținut o corelație semnificativă cu complicațiile acute și cu staționarea prelungită în unitatea de terapie intensivă. În cadrul analizei retrospective a datelor colectate pe o perioadă de zece ani la pacienții cu DZT1 la debut, s-a observat o corelație semnificativă între valorile crescute ale SIRI și apariția evenimentelor nefavorabile în timpul spitalizării. Această asociere este probabil determinată de gravitatea CAD, o complicație frecventă care însoțește debutul DZT1. Este cunoscut faptul că CAD predispune la o serie de complicații și induce modificări ale hemoleucogramei la pacienții afectați. Aceste modificări în parametrii leucocitari ar putea contribui la valorile crescute ale SIRI observate la pacienții care experimentează evoluție nefavorabilă pe perioada spitalizării.

CONCLUZII

Cetoacidoza diabetică este o complicație acută gravă care apare la debutul DZT1 sau în perioadele de dezechilibru metabolic, având o incidență cuprinsă între 13% și 80%. Această stare este caracterizată de o inflamație sistemică, iar markerii inflamatori precum leucocitele și PCR joacă un rol esențial în dezvoltarea acesteia. Deși hemoleucograma este o investigație de rutină în evaluarea pacienților diabetici, valorile absolute ale neutrofilelor, monocitelor, eozinofilelor, precum și indicii SIRI și NLR nu au beneficiat de o atenție suficientă din partea specialiștilor în diabet în trecut. În ultimii ani, s-a observat un interes crescut în ceea ce privește NLR și SIRI ca markeri al inflamației sistemice în diverse afecțiuni, precum bolile cardiace, neoplasme și obezitate, dar și în complicațiile secundare diabetului, cum ar fi ulcerul diabetic al

picioarului și retinopatia. În acest context, obiectivul nostru a fost să investigăm asocierea dintre NLR și SIRI în severitatea cetoacidozei diabetice la copiii cu DZT1 în momentul debutului, precum și corelațiile dintre NLR și apariția complicațiilor acute.

Această lucrare aduce informații suplimentare privind investigarea biologică în cazul copiilor cu CAD la debutul DZT1, subliniind faptul că valorile crescute ale NLR au fost asociate cu o frecvență crescută a CAD la copiii cu DZT1 la debut și au prezentat o corelație pozitivă cu gradul de severitate al CAD. Până în prezent, aceasta este prima cercetare care evaluează NLR în funcție de severitatea CAD la copiii cu DZT1 la debut.

Această constatare are importanță clinică, în special în spitalele de rang mai mic, unde analiza gazelor sanguine nu este o practică obișnuită, și ar putea contribui la îmbunătățirea diagnosticului precoce al CAD la copiii cu DZT1 la debut, facilitând astfel o îngrijire corespunzătoare gradului de gravitate clinic.

Rezultatele celui de-al doilea studiu indică faptul că NLR ar putea fi un instrument adițional util în identificarea pacienților cu un risc sporit de dezvoltare a edemului cerebral sever. Ca urmare, este posibil să fie necesară o supraveghere neurologică atentă pentru detectarea promptă a semnelor de avertizare inițiale și pentru inițierea rapidă a unui tratament specific.

Deși este cunoscut faptul că CAD reprezintă o stare de inflamație sistemică, iar legătura dintre un NLR crescut și controlul glicemic deficitar a fost cercetată în rândul adulților, nu am găsit studii care să se concentreze asupra relației dintre NLR și cetoacidoza diabetică la copii. În acest context, primul studiu prezentat în teza de doctorat este primul studiu efectuat la varstă pediatrică din literatura de specialitate.

Pacienții cu valori ridicate ale SIRI au avut un risc crescut de evenimente nefavorabile în timpul spitalizării pentru debutul DZT1: edem cerebral, insuficiența renală acută, dezechilibre hidro-electrolitice, sepsis, pancreatita acută, tromboza venoasă profundă. Acest lucru oferă o perspectivă nouă asupra evaluării riscurilor, și realizarea de strategii de intervenție timpurie prin utilizarea SIRI ca marker predictiv. În plus, acest instrument practic le permite clinicienilor din unități de sănătate cu dotări minime să identifice pacienții pediatrici cu risc crescut, care necesită internare în unități medicale dotate cu terapie intensivă. Pacienții care se prezintă inițial în ambulatoriu, cu investigații de rutină minime, care prezintă semne clinice de diabet și o valoare crescută a indicelui SIRI, ar putea beneficia de o direcționare mai rapidă către un spital echipat cu secție de terapie intensivă.

De asemenea, s-a observat superioritatea indicilor NLR și SIRI față de numărul total de leucocite, însă consecințele acestei dezechilibrări crescute și caracteristicile eliberării leucocitelor în situațiile de urgență hiperglicemică necesită investigații suplimentare.

Prin urmare, am avut ca obiectiv evaluarea markerilor inflamatori ca indicatori ai gravității cetoacidozei, subliniind importanța hemoleucogramei în evoluția diabetului zaharat la copii și adolescenți.

Această teză de doctorat reprezintă prima încercare de a analiza semnificația NLR, parametru hematologic simplu, în determinarea gravității CAD precum și a complicațiilor acute, cum ar fi edemul cerebral.

În sprijinul acestei perspective, valoarea predictivă a indicilor NLR și SIRI este comparabilă cu cea a altor markeri inflamatori, cum ar fi PCR, factorul de necroză tumorală alfa și interleukina-6, în detectarea inflamației subclinice și a disfuncției endoteliale din diferite studii clinice.

În concluzie acest studiu adaugă informații valoroase cu privire la prezența CAD la copiii cu DZT1 la debut, corelația cu apariția complicațiilor acute cele mai frecvente; edemul cerebral, insuficiența renală acută, dezechilibrele hidro-electrolitice, sepsis, pancreatita acută, tromboza venoasă profundă. Acesta teză demonstrează importanța NLR și SIRI ca markeri inflamatori facil de obținut în practica clinică și predicția evolutivă a acestora pentru complicațiile acute la copii și adolescenții cu DZT1.