

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.379-008.64-06:616.12-07-053.2(043.2)

EȘANU Valeriu

**STATUSUL INFLAMATOR ȘI MORFO – FUNCȚIONAL
CARDIAC LA COPIII CU DIABET ZAHARAT TIP 1**

322.01 - PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2026

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Conducător științific:

Palii Ina, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



Conducător științific prin cotutelă:

Vudu Lorina, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Membrii comisiei de îndrumare:

Revenco Ninel, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Cobeț Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Golovin Boris, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Susținerea va avea loc la 16.09.2026, ora 14:00 în incinta USMF ”Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctor, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 05.05.2026 (proces verbal nr.6).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Mătrăgună Nelea, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar
Specialitatea 321.03 Cardiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”



Membri:

Palii Ina, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Specialitatea 322.01 Pediatrie și Neonatologie,
321.03 Cardiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Vudu Lorina, doctor în științe medicale, conferențiar universitar
Specialitatea 321.02 Endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Referenți oficiali

Revenco Ninel, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Specialitatea 322.01 Pediatrie și Neonatologie,
321.04 Reumatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Mocanu Veronica, doctor în științe medicale, profesor universitar,
Catedra Fiziopatologie, UMF „Grigore T. Popa”, Iași, România

Ivanov Victoria, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător,
Specialitatea 321.03 Cardiologie, IMSP „Institutul de Cardiologie”

Autor:

Eșanu Valeriu



© Eșanu, Valeriu, 2026

CUPRINS

DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1 LA POPULAȚIA PEDIATRICĂ – FUNDAMENTAREA ȘTIINȚIFICĂ A CERCETĂRII.....	4
1. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.....	6
2. SINTEZA CAPITOLELOR	8
2.1. Caracterizarea demografică, antropometrică și clinico-metabolică a loturilor de studiu	8
2.2. Evaluarea parametrilor stresului oxidativ și cuantificarea capacității antioxidante	9
Markeri de peroxidare carbohidrată.	9
2.3. Estimarea expresiei serice ale markerilor inflamatori de referință în diabet zaharat pediatric	12
2.4. Patternului lipidic la subiecții pediatrici din cercetare	13
2.5. Analiza modificărilor ecocardiografice asociate diabetului zaharat tip 1: comparație cu populația de control	14
2.6. Interdependențe redox, lipidice și inflamatorii în remodelarea cardiacă la copiii cu diabet zaharat tip 1.....	16
2.7. Determinarea biomarkerilor asociați diabetului zaharat tip 1 și parametrilor ecocardiografici prin modele de regresie.....	17
CONCLUZII GENERALE.....	20
RECOMANDĂRI PRACTICE	21
BIBLIOGRAFIE	22
Lista publicațiilor și participărilor la forumuri științifice	23

DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1 LA POPULAȚIA PEDIATRICĂ – FUNDAMENTAREA ȘTIINȚIFICĂ A CERCETĂRII

Actualitatea temei. Diabetul zaharat de tip 1 este recunoscut a fi o entitate clinică caracterizată prin distrugerea autoimună a celulelor beta pancreatice, ce are ca punct final producerea insuficientă de insulină și instalarea hiperglicemiei, cu o dependență exogenă pe tot parcursul vieții, înregistrând și un risc major de apariție a complicațiilor, inclusiv de ordin cardiovascular, comorbidități și mortalitate precoce.

La capitolul povara globală, diabetul de tip 1 reprezintă 5–10% dintre toate cazurile de diabet, dar și constituie peste 90% dintre cazurile pediatrice [1], fiind cea mai comună formă de diabet infantil și una dintre cele mai frecvente boli endocrine cronice ale copilăriei [2]. Datele estimative ale Atlasului Federației Internaționale de Diabet confirmă creșterea incidenței globale, cu variații geografice importante, mai accentuate în rândul populațiilor de origine europeană [3]. Variabilitatea geografică a incidenței și prevalenței diabetului zaharat de tip 1, cu rate mai mari raportate la copiii de origine europeană, sugerează implicarea unei interacțiuni complexe între predispoziția genetică și factorii de mediu [4].

În condiții fiziologice, celulele β pancreatice răspund prompt la variațiile glicemiei prin secreția adecvată de insulină, contribuind astfel la menținerea euglicemiei. Totuși, particularitățile lor funcționale și structurale – activitatea metabolică intensă, solicitarea crescută asociată sintezei și secreției insulinice, vascularizația bogată, capacitatea antioxidantă intrinsec redusă și sensibilitatea la mediatori proinflamatori – le conferă o vulnerabilitate crescută în contextul agresiunii autoimune.

În diabetul zaharat de tip 1, expunerea celulelor β la citokine proinflamatorii, precum factorul de necroză tumorală alfa, interferonul gamma și interleukina-1 beta, perturbă progresiv funcția celulară. Aceste molecule interferează cu metabolismul energetic, reduc producția de adenozin trifosfat, induc leziuni ale acidului dezoxiribonucleic și activează căile apoptotice, ceea ce compromite capacitatea de secreție a insulinei. Un rol important în acest proces îl are activarea factorului nuclear κB , care stimulează expresia oxidului nitric sintază inductibilă, determinând creșterea producției de oxid nitric. În fazele inițiale, acest răspuns poate avea un caracter adaptativ, prin participarea la repararea leziunilor ADN și limitarea apoptozei. Persistența stimulării inflamatorii transformă însă acest mecanism într-un factor de agresiune celulară, asociat cu accentuarea leziunilor ADN, activarea răspunsului la stres proteic, reducerea oxidării mitocondriale și scăderea sintezei de ATP.

La nivel național, datele epidemiologice indică o tendință ascendentă a incidenței diabetului zaharat de tip 1 la copii [5]. Cu toate acestea, în Republica Moldova nu au fost identificate până în prezent studii care să evalueze integrat statusul inflamator, dezechilibrul redox, profilul lipidic și modificările morfo-funcționale cardiace la copiii cu această afecțiune. Această direcție insuficient explorată justifică necesitatea prezentei cercetări și fundamentează demersul științific al lucrării.

În acest context, demersul de cercetare care a stat la baza prezentului studiu a pornit de la premisa că evaluarea integrată a statusului inflamator, stresului oxidativ, profilului lipidic și parametrilor ecocardiografici poate contribui la identificarea precoce a modificărilor cardiometabolice la copiii cu diabet zaharat tip 1. O mai bună cunoaștere a acestor mecanisme și a impactului lor asupra remodelării ventriculare stângi poate fundamenta elaborarea unor strategii de stratificare a riscului cardiovascular pediatric și de optimizare a managementului clinic, cu scopul întârzierii sau prevenirii complicațiilor asociate bolii.

Scopul general al studiului: Evaluarea markerilor inflamației, stresului oxidativ, profilului lipidic și remodelării cardiace la copiii cu diabet zaharat tip 1 cu durată a bolii ≥ 5 ani, în vederea identificării unor predictorii incipienți ai afectării cardiovasculare.

Pentru a răspunde acestui deziderat, cercetarea a urmărit următoarele **obiective specifice**:

1. Determinarea statusului inflamator sistemic la copiii cu diabet zaharat tip 1, prin evaluarea nivelurilor serice ale interleukinei-1 β , interleukinei-6, factorului de necroză tumorală alfa și proteinei C reactive, în raport cu severitatea controlului glicemic deficitar.

2. Aprecierea dezechilibrului oxidativ-antioxidant la copiii cu diabet zaharat tip 1, prin cuantificarea markerilor prooxidanți și a componentelor antioxidante enzimatic și neenzimatic, relevante pentru mecanismele de afectare cardiometabolică.

3. Analiza particularităților metabolismului lipidic la copiii cu diabet zaharat tip 1, prin analiza componentelor profilului lipidic standard – colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol și trigliceride și evidențierea modificărilor dislipidemice asociate bolii.

4. Evaluarea remodelării ventriculare stângi la copiii cu diabet zaharat tip 1 și determinarea interrelațiilor cu parametrii statusului inflamator, dezechilibrului oxidativ-antioxidant, profilului lipidic și controlului glicemic.

Metodologia cercetării științifice. Studiul observațional, analitic, de tip caz-control, s-a desfășurat în perioada 2019–2023 în cadrul Departamentului Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”, la baza clinică IMSP Institutul Mamei și Copilului, secția Endocrinologie pediatrică. Lotul de studiu a inclus 44 de copii cu diabet zaharat tip 1, cu durată a bolii ≥ 5 ani, iar lotul martor a inclus 46 de copii condiționat sănătoși, comparabili demografic, cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani. Evaluarea a vizat profilul inflamator, statusul redox, profilul lipidic și parametrii ecocardiografici ai remodelării ventriculare stângi, iar analiza statistică a fost realizată în programul R. Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” prin procesul-verbal nr. 42 din 17.06.2019.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute. Studiul realizează, pentru prima dată la nivel local în populația pediatrică din Republica Moldova, o evaluare integrată a profilului clinic și paraclinic la copiii cu diabet zaharat de tip 1, prin analiza concomitentă a markerilor stresului oxidativ și ai activității antioxidante, a indicatorilor profilului inflamator și lipidic, precum și a parametrilor ecocardiografici de remodelare ventriculară stângă. Este analizată interrelația dintre acești factori de risc cardiovascular independenți, dar interconectați. Rezultatele evidențiază prezența unei remodelări ventriculare stângi patologice, asociate cu dezechilibrul oxidant–antioxidant, alterarea profilului lipidic și activarea proceselor proinflamatorii, în condițiile unui control glicemic suboptimal.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării au fost reflectate în 10 lucrări științifice publicate (1 articol în revistă inclusă în baze de date internaționale, 6 articole în reviste științifice naționale acreditate de categoria B, 2 în volume colective internaționale recenzate), prezentate sub formă de comunicări sau rezumate la 16 manifestări științifice internaționale (România, Federația Rusă, Elveția, Portugalia) și 7 naționale. Au fost obținute 7 certificate de inovator, care atestă originalitatea și aplicabilitatea rezultatelor.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat de tip 1; populație pediatrică; risc cardiovascular precoce; inflamație; citokine proinflamatorii; stres oxidativ; status antioxidant; dislipidemie; profil lipidic; remodelare ventriculară stângă; ecocardiografie.

1. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Caracteristica generală a cercetării și proiectarea volumului eșantionului

Perioada, locul și subiecții cercetării. Proiectul de cercetare a fost desfășurat în perioada 2019–2023, în cadrul Institutului Mamei și Copilului, Departamentul Pediatrie, secția Endocrinologie pediatrică. Activitatea de recrutare, investigare și monitorizare s-au realizat într-un cadru unicentric, prin includerea unui număr total de 90 de copii, cu vârste cuprinse între 10 ani și 17 ani, 11 luni și 29 de zile, proveniți atât din mediul urban, cât și din cel rural. Eșantionul de studiu a fost constituit din 44 de subiecți diagnosticați cu diabet zaharat de tip 1, cu o durată a bolii mai mare de 5 ani și tratament insulinic continuu, inițiat în primul an de la stabilirea diagnosticului. Iar, grupul de control a fost format din 46 de copii fără diabet zaharat tip 1, selectați astfel încât să se alinieze caracteristicilor demografice ale lotului de studiu. Pentru a realiza scopul și obiectivele trasate a fost planificat un studiu de analitic, observațional, de cohortă.

Calendarul explorării. Procesul de cercetare a constat într-o evaluare prospectivă etapizată, structurată în patru etape consecutive (vezi Figura 1).

Etapa I. Selecția participanților. Aplicarea criteriilor de includere/excludere pe pacienții adresați electiv → constituirea lotului de bază (n=44 copii cu diabet zaharat de tip 1) și a lotului de control (n=46 copii condiționat sănătoși). Obținerea consimțământului informat.

Etapa II. Evaluarea clinică și paraclinică. Anamneza standardizată, examenul obiectiv și parametrii antropometrici; recoltarea probelor biologice pentru profil metabolic (glicemie, HbA1c, lipidic), markeri ai stresului oxidativ și sistemului antioxidant, markeri inflamatori (PCR, IL-1β, IL-6, TNF-α); evaluarea ecocardiografică (parametri structurali și funcționali ai ventriculului stâng).

Etapa III. Procesarea datelor. Construirea bazei de date, analiza descriptivă și inferențială (program R).

Etapa IV. Interpretarea rezultatelor și elaborarea concluziilor. Formularea concluziilor și a recomandărilor practice.

Analiza statistică a fost realizată cu: Microsoft Excel pentru construirea și curățarea bazei de date și R Programming Language (versiune actualizată) pentru procesarea avansată a datelor, aplicarea testelor statistice, generarea de grafice, tabele și rapoarte automatizate. Această combinație de instrumente a permis gestionarea eficientă a bazei de date și realizarea unei analize statistice riguroase, reproductibile și adaptate cerințelor cercetării. Metodologia statistică a fost validată prin consultarea unui specialist în statistică medicală, asigurând corectitudinea selecției testelor și interpretării rezultatelor.

Studiul a fost avizat favorabil de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (aviz nr. 42 din 17.06.2019).

Gestionarea referințelor bibliografice a fost realizată automat, utilizând funcția integrată a programului Microsoft Word 2007 și aplicația Zotero (versiunea 6.0.18) [disponibilă la: www.zotero.org], cu extensia aferentă pentru Google Chrome.

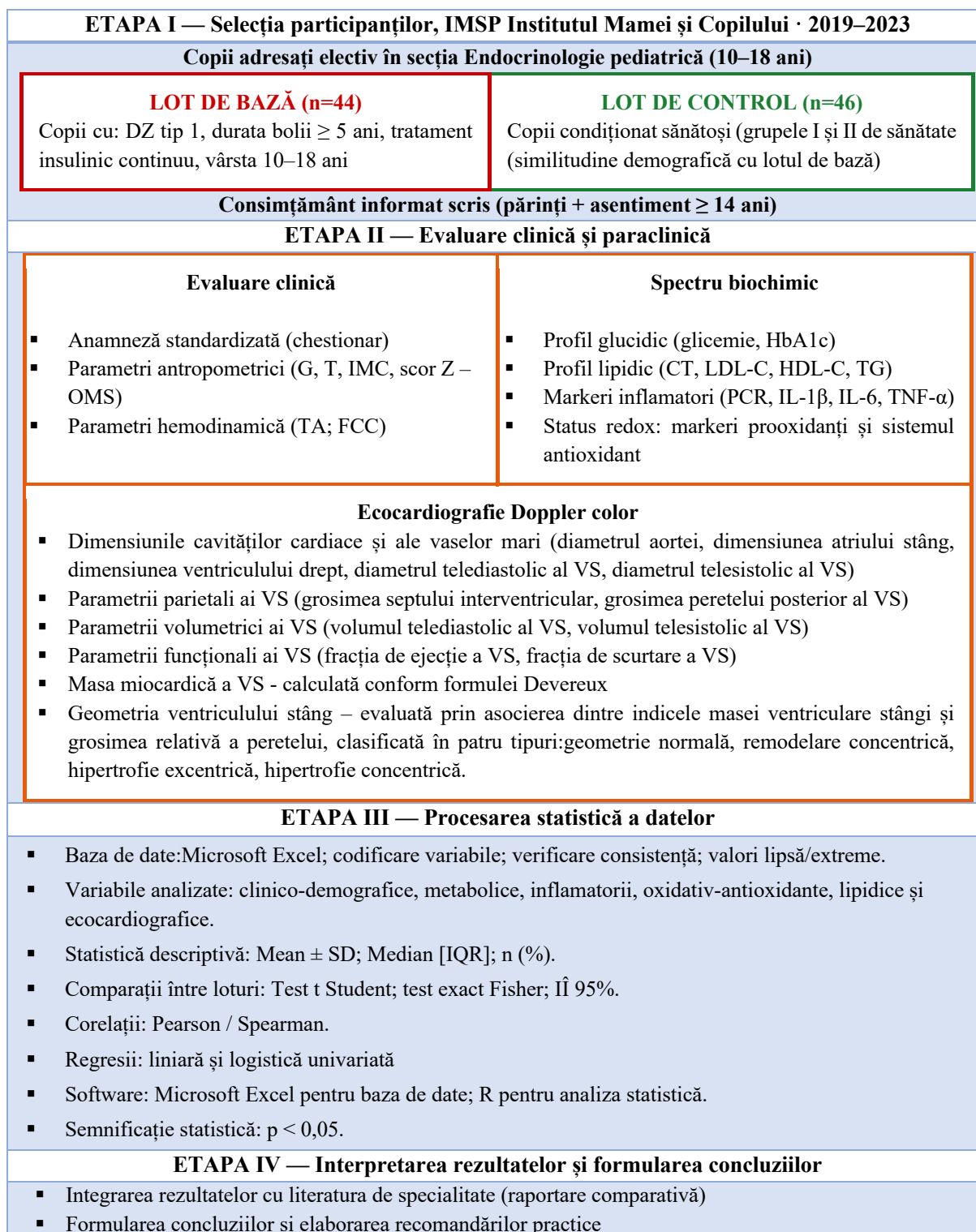


Figura 1. Diagrama conceptuală a studiului

2. SINTEZA CAPITOLELOR

2.1. Caracterizarea demografică, antropometrică și clinico-metabolică a loturilor de studiu

Analiza descriptivă a lotului de studiu. Evaluarea descriptivă a indicat o structură echilibrată a loturilor, fără diferențe semnificative în funcție de gen sau grupe de vârstă la momentul includerii în studiu. În grupul copiilor cu diabet au fost înregistrați 24 (54,5%) băieți și 20 (45,5%) fete, iar în lotul de control 17 (37,0%) băieți și 29 (63,0%) fete ($p = 0,072$). Distribuția pe grupe de vârstă a fost, de asemenea, comparabilă: vârsta medie fiind de $13,6 \pm 2,2$ ani în lotul cu diabet și $14,0 \pm 2,4$ ani în lotul fără diabet, fără diferențe semnificative statistice (ÎI 95%: $-0,63 - 1,3$; $p = 0,5$). Această omogenitate a caracteristicilor demografice între loturi a asigurat comparabilitatea validă a rezultatelor obținute în etapele ulterioare ale cercetării.

Caracteristicile antropometrice ale loturilor studiate. În concordanță cu structura analitică a studiului evaluarea indicilor antropometrici a inclus măsurarea greutății corporale, a înălțimii și calculul indicelui de masă corporală. Analiza comparativă între lotul de bază și grupul de control nu a evidențiat diferențe semnificative statistice, aspect care confirmă comparabilitatea celor două grupuri din punct de vedere somatometric. Mai exact: înălțimea medie (cm) a fost de $158,4 \pm 15,7$ versus $159,1 \pm 14,0$ (ÎI 95%: $-5,5 - 7,0$; $p = 0,8$), greutatea medie (kg) $50,9 \pm 14,9$ versus $51,4 \pm 12,2$ (ÎI 95%: $-13 - 12$; $p = 0,9$) și indicele masei corporale (kg/m^2) $19,8 \pm 2,9$ versus $20,1 \pm 3,3$ (ÎI 95%: $-0,96 - 1,6$; $p = 0,6$). Studiul auxiliar a confirmat distribuții antropometrice comparabile între cele două loturi, fără diferențe relevante, pe baza raportării la deviația standard față de mediană și la percentilele corespunzătoare.

Analiza statistică descriptivă a caracteristicilor clinico-metabolice și a profilului insulinoterapiei la copiii din lotul de bază. În cohorta de copii cu diabet, durata medie de evoluție a bolii a fost de $7,5 \pm 3,0$ ani (interval: 5–14 ani), evidențiind o expunere prelungită la stres metabolic secundar hiperglicemiei persistente. De asemenea, debutul mai precoce a fost asociat cu o durată mai mare de evoluție și cu necesar insulinic ulterior mai ridicat, sugerând un impact cumulativ al expunerii metabolice. În plus, valorile medii ale glicemiei plasmatice au fost de $10,0 \pm 2,1$ mmol/L/ 180 ± 38 mg/dL (interval: 5,8–15,7 mmol/L/ $104 - 283$ mg/dL, indicând un control glicemic suboptimal în lotul analizat. Iar, nivelul mediu al hemoglobinei glicate a fost de $9,8 \pm 1,5\%$ (interval: 5,8–15,7%), confirmând controlul glicemic deficitar în majoritatea cazurilor și corelându-se puternic cu valorile glicemiei plasmatice ($r \approx 0,9$, $p < 0,001$). În ceea ce privește profilul insulinoterapiei, media dozei totale de insulină raportată la greutate corporală a fost de $1,0 \pm 0,3$ U/kg (interval: 0,54–1,57 U/kg). Valorile mai ridicate s-au înregistrat la copiii cu debut timpuriu și evoluție îndelungată, subliniind o combinație între modificările fiziologice ale pubertății, progresia bolii și posibila apariție a rezistenței la insulină. Totodată, doza totală zilnică de insulină a fost de 50 ± 15 U/zi (interval: 18–87 U/zi), corelată direct cu greutatea corporală ($r \approx 0,65$, $p < 0,01$) și stadiul pubertar. Din totalul dozei, insulina bazală a reprezentat, în medie, 25 ± 10 U/zi (interval: 0–48 U/zi), variabilă în funcție de necesarul metabolic individual, iar insulina prandială a avut o medie de 24 ± 9 U/zi (interval: 9–60 U/zi), crescând odată cu valorile glicemice preprandiale și aportul glucidic. Sub aspect corelațional – interdependența aproape perfectă ($r \approx 1,00$) dintre glucoză și hemoglobina glicată – confirmă coerența datelor și calitatea determinărilor de laborator, iar sub aspect clinic – reflectă fidel valorile medii ale glicemiei și confirmă controlul glicemic suboptimal.

2.2. Evaluarea parametrilor stresului oxidativ și cuantificarea capacității antioxidante

Markeri de peroxidare carbohidrată.

Prođușii finali de glicăție avansată ($\mu\text{g/L}$, AGEs pentosidine-like, vesperlysines-like, formați în medii hiperglicemice, mediatori ai patologiei cardiovasculare în diabet) [6,7]. Nivelurile serice ale AGEs pentosidine-like și AGEs vesperlysines-like au notat o variație statistic relevantă, valorile fiind semnificativ crescute în lotul cu diabet, comparativ cu cel martor. AGEs pentosidine-like: diabetici – $533,5 \pm 77,5 \mu\text{g/L}$ vs non-diabetici – $315,2 \pm 56,2 \mu\text{g/L}$; diferență = -218 (Î95% $-247 - -190$, $p < 0,001$); per lot general – $422,0 \pm 128,6$ (Î95% $395 - 449$). AGEs vesperlysines-like: diabetici – $741,9 \pm 165,9 \mu\text{g/L}$ vs non-diabetici – $340,1 \pm 48,4 \mu\text{g/L}$; diferență = -402 (Î95% $-454 - -350$, $p < 0,001$); per lot general – $536,6 \pm 235,1$ (Î95% $487 - 586$).

Markeri de peroxidare a proteinelor.

Prođușii proteici de oxidare avansată ($\mu\text{mol/L}$, biomarkeri ai lezării oxidative a proteinelor, formați sub acțiunea agenților oxidanți, totodată, pot contribui la amplificarea stresului oxidativ prin mecanisme de tip feed-forward) [8]. S-a constatat o diferență statistic semnificativă între grupuri, fiind evidențiată o valoare superioară înregistrată în lotul de studiu versus martor ($9,4 \pm 4,0 \mu\text{mol/L}$ vs $6,0 \pm 1,8 \mu\text{mol/L}$; diferență = $-3,4$, Î95% $-4,7 - -2,1$, $p < 0,001$), per lot general $7,7 \pm 3,5 \mu\text{mol/L}$ (Î95% $6,9 - 8,4$).

Albumina ischemic modificată [$\mu\text{M/L}$, biomarker precoce al stresului oxidativ indus de hipoxie, recunoscut ca factor de prognostic nefavorabil pentru complicațiile cardiace acute (în primele 72 de ore) și predictor pe termen lung, [8], cât și indicator al controlului glicemic]. A fost semnificativ crescută la diabetici, comparativ cu non-diabeticii [$469,8 \pm 53,6 \mu\text{M/L}$ vs $229,4 \pm 50,0 \mu\text{M/L}$; diferență = -240 , Î95% $-262 - -219$, $p < 0,001$), per lot general – $349,2 \pm 127,5 \mu\text{M/L}$ (Î95% $333 - 365$).

Markeri de peroxidare a lipidelor.

Dialdehida malonică ($\mu\text{M/L}$, unul dintre markerii moleculari universali ai stării de stres, cel mai mutagen produs al peroxidării lipidelor, indicator de prognostic al bolilor cardiovasculare [8,9]). Valorile au fost de $17,5 \pm 1,8 \mu\text{M/L}$ în rândul celor cu diabet, comparativ cu $13,0 \pm 1,2 \mu\text{M/L}$ la cei potențial sănătoși (diferență = $-4,5$, Î95% $-5,2 - -3,9$, $p < 0,001$), per lot general – $15,2 \pm 2,7 \mu\text{M/L}$ (Î95% $14,8 - 15,6$). Diferențele au fost confirmate statistic ($p < 0,001$).

Markeri ai disfuncției endoteliale.

Oxid nitric ($\mu\text{mol/L}$, modulator endogen al funcției respiratorii, cu rol de mediator proinflamator și imunomodulator în diverse condiții fiziologice și patologice [10,11]; influențează hemodinamica centrală și microcirculația; [12], reglează permeabilitatea vasculară și contribuie la menținerea protecției antiagregante plachetare). Valorile au fost comparabile între loturi ($59,8 \pm 6,2 \mu\text{mol/L}$ vs $62,1 \pm 5,1 \mu\text{mol/L}$; diferență = $2,3$, Î95% $-0,11 - 4,7$, $p = 0,061$), per lot general – $61,0 \pm 5,8 \mu\text{mol/L}$ (Î95% $60 - 62$).

Pe de altă parte, **protecția antioxidantă** în studiul efectuat, prin evaluarea rezervelor antioxidante a evidențiat: *superoxid dismutaza (u/c)* – considerată cea mai eficientă enzimă antioxidantă și un element central al apărării antioxidante – a prezentat o inhibare semnificativă la diabetici ($46,6 \pm 5,9$ vs $80,4 \pm 10,6$; diferență = 34 , Î95% $30 - 37$; $p < 0,001$; lot general = $63,9 \pm 19,1$; Î95% $60 - 68$), sugerând epuizarea mecanismelor antioxidante și posibilă activare necontrolată a proceselor de peroxidare. O tendință similară a fost înregistrată și în cazul *catalazei* ($\mu\text{M/L}$) – enzimă cu specificitate mare de substrat, care acționează sinergic cu SOD, constituind împreună cel mai eficient sistem de neutralizare a radicalilor liberi [13] – a fost, de asemenea, semnificativ redusă la copii cu diabet ($19,4 \pm 5,1$ vs $34,5 \pm 6,7$; diferență = 15 , Î95% $13 - 18$;

$p < 0,001$; lot general = $27,1 \pm 9,6$; Î95% 25–29), confirmând decompensarea echilibrului redox. Totodată, notată și o *activitatea antioxidantă totală* (mmol/L) – exprimată prin capacitatea de neutralizare a radicalilor liberi – concludent statistic diminuată la participanții din lotul de bază, prin ambele metode utilizate: *ABTS* (mmol/L): $93,7 \pm 20,6$ vs $177,3 \pm 29,0$; diferență = 84, Î95% 73–94; $p < 0,001$; lot general = $136,5 \pm 48,9$; Î95% 126–147; *CUPRAC* (mmol/L): $2,1 \pm 0,7$ vs $6,6 \pm 3,2$; diferență = 4,5, Î95% 3,5–5,5; $p < 0,001$; lot general = $4,4 \pm 3,3$; Î95% 3,7–5,1.

Tabelul 1. Tendințele distribuirii valorilor unor parametri ai stresului oxidativ în loturile cercetate

Variabile	nonDZ, N = 46 ¹	95%ÎÎ ²	DZ, N = 44 ¹	95%ÎÎ ²	D-ță ³	95%ÎÎ ²³	p ³
Peroxidare carbohidrată							
AGEs pentosidin e-like (μg/L)	315.2 (56.2) 322.6 (89.6) 164.8 397.1	299, 332	533.5 (77.5) 521.7 (67.8) 425.0 809.3	510, 557	-218	-247, - 190	<0.001
AGEs vesperlysin es-like (μg/L)	340.1 (48.4) 339.1 (66.7) 254.0 505.8	326, 354	741.9 (165.9) 720.3 (142.7) 465.5 1,253.8	691, 792	-402	-454, - 350	<0.001
Peroxidare proteine							
PPOA (μmol/l)	6.0 (1.8) 6.1 (1.7) 2.3 9.8	5.5, 6.6	9.4 (4.0) 8.4 (3.0) 5.3 27.6	8.2, 11	-3.4	-4.7, - 2.1	<0.001
AIM (μM/L)	229.4 (50.0) 226.3 (69.6) 106.0 361.5	215, 244	469.8 (53.6) 467.4 (87.9) 349.1 611.2	454, 486	-240	-262, - 219	<0.001
Peroxidare lipide							
DAM (μM/L)	13.0 (1.2) 12.9 (1.3) 10.3 15.7	13, 13	17.5 (1.8) 17.1 (2.4) 14.1 22.7	17, 18	-4.5	-5.2, - 3.9	<0.001
Disfuncție endotelială							
NO (μmol/L)	62.1 (5.1) 61.2 (7.4) 51.9 76.7	61, 64	59.8 (6.2) 60.5 (7.8) 47.3 73.6	58, 62	2.3	-0.11, 4.7	0.061

¹Media (SD); Mediana (ÎÎQ); Minim–Maxim

²ÎÎ – Interval de încredere 95%.

³Test t pentru eșantioane independente (Welch Two Sample t-test).

Notă: Valorile sunt exprimate ca medie ± deviație standard (Mean ± SD) și interval de încredere 95% (ÎÎ95%). Diferența reprezintă valoarea medie DZI minus valoarea medie non-DZI. $p < 0,05$ a fost considerat semnificativ statistic. Abrevieri: AGEs – produse finale de glicare avansată; PPOA – produși proteici de oxidare avansată; AIM – albumină ischemic modificată; DAM – dialdehidă malonică; ON – oxid nitric.

În opoziție, *indicatorii homeostaziei tiol–disulfidice* (μM/L): au fost mai ridicați la diabetici: *SH-grupe tiolice libere* (μM/L): $97,8 \pm 21,5$ vs $81,3 \pm 13,7$; diferență = -17, Î95% -24 – -8,9; $p < 0,001$; lot general = $89,4 \pm 19,7$; Î95% 85–93, *SH-grupe tiolice totale* (μM/L): $104,6 \pm 20,3$ vs $89,8 \pm 12,9$; diferență = -15, Î95% -22 – -7,7; $p < 0,001$; lot general = $97,0 \pm 18,4$; Î95% 93–101. Un comportament similar a fost remarcat și pentru *ceruloplasmină* (mg/L) – proteină de fază acută cu proprietăți antioxidante ($379,6 \pm 52,7$ vs $266,0 \pm 44,2$; diferență = -114, Î95% -134 – -93), lot general = $322,8 \pm 75,3$ (Î95% 317–329), diferențe confirmate din punct de vedere statistic prin $p < 0,001$. Iar, *proteina serică totală* (g/L) nu a prezentat diferențe semnificative între loturile studiate, media valorilor fiind de $59,6 \pm 8,2$ g la copiii cu diabet comparativ cu $58,7 \pm 3,2$

la cei non-diabetici, cu diferența de $-0,91$ ($\hat{I}95\% -3,6 - 1,8$; $p = 0,5$), lot general = $59,1 \pm 6,3$ ($\hat{I}95\% 58,6 - 59,7$).

Evaluarea relației dintre controlul glicemic cronic, apreciat prin HbA1c, și markerii statusului redox a evidențiat corelații, în general, reduse și ne semnificative statistic. HbA1c nu s-a asociat semnificativ cu markerii peroxidării lipidice și proteice: dialdehida malonică ($r = -0,042$; $p = 0,788$) și produșii proteici de oxidare avansată ($r = -0,043$; $p = 0,784$). De asemenea, corelația cu AGEs pentosidine-like a fost pozitivă, dar ne semnificativă statistic ($r = 0,156$; $p = 0,312$). În schimb, AGEs vesperlysines-like au prezentat o corelație pozitivă de intensitate mică-moderată, semnificativă statistic, cu HbA1c ($r = 0,314$; $p = 0,038$), sugerând o posibilă asociere între expunerea glicemică cronică și acumularea unor produși de glicare avansată. Parametrii capacității antioxidante au avut corelații slabe și ne semnificative cu HbA1c: superoxid-dismutaza ($r = -0,017$; $p = 0,911$), catalaza ($r = 0,078$; $p = 0,592$) și activitatea antioxidantă totală ABTS ($r = -0,171$; $p = 0,240$), ceea ce indică absența unei relații directe între controlul glicemic cronic și activitatea sistemelor antioxidante în lotul analizat.

Tabelul 2. Tendințele distribuirii valorilor unor indicatori de protecție antioxidantă în loturile cercetate

Variable	nonDZ, N = 46 ¹	95% $\hat{I}^2$	DZ, N = 44 ¹	95% $\hat{I}^2$	D-ț ³	95% $\hat{I}^{23}$	p ³
AAT- ABTS (mmol/l)	177.3 (29.0) 168.5 (51.2) 119.5 241.2	169, 186	93.7 (20.6) 91.0 (17.5) 57.6 145.6	87, 100	84	73, 94	<0.001
Cuprac (mmol/l)	6.6 (3.2) 5.9 (2.6) 3.0 17.6	5.6, 7.6	2.1 (0.7) 2.0 (1.0) 1.0 3.5	1.9, 2.3	4.5	3.5, 5.5	<0.001
SOD (u/c)	80.4 (10.6) 79.4 (15.7) 60.8 99.8	77, 84	46.6 (5.9) 47.0 (6.7) 29.9 56.3	45, 48	34	30, 37	<0.001
Catalaza (μ M/L)	34.5 (6.7) 33.8 (11.0) 22.6 46.2	33, 37	19.4 (5.1) 20.3 (7.5) 12.4 32.8	18, 21	15	13, 18	<0.001
CP (mg/l)	266.0 (44.2) 257.4 (49.5) 192.6 385.3	253, 279	379.6 (52.7) 377.4 (64.9) 276.9 477.8	364, 396	-114	-134, -93	<0.001
SH-grupe tiolice (μ M/L)	4.6 (0.9) 4.4 (1.2) 2.9 7.1	4.3, 4.8	5.2 (1.3) 5.0 (1.7) 2.8 8.0	4.8, 5.6	-0.62	-1.1, -0.15	0.011
SH-grupe tiolice totale (μ M/L)	89.8 (12.9) 90.0 (17.9) 66.5 125.9	86, 94	104.6 (20.3) 99.6 (22.9) 77.8 153.0	98, 111	-15	-22, -7.7	<0.001
SH-grupe tiolice libere (μ M/L)	81.3 (13.7) 80.5 (20.9) 51.4 121.4	77, 85	97.8 (21.5) 93.2 (22.9) 63.5 148.4	91, 104	-17	-24, -8.9	<0.001

¹Media (SD); Mediana ($\hat{I}Q$); Minim-Maxim

² $\hat{I}^2$ – Interval de încredere 95%.

³Test t pentru eșantioane independente (Welch Two Sample t-test).

Notă: Valorile sunt exprimate ca medie $\pm$ deviație standard (Mean $\pm$ SD) și interval de încredere 95% ($\hat{I}95\%$). Diferența reprezintă valoarea medie pentru lotul DZI minus valoarea medie pentru lotul non-DZI. Un $p < 0,05$ a fost considerat semnificativ statistic. Abrevieri: SOD – superoxid dismutază; SH – grupe tiolice (totale/libere); CP –

ceruloplasmină; AAT-ABTS – capacitate antioxidantă totală determinată prin metoda ABTS; Cuprac – capacitate antioxidantă totală determinată prin metoda CUPRAC; Catalaza – activitatea catalazei serice;

2.3. Estimarea expresiei serice ale markerilor inflamatori de referință în diabet zaharat pediatric

Proteina C reactivă, recunoscută drept marker al inflamației de fază acută și al stresului metabolic cronic [14], a înregistrat o valoare medie de $11,4 \pm 2,8$ mg/L în grupul diabetic, semnificativ mai mare decât în grupul martor ($4,1 \pm 1,4$ mg/L), cu o diferență de $-7,3$ (Î95% $-8,3$ – $-6,3$, $p < 0,001$, băieți: $12,2$ mg/L vs. $4,2$ mg/L → diferență: $8,02$ mg/L, Î95%: $[6,85 - 9,19]$, $p < 0,001$, fete: $10,4$ mg/L vs. $3,9$ mg/L → diferență: $6,44$ mg/L, Î95%: $[5,08 - 7,80]$, $p < 0,001$), reflectând prezența unei inflamații cronice subclinice persistente, asociate cu disfuncția imunometabolică.

Similar, *IL-1 β* , citokină proinflamatorie implicată în amplificarea răspunsului autoimun, activarea stresului oxidativ și deteriorarea celulelor β pancreatice, [15], a prezentat valori semnificativ crescute la copiii cu diabet ($15,2 \pm 1,5$ pg/mL) comparativ cu non-diabeticii ($8,2 \pm 0,5$ pg/mL), cu o diferență medie de $-6,9$ (Î95% $-7,4$ – $-6,5$, $p < 0,001$; băieți: $14,9$ pg/mL vs. $8,3$ pg/mL → diferență: $6,62$ pg/mL, Î95%: $[6,19 - 7,05]$, $p < 0,001$, fete: $15,5$ pg/mL vs. $8,2$ pg/mL → diferență: $7,22$ pg/mL, Î95%: $[6,36 - 8,08]$, $p < 0,001$).

Totodată, *IL-6* – citokină cu rol pleiotrop, considerată un mediator central al cascadei inflamatorii și un promotor al proceselor autoimune și apoptotice la nivelul celulelor β , [16] a prezentat o valoare medie semnificativ crescută în cazul celor cu diabet ($83,6 \pm 35,2$ pg/mL), față de $13,9 \pm 3,6$ pg/mL în lotul martor, cu o diferență de $-70,0$ (Î95% -81 – -59 , $p < 0,001$, băieți: $85,1$ pg/mL vs. $14,2$ pg/mL → diferență: $71,0$ pg/mL, Î95%: $[56,91 - 85,05]$, $p < 0,001$, fete: $81,8$ pg/mL vs. $13,7$ pg/mL → diferență: $68,2$ pg/mL, Î95%: $[52,95 - 83,39]$, $p < 0,001$).

De asemenea, *TNF- α* , citokină majoră în declanșarea inflamației sistemice, cu rol în inducerea apoptozei celulelor β și în dereglarea toleranței imune, [16], a notat o valoare medie de $50,2 \pm 39,9$ pg/mL în grupul de bază, față de $26,5 \pm 10,0$ pg/mL în grupul martor, cu o diferență de $-24,0$ (Î95% -36 – -11 , $p < 0,001$, băieți: $52,1$ pg/mL vs. $27,1$ pg/mL → diferență: $24,99$ pg/mL, Î95%: $[7,33 - 42,65]$, $p = 0,010$, $48,0$ pg/mL vs. $26,2$ pg/mL → diferență: $21,77$ pg/mL, Î95%: $[5,71 - 37,83]$, $p = 0,014$).

Totodată, analiza matricei de corelații dintre hemoglobina glicată și markerii inflamatori analizați în lotul de bază a evidențiat: PCR – corelație pozitivă foarte slabă ($r = 0,04$; $p = 0,814$), indicând că valorile mai mari ale HbA1c nu sunt asociate consistent cu creșteri ale proteinei C reactive; IL-1 β și IL-6 – au prezentat interdependențe inverse, dar de intensitate redusă ($r = -0,09$; $p = 0,573$ și $r = -0,15$; $p = 0,345$), ceea ce sugerează o ușoară tendință de scădere a acestor citokine odată cu creșterea HbA1c, dar fără relevanță statistică; TNF- α – corelație negativă slabă spre moderată ($r = -0,259$), practic la limita semnificației ($p \approx 0,09$), indicând un răspuns inflamator particular în contextul hiperglicemiei cronice.

Tabelul 3. Variația conținutului seric al TNF- α , IL-1 β , IL-6, PCR la participanții din studiu

Variabile	nonDZ, N = 46 ¹	95% Î ²	DZ, N = 44 ¹	95% Î ²	D- Δ ³	95% Î ²³	p ³
PCR	4.1 (1.4) 3.9 (1.8) 2.3 7.1	3.6, 4.5	11.4 (2.8) 10.7 (5.7) 6.7 15.3	11, 12	-7.3	-8.3, -6.3	<0.001
IL-1 β	8.2 (0.5) 8.2 (0.6) 6.7 9.7	8.1, 8.4	15.2 (1.5) 14.6 (0.9) 14.0 21.1	15, 16	-6.9	-7.4, -6.5	<0.001
IL-6	13.9 (3.6) 13.0 (4.5) 10.1 31.1	13, 15	83.6 (35.2) 63.3 (72.8) 49.7 153.4	73, 94	-70	-81, -59	<0.001
TNF- α	26.5 (10.0) 28.3 (15.9) 11.0 50.5	24, 30	50.2 (39.9) 42.2 (18.3) 22.9 202.1	38, 62	-24	-36, -11	<0.001

¹Media (SD); Mediana (ÎQ); Minim–Maxim

²Î – Interval de încredere 95%.

³Test t pentru eșantioane independente (Welch Two Sample t-test).

Notă: Valorile sunt exprimate ca medie $\pm$ deviație standard (Mean $\pm$ SD) și interval de încredere de 95% (Î95%). Diferența reprezintă valoarea medie în grupul cu DZ1 minus valoarea medie în grupul non-DZ1. Valori ale p mai mici de 0,05 ($p < 0,05$) au fost considerate statistic semnificative. Abrevieri: PCR – proteină C reactivă; IL-1 β – interleukina 1 beta; IL-6 – interleukina 6; TNF- α – factor de necroză tumorală alfa; DZ1 – diabet zaharat de tip 1; Î95% – interval de încredere 95%.

2.4. Patternului lipidic la subiecții pediatrici din cercetare

Analizând rezultatele cercetării cu abordarea lipidogramei efectuate (a se vedea Tabelul 4) în conformitate cu recomandările emise de *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular HealthRisk Reduction in Children and Adolescents* pentru populația pediatrică [valori acceptabile (percentila 75), borderline (percentile 75 - 95), și anormale ($>$ percentila 95; și $<$ percentila 10 în cazul HDL-C)] pentru CT, LDL-C, TG, HDL-C, s-au consemnat următoarele date: *colesterol total (mmol/l)* - a prezentat diferență relevantă statistic între participanții lotului de bază vs martor ($5,7 \pm 0,2$; 100% peste percentila 95 vs. $4,7 \pm 0,3$; 0% peste percentila 95), diferența fiind de $-0,94$ (Î95%: $-1,10 - 0,82$; $p < 0,001$); *LDL-C (mmol/l)* - a notat, de asemenea, valori crescute în lotul cu diabet de tip 1 ($1,7 \pm 0,5$; 1 caz peste percentila 95, 2 cazuri între percentila 75–95) comparativ cu martorii ($1,0 \pm 0,1$), cu o diferență de $-0,73$ (Î95%: $-0,89 - -0,57$) contrast validat din punct de vedere statistic prin $p < 0,001$); *HDL-C (mmol/l)* - ambele loturi, într-un mod similar au prezentat valori subpragale ($<$ percentila 10, respectiv $0,8 \pm 0,1$ mmol/L vs. $0,7 \pm 0,2$, cu o diferență de $-0,04$ (Î95%: $-0,10 - 0,03$; $p = 0,30$). însă constatări nesemnificative statistic; *TG (mmol/l)* - s-a notat diferență semnificativ statistic între participanții lotului de bază ($2,0 \pm 0,2$ mmol/L; 100% peste percentila 95) față de martori ($1,7 \pm 0,3$; 52,2% peste percentila 95), cu o diferență de $-0,50$ (Î95%: $-0,57 - -0,42$; $p < 0,001$) și *non-HDL-C (mmol/l)* - valorile au fost semnificativ mai mari în grupul cu diabet ($4,89 \pm 0,29$ mmol/L) comparativ cu cel de control ($3,99 \pm 0,37$ mmol/L), cu o diferență de $-0,90$ mmol/L (Î95%: $-1,04 - -0,77$; $p < 0,001$). Analiza clusterelor lipidice a evidențiat predominanța combinației CT+TG+HDL-C, identificată la 42 de copii, dintre care 23 băieți și 19 fete, urmată de CT+TG și CT+TG+LDL-C+HDL-C, câte un caz fiecare. Distribuția pe sexe în clusterul majoritar a fost relativ echilibrată, confirmând un pattern aterogen dominat de hipercolesterolemie totală, hipertrigliceridemie și HDL-C scăzut.

Tabelul 4. Variația valorile paternului lipidic la subiecții pediatrici din cercetare

Variable	nonDZ, N = 46 ¹	95% ÎÎ ²	DZ, N = 44 ¹	95% ÎÎ ²	D-ță ³	95% ÎÎ ²³	p
CT	4.7 (0.3) 4.7 (0.4) 3.9 5.2	4.6, 4.8	5.7 (0.2) 5.6 (0.3) 5.3 6.3	5.6, 5.7	-0.94	-1.1, - 0.82	<0.001
HDL-C	0.7 (0.2) 0.7 (0.2) 0.3 1.3	0.67, 0.78	0.8 (0.1) 0.8 (0.2) 0.5 1.1	0.72, 0.80	-0.04	-0.10, 0.03	0.3
LDL-C	1.0 (0.1) 1.0 (0.2) 0.6 1.3	0.95, 1.0	1.7 (0.5) 1.6 (0.4) 1.1 3.4	1.6, 1.9	-0.73	-0.89, - 0.57	<0.001
Non HDL-C	3.99 (0.37) 4.00 (0.58) 3.2 4.8	3.88– 4.10	4.89 (0.29) 4.84 (0.14); 4.3 5.6	4.81, 4.98	-0.90	-1.04, - 0.77	<0.001
TG	1.5 (0.1) 1.5 (0.2) 1.2 1.7	1.5, 1.5	2.0 (0.2) 2.0 (0.3) 1.6 2.4	1.9, 2.1	-0.50	-0.57, - 0.42	<0.001

¹Media (SD); Mediana (ÎÎQ); Minim–Maxim²ÎÎ – Interval de încredere 95%.³Test t pentru eșantioane independente (Welch Two Sample t-test).

Notă: Valorile sunt exprimate ca medie $\pm$ deviație standard (Mean $\pm$ SD) și interval de încredere 95% (ÎÎ95%). Diferența reprezintă valoarea medie în grupul cu DZ1 minus valoarea medie în grupul non-DZ1. Valori ale p mai mici de 0,05 ($p < 0,05$) au fost considerate semnificativ statistice. Abrevieri: CT – colesterol total; LDL-C – lipoproteine cu densitate joasă; HDL-C – lipoproteine cu densitate înaltă; non-HDL-C – colesterol non-HDL; TG – trigliceride; DZ1 – diabet zaharat de tip 1;

Conform țintei ISPAD 2022 pentru control glicemic optim, HbA1c $< 7\%$, profilul lipidic a fost mai favorabil la copiii cu control glicemic optim, însă modificări lipidice au fost prezente și în acest grup, susținând necesitatea monitorizării periodice a lipidelor indiferent de nivelul HbA1c.

În analiza corelațională, HbA1c a prezentat corelații negative moderate, statistic semnificative, cu colesterolul total ($r = -0,346$; $p = 0,021$), non-HDL-C ($r = -0,337$; $p = 0,025$) și trigliceridele ($r = -0,389$; $p = 0,009$). Corelațiile cu LDL-C ($r = -0,195$; $p = 0,205$) și HDL-C ($r = 0,094$; $p = 0,545$) au fost slabe și nesemnificative statistic.

2.5. Analiza modificărilor ecocardiografice asociate diabetului zaharat tip 1: comparație cu populația de control

S-a realizat evaluarea parametrilor ecocardiografici derivată din analiza întregului lot de pacienți, fiind obiectivizate valori prag acceptabile, cu estimarea intervalelor de încredere (ÎÎ) de 95%, după cum urmează aorta: $25,7 \pm 2,9$ mm (ÎÎ 95%: 25–26 mm), atriu stâng: $27,6 \pm 2,9$ mm (ÎÎ 95%: 27–28 mm), atriu drept: $3,0 \pm 0,4$ cm (ÎÎ 95%: 3,0–3,1 cm) și $3,1 \pm 0,4$ cm (ÎÎ 95%: 3,1–3,2 cm), ventricul drept: $14,8 \pm 3,4$ mm (ÎÎ 95%: 14–16 mm), diametrul telediastolic al ventriculului stâng (VS): $42,8 \pm 4,1$ mm (ÎÎ 95%: 42–44 mm), diametrul telesistolic al VS: $25,8 \pm 3,0$ mm (ÎÎ 95%: 25–28 mm), sept interventricular: $7,6 \pm 1,1$ mm (ÎÎ 95%: 7,4–7,8 mm), perete posterior al VS: $7,4 \pm 1,0$ mm (ÎÎ 95%: 7,2–7,6 mm), masa miocardului VS: în valori absolute: $98,3 \pm 27,9$ g (ÎÎ 95%: 92–104 g), în percentilă: $39,1 \pm 30,9$ (ÎÎ 95%: 33–46), indicele masei miocardice a VS: $28,3 \pm 6,6$ mm (ÎÎ 95%: 26–30 mm), percentilă: $41,0 \pm 33,3$ (ÎÎ 95%: 34–48), grosimea relativă a peretelui posterior al VS: $0,35 \pm 0,02$ mm (ÎÎ 95%: 0,34–0,36 mm), percentilă: $78,5 \pm 26,6$ (ÎÎ 95%: 73–84), volumul telediastolic al VS: $83,0 \pm 20,1$ ml (ÎÎ 95%: 79–87 ml), volumul telesistolic

al VS: $24,7 \pm 7,2$ ml (ÎI 95%: 23–26 ml), fracția de ejeție a VS: $70,2 \pm 4,0\%$ (ÎI 95%: 69–71%), fracția de scurtare a VS: $40,1 \pm 4,9\%$ (ÎI 95%: 39–41%).

Analiza comparativă a demonstrat diferențe semnificative statistic între loturi privind parametrii ecocardiografici implicați în evaluarea remodelării ventriculare stângi. Astfel, diametrul telediastolic al ventriculului stâng a fost de $41,6 \pm 4,0$ mm vs. $44,0 \pm 3,9$ mm, cu o diferență de 2,4 mm (ÎI95%: 0,70–4,0; $p = 0,006$), iar diametrul telesistolic de $25,0 \pm 2,9$ mm vs. $26,5 \pm 2,8$ mm, diferență de 1,6 mm (ÎI95%: 0,36–2,8; $p = 0,011$). Volumul telediastolic al ventriculului stâng fost de $76,5 \pm 19,7$ ml vs. $89,3 \pm 18,6$ ml, diferență de 13 ml (ÎI95%: 4,8–21; $p = 0,002$), iar volumul telesistolic de $23,0 \pm 7,2$ ml vs. $26,3 \pm 6,9$ ml, diferență de 3,3 ml (ÎI95%: 0,40–6,3; $p = 0,027$). De asemenea, indicele masei miocardice ventriculare stângi ajustat pentru suprafața corporală a fost de $62,6 \pm 12,9$ vs. $68,2 \pm 12,1$, cu o diferență de 5,6 unități (ÎI95%: 0,34–10,9; $p = 0,036$). Pentru celelalte variabile ecocardiografice diferențele dintre grupuri nu au atins pragul de semnificație statistică ($p > 0,05$).

Evaluarea patternului de remodelare a miocardului ventriculului stâng.

Repartizarea tipurilor de remodelare a ventriculului stâng a fost realizată în funcție de indicele masei miocardului ventriculului stâng și grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng, fiind definite următoarele forme: geometrie normală, remodelare concentrică, hipertrofie excentrică și hipertrofie concentrică. În lotul copiilor cu diabet zaharat de tip 1, geometria normală a ventriculului stâng a fost identificată la 36 de subiecți, reprezentând 81,8%, iar hipertrofia concentrică a ventriculului stâng a fost evidențiată la 8 copii, ceea ce constituie 18,2% din lotul de bază. Nu au fost înregistrate cazuri de remodelare concentrică sau hipertrofie excentrică. În lotul martor, toți participanții au prezentat geometrie ventriculară stângă normală.

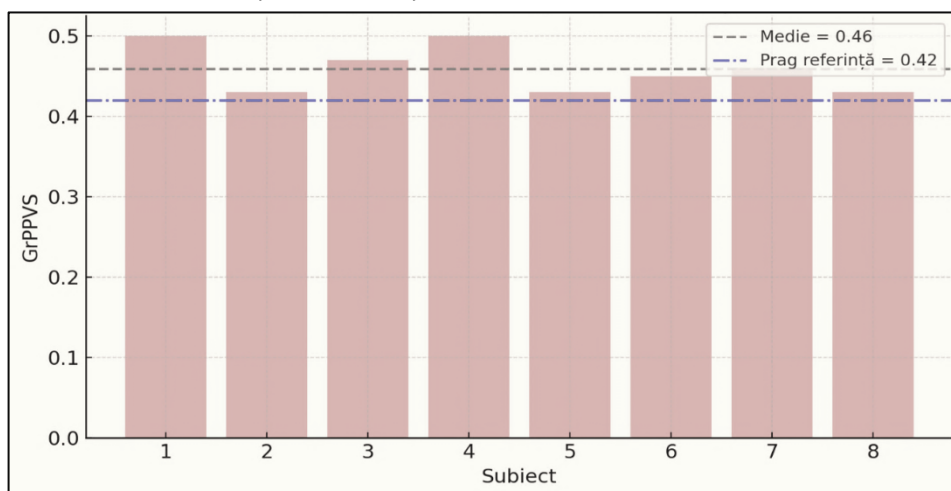


Figura 2. Valorile GrPPVS pentru subiecții cu hipertrofie concentrică, comparativ cu pragul de referință de 0,42 (linia albastră punctată)

Analiza riscului a demonstrat prezența exclusivă a hipertrofiei concentrice la copiii cu diabet zaharat de tip 1, cu o specificitate a asocierii de 100%. Din cauza absenței cazurilor în lotul martor, riscul relativ nu a putut fi estimat numeric prin metode convenționale, având tendință teoretică spre infinit. Asocierea a fost statistic semnificativă conform testului exact Fisher ($p = 0,002$), susținând valoarea hipertrofiei concentrice ca marker precoce al remodelării cardiace structurale în diabetul zaharat de tip 1 pediatric.

2.6. Interdependențe redox, lipidice și inflamatorii în remodelarea cardiacă la copiii cu diabet zaharat tip 1

Analiza corelațională a evidențiat interdependențe semnificative între profilul lipidic, inflamația cronică de grad redus, stresul oxidativ, capacitatea antioxidantă și parametrii ecocardiografici ai ventriculului stâng la copiii cu diabet zaharat tip 1.

Colesterolul total s-a corelat pozitiv cu markerii inflamatori IL-1 β ($r = 0,82$), IL-6 ($r = 0,75$), PCR ($r = 0,75$) și TNF- α ($r = 0,39$), precum și cu markerii stresului oxidativ: AGE pentosidine-like ($r = 0,70$), AGE vesperlysine-like ($r = 0,75$), albumina ischemic-modificată ($r = 0,76$), dialdehida malonică ($r = 0,75$) și AOPP ($r = 0,36$), $p < 0,05$. Concomitent, au fost observate corelații inverse cu SOD ($r = -0,73$), catalaza ($r = -0,68$), CUPRAC ($r = -0,50$) și AAT-ABTS ($r = -0,71$), $p < 0,05$. LDL-C a prezentat asocieri pozitive cu IL-1 β ($r = 0,66$), PCR și IL-6 ($r = 0,61$), precum și cu AGE vesperlysine-like și AIM ($r = 0,68$), iar trigliceridele s-au corelat cu PCR și IL-1 β ($r = 0,75$), IL-6 ($r = 0,65$), AIM ($r = 0,80$) și DAM ($r = 0,67$), $p < 0,05$. HDL-C nu a prezentat corelații semnificative cu markerii analizați.

Markerii inflamatori au prezentat un profil corelațional convergent cu stresul oxidativ. IL-1 β s-a asociat pozitiv cu AGE pentosidine-like ($r = 0,81$), AGE vesperlysines-like ($r = 0,83$), AIM ($r = 0,86$), DAM ($r = 0,74$) și AOPP ($r = 0,40$), iar PCR cu AGE pentosidine-like ($r = 0,72$), AGE vesperlysines-like ($r = 0,73$), AIM ($r = 0,81$), DAM ($r = 0,74$) și AOPP ($r = 0,40$), $p < 0,05$. IL-6 s-a corelat cu AGE pentosidine-like ($r = 0,72$), AGE vesperlysines-like ($r = 0,66$), AIM și DAM ($r = 0,78$), iar TNF- α a avut asocieri mai moderate cu AGE pentosidine-like ($r = 0,39$), AIM ($r = 0,36$) și DAM ($r = 0,52$), $p < 0,05$. În raport cu sistemul antioxidant, cele mai importante corelații inverse au fost observate pentru IL-1 β cu SOD ($r = -0,78$), catalaza ($r = -0,77$) și AAT-ABTS ($r = -0,83$), pentru PCR cu SOD ($r = -0,78$), catalaza ($r = -0,68$) și AAT-ABTS ($r = -0,73$), precum și pentru IL-6 cu SOD ($r = -0,74$) și AAT-ABTS ($r = -0,72$), $p < 0,05$.

Din perspectiva ecocardiografică, profilul lipidic aterogen s-a asociat predominant invers cu parametrii morfologici și volumetrici ai ventriculului stâng. Colesterolul total s-a corelat cu DTDVS și DTSVS ($r = -0,23$), VTDVS ($r = -0,26$) și VTSVS ($r = -0,22$), LDL-C cu DTDVS ($r = -0,34$), DTSVS ($r = -0,24$), VTDVS ($r = -0,33$) și VTSVS ($r = -0,24$), iar trigliceridele cu DTDVS ($r = -0,31$), DTSVS ($r = -0,29$) și VTDVS ($r = -0,41$), $p < 0,05$. Dintre markerii inflamatori, doar IL-1 β a prezentat o corelație inversă semnificativă cu VTDVS ($r = -0,31$; $p < 0,05$).

Markerii stresului oxidativ au fost, de asemenea, asociați cu modificări structurale ale ventriculului stâng. AGE pentosidine-like s-a corelat invers cu DTDVS ($r = -0,28$), DTSVS ($r = -0,23$), IMMVS ($r = -0,22$), VTDVS ($r = -0,28$) și VTSVS ($r = -0,24$), iar AGE vesperlysines-like cu DTDVS ($r = -0,31$), DTSVS ($r = -0,29$), VTDVS ($r = -0,32$) și VTSVS ($r = -0,26$), $p < 0,001$. Albumina ischemic-modificată s-a asociat invers cu DTDVS ($r = -0,26$), DTSVS ($r = -0,27$), VTDVS ($r = -0,29$) și VTSVS ($r = -0,25$), iar DAM cu DTDVS ($r = -0,21$), $p < 0,001$. Indicatorii homeostaziei tiol-disulfidice au prezentat corelații inverse cu DTDVS, DTSVS, PPVS, MMVS, VTDVS și VTSVS, cu valori r între $-0,22$ și $-0,31$, $p < 0,001$.

În schimb, markerii capacității antioxidante au prezentat relații favorabile cu parametrii ecocardiografici. SOD s-a corelat pozitiv cu DTDVS ($r = 0,27$) și VTDVS ($r = 0,29$), iar capacitatea antioxidantă totală determinată prin metoda CUPRAC cu DTDVS ($r = 0,28$), DTSVS ($r = 0,22$), VTDVS ($r = 0,30$) și VTSVS ($r = 0,21$), $p < 0,001$. Totodată, SOD, catalaza și CUPRAC s-au corelat invers cu GRPPVS ($r = -0,22$; $r = -0,27$; respectiv $r = -0,22$), $p < 0,001$.

În ansamblu, rezultatele susțin existența unui fenotip biologic interconectat, caracterizat prin dislipidemie aterogenă, inflamație cronică de grad redus, intensificarea stresului oxidativ și

reducerea capacității antioxidante, asociat cu modificări structurale subclinice ale ventriculului stâng la copiii cu diabet zaharat tip 1. Caracterul corelațional al analizei nu permite stabilirea unei relații cauzale directe, dar indică asocieri biologice relevante, care necesită confirmare prin studii longitudinale.

2.7. Determinarea biomarkerilor asociați diabetului zaharat tip 1 și parametrilor ecocardiografici prin modele de regresie

Pentru identificarea biomarkerilor cu valoare discriminatorie în diabetul zaharat tip 1 la copii, a fost aplicată regresia logistică univariată pe un eșantion de 88 de participanți, după excluderea valorilor extreme situate sub percentila 1% și peste percentila 99%. Apartenența la lotul de diabet tip 1 a fost considerată variabilă dependentă, iar biomarkerii metabolici, inflamatori, redox și lipidici au fost analizați separat ca variabile predictive.

Modelul de regresie logistică a evidențiat asocieri pozitive semnificative între apartenența la lotul cu diabet și markerii statusului prooxidant. Cele mai puternice relații au fost observate pentru dialdehida malonică, OR = 7,564; ÎI95%: 2,945–19,427; $p < 0,001$, și produșii proteici de oxidare avansată, OR = 2,039; ÎI95%: 1,469–2,830; $p < 0,001$. AGE vesperlysines-like a prezentat, de asemenea, o asociere pozitivă semnificativă, OR = 1,048; ÎI95%: 1,009–1,088; $p = 0,016$.

Dintre markerii inflamatori, TNF- α s-a remarcat ca predictor semnificativ al apartenenței la lotul cu diabet, OR = 1,145; ÎI95%: 1,078–1,217; $p < 0,001$, susținând implicarea inflamației cronice de grad redus în profilul biologic al copiilor cu această patologie. În opoziție, markerii capacității antioxidante au prezentat asocieri negative cu lotul de bază: catalaza OR = 0,584; ÎI95%: 0,457–0,747; $p < 0,001$, AAT-ABTS OR = 0,848; ÎI95%: 0,765–0,939; $p = 0,002$ și CUPRAC OR = 0,007; ÎI95%: 0–0,197; $p = 0,004$. Aceste rezultate reflectă reducerea mecanismelor antioxidante enzimatic și globale. Ceruloplasmina a fost asociată pozitiv cu diabet, OR = 1,044; ÎI95%: 1,027–1,062; $p < 0,001$, sugerând un posibil răspuns de fază acută.

Parametrii lipidici aterogeni au avut, de asemenea, asocieri pozitive: LDL-C OR = $1,5 \times 10^9$; ÎI95%: $1,3 \times 10^4$ – $1,8 \times 10^{14}$; $p < 0,001$ și trigliceridele OR = $5,9 \times 10^{16}$; ÎI95%: $2,4 \times 10^6$ – $1,4 \times 10^{27}$; $p = 0,002$, însă intervalele de încredere foarte largi impun interpretarea prudentă a acestor rezultate. Creșterea grupărilor tiolice în lotul cu diabet – SH-grupe libere OR = 1,057; ÎI95%: 1,023–1,091; $p < 0,001$, SH-grupe totale OR = 1,057; ÎI95%: 1,022–1,092; $p = 0,001$ și SH-tiolice proteice OR = 1,752; ÎI95%: 1,135–2,706; $p = 0,011$ – poate reflecta o fază compensatorie redox, nu o capacitate antioxidantă global conservată. Această interpretare este susținută de scăderea concomitentă a catalazei și a capacității antioxidante totale evaluate prin CUPRAC și AAT-ABTS.

Regresia liniară univariată în lotul total a identificat asocieri semnificative între biomarkerii analizați și parametrii ecocardiografici ai ventriculului stâng. TNF- α s-a asociat pozitiv cu FEVS, $\beta = +0,038$; $p = 0,019$, și FSVS, $\beta = +0,026$; $p = 0,048$, sugerând un posibil răspuns miocardic hiperdinamic precoce, de amplitudine redusă. Pentru DTSVS au fost observate asocieri inverse cu colesterolul total, $\beta = -1,431$; $p = 0,015$, trigliceridele, $\beta = -2,316$; $p = 0,028$, LDL-C, $\beta = -1,414$; $p = 0,029$, AIM, $\beta = -0,006$; $p = 0,009$, AGE vesperlysines-like, $\beta = -0,003$; $p = 0,015$, IL-1 β , $\beta = -0,179$; $p = 0,043$, și TNF- α , $\beta = -0,023$; $p = 0,049$. Aceste relații susțin predominanța unui profil de remodelare mai degrabă concentric decât dilatativ.

În lotul total, grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng s-a asociat invers cu catalaza, $\beta = -0,0011$; $p = 0,023$, și CUPRAC, $\beta = -0,003$; $p = 0,041$, ceea ce sugerează că diminuarea apărării antioxidante se poate corela cu geometria ventriculară concentrică. IL-6 a fost asociată invers cu IMMVS_ASC, $\beta = -0,074$; $p = 0,014$, relație care trebuie interpretată prudent,

având în vedere caracterul complex al legăturii dintre inflamație, durata bolii, statusul metabolic și remodelarea miocardică.

Analiza restrânsă la lotul copiilor cu diabet a evidențiat rolul central al capacității antioxidante în modificările morfo-funcționale ale ventriculului stâng. Activitatea SOD s-a asociat pozitiv cu FEVS, $\beta = +0,293$; $p = 0,017$, și FSVS, $\beta = +0,262$; $p = 0,011$, sugerând că menținerea unei activități antioxidante enzimatic reziduale poate contribui la conservarea funcției sistolice globale. În schimb, AAT-ABTS s-a asociat invers cu DTSVS, $\beta = -0,047$; $p = 0,047$.

CUPRAC a prezentat asocieri inverse importante cu parametrii structurali ai ventriculului stâng în lotul DZ1: IMMVS_ASC, $\beta = -7,40$; $p = 0,007$, SIV, $\beta = -0,70$; $p = 0,015$, și PPVS, $\beta = -0,49$; $p = 0,030$. De asemenea, s-a observat o tendință de asociere inversă cu GRPPVS, $\beta = -0,018$; $p = 0,064$. Aceste rezultate indică faptul că reducerea capacității antioxidante totale este asociată cu creșterea masei ventriculare, îngroșarea septului interventricular și a peretelui posterior, precum și cu tendința către geometrie concentrică. SH-grupele libere s-au asociat invers cu IMMVS_ASC, $\beta = -0,187$; $p = 0,040$, sugerând implicarea homeostaziei tiolice în remodelarea ventriculară.

În ansamblu, modelele de regresie confirmă existența unui profil biologic caracteristic copiilor cu diabet zaharat de tip 1, definit prin intensificarea stresului oxidativ, inflamație subclinică, dislipidemie aterogenă și diminuarea capacității antioxidante. Aceste modificări se asociază cu parametri ecocardiografici sugestivi pentru remodelare ventriculară stângă subclinică, în special de tip concentric.

Limitări ale cercetării. Interpretarea rezultatelor trebuie realizată în contextul unor limitări metodologice inerente designului cercetării. Studiul a fost unicentric, desfășurat într-un centru pediatric terțiar de referință, fapt care poate limita extrapolarea rezultatelor la alte populații pediatriche. Totuși, această particularitate a permis aplicarea unui protocol clinic și paraclinic standardizat, selecția riguroasă a participanților și obținerea unei omogenități mai bune a loturilor analizate.

Dimensiunea relativ modestă a eșantionului a fost adecvată obiectivelor propuse și a permis evidențierea unor diferențe semnificative între loturi pentru parametrii metabolici, inflamatori, lipidici, oxidativ-antioxidanți și ecocardiografici. Cu toate acestea, numărul de participanți a limitat posibilitatea efectuării unor analize stratificate detaliate în funcție de sex, durata bolii, gradul controlului glicemic sau tiparele de remodelare ventriculară stângă.

Includerea exclusivă a copiilor cu diabet zaharat tip 1 cu durata bolii de minimum 5 ani nu permite extrapolarea directă a rezultatelor asupra etapelor foarte precoce ale bolii. Această abordare a fost însă justificată de obiectivul cercetării, orientat spre evaluarea impactului cumulativ al hiperglicemiei cronice, inflamației persistente și dezechilibrului oxidativ-antioxidant asupra modificărilor cardiace subclinice.

Criteriile stricte de includere și excludere au redus influența unor factori majori de confuzie, dar pot limita aplicabilitatea rezultatelor la întreaga populație pediatrică cu diabet zaharat tip 1. De asemenea, majoritatea copiilor incluși au prezentat control glicemic suboptimal, ceea ce a limitat compararea între subgrupuri cu grade diferite de echilibru metabolic, dar reflectă o realitate clinică frecvent întâlnită și conferă rezultatelor relevanță practică.

Evaluarea cardiacă a fost realizată prin ecocardiografie convențională, metodă validată clinic și utilizată pe scară largă în practica pediatrică. Absența unor tehnici imagistice avansate, precum speckle-tracking echocardiography sau rezonanța magnetică cardiacă, poate limita identificarea disfuncțiilor miocardice foarte subtile. Totuși, evidențierea modificărilor structurale și geometrice

prin ecocardiografie standard susține utilitatea acestei metode în monitorizarea cardiacă de rutină a copiilor cu diabet zaharat tip 1.

În pofida acestor limitări, studiul aduce contribuții relevante privind interacțiunea dintre inflamația cronică de grad redus, stresul oxidativ, dislipidemie și remodelarea cardiovasculară subclinică la copiii cu diabet zaharat tip 1. Rezultatele obținute pot constitui o bază pentru cercetări multicentrice viitoare și pentru dezvoltarea unor strategii integrate de monitorizare și prevenție cardiovasculară în această populație vulnerabilă.

CONCLUZII GENERALE

1. Studiul realizat pe 90 de copii, dintre care 44 cu diabet zaharat tip 1 și 46 copii condiționat sănătoși, a demonstrat că diabetul zaharat tip 1 pediatric cu durata bolii ≥ 5 ani se asociază cu un profil cardiometabolic modificat. La copiii cu diabet, durata medie a bolii de $7,5 \pm 3,0$ ani și valoarea medie a HbA1c de $9,8 \pm 1,5\%$ au reflectat expunerea metabolică cronică și controlul glicemic suboptimal, asociate cu inflamație sistemică, dezechilibru oxidativ-antioxidant, profil lipidic aterogen și modificări ecocardiografice subclinice.
2. Copiii cu diabet zaharat tip 1 au prezentat un status inflamator sistemic activ, exprimat prin valori semnificativ crescute ale IL-1 β , IL-6, TNF- α și proteinei C reactive comparativ cu lotul martor. TNF- α a evidențiat diferențe semnificative între loturi ($p < 0,001$), susținând implicarea inflamației cronice de grad redus în mecanismele de afectare cardiometabolică pediatrică.
3. Evaluarea statusului redox a demonstrat intensificarea proceselor oxidative și diminuarea capacității antioxidante la copiii cu diabet zaharat tip 1. Producția proteică de oxidare avansată au fost semnificativ crescuți comparativ cu lotul martor ($9,4$ vs. $6,0 \mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$), iar peroxidarea lipidică a fost accentuată, exprimată prin valori mai mari ale malondialdehidei ($17,5$ vs. $13,0 \mu\text{M/L}$; $p < 0,001$). Concomitent, activitatea superoxid-dismutazei a fost semnificativ redusă ($46,6$ vs. $80,4$ u.c.; $p < 0,001$), alături de diminuarea catalazei și a capacității antioxidante totale evaluate prin metodele ABTS și CUPRAC, confirmând existența unui dezechilibru oxidativ-antioxidant persistent.
4. Profilul lipidic al copiilor cu diabet zaharat tip 1 a avut caracter aterogen, cu valori semnificativ mai mari ale colesterolului total, LDL-C, trigliceridelor și non-HDL-C comparativ cu lotul martor ($p < 0,001$), în timp ce HDL-C nu a prezentat diferențe semnificative statistice ($p = 0,30$). Aceste rezultate confirmă instalarea precoce a dislipidemiei aterogene în diabetul zaharat tip 1 pediatric și susțin necesitatea monitorizării profilului lipidic ca parte a evaluării riscului cardiometabolic.
5. Evaluarea ecocardiografică a evidențiat modificări morfo-funcționale subclinice ale ventriculului stâng la copiii cu diabet zaharat tip 1, exprimate prin valori mai reduse ale diametrelor și volumelor ventriculare stângi, fără dilatare cavitară sau disfuncție sistolică manifestă ($p < 0,05$). Hipertrofia concentrică a ventriculului stâng a fost identificată exclusiv în lotul diabetic, la 18,2% dintre copii (8/44), în absența acestei modificări în lotul martor, sugerând un pattern particular de remodelare geometrică concentrică. Analiza corelațională și modelele de regresie liniară univariată au susținut existența unei relații redox-cardiace: activitatea SOD s-a asociat pozitiv cu FEVS ($\beta = +0,293$; $p = 0,017$) și FSVS ($\beta = +0,262$; $p = 0,011$), iar capacitatea antioxidantă totală evaluată prin CUPRAC a fost predictor negativ pentru indicele masei miocardice ventriculare stângi indexat la aria suprafeței corporale ($\beta = -7,40$; $p = 0,007$), SIV ($\beta = -0,70$; $p = 0,015$) și PPVS ($\beta = -0,49$; $p = 0,030$). Aceste rezultate indică faptul că diminuarea apărării antioxidante se asociază cu modificări structurale ale ventriculului stâng și poate contribui la remodelarea de tip concentric.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru practica clinică

1.1. Se recomandă monitorizarea riguroasă a controlului glicemic și atingerea ȋintelor individualizate pentru HbA1c la copiii cu diabet zaharat de tip 1, având în vedere asocierea dezechilibrului metabolic cu reducerea activității antioxidante, inclusiv a SOD ($r = -0,339$; $p < 0,01$).

1.2. Se recomandă evaluarea periodică a profilului lipidic extins – colesterol total, LDL-C, HDL-C, trigliceride și non-HDL-C, deoarece copiii cu diabet zaharat de tip 1 au prezentat un profil lipidic aterogen, cu hipertrigliceridemie la 50% dintre cazuri.

1.3. Se recomandă efectuarea ecocardiografiei anuale la copiii cu diabet zaharat de tip 1 cu durata bolii ≥ 5 ani, pentru identificarea precoce a remodelării ventriculare stângi. În studiul realizat, hipertrofia concentrică a ventriculului stâng a fost prezentă la 18,18% dintre pacienți, cu un risc relativ de 17,8 ori mai mare față de lotul martor.

1.4. Se recomandă utilizarea markerilor de stres oxidativ și inflamație — PPOA/AOPP, AIM, MDA, IL-1 β , IL-6 și TNF- α – ca indicatori complementari pentru stratificarea riscului cardiovascular subclinic la copiii cu diabet zaharat de tip 1.

2. Pentru organizarea monitorizării și politicile de sănătate

2.1. Se recomandă includerea profilului lipidic extins și a evaluării geometriei ventriculare stângi în bilanțul anual al copilului cu diabet zaharat de tip 1.

2.2. Se recomandă facilitarea accesului la determinarea markerilor de stres oxidativ și inflamație în centrele terțiare de diabetologie pediatrică.

2.3. Se recomandă abordarea multidisciplinară a copiilor cu diabet zaharat de tip 1 și risc cardiovascular crescut, prin colaborarea dintre endocrinologul pediatru, cardiologul pediatru, medicul de laborator și medicul de familie.

3. Pentru cercetări viitoare

3.1. Se recomandă realizarea unor studii multicentrice și longitudinale, cu eșantioane mai mari, pentru validarea rolului markerilor inflamatori, oxidativ–antioxidanți, lipidici și ecocardiografici în predicția afectării cardiovasculare subclinice la copiii cu diabet zaharat de tip 1.

BIBLIOGRAFIE

1. Bolu S, Aşık A, Bucak İH. An evaluation of clinical and epidemiological characteristics and autoantibody status of children with type 1 diabetes mellitus at presentation. *Northwestern Medical Journal*. 2024 Jul 12;4(3):148–56. doi:10.54307/2024.NWMJ.136
2. Ogrotis I, Koufakis T, Kotsa K. Changes in the Global Epidemiology of Type 1 Diabetes in an Evolving Landscape of Environmental Factors: Causes, Challenges, and Opportunities. *Medicina (B Aires)*. 2023 Mar 28;59(4):668. doi:10.3390/medicina59040668
3. Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. *IDF DIABETES ATLAS* [Internet] 10th ed Brussels: International Diabetes Federation. 2021;35914061.
4. Hertiš Petek T, Petek T, Močnik M, Marčun Varda N. Systemic Inflammation, Oxidative Stress and Cardiovascular Health in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Antioxidants*. 2022 Apr 30;11(5):894. doi:10.3390/antiox11050894
5. Şeremet A, Casian V, Alexa Z, Harea D. Epidemiologia diabetului zaharat în Republica Moldova: realitate şi perspective. *Общественное здоровье, экономика и менеджмент в медицине*. 2019;(3 (81)):79–82.
6. Perrone A, others. GLAP, such as pentosidine and other AGE compounds, is a biomarker involved in metabolic diseases such as diabetic and vascular complications. *Aging Dis*. 2020;11(5):1257–69. doi:10.14336/AD.2020.0104
7. Kosmopoulos M, others. Impact of advanced glycation end products (AGEs) on cardiovascular events in diabetic patients: evidence from recent clinical studies. *Atherosclerosis*. 2019;289:1–8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.032
8. TIMERCAN T. Current markers of myocardial ischemia: review article. *Moldovan Journal of Health Sciences Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova MJHS*. 2018;16(2):62–72.
9. Cepoi L, Rudi L, Chiriac T, Miscu V, Rudic V. Dialdehida malonică—un potenţial marcher al toxicităţii nanoparticulelor în mediul acvatic. *One Health & Risk Management*. 2020;1(1):64–71.
10. Cyr AR, Huckaby L V, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36(2):307–21.
11. Janaszak-Jasiecka A, Płoska A, Wierońska JM, Dobrucki LW, Kalinowski L. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cell Mol Biol Lett*. 2023;28(1):21.
12. Gonzalez M, Clayton S, Wauson E, Christian D, Tran QK. Promotion of nitric oxide production: mechanisms, strategies, and possibilities. *Front Physiol*. 2025;16:1545044.
13. Chetruş O. Optimizarea metabolismului cardiac prin terapie citoprotectorie la pacienţilor cu insuficienţă coronariană cronică. Teză de doctor în ştiinţe medicale. Specialitatea 321.03 – Cardiologie. [Chişinău]; 2024.
14. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Front Immunol*. 2018;9:586. doi:10.3389/fimmu.2018.00586 PubMed PMID: 29686666.
15. Cano-Cano F, Gómez-Jaramillo L, Ramos-García P, Arroba AI, Aguilar-Diosdado M. IL-1β Implications in Type 1 Diabetes Mellitus Progression: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Feb 27;11(5):1303. doi:10.3390/jcm11051303
16. Tylutka A, Walas Ł, Zembron-Lacny A. Level of IL-6, TNF, and IL-1β and age-related diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1330386.

Lista publicațiilor și participărilor la forumuri științifice

a dlui **Eșanu Valeriu**, student-doctorand, Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova,
realizate la teza de doctor în științe medicale cu tema „**Statusul inflamator și morfo – funcțional cardiac la copiii cu diabet zaharat tip 1**”,
Specialitatea 322.01 - Pediatrie și Neonatologie

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste Web of Science, SCOPUS și alte baze de date internaționale**

1. **Eșanu V**, Palii I. Correlation between echocardiographic parameters of left ventricle and glycosylated hemoglobin in children with type 1 diabetes mellitus. One Health Risk Manag. 2022;3(1):44-52. ISSN 2587-3458. doi:10.38045/ohrm.2022.1.06. (SCOPUS)
<https://doi.org/10.38045/ohrm.2022.1.06>
2. **Eșanu V**, Palii I, Mocanu V, Vudu L, **Eșanu V**. Left ventricular remodeling patterns in children with metabolic syndrome. One Health Risk Manag. 2020;1(2):41-49. ISSN 2587-3458. doi:10.38045/ohrm.2020.1.15. (SCOPUS)
<https://doi.org/10.38045/ohrm.2020.1.15>

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

3. **Eșanu V**, Palii I, Revenco N, et al. Afectarea cardiacă în diabetul zaharat. Buletin de Perinatologie. 2020;2(87):62–70. ISSN: 1810-5289.
<https://repository.usmf.md/xmlui/handle/20.500.12710/17055>
4. **Eșanu V**, Eșanu V, Pîrțu L, et al. Corelația dintre hemoglobina glicată și profilul lipidic seric în diabetul zaharat de tip 1. Buletin de Perinatologie. 2022;1(93):123–128. ISSN: 1810-5289.
<https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/24418>

- ✓ **articole în culegeri științifice internaționale**

5. **Eșanu V**, Vudu L, Cobet V, et al. Markerii inflamației sistemice în diabetul de tip 1 la copii. În: Concepte actuale în practica pediatrică. Iași: Editura Gr. T. Popa; 2023. p. 93-100. ISBN: 978-606-544-899-5.
6. **Eșanu V**, Eșanu V, Vudu L, Golovin B, Lozovanu S, Palii I. Pattern-ul inflamator la copii cu diabet zaharat tip 1. În: Sinteza cunoașterii în Pediatrie. Iași: Editura „Gr. T. Popa”; 2025. p. 179–186. ISBN: 973-630-345-083-4.

- **naționale**

7. **Eșanu V**, Vudu L, Gudumac V, Cobet V, Revenco N, Palii I. Markerii circulanți ai stresului oxidativ și sistemului antioxidant în diabetul zaharat de tip 1 la copii. În: Ziua bolilor rare; 2023 feb 28; Chișinău, Republica Moldova. Chișinău: Editura Taicom (Ridgeone Group); 2023. p. 26–30. ISBN: 978-9975-58-297-1.

[https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Ziua%20bolilor%20rare%202023%20\(ebook\).pdf](https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Ziua%20bolilor%20rare%202023%20(ebook).pdf)

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice:**

8. **Esanu V**, Palii I. Correlation between echocardiographic parameters of left ventricular and glycosylated hemoglobin in children with type 1 diabetes mellitus. *One Health & Risk Management*. 2021;2(supl 4):39. ISSN: 2587-3466.
<https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/18254>
9. Rodoman I, **Eșanu V**, Eșanu V, et al. Investigating the relation between hemoglobin A1c with left ventricular remodeling patterns in children with type 1 diabetes mellitus (P-145/Moderated Poster). *Cardiol Young*. 2022;32(Suppl 2):S121. ISSN: 1047-9511.
<https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/E1038CE40CA35DD2E4FDBFF5BD7FE62D/S1047951122001950a.pdf/55th-annual-meeting-of-the-association-for-european-paediatric-and-congenital-cardiology-aepc-geneva-switzerland-or-25-28-may-2>
10. Rodoman I, **Esanu V**, Esanu V, Palii I. Association between glycated hemoglobin and left ventricular remodeling in children with type 1 diabetes. *Cardiol Young*. 2024;34(Suppl S2):S1944. ISSN: 1047-9511.
<https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/CA4F69124DA52AF282ACE7E25AD8570E/S1047951124034103a.pdf/57th-annual-meeting-of-the-association-for-european-paediatric-and-congenital-cardiology-aepc-wednesday-may-8-2024-saturday-may>

- ✓ **Rezumate publicate în volume de conferințe internaționale**

11. **Ешану ВФ**, Палий ИИ, Ешану ВГ. Формы геометрии левого желудочка у детей с диабетом 1-го типа. В: Сборнике материалов XXIII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»; 2021 Март 5-7; Москва, Россия. 2021. с. 57. DOI: 10.15690/rpj.v2i1.2248
https://www.pediatr-russia.ru/information/kongressy-i-sezdy-pediatrov/2021/Tezisi_VSP_2021.pdf
12. **Ешану ВФ**, Палий ИИ, Ешану ВГ. The relationship between left ventricular mass and other cardiovascular risk factors in children with type 1 diabetes. В: Abstract Book. VIII Global Educational Forum «Russian Cardiovascular Days»; 2021 Апр. 22–24; Санкт-Петербург, Россия. 2021. с. 43.
https://old.scardio.ru/content/activities/2021/RCD/event_13768_thesises-2.pdf
13. **Esanu V**, Vudu L, Palii I. The effect of glycated hemoglobin on left ventricular structure and function in children with type 1 diabetes mellitus. In: *Abstracts of The 8th National Congress of Diabetes, Nutrition and Pediatric Endocrinology – with international participation*; 2021 Oct 4–9; Timișoara, Romania. Organized by: Societatea Română de Diabet, Nutriție și Endocrinologie Pediatrică. 2021. p. 49. ISSN: 2810-3076
<https://endoped.ro/wp-content/uploads/2023/10/ENDOPED-2021-Abstract-Book.pdf>
14. **Esanu V**, Belii O, Tiron L, et al. Traectoria relației remodelării ventriculare stângi cu valoarea HbA1c la copii cu diabet de tip 1. In: Volum de rezumate. Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene „N.N. Trifan”; 2022 Jun 15–18; Iași, România. 2022. p. 90–91. ISBN: 978-606-685-871-7.
https://zilelepediatriei.ro/wp-content/uploads/2022/06/Pediatrie2022_VolumRezumate.pdf
15. **Ешану ВФ**, Ешану ВГ, Палий ИИ. The complex reciprocal relation of subclinical myocardial changes, oxidative stress, inflammation, and dyslipidemia in type 1 diabetes

mellitus. В: *Сборник тезисов II Международного конгресса «Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перезагрузка»*; 2024 Окт. 10–12; Москва, Россия. 2024. с. 16. doi:10.14341/ozhirenie-conf-2024-oct10-12-2024-8
https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/EVENTS_2024/10-12.10_2_mezhdunarodnyj_kongress_ozhirenie_perezagruzka/10-12.10_2_mezhdunarodnyj_kongress_ozhirenie_perezagruzka_tezisy.pdf

16. Ешану ВФ, Ешану ВГ, Палий ИИ. Type 1 diabetes in a child with COVID-19 – case report. В: *Сборник тезисов II Международного конгресса «Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перезагрузка»*; 2024 Окт 10–12; Москва, Россия. 2024. с. 16. doi:10.14341/ozhirenie-conf-2024-oct10-12-2024-8.
https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/EVENTS_2024/10-12.10_2_mezhdunarodnyj_kongress_ozhirenie_perezagruzka/10-12.10_2_mezhdunarodnyj_kongress_ozhirenie_perezagruzka_tezisy.pdf

- **naționale cu participare internațională:**

17. Eșanu V, Palii I, Golovin B, Chiriac A. Impactul metodelor de reabilitare la copiii cu diabet zaharat de tipul 1 – reactualizare. În: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*; 2020 Oct 21–23; Chișinău, Republica Moldova. Chișinău: USMF; 2020. p. 544. ISBN: 978-9975-82-198-8.
https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/126577
18. Eșanu V, Palii I. Impact of the glycated hemoglobin on the left ventricular mass index in children with type 1 diabetes mellitus. În: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*; 2021 oct 20–22; Chișinău, Republica Moldova. Chișinău: 2021. p. 366. ISBN: 978-9975-82-223-7.
https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/144800
19. Eșanu V, Palii I. Impact of the glycated hemoglobin on the left ventricular mass index in children with type 1 diabetes mellitus. În: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*; 2021 Oct 20–22; Chișinău, Republica Moldova. Chișinău: 2021. p. 366. ISBN: 978-9975-82-223-7. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/144800

- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**

20. Eșanu Valeriu, Palii Ina, Vudu Lorina, Revenco Ninel, Golovin Boris, Cobeț Valeriu. *Evaluarea markerilor de peroxidare carbohidrată age pentosidines-like și age verpelysines-like ca indicatori ai decompensării diabetului zaharat tip 1 la copii*. Certificat de inovator Nr. 6341 din 18.03.2025 (USMF „Nicolae Testemițanu”) și Certificat de inovator Nr. 571 din 17.03.2025 (IMSP Institutul Mamei și Copilului).
21. Eșanu Valeriu, Palii Ina, Vudu Lorina, Revenco Ninel, Golovin Boris, Cobeț Valeriu. *Evaluarea markerului de peroxidare a proteinelor - produse proteice avansat oxidate, ca indicator al decompensării diabetului zaharat tip 1 la copii*. Certificat de inovator Nr. 6342 din 18.03.2025 (USMF „Nicolae Testemițanu”) și Certificat de inovator Nr. 571 din 17.03.2025 (IMSP Institutul Mamei și Copilului).
22. Eșanu Valeriu, Palii Ina, Vudu Lorina, Revenco Ninel, Golovin Boris, Cobeț Valeriu. *Evaluarea markerilor de peroxidare a lipidelor - dialdehida malonică și albumina ischemic-modificată ca indicatori ai decompensării diabetului zaharat tip 1 la copii*. Certificat de inovator Nr. 6343 din 18.03.2025 (USMF „Nicolae Testemițanu”) și Certificat de inovator Nr. 573 din 17.03.2025 (IMSP Institutul Mamei și Copilului).

23. **Eșanu Valeriu**, Palii Ina, Vudu Lorina, Revenco Ninel, Golovin Boris, Cobeț Valeriu. *Evaluarea markerilor antioxidanți: superoxid dismutaza, catalaza, activitatea antioxidantă totală prin metoda cuprac și aat-abts și ceruloplasmina ca indicatori ai decompensării diabetului zaharat tip 1 la copii*. Certificat de inovator Nr. 6344 din 18.03.2025 (USMF „Nicolae Testemițanu”) și Certificat de inovator Nr. 574 din 17.03.2025 (IMSP Institutul Mamei și Copilului).
 24. **Eșanu Valeriu**, Palii Ina, Vudu Lorina, Revenco Ninel, Golovin Boris, Cobeț Valeriu. *Evaluarea markerilor inflamatori: pcr, tnf, il-6 și il-1β ca indicatori ai stratificării riscului cardiovascular la copiii cu diabet zaharat tip 1*. Certificat de inovator Nr. 6345 din 18.03.2025 (USMF „Nicolae Testemițanu”) și Certificat de inovator Nr. 575 din 17.03.2025 (IMSP Institutul Mamei și Copilului).
 25. **Eșanu Valeriu**, Palii Ina, Vudu Lorina, Revenco Ninel, Golovin Boris, Cobeț Valeriu. *Evaluarea markerilor profilului lipidic: colesterolul total, trigliceridele și ldl - colesterol ca indicatori ai stratificării riscului cardiovascular la copiii cu diabet zaharat tip 1*. Certificat de inovator Nr. 6346 din 18.03.2025 (USMF „Nicolae Testemițanu”) și Certificat de inovator Nr. 576 din 17.03.2025 (IMSP Institutul Mamei și Copilului).
 26. **Eșanu Valeriu**, Palii Ina, Vudu Lorina, Revenco Ninel, Golovin Boris, Cobeț Valeriu. *Evaluarea remodelării ventriculare stângi la copiii cu diabet zaharat tip 1 cu intervalul de vîrsta 10-18 ani*. Certificat de inovator Nr. 6347 din 18.03.2025 (USMF „Nicolae Testemițanu”) și Certificat de inovator Nr. 577 din 17.03.2025 (IMSP Institutul Mamei și Copilului).
- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
27. **Eșanu V.** Rehabilitation methods – determinants of daily insulin dose in type 1 diabetes. Al 46-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Timișoara, România, 2–8 septembrie 2020.
 28. **Eșanu V.** The effect of glycated hemoglobin on left ventricular structure and function in children with type 1 diabetes mellitus. Al 8-lea Congres Național de Diabet, Nutriție și Endocrinologie Pediatrică. Timișoara, România, 4–9 octombrie 2021.
 29. **Eșanu V.** Traectoria relației remodelării ventriculare stângi cu valoarea HbA1c la copii cu diabet de tip 1. Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene „N.N. Trifan”. Iași, România, 15–18 iunie 2022.
 30. **Eșanu V.** Corelații între hemoglobina glicată și indicatorii stresului oxidativ și activitatea antioxidantă la copiii cu diabet zaharat de tip 1. Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene „N.N. Trifan”, ediția a XXXV-a. Iași, România, 22–24 iunie 2023.
 31. **Eșanu V.** Correlation between hemoglobin A1c and serum lipid profile in children with type 1 diabetes: hemoglobin A1c prognosticates dyslipidemia. Al 10-lea Congres Național de Diabet, Nutriție și Endocrinologie Pediatrică – cu participare internațională. Timișoara, România, 7–10 iunie 2023.
 32. **Eșanu V.** The complex interplay of subclinical myocardial changes, oxidative stress, inflammation, and dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus. Al 11-lea Congres Național de Diabet, Nutriție și Endocrinologie Pediatrică – cu participare internațională. Timișoara, România, 17–20 aprilie 2024.
 33. **Eșanu V.** Pattern-ul inflamator la copii cu diabet zaharat tip 1. Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene „N.N. Trifan”, ediția a XXXVII-a. Iași, România, 18–21 iunie 2025.

✓ **naționale**

34. **Eșanu V.** Impactul hemoglobinei glicate asupra indicelui de masă ventriculară stângă la copiii cu diabet zaharat de tip 1. Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”. Chișinău, Republica Moldova, 20–22 octombrie 2021.
35. **Eșanu V.** Interrelația modificărilor stresului oxidativ, inflamației, dislipidemiei și miocardice subclinice în diabetul zaharat de tip 1 la copii. Al 3-lea Congres Național al Societății Medicilor Endocrinologi din Republica Moldova, cu participare internațională. Chișinău, Republica Moldova, 10–12 octombrie 2024.
36. **Eșanu V.** Lipid profile in children with insulin-dependent diabetes mellitus. Congresul Internațional al Societății de Pediatrie din Republica Moldova, ediția a VIII-a „Pediatria – specialitate multidisciplinară”. Chișinău, Republica Moldova, 6–8 iunie 2024.

• **Participări cu postere la foruri științifice:**

✓ **internaționale**

37. **Eșanu V.** Modele de geometrie ventriculară stângă la copiii cu diabet zaharat tip 1. Conferința Națională de Pediatrie „Ghiduri și protocoale în Pediatrie”. București, România: 7–10 aprilie 2021.
38. **Eșanu V.** Investigating the relation between HbA1c with left ventricular remodeling patterns in children with type 1 diabetes mellitus. The 47th National Congress of the Romanian Society of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. România: 19–25 mai 2021.
39. **Eșanu V.** Investigating the relation between hemoglobin A1c with left ventricular remodeling patterns in children with type 1 diabetes mellitus (P-145/Moderated Poster). 55th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Geneva, Switzerland: 25–28 mai 2022.
40. **Eșanu V.** Left ventricular remodeling in children with type 1 diabetes (P-12). The 62nd National Congress of Cardiology. Sinaia, România: 20–23 septembrie 2023.
41. **Eșanu V.** Markerii ai inflamației sistemice în diabetul de tip 1 la copii. Conferința Națională Zilele Pediatriei Iașene „N.N. Trifan”, ediția a XXXV-a. Iași, România: 22–24 iunie 2023.
42. **Eșanu V.** Association between glycated hemoglobin and left ventricular remodeling in children with type 1 diabetes. 57th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Porto, Portugalia: 8–11 mai 2024.