

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

Teză 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).

Componenta 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

LISTA ABREVIERILOR	5
LISTA FIGURILOR	7
LISTA TABELELOR	8
INTRODUCERE.....	9
1. DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1 LA POPULAȚIA PEDIATRICĂ – FUNDAMENTAREA ȘTIINȚIFICĂ A CERCETĂRII.....	14
1.1. Dimensiuni ale continuumului cardiovascular în diabetul zaharat de tip 1.....	14
1.2. Implicațiile stresului oxidativ în diabetul zaharat de tip 1. Rolul oxidanților și antioxidanților.....	18
1.3. Patternul unor markeri de evidențiere a procesului inflamator în diabetul zaharat de tip1	26
1.4. Valoarea predictivă a dezechilibrelor spectrului lipidic în diabetul zaharat de tip 1	30
1.5. Remodelarea ventriculară stângă – accent pe populația pediatrică cu diabet.....	37
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	43
2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea volumului eșantionului.....	43
2.2. Metode de cercetare. Instrumente de lucru.....	47
2.3. Metode de prelucrare statistică și analiză a rezultatelor	52
2.4. Considerații etice.	53
3. DETERMINANTE BIOLOGICE ȘI METABOLICE ÎN DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1 PEDIATRIC	55
3.1. Estimarea diferențelor ale expresiei markerilor inflamatori între copiii cu diabet zaharat și lotul martor	55
3.2. Evaluarea parametrilor stresului oxidativ și cuantificarea capacității antioxidante .	59
3.3. Analiza profilului lipidic la copiii cu diabet zaharat de tip 1	69
4. MODIFICĂRI CARDIACE ȘI RELAȚII DE INTERDEPENDENȚĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1 PEDIATRIC.....	75
4.1. Analiza modificărilor ecocardiografice asociate diabetului zaharat tip 1: comparație cu populația de control	75
4.1. Evaluarea patternului de remodelare a miocardului ventriculului stâng	80

4.3. Aprecierea riscului de instalare a hipertrofiei concentrice a miocardului ventriculului stâng	82
4.4. Interdependențe redox, lipidice și inflamatorii în remodelarea cardiacă la copiii cu diabet zaharat tip 1	84
4.5. Determinarea biomarkerilor asociați diabetului zaharat tip 1 și parametrilor ecocardiografici prin modele de regresie.....	91
4.6. Algoritm integrativ de orientare diagnostică și stratificare precoce a riscului modificărilor cardiace subclinice la copilul cu diabet zaharat de tip 1	96
5. INTERPRETAREA REZULTATELOR ÎN CONTEXTUL LITERATURII DE SPECIALITATE	101
CONCLUZII GENERALE	114
RECOMANDĂRI PRACTICE	116
BIBLIOGRAFIE	117
ANEXE.....	131
Anexa 1. Caracteristicile antropometrice ale lotului de bază și ale lotului martor.....	131
Anexa 2. Valori normative și praguri clinice ale profilului lipidic pediatric	133
Anexa 3. Distribuția markerilor sistemului prooxidant–antioxidant în funcție de sex în lotul de studiu.....	135
Anexa 4. Parametrii ecocardiografici în lotul de bază și lotul martor.....	137
Anexa 5. Parametrii ecocardiografici în lotul de studiu, stratificați în funcție de sex.....	140
Anexa 6. Analiza fenotipului corelațional între profilul lipidic, markerii inflamatori și parametrii ecocardiografici.....	143
Anexa 7. Informații privind valorificarea rezultatelor cercetării.....	145
Anexa 8. Declarația privind asumarea răspunderii.....	171
ADNOTARE	172
SUMMARY	173

LISTA ABREVIERILOR

Abreviere	Denumire	DMS	diferența mediilor standardizată
4-HNE	4-hidroxinonenal		
8-oxo-dG	8-oxo-2'-deoxiguanozină	DTDVS	diametrul telediastolic al ventriculului stâng
AAP	Academia Americană de Pediatrie	DTSVS	diametrul telesistolic al ventriculului stâng
ABTS	acid 2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonic)	DZ1	diabet zaharat tip 1
ADA	Asociația Americană de Diabet	DZ2	diabet zaharat tip 2
AGE	produși finali de glicare avansată	EACVI	Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară
AGL	acizi grași liberi	EAS	Societatea Europeană de Ateroscleroză
AIM	albumină ischemic modificată	ECV	efecte cardiovasculare
Ao	aorta	EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
AOPP	produși proteici avansați de oxidare	EFIM	Federația Europeană de Medicină Internă
apoA	apolipoproteina A	EGF	factor de creștere epidermal
ASC	aria suprafeței corporale	ERA	European Renal Association
ASE	Societatea Americană de Echocardiografie	FA	fibrilație atrială
AS	atriul stâng	FEVS	fracția de ejeție a ventriculului stâng
AAT	activitatea antioxidantă totală		
AVC	accident vascular cerebral	FGM	monitorizarea glicemiilor tip flash
CAD	cetoacidoză diabetică		
CAT	catalaza	FRCV	factor de risc cardiovascular
CDC	Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor	FSVS	fracția de scurtare ventriculară stângă
CETP	proteina de transfer a esterilor de colesterol	GLS	deformația longitudinală globală
CGM	monitorizarea continuă a glicemiilor	GN	geometrie normală
CP	ceruloplasmină	GPx	glutation-peroxidază
hs-CRP	proteina C reactivă ultrasensibilă	GR	glutation-reductază
CT	colesterol total	GSH	glutation
CUPRAC	metodă colorimetrică pentru determinarea capacității antioxidantilor de reducere a ionilor cuprici	GRPPVS	grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng
CV	coeficient de variație	HbA1c	hemoglobina glicată
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial	HCVS	hipertrofie concentrică a ventriculului stâng
DLD	dislipidemie diabetică	HEVS	hipertrofie excentrică a ventriculului stâng
		HDL	lipoproteină cu densitate înaltă

HLA	antigene leucocitare umane	PON1	paraoxonaza-1
HOCl	acid hipocloros	PPVS	peretele posterior al ventriculului stâng
HVS	hipertrofie ventriculară stângă	pro-BNP	peptid natriuretic de tip B (precursor)
IC	insuficiență cardiacă	PPOA	produși proteici de oxidare avansată
IDDM	diabet zaharat insulino- dependent	RNS / ROS	specii reactive de azot / oxigen / sulf
IDL-C	lipoproteină cu densitate intermediară – colesterol	RSS	remodelare concentrică a ventriculului stâng
IDF	Federația Internațională de Diabet	RCVS	remodelare ventriculară stângă
IFN- γ	interferon gamma	RVS	risc relativ
IL	interleukine	SAT	Statusul Antioxidant Total
IMMVS	indicele masei miocardului ventriculului stâng	SIV	sept interventricular
IMA	infarct miocardic acut	SMD	diferență medie standardizată
IMC	indicele masei corporale	SOD	superoxid-dismutază
iNOS	sintaza inductibilă a oxidului nitric	SO	stres oxidativ
IÎ	interval de încredere	SOT	Stres Oxidativ Total
ISH	Societatea Internațională de Hipertensiune	TA	tensiune arterială
ISO	Index de Stres Oxidativ	TAC	capacitate antioxidantă totală
LPL	lipoprotein-lipază	TBA	acid tiobarbituric
LCAT	lecitin-colesterol aciltransferază	TC / TI	terapie convențională / terapie intensivă
LDL	lipoproteină cu densitate mică	TGF- β	factor de creștere și transformare beta
LRP	proteină legată de receptor	TG	trigliceride
MDA	malondialdehidă	TNF- α	factor de necroză tumorală alfa
MMVS	masa miocardului ventriculului stâng	TMP	1,1,3,3-tetrametoxipropan
NADH	nicotinamidă adenină dinucleotidă (redușă)	UV	ultraviolet
NF- κ B	factor nuclear κ B	VD / VS	ventricul drept / ventricul stâng
NO	oxid nitric	VLDL-C	lipoproteină cu densitate foarte mică – colesterol
OMS	Organizația Mondială a Sănătății	VPN / VPP	valoare predictivă negativă / pozitivă
PCN	protocol clinic național	VDVS	volum telediastolic /
PCSK9	proprotein convertaza subtilizină/kexină tip 9	VTSVS	telesistolic al ventriculului stâng
PMS	fenazinmetasulfat	XO	xantin-oxidază

LISTA FIGURILOR

Figura 1. Distribuția glicemiei (mmol/l) și a hemoglobinei glicate (HbA1c, %) la copiii cu diabet zaharat tip 1.....	45
Figura 2. Diagrama conceptuală a studiului	46
Figura 3. Expresia markerilor inflamatori (TNF- α , IL-6, IL-1 β , PCR) în funcție de gender, la copiii cu diabet.	57
Figura 4. Corelații între HbA1c și markerii inflamatori la copiii cu diabet	59
Figura 5. Matricea corelațiilor dintre hemoglobina glicată și markerii stresului oxidativ și ai capacității antioxidante în lotul de bază	68
Figura 6. Variația parametrilor lipidici la copiii diabetici, în funcție de sex.....	72
Figura 7. Corelațiile dintre HbA1c și parametrii profilului lipidic la copiii cu diabet zaharat tip 1	74
Figura 8. Diferențele medii între băieți și fete pentru parametrii ecocardiografici analizați, în lotul general, lotul cu diabet zaharat de tip 1 și lotul control.	78
Figura 9. Modelul corelațiilor dintre hemoglobina glicată și parametrii ecocardiografici la pacienții cu diabet zaharat tip 1, stratificat pe gen	80
Figura 10. Valorile GrPPVS pentru copiii cu hipertrofie concentrică, comparativ cu pragul de referință de 0,42 (linia punctată)	81
Figura 11. Analiza fenotipului corelațional între indicatorii profilului lipidic de interes cu parametri ai stresului oxidativ/capacității antioxidante	86
Figura 12. Analiza fenotipului corelațional între markerii inflamatori de interes cu indicatorii stresului oxidativ și a capacității antioxidante	88
Figura 13. Analiza fenotipului corelațional între markerii stresului oxidativ și a capacității antioxidante cu parametrii ecocardiografici	90
Figura 14. Reprezentarea sintetică a algoritmului	98
Figura A6.1 Analiza fenotipului corelațional între indicatorii profilului lipidic de interes cu parametrii inflamatori (A) și ecocardiografici (B)	143
Figura A6.2 Analiza fenotipului corelațional între markerii inflamatori de interes cu indicatorii ecocardiografici	144

LISTA TABELELOR

Tabelul 1. Estimarea riscului de hipertrofie concentrică a ventriculului stâng la copiii cu diabet zaharat de tip 1 (tabel de contingență 2x2).....	50
Tabelul 2. Variația conținutului seric al TNF- α , IL-1 β , IL-6, PCR la participanții din studiu	55
Tabelul 3. Tendințele distribuirii valorilor unor parametri ai stresului oxidativ în loturile cercetate	63
Tabelul 4. Tendințele distribuirii valorilor unor indicatori de protecție antioxidantă în loturile cercetate	65
Tabelul 5. Variabilitatea profilului lipidic în populația pediatrică studiată.....	70
Tabelul 6. Distribuția categoriilor profilului lipidic conform NHLBI (2011) la copiii cu diabet zaharat tip 1, stratificată în funcție de ținta HbA1c (ISPAD 2022).....	73
Tabelul 7. Predictori semnificativi statistic ai apartenenței la lotul DZ1 – regresie logistică univariată	92
Tabelul 8. Predictori biochimici semnificativi ai parametrilor ecocardiografici în lotul total — regresie liniară univariată	94
Tabelul 9. Predictori biochimici semnificativi ai parametrilor ecocardiografici în lotul DZ1 – regresie liniară univariată	95
Tabelul 10. Indicatori metabolici, redox-inflamatori și ecocardiografici utilizați în stratificarea riscului cardiometabolic la copiii cu diabet zaharat de tip 1	99
Tabelul A1.1 Caracteristicile antropometrice a loturilor nonDZ și DZ.	131
Tabelul A2.1 Valori ale unor parametri lipidici la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 19 ani (conform NHANES).....	133
Tabelul A2.2 Valorile lipidelor, lipoproteinelor și apolipoproteinelor definite ca „acceptabile”, „limită” și „anormale” la copii (conform NCEP).....	134
Tabelul A3.1 Segregarea markerilor sistemului pro/antioxidant, pe sexe în lotul de studiu..	135
Tabelul A4.1 Parametrii ecocardiografici cuantificați și comparați între lotul de bază și lotul martor	137
Tabelul A5.1 Rezultatele analizei parametrilor derivați din evaluarea ecocardiografică la copiii cu DZ , stratificate în funcție de sex.....	140

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei cercetate.

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 [1–3].

La capitolul povara globală, diabetul de tip 1 reprezintă 5–10% dintre toate cazurile de diabet [3,4] dar și constituie peste 90% dintre cazurile pediatrice [5], fiind cea mai comună formă de diabet infantil și una dintre cele mai frecvente boli endocrine cronice ale copilăriei [6]. Datele estimative ale Atlasului Federației Internaționale de Diabet 2025 confirmă creșterea incidenței globale, cu variații geografice importante, mai accentuate în rândul populațiilor de origine europeană [7].

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 [8,9]. Această interacțiune imprimă patogenezei un caracter multifactorial, definit prin alterarea homeostaziei glucidice și activarea unor cascade interdependente – inflamația cronică, dezechilibrul oxidativ și dislipidemia – care contribuie la afectarea organelor-țintă și la instalarea precoce a complicațiilor cardiovasculare[10].

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 mediatorii 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 adenzin trifosfat (ATP), induc leziuni ale acidului dezoxiribonucleic (ADN) 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 [9, 10].

La nivel național, datele epidemiologice indică o tendință ascendentă a incidenței diabetului zaharat de tip 1 la copii [11]. 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 ipoteza conform căreia o mai bună cunoaștere a proceselor inflamatorii, a stresului oxidativ și a spectrului lipidic, factori cu impact semnificativ asupra remodelării ventriculare stângi la copiii cu diabet zaharat, poate fundamenta formularea unor orientări strategice și intervenții eficiente. Acestea sunt esențiale în condițiile în care factorii menționați joacă un rol important atât în prevenție, cât și în optimizarea managementului acestei entități clinice, contribuind la întârzierea sau prevenirea apariției complicațiilor de orice natură.

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 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.

Ipoteza de lucru. La copiii cu diabet zaharat tip 1 cu durată a bolii ≥ 5 ani și control glicemic suboptimal, dezechilibrul redox, activarea inflamatorie subclinică și dislipidemia se asociază precoce cu modificări morfo-funcționale ale ventriculului stâng, înaintea apariției manifestărilor clinice evidente. Biomarkerii corespunzători acestor procese pot fi integrați într-un panel de stratificare a riscului cardiovascular la copilul cu diabet zaharat tip 1

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 predictori incipienți ai afectării cardiovasculare asociate diabetului zaharat tip 1.

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 dezechilibrului glicemic.

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. Evaluarea 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 profilului dislipidemic asociat 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. 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 durata 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.

Limitările studiului. Studiul prezintă limitări inerente unui design unicentric și unui eșantion de dimensiune moderată, aspecte care pot restrânge generalizabilitatea rezultatelor. Includerea exclusivă a pacienților cu diabet zaharat tip 1 cu durata bolii de cel puțin 5 ani poate reduce aplicabilitatea concluziilor la copiii recent diagnosticați sau aflați în fazele incipiente ale bolii. De asemenea, caracterul observațional al cercetării permite identificarea asocierilor dintre parametrii analizați, fără a putea demonstra relații de cauzalitate. Interpretarea rezultatelor trebuie realizată în raport cu aceste particularități metodologice.

Noutatea 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.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza de doctorat este structurată conform cerințelor metodologice în vigoare și include lista abrevierilor, lista figurilor și a tabelelor, introducerea, patru capitole de conținut propriu-zis și un capitol de analiză critică și sinteză, concluziile generale, recomandările practice, bibliografia, anexele, adnotarea în limba română și engleză.

Introducerea prezintă actualitatea și importanța științifico-practică a temei abordate, relevanța diabetului zaharat de tip 1 în populația pediatrică din perspectiva riscului cardiovascular precoce, justificarea direcției de cercetare, contextul național și internațional al problemei studiate, precum și ipoteza de lucru, scopul și obiectivele cercetării. Totodată, sunt evidențiate metodologia generală, noutatea științifică, valoarea teoretică și aplicativă a rezultatelor, aprobarea și diseminarea acestora.

Capitolul „Diabetul zaharat de tip 1 la populația pediatrică – fundamentarea științifică a cercetării”, cuprinde sinteza literaturii de specialitate privind diabetul zaharat de tip 1 la copil, cu accent pe dimensiunile continuumului cardiovascular, rolul stresului oxidativ, al inflamației cronice subclinice, al dezechilibrelor lipidice și al remodelării ventriculare stângi. Capitolul integrează date epidemiologice actuale și evidențiază mecanismele cardiometabolice implicate în afectarea cardiovasculară precoce.

Capitolul „Materiale și metode de cercetare”, descrie cadrul metodologic al studiului, designul cercetării, structura loturilor investigate, criteriile de includere și excludere, precum și metodele clinice și paraclinice utilizate. Sunt prezentate procedurile de evaluare a profilului lipidic, statusului inflamator, stresului oxidativ, capacității antioxidante și parametrilor ecocardiografici ai ventriculului stâng, alături de metodele statistice aplicate și considerațiile etice ale cercetării.

Capitolul „Determinante biologice și metabolice în diabetul zaharat de tip 1 pediatric”, prezintă rezultatele privind markerii inflamatori, parametrii stresului oxidativ, componentele capacității antioxidante și profilul lipidic la copiii incluși în studiu. De asemenea,

este analizată relația acestor determinanți biologici și metabolici cu hemoglobina glicată, ca marker al controlului glicemic.

Capitolul „Modificări cardiace și relații de interdependență în diabetul zaharat de tip 1 pediatric”, este dedicat evaluării parametrilor ecocardiografici ai ventriculului stâng, caracterizării tipurilor de geometrie ventriculară și aprecierii remodelării ventriculare stângi la copiii cu diabet zaharat de tip 1. Capitolul include analiza relațiilor dintre parametrii cardiaci, statusul inflamator, dezechilibrul oxidativ-antioxidant, profilul lipidic și controlul glicemic.

Capitolul „Analiza critică și interpretarea rezultatelor în contextul literaturii de specialitate”, realizează integrarea și interpretarea rezultatelor proprii prin raportare la datele publicate în literatura internațională. Sunt discutate concordanțele, particularitățile și eventualele discrepanțe ale rezultatelor obținute, precum și relevanța acestora pentru înțelegerea riscului cardiovascular precoce la copiii cu diabet zaharat de tip 1.

Concluziile generale și recomandările practice sintetizează principalele constatări ale cercetării, răspund scopului și obiectivelor formulate și evidențiază valoarea aplicativă a rezultatelor. Recomandările sunt orientate spre optimizarea evaluării, monitorizării și identificării precoce a riscului cardiovascular la copiii cu diabet zaharat de tip 1, prin integrarea parametrilor metabolici, inflamatori, oxidativ-antioxidanți și ecocardiografici.

Teza este completată de bibliografie și anexe, care includ materialele suplimentare relevante pentru susținerea rezultatelor cercetării și valorificarea științifico-practică a acestora.

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

1.1. Dimensiuni ale continuumului cardiovascular în diabetul zaharat de tip 1

Diabetul zaharat reprezintă, în prezent, una dintre cele mai complexe și relevante provocări medicale ale secolului XXI, prin amploarea impactului asupra sănătății publice și prin contribuția semnificativă la povara globală a morbidității și mortalității. Deși ultimele decenii au fost marcate de progrese importante în diagnosticul, tratamentul și monitorizarea bolii, diabetul continuă să fie o afecțiune eterogenă, multifactorială și dificil de controlat, cu repercusiuni majore asupra sănătății populației. Această realitate nu se limitează la adulți, ci se extinde tot mai îngrijorător asupra populației pediatrice, în contextul creșterii continue a numărului de cazuri și al impactului asupra perspectivelor de sănătate și calității vieții la scară internațională [6,12–14].

Conform *IDF Diabetes Atlas*, ediția a 11-a, anul 2025, la nivel mondial erau estimate aproximativ 9,5 milioane de persoane care trăiau cu diabet zaharat de tip 1, ceea ce reprezintă o creștere de circa 13% comparativ cu estimările raportate în anul 2021. Dintre acestea, aproximativ 1,0 milion erau copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 14 ani, iar circa 0,8 milioane – între 15 și 19 ani [4, 7, 15]. Distribuția pe grupe de vârstă evidențiază faptul că majoritatea cazurilor de diabet zaharat de tip 1 se regăseau la persoanele adulte cu vârsta de 20–59 ani, reprezentând aproximativ 6,28 milioane de cazuri, respectiv 68,6% din total. Populația pediatrică, definită prin vârsta sub 20 de ani, cumula aproximativ 1,81 milioane de cazuri, reprezentând 19,8% din total, în timp ce persoanele cu vârsta de 60 de ani și peste constituiau aproximativ 1,06 milioane de cazuri, echivalentul a 11,8% [16]. Totodată, pentru anul 2025 au fost estimate aproximativ 513.000 de cazuri noi de diabet zaharat de tip 1 la nivel global, dintre acestea, circa 164.000 au fost raportate la subiecții cu vârsta de 0–14 ani, iar aproximativ 58.000 între 15 și 19 ani. Prin urmare, datele epidemiologice raportate susțin existența unei creșteri progresive a incidenței globale a diabetului zaharat de tip 1, cu o rată anuală de majorare estimată la aproximativ 2,4%[15,16].

În context comparativ, datele raportate de *IDF Diabetes Atlas*, ediția a 10-a, evidențiau că, la nivel global, în anul 2022 erau estimate aproximativ 8,75 milioane de persoane cu diabet zaharat de tip 1. Dintre acestea, 1,52 milioane aveau vârsta sub 20 de ani, 5,56 milioane, reprezentând circa 64%, se încadrau în grupa de vârstă 20–59 ani, iar 1,67 milioane, echivalentul a 19,9%, aveau vârsta de 60 de ani și peste [4,7]. Incidența globală era estimată la aproximativ 530.000 de cazuri noi, dintre care 201.000 erau raportate la subiecți cu vârsta sub 20 de ani [4].

În perspectivă comparativă cu aceste estimări, datele raportate în ediția IDF Diabetes Atlas din 2025 indică o creștere a prevalenței globale a diabetului zaharat de tip 1, de la 8,75 milioane de cazuri în 2022 la aproximativ 9,5 milioane în 2025, confirmând menținerea unei tendințe ascendente la nivel mondial [15,17]. Această creștere este reflectată și la nivelul populației pediatrice, ponderea persoanelor cu vârsta sub 20 de ani ajungând la aproximativ 19,8% din totalul cazurilor în 2025, comparativ cu 17,0% în 2022. Sub aspectul incidenței, în anul 2025 au fost estimate aproximativ 219.000 de cazuri noi la copii, față de 201.000 în 2022, concomitent cu reducerea ponderii la adulți, de la 62% la 56,5% [4,15,16].

Variațiile geografice rămân pronunțate. Conform estimărilor IDF din 2025, cele mai ridicate rate ale incidenței diabetului zaharat de tip 1 la copiii cu vârsta sub 15 ani sunt raportate în Europa și Orientul Mijlociu. Finlanda – 52,2 cazuri/100.000 persoane-ani, Suedia – 44,1 cazuri/100.000 persoane-ani și Kuweit – 41,7 cazuri/100.000 persoane-ani – se numără printre statele cu cele mai mari valori ale incidenței. În contrast, regiunile Africii și Asiei înregistrează rate considerabil mai reduse, cu valori minime raportate în Rwanda – 1,2 cazuri/100.000 persoane-ani, China – 1,9 cazuri/100.000 persoane-ani și Japonia – 2,2 cazuri/100.000 persoane-ani [18–20]. Discrepanțele geografice observate reflectă, cel mai probabil, acțiunea convergentă a susceptibilității genetice, particularităților etnice, factorilor de mediu și diferențelor privind nivelul de dezvoltare și performanță al sistemelor de sănătate. Aceste variații pot fi explicate, parțial, prin diferențele dintre sistemele medicale în ceea ce privește capacitatea de a asigura diagnosticul timpuriu, raportarea epidemiologică riguroasă și monitorizarea sistematică a bolii. Prin urmare, dinamica epidemiologică actuală a diabetului zaharat de tip 1 justifică necesitatea consolidării strategiilor de depistare timpurie, supraveghere clinică și prevenire a complicațiilor, în mod particular la populația pediatrică [21].

În Republica Moldova, datele raportate de IDF Diabetes Atlas, ediția a 10-a, pentru perioada 2021–2022, estimau existența a aproximativ 6.750 de persoane care trăiau cu diabet zaharat de tip 1. Distribuția pe grupe de vârstă evidențiază că 1.467 de cazuri, echivalentul a 21,7%, erau înregistrate la subiecții vârstă sub 20 de ani, 4.775 de cazuri, reprezentând 70,8%, aparțineau persoanelor cu vârsta de 20–59 ani, iar 511 cazuri, respectiv 7,5%, erau raportate la persoanele cu vârsta de 60 de ani și peste [4,7].

La momentul actual, ediția publică a IDF Diabetes Atlas 2025 nu oferă date epidemiologice naționale actualizate pentru Republica Moldova privind diabetul zaharat de tip 1, ceea ce limitează evaluarea precisă a tendințelor recente ale bolii la nivel național [7,15]. În acest context, interpretarea situației epidemiologice trebuie realizată prin raportare la estimările internaționale modelate, care anticipează o creștere semnificativă a numărului de persoane cu diabet până în anul 2040. Această evoluție are o relevanță deosebită pentru țările cu venituri

mici și medii, inclusiv pentru Republica Moldova, unde povara bolii poate fi accentuată de resursele limitate destinate stabilirii diagnosticului în timp util, monitorizării continue și prevenirii complicațiilor. [15,22].

Datele epidemiologice internaționale evidențiază existența unui model bimodal de distribuție a incidenței diabetului zaharat de tip 1 în funcție de vârstă, caracterizat printr-un prim vârf la copiii mici, în intervalul 4–6 ani, și un al doilea vârf în perioada pubertară, între 10 și 14 ani, acest tipar fiind observat relativ constant, indiferent de regiunea geografică [23–27]. Studiile efectuate în Asia de Est, Europa Centrală și de Est, Orientul Mijlociu, țările nordice, Europa Occidentală, Australia, Noua Zeelandă și Asia de Sud-Est raportează în mod consecvent o incidență mai redusă la copiii cu vârsta sub 5 ani, urmată de o creștere semnificativă în grupele de vârstă 5–9 ani și 10–14 ani, cu diminuarea progresivă a numărului de cazuri după vârsta de 15 ani [23–28]. În acest context, mecanismele patogenetice propuse pentru cele două vârfuri de incidență par a fi diferite. Primul vârf este asociat cu expunerea crescută la agenți infecțioși odată cu debutul frecventării colectivităților, în timp ce al doilea este corelat cu modificările hormonale, maturizarea imunologică și stresul psihologic caracteristice perioadei pubertare [5]. Astfel, distribuția bimodală a incidenței diabetului zaharat de tip 1 reflectă interacțiunea complexă dintre vârstă, maturizarea sistemului imun, statusul hormonal și factorii de mediu, mai degrabă decât influența unor determinanți geografici izolați [23–27].

În completarea variațiilor dependente de vârstă, literatura de specialitate evidențiază și diferențe asociate genului în distribuția diabetului zaharat de tip 1. O frecvență mai mare a bolii la sexul masculin este raportată în anumite regiuni europene, precum Sardinia, Regatul Unit, Norvegia, Suedia și Finlanda [29–31]. În contrast, unele studii realizate în populații asiatice, inclusiv în China, Coreea de Sud și Thailanda, descriu valori mai ridicate ale incidenței la genul feminin [32–34]. Aceste diferențe pot fi explicate prin interacțiunea complexă dintre determinanții genetici, hormonal și de mediu, influențată de particularitățile etnice și geografice ale populațiilor analizate [26]. În acest context, una dintre ipotezele propuse sugerează existența unei funcții reziduale mai bine conservate a celulelor β pancreatice la genul feminin în perioada pubertară, ceea ce ar putea reflecta un efect protector tranzitoriu al hormonilor sexuali feminini asupra debutului boli [35–37].

Pe lângă variațiile determinate de vârstă și sex, incidența diabetului zaharat de tip 1 prezintă și fluctuații sezoniere, caracterizate printr-un model ciclic, cu valori mai ridicate în sezonul rece. Acest fenomen este posibil asociat cu creșterea frecvenței infecțiilor virale, deficitul de vitamina D și reducerea expunerii la radiațiile ultraviolete în lunile de iarnă. În contrast, expunerea solară mai intensă și nivelul crescut de activitate fizică din sezonul cald ar putea exercita un efect protector asupra riscului de debut al bolii [17,36,38,39].

Impactul vârstei la debut asupra prognosticului cardiovascular este ilustrat convingător de Rawshani și colab. (a. 2018). Utilizând datele Registrului Național Suedez de Diabet, autorii au urmărit, pe o perioadă medie de aproximativ 10 ani, 27.195 de persoane cu diabet zaharat de tip 1 și 135.178 fără diabet, incluși ca grup de referință. Stratificarea participanților în funcție de vârstă la diagnostic 0–10, 11–15, 16–20, 21–25 și 26–30 de ani – a permis evidențierea unui gradient invers între vârsta debutului bolii și riscul cardiovascular ulterior. Prin aplicarea analizei Cox ajustate pentru durata bolii, autorii au demonstrat că debutul precoce al diabetului zaharat de tip 1 se asociază cu o creștere semnificativă a mortalității globale, cardiovasculare și non-cardiovasculare, precum și a riscului de infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, boală coronariană și insuficiență cardiacă. Cele mai mari riscuri relative au fost raportate la persoanele diagnosticate înainte de vârsta de 10 ani: aproximativ 30 pentru boala coronariană, 31 pentru infarctul miocardic acut, 12 pentru insuficiența cardiacă și 6 pentru accidentul vascular cerebral, comparativ cu populația generală. Acest exces de risc a fost deosebit de pronunțat la sexul feminin. În schimb, debutul după vârsta de 26 de ani s-a asociat cu valori considerabil mai reduse ale riscului relativ, estimate între 2,8 și 6,1, în funcție de tipul evenimentului cardiovascular analizat. Pe lângă riscul crescut de evenimente cardiovasculare majore, debutul precoce al bolii s-a asociat și cu reducerea semnificativă a speranței de viață. Astfel, persoanele diagnosticate înainte de vârsta de 10 ani au prezentat o pierdere medie estimată de aproximativ 16 ani din durata de viață, comparativ cu o reducere de 9–10 ani la cei diagnosticați între 26 și 30 de ani. Această discrepanță a fost mai accentuată la genul feminin. Fibrilația atrială a constituit singura entitate clinică pentru care nu a fost evidențiat un gradient semnificativ în raport cu vârsta la debut. Totodată, în grupul cu debut precoce, aproximativ 70% dintre decese au avut etiologie cardiovasculară sau endocrină [40,41].

Spre deosebire de populația adultă, la care complicațiile cardiovasculare ale diabetului zaharat se manifestă frecvent prin evenimente clinice evidente, în populația pediatrică afectarea cardiovasculară are, în majoritatea cazurilor, un caracter subclinic. Se estimează că între 14% și 45% dintre copiii cu diabet zaharat de tip 1 prezintă cel puțin doi factori de risc cardiovascular, proporție care crește progresiv odată cu vârsta. În acest context, literatura de specialitate evidențiază o complexitate interpretativă semnificativă, determinată de interacțiunea dintre controlul glicemic, durata bolii, profilul lipidic, statusul inflamator și alți factori cardiometabolici. Totuși, durata diabetului zaharat se conturează ca un determinant major al apariției complicațiilor, inclusiv al celor de ordin cardiovascular. Aceasta reflectă efectul cumulativ al hiperglicemiei cronice, care, prin persistență, amplifică impactul metabolic asupra sistemului cardiovascular, favorizând creșterea vulnerabilității acestuia și progresia afectării cardiace.

Dintr-o perspectivă integrativă, aceste observații susțin necesitatea implementării timpurii și consolidării strategiilor de cardioprotecție la copiii cu diabet zaharat de tip 1. O asemenea abordare ar putea contribui la reducerea riscului cardiovascular pe termen lung și la prevenirea progresiei modificărilor subclinice către complicații manifeste. [42–45].

1.2. Implicațiile stresului oxidativ în diabetul zaharat de tip 1. Rolul oxidanților și antioxidanților

Stresul oxidativ reprezintă un concept integrator fundamental, fiind definit ca un dezechilibru între oxidanții endogeni și exogeni și sistemele antioxidante enzimatică și neenzimatică, cu predominanța proceselor oxidative. Acest dezechilibru determină perturbarea semnalizării și controlului redox și/sau apariția leziunilor moleculare la nivelul structurilor celulare [46].

Din punct de vedere conceptual, stresul oxidativ implică două dimensiuni fundamentale. Prima vizează deplasarea balanței redox către excesul de oxidanți sau, în anumite condiții, către polul opus, definit drept stres reducător. A doua dimensiune se referă la diferențierea dintre deviațiile fiziologice ale semnalizării redox, încadrate în conceptul de eustres oxidativ, cu rol adaptativ, și deviațiile suprafiziologice, care definesc distresul oxidativ sau stresul oxidativ patologic, asociat cu disfuncții celulare și tisulare [47–50].

În raport cu intensitatea, stresul oxidativ poate fi interpretat ca un continuum funcțional, care variază de la eustres oxidativ, necesar pentru reglarea fiziologică a semnalizării celulare, până la distres oxidativ, caracterizat prin intensitate crescută și efecte celulare și tisulare nocive. Între aceste extreme se situează formele de intensitate scăzută și intermediară, care pot declanșa răspunsuri adaptative sau, în anumite condiții, pot contribui la inițierea proceselor patologice. Din perspectivă temporală, stresul oxidativ poate fi acut, cronic sau repetitiv, fiecare formă având consecințe biologice distincte.

Menținerea homeostaziei redox este esențială pentru funcționarea normală a celulelor și a organismului, fiind frecvent descrisă drept un echilibru fin, dinamic și permanent ajustabil între procesele oxidative și cele antioxidante [47]. Într-un sistem metabolic deschis, acest echilibru se menține în jurul unui punct de referință dinamic, care permite modularea fiziologică a semnalizării redox. Devierea de la acest punct este percepută ca stres biologic și determină activarea unor răspunsuri adaptative sau patologice, în funcție de amplitudinea, durata și contextul celular al dezechilibrului [49,51].

Răspunsurile biologice induse de dezechilibrele redox includ activarea răspunsului la șoc termic și a răspunsului la proteinele nepliate, modificarea proliferării celulare, inducerea autofagiei și declanșarea mecanismelor de moarte celulară programată sau neprogramată, precum apoptoza, necroptoza și ferroptoza. În același timp, stresul oxidativ amplifică

semnalizarea inflamatorie și activează mecanismele moleculare asociate leziunilor tisulare, consolidând rolul său central în patogeneza patologiilor cronice [52,53].

Procesele de reglare metabolică implică un ansamblu complex de modificări biochimice care vizează proteinele, lipidele, glucidele și acizii nucleici, asigurând adaptarea funcțională a celulelor la cerințele fiziologice și patologice. În acest cadru, reacțiile redox au un rol esențial în menținerea homeostaziei celulare și în reglarea funcțiilor fundamentale ale celulei. Aceste mecanisme nu acționează izolat, ci interacționează cu alte sisteme de control post-translațional, inclusiv fosforilarea și defosforilarea proteinelor, contribuind la integrarea semnalizării metabolice, structurale și funcționale [54,55].

Deși speciile reactive de oxigen reprezintă componenta cea mai intens studiată a biologiei redox, stresul oxidativ este influențat și de o gamă largă de alte molecule reactive. Printre acestea se numără speciile reactive de azot, speciile reactive de sulf, speciile reactive de clor și brom, compușii carbonilici și speciile reactive de seleniu. Fiecare dintre aceste categorii participă distinct la modificările redox, la alterarea structurilor moleculare și la reglarea semnalizării intracelulare, conferind stresului oxidativ un caracter multidimensional și integrativ [46,56,57].

La polul opus al balanței redox se situează sistemul antioxidant, care reprezintă principala linie de apărare împotriva stresului oxidativ. Acesta este susținut în mod esențial de enzimele antioxidante, a căror activitate este indispensabilă pentru utilizarea glutatationului în procesele de reglare redox și detoxifiere celulară [58]. Împreună cu antioxidanții neenzimatici, aceste enzime formează o rețea antioxidantă complexă, prezentă la nivel celular și tisular, cu distribuție și activitate variabile în funcție de contextul biologic.

Funcționalitatea rețelei antioxidante este influențată de mulți factori, inclusiv concentrația oxigenului ambiental, expunerea la agenți exogeni de natură fizică sau chimică, tipul celular și tisular, precum și mecanismele de reglare a expresiei genice. Aceste elemente conferă sistemului redox un caracter dinamic, adaptativ și dependent de condițiile fiziologice sau patologice ale organismului [46,51].

Antioxidanții pot fi clasificați în funcție de origine, localizare celulară, mecanism de acțiune și natură chimică, reflectând diversitatea și complexitatea mecanismelor de apărare antioxidantă. Din perspectiva originii, aceștia pot fi endogeni, sintetizați de organism, exogeni, proveniți din alimentație, sau administrați sub formă de agenți cu acțiune antioxidantă. În funcție de localizarea celulară, se disting antioxidanți intracelulari, precum glutatationul redus și sistemul tioredoxin–reductază, și antioxidanți extracelulari, incluzând acidul uric, albumina, ceruloplasmina, bilirubina, vitamina C, β -carotenul, vitamina E, etc. După mecanismul de acțiune, antioxidanții sunt împărțiți în enzimatici și neenzimatici. Din categoria antioxidanților

enzimatici fac parte superoxid dismutaza, glutation peroxidaza, glutation reductaza și catalaza, în timp ce antioxidanții neenzimatici includ glutationul, vitaminele C și E, β -carotenul, bilirubina, acidul uric și seleniul. Din punct de vedere al naturii chimice, antioxidanții pot fi anorganici, precum seleniul, zincul și magneziul, liposolubili, incluzând tocoferolii, carotenoizii și bilirubina, sau hidrosolubili, precum glutationul, vitamina C, acidul uric, creatinina și cisteina. De asemenea, în funcție de origine, se diferențiază antioxidanții naturali, endogeni sau alimentari, de antioxidanții sintetici, care includ diverse clase farmacologice, precum inhibitorii xantinoxidazei, agenții chelatori ai fierului, blocații canalelor de calciu și anumite anestezice locale [59].

Această diversitate evidențiază faptul că apărarea antioxidantă nu reprezintă o funcție singulară, ci rezultatul unui sistem integrat, interdependent și adaptativ, capabil să mențină homeostazia redox și să protejeze organismul împotriva leziunilor moleculare induse de stresul oxidativ [56,58,60]. Prin interacțiunea dintre componentele enzimatice și neenzimatice, sistemul antioxidant contribuie la neutralizarea speciilor reactive, limitarea peroxidării lipidice, protecția structurilor proteice și nucleare și menținerea funcționalității celulare.

Având în vedere complexitatea compuşilor implicați și diversitatea căilor redox, au fost descriși numeroși biomarkeri ai stresului oxidativ și ai capacității antioxidante, utilizați pentru evaluarea echilibrului redox atât în condiții fiziologice, cât și patologice. Totuși, relevanța și interpretarea acestor biomarkeri sunt variabile și depind de factori precum vârsta, sexul, statusul metabolic, comorbiditățile și contextul clinic al individului [48].

O clasificare frecvent utilizată grupează biomarkerii stresului oxidativ în mai multe categorii funcționale, în funcție de nivelul la care aceștia reflectă dezechilibrul redox și de etapa procesului oxidativ pe care o evidențiază. Astfel, biomarkerii de tip 0 includ măsurarea directă a speciilor reactive de oxigen, precum peroxidul de hidrogen, oferind informații asupra producerii imediate a speciilor reactive. Biomarkerii de tip 1 reflectă produșii finali ai oxidării macromoleculelor biologice și permit aprecierea leziunilor oxidative la nivelul proteinelor, lipidelor și acizilor nucleici. În această categorie sunt incluși carbonilii proteici, malondialdehida, 4-hidroxinonenalul, izoprostanii, lipoproteinele cu densitate joasă oxidate și 8-oxo-2'-deoxiguanozina. Biomarkerii de tip 2 sunt considerați markeri intermediari ai proceselor oxidative, deoarece reflectă dinamica reacțiilor redox aflate în desfășurare. Această categorie include compuși precum acidul hipocloros, acidul uric și alantoina, implicați în procesele de oxidare, neutralizare sau transformare a speciilor reactive. Biomarkerii de tip 3 includ enzime și molecule implicate în apărarea antioxidantă, precum superoxid dismutaza, catalaza, glutation peroxidaza și paraoxonaza-1, dar și enzime generatoare de specii reactive, precum NADPH-oxidazele și xantin-oxidaza. Tot în această categorie sunt incluși compuși cu

rol antioxidant endogen sau exogen, precum vitaminele C și E și bilirubina, care contribuie la menținerea echilibrului redox. Biomarkerii de tip 4 sunt reprezentați de markeri genetici și mutaționali, care reflectă susceptibilitatea individuală la dezechilibrele redox, capacitatea variabilă de răspuns antioxidant și predispoziția la leziuni oxidative în condiții fiziologice sau patologice [60].

Această clasificare evidențiază complexitatea proceselor oxidative și antioxidante, care se desfășoară concomitent la nivelul diferitelor celule, țesuturi și organe, atât în condiții fiziologice, cât și patologice. În acest context, biomarkerii oferă o perspectivă integrativă asupra echilibrului oxidativ-antioxidant și pot contribui la caracterizarea mecanismelor implicate în inițierea și progresia patologiilor cronice.

Totodată, literatura de specialitate subliniază interesul tot mai mare pentru translaționarea biomarkerilor redox în practica clinică. Utilizarea acestora ar putea facilita diagnosticul, stratificarea riscului, monitorizarea evoluției bolii și evaluarea răspunsului la intervenții terapeutice sau preventive, în special în patologiile cronice cu substrat inflamator și metabolic [48].

În diabetul zaharat de tip 1, stresul oxidativ ocupă un rol central, contribuind la afectarea celulelor β pancreatice, amplificarea gluco-toxicității și pierderea progresivă a funcției secretorii, cu impact direct asupra evoluției clinice [56]. În acest context, numeroase cercetări sunt orientate spre identificarea surselor de specii reactive de oxigen, elucidarea mecanismelor de neutralizare și detoxifiere a acestora, precum și analiza interacțiunii dintre procesele prooxidante și sistemele antioxidante endogene [61–63].

Respectiv, studiul transversal realizat de Alghazeer R. și colab. (2018) [64] a evaluat statusul redox la un lot de 110 subiecți, dintre care 70 de copii cu diabet zaharat de tip 1 recent diagnosticat și 40 de martori sănătoși. Autorii au utilizat un panel restrâns, dar coerent, de markeri redox, incluzând malondialdehida și oxidul nitric ca indicatori ai peroxidării lipidice și disfuncției endoteliale, alături de principalele enzime antioxidante: superoxid dismutaza, catalaza și glutathion peroxidaza. Rezultatele studiului au evidențiat un dezechilibru oxidativ-antioxidant marcat la copiii cu diabet zaharat de tip 1, caracterizat prin creșterea de aproximativ două ori a concentrației MDA și majorarea de circa 4,5 ori a nivelului oxidului nitric, comparativ cu lotul martor. Aceste modificări au fost însoțite de reducerea activității enzimelor antioxidante, exprimată prin scăderea SOD cu 16,7%, a CAT cu 72,8% și a GPx cu 15,3%, ceea ce sugerează diminuarea capacității de neutralizare a excesului de specii reactive [64].

Analiza corelațională a relevat relații inverse între activitatea SOD și GPx și nivelul HbA1c, indicând asocierea dezechilibrului redox cu severitatea controlului glicemic. De asemenea, au fost observate corelații directe între trigliceride, LDL-C și nivelul oxidului nitric,

ceea ce sugerează existența unei interdependențe între dereglarea lipidică, stresul oxidativ și disfuncția endotelială. Diferențele observate în funcție de gen, mai pronunțate la băieți, susțin ipoteza unor mecanisme dismorfe de modulare redox în populația pediatrică cu diabet [64]. Reducerea marcată a activității catalazei, mai accentuată decât cea raportată în alte studii pediatrice [58,59], poate fi explicată prin variabilitatea metodologică legată de substratul biologic analizat, kiturile utilizate și condițiile preanalitice, subliniind necesitatea standardizării evaluării biomarkerilor redox.

Într-un alt studiu, deja de tip caz–control, El Samahy și colab. (2013) au evaluat markerii stresului oxidativ la 50 de copii cu diabet zaharat de tip 1, dintre care 37 fete (74%) și 13 băieți (26%), cu vârsta medie de $9,7 \pm 3,4$ ani și durata medie a bolii de $4,5 \pm 3,5$ ani. Lotul de studiu a fost comparat cu un grup de control constituit din 50 de copii aparent sănătoși, potriviți după vârstă și gen. În funcție de durata evoluției bolii, copiii cu diabet au fost stratificați în două subgrupuri: grupul I, cu durata diabetului >5 ani ($n = 22$), și grupul II, cu durata bolii ≤ 5 ani ($n = 28$). Rezultatele au evidențiat niveluri semnificativ mai mari ale oxidului nitric la copiii cu diabet, comparativ cu martorii sănătoși ($17,07 \pm 6,36$ vs. $12,57 \pm 4,74$ $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$), sugerând intensificarea stresului nitrozativ și posibila implicare a disfuncției endoteliale. Creșterea oxidului nitric a fost mai pronunțată la copiii cu control glicemic suboptimal, comparativ cu cei cu un control glicemic adecvat ($23,38 \pm 6,7$ vs. $16,33 \pm 5,6$ $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,017$). În schimb, diferențele în funcție de durata bolii nu au atins semnificație statistică ($16,27 \pm 6,70$ vs. $18,09 \pm 5,89$ $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,32$). În ceea ce privește capacitatea antioxidantă totală, aceasta a fost semnificativ redusă la copiii cu diabet, față de grupul de control ($0,41 \pm 0,29$ vs. $0,87 \pm 0,23$ $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$), indicând diminuarea potențialului global de apărare antioxidantă. Totuși, capacitatea antioxidantă totală nu a prezentat variații semnificative nici în raport cu gradul controlului glicemic ($p > 0,05$), nici în funcție de durata evoluției bolii ($0,45 \pm 0,31$ vs. $0,36 \pm 0,25$ $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,25$).

Prin urmare, datele raportate sugerează că dezechilibrul redox în diabetul zaharat de tip 1 pediatric este caracterizat prin creșterea markerilor nitrozativi și reducerea capacității antioxidante totale. Asocierea oxidului nitric mai degrabă cu severitatea dezechilibrului glicemic decât cu durata bolii indică faptul că activarea stresului oxidativ și nitrozativ este influențată în principal de controlul metabolic. Aceste constatări susțin importanța menținerii unui control glicemic riguros pentru limitarea alterărilor redox și prevenirea complicațiilor [65].

Totodată, Soha M. Abd El Dayem și colab. (2014) au investigat relația dintre stresul oxidativ, disfuncția endotelială și remodelarea cardiacă la adolescenți cu diabet zaharat de tip 1. Studiul a inclus 62 de participanți cu diabet zaharat de tip 1, cu vârsta medie de $16,3 \pm 1,5$ ani și durata medie a bolii de $9,4 \pm 2,9$ ani, comparativ cu 30 de copii sănătoși, evidențiind o

reducere semnificativă a nivelurilor serice ale oxidului nitric în lotul diabetic față de grupul martor ($28,42 \pm 7,06$ vs. $40,33 \pm 6,32$ $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,0001$), ceea ce sugerează diminuarea biodisponibilității oxidului nitric și instalarea disfuncției endoteliale în context de diabet.

Analiza corelațională a demonstrat asocieri negative semnificative între nivelurile oxidului nitric și parametrii ecocardiografici ai remodelării ventriculare stângi. Astfel, oxidul nitric s-a corelat invers cu diametrul telediastolic al ventriculului stâng ($r = -0,28$; $p = 0,03$), diametrul telesistolic al ventriculului stâng ($r = -0,32$; $p = 0,01$), grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng ($r = -0,36$; $p = 0,01$) și masa miocardică a ventriculului stâng ($r = -0,27$; $p = 0,04$). De asemenea, a fost identificată o corelație negativă semnificativă între nivelul oxidului nitric și hemoglobina glicată ($r = -0,31$; $p = 0,02$), ceea ce indică faptul că dezechilibrul glicemic se asociază cu reducerea biodisponibilității oxidului nitric.

În același timp, adolescenții cu diabet zaharat de tip 1 au prezentat niveluri semnificativ crescute ale dimetil-L-argininei asimetrice, comparativ cu martorii sănătoși ($0,75 \pm 0,15$ vs. $0,45 \pm 0,09$ $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$), precum și valori mai mari ale lipoproteinelor cu densitate joasă oxidate ($55,2 \pm 10,3$ vs. $42,6 \pm 9,7$ U/L; $p < 0,01$), modificări ce reflectă asocierea dintre stresul oxidativ, oxidarea lipoproteinelor și disfuncția endotelială [66].

Într-un alt studiu, Abdel-Moneim și colab. (2020) [67,68] au evaluat statusul stresului oxidativ la 70 de copii cu diabet zaharat de tip 1, dintre care 21 erau recent diagnosticați, iar 49 prezentau o evoluție îndelungată a bolii. Lotul diabetic, cu vârste cuprinse între 2 și 16 ani, a fost comparat cu un grup martor constituit din 30 de copii sănătoși, cu vârste între 3 și 14 ani. Rezultatele au evidențiat niveluri semnificativ crescute ale markerilor stresului oxidativ la copiii cu diabet comparativ cu martorii. Astfel, valorile malondialdehidei au fost considerabil mai mari în lotul diabetic față de grupul de control ($5,41 \pm 1,07$ vs. $2,36 \pm 0,65$ nmol/mL), iar nivelurile oxidului nitric au prezentat aceeași tendință de creștere ($47,52 \pm 9,18$ vs. $25,64 \pm 6,73$ $\mu\text{mol/L}$), diferențele fiind înalt semnificative statistic pentru ambii parametri ($p < 0,001$).

Analiza comparativă în funcție de durata bolii a evidențiat un profil diferențiat al markerilor redox evaluați. Astfel, valorile malondialdehidei au fost semnificativ mai ridicate la copiii aflați la debut, comparativ cu subiecții cu evoluție de lungă durată a bolii ($5,89 \pm 1,14$ vs. $5,23 \pm 1,02$ nmol/mL; $p < 0,05$), sugerând intensificarea peroxidării lipidice încă din etapele inițiale ale procesului patologic. În schimb, nivelurile oxidului nitric au fost semnificativ mai mari la copiii cu diabet de durată îndelungată ($51,34 \pm 8,27$ vs. $41,26 \pm 7,95$ $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$), indicând accentuarea progresivă a stresului nitrozativ. Prin urmare, datele raportate susțin existența unui pattern evolutiv al dezechilibrului redox în diabetul zaharat de tip 1 pediatric, caracterizat inițial prin predominanța peroxidării lipidice, urmată de intensificarea stresului nitrozativ și a disfuncției endoteliale odată cu progresia bolii [67].

În același timp, Neyestani și colab. (2012) au evaluat statusul oxidativ-antioxidativ într-un studiu comparativ care a inclus 60 cu diabet zaharat de tip 1, cu vârste cuprinse între 5 și 25 de ani, 60 de frați/surori non-diabetici proveniți din aceleași familii și 60 de martori sănătoși neînruțiți, potriviți după vârstă. Designul studiului a permis analiza diferențelor redox nu doar în raport cu prezența diabetului, ci și în funcție de contextul familial, oferind o perspectivă asupra posibilei predispoziții comune la dezechilibre oxidativ-antioxidative.

Activitatea catalazei a fost semnificativ redusă la participanții cu diabet, comparativ cu martorii sănătoși neînruțiți ($p = 0,041$), însă nu au fost constatate diferențe semnificative între diabetici și frații/surorile acestora ($p = 0,208$) sau între frați/surori și martori ($p = 0,698$), aspect ce sugerează că reducerea activității catalazei ar putea fi influențată atât de statusul metabolic al bolii, cât și de factori familiali sau individuali comuni. Activitatea superoxid dismutazei a fost semnificativ crescută la diabetici, comparativ cu ambele grupuri de referință ($p < 0,001$). De asemenea, frații/surorile non-diabetice au prezentat valori mai ridicate ale superoxid dismutazei comparativ cu martorii neînruțiți ($p < 0,001$), ceea ce poate reflecta o activare compensatorie a apărării antioxidante în contextul unei predispoziții familiale la stres oxidativ. În schimb, activitatea glutathion peroxidazei a fost cea mai scăzută în grupul cu diabet comparativ cu martorii sănătoși ($p = 0,002$), fără diferențe semnificative între diabetici și frații/surorile acestora ($p = 0,131$) sau între frați/surori și martori ($p = 0,061$).

Analiza corelațională a evidențiat relații relevante între controlul metabolic și markerii redox. Glicemia à jeun s-a corelat pozitiv cu activitatea superoxid dismutazei ($r_s = 0,673$; $p < 0,001$) și negativ cu nivelul glutathionului redus ($r = -0,293$; $p = 0,019$). De asemenea, hemoglobina glicată a prezentat corelații directe cu superoxid dismutaza ($r = 0,472$; $p < 0,001$) și corelații inverse cu glutathion peroxidaza ($r = -0,288$; $p = 0,033$), sugerând că dezechilibrul glicemic este asociat cu activarea răspunsului antioxidant compensator, dar și cu diminuarea unor componente esențiale ale apărării antioxidante. În plus, malondialdehida s-a corelat pozitiv atât cu superoxid dismutaza ($r = 0,225$; $p = 0,009$), cât și cu proteina C-reactivă ultrasensibilă ($r = 0,260$; $p = 0,010$), indicând o interconectare strânsă între peroxidarea lipidică, răspunsul antioxidant și inflamația sistemică, relații ce susțin ipoteza că stresul oxidativ și inflamația cronică subclinică reprezintă mecanisme interdependente în diabet [69].

Într-o cercetare recentă, Grabia și colab. (2023) [59] au investigat capacitatea organismului de a contracara stresul oxidativ în relație cu durata diabetului zaharat de tip 1, gradul controlului metabolic, aportul de antioxidanți și utilizarea sistemelor moderne de monitorizare a glicemiei. Studiul a inclus 103 copii cu diabet de tip 1, cu vârste cuprinse între 10 și 17 ani, și un lot de control format din 65 de copii sănătoși. Rezultatele au evidențiat un dezechilibru oxidativ-antioxidant semnificativ la subiecții cu diabet, prezentând niveluri

semnificativ crescute ale malondialdehidei ($p < 0,01$), stării oxidante totale și indicelui de stres oxidativ ($p < 0,001$), concomitent cu reducerea statusului antioxidant total, a activității superoxid dismutazei ($p < 0,001$) și a catalazei ($p < 0,01$). Deși activitatea glutathion peroxidazei a fost mai redusă în grupul copiilor cu diabet, diferențele față de lotul martor nu au atins pragul semnificației statistice. Analiza stratificată pe sexe a evidențiat particularități ale profilului redox. În lotul copiilor cu diabet, fetele au prezentat valori semnificativ mai mari ale malondialdehidei comparativ cu băieții ($4,159 \mu\text{mol/L}$ vs. $3,863 \mu\text{mol/L}$; $p < 0,05$), sugerând o intensificare mai pronunțată a peroxidării lipidice la genul feminin. În grupul martor, diferențele asociate sexului au fost identificate exclusiv pentru glutathion peroxidază, cu valori mai ridicate la băieți decât la fete (2160 U/L vs. 1206 U/L ; $p < 0,05$).

Corelarea parametrilor redox cu echilibrul glicemic a evidențiat asocieri relevante între dezechilibrul oxidativ-antioxidant și controlul metabolic. Copiii cu capacitate antioxidantă totală redusă au prezentat valori mai mari ale hemoglobinei glicate comparativ cu cei cu nivel antioxidant crescut ($9,0\%$ vs. $6,9\%$; $p < 0,01$). Similar, nivelul crescut al stării oxidante totale s-a asociat cu valori semnificativ mai mari ale hemoglobinei glicate față de nivelurile reduse ale acestui marker ($8,1\%$ vs. $6,6\%$; $p < 0,05$). Aceste date sugerează că dezechilibrul glicemic se asociază cu intensificarea stresului oxidativ și diminuarea mecanismelor antioxidante endogene.

Analiza distribuțională a markerilor a arătat că majoritatea participanților s-au încadrat în intervale intermediare pentru statusul antioxidant total (41%), starea oxidantă totală (47%) și indicele de stres oxidativ (41%), totodată, doar 28% au prezentat status antioxidant total crescut, 11% stare oxidantă totală scăzută și 27% indice de stres oxidativ scăzut, profil ce sugerează persistența unui dezechilibru redox, caracterizat prin reducerea capacității antioxidante și predominanța proceselor oxidative.

Valoarea predictivă a markerilor evaluați a fost confirmată prin analiza curbelor ROC. Indicele de stres oxidativ a prezentat cea mai mare arie sub curbă ($\text{AUC} = 0,87$), urmat de starea oxidantă totală ($\text{AUC} = 0,83$) și statusul antioxidant total ($\text{AUC} = 0,77$), toate valorile fiind semnificative statistic ($p < 0,001$). În plus, comparativ cu lotul martor, un procent considerabil mai mare de copii cu diabet a prezentat stare oxidantă totală crescută (78% vs. 23%) și indice de stres oxidativ crescut (88% vs. 26%), în timp ce statusul antioxidant total scăzut a fost semnificativ mai frecvent în lotul diabetic [59].

Un element inovator al studiului a fost evaluarea impactului sistemelor de monitorizare a glicemiei, precum monitorizarea continuă și monitorizarea flash. Copiii care utilizau aceste tehnologii, în special cei cu un control glicemic mai bun, definit prin $\text{HbA1c} < 8\%$ și rata estimată de eliminare a glucozei $> 8 \text{ mg/kg/min}$, au prezentat mai frecvent valori crescute ale

statusului antioxidant total, concomitent cu niveluri mai reduse ale statusului oxidant total și ale indicelui de stres oxidative, rezultate ce sugerează că utilizarea sistemelor de monitorizare glicemică poate contribui indirect la reducerea stresului oxidativ și, implicit, la diminuarea riscului de complicații cardiovasculare și metabolice [59,70].

Integrarea datelor raportate în studiile analizate – Alghazeer și colab. (2018), El Samahy și colab. (2013), Abd El Dayem și colab. (2014), Abdel-Moneim și colab. (2020), Neyestani și colab. (2012) și Grabia și colab. (2023) evidențiază existența unui pattern relativ constant al dezechilibrului oxidativ-antioxidant la copiii cu diabet zaharat de tip 1. În ansamblu, aceste modificări reflectă implicarea stresului oxidativ în mecanismele de afectare cardiometabolică asociate diabetului zaharat de tip 1 pediatric [59,64–67,69].

1.3. Patternul unor markeri de evidențiere a procesului inflamator în diabetul zaharat de tip1

Diabetul zaharat de tip 1 reprezintă o boală autoimună complexă, caracterizată prin heterogenitate clinică și imunologică, determinată de interacțiunea dintre predispoziția genetică, factorii de mediu și dereglările răspunsului imun [71–73]. Patogeneza bolii este dominată de distrugerea autoimună selectivă a celulelor β pancreatice, responsabile de secreția insulinei, ceea ce determină instalarea deficitului absolut de insulină și apariția hiperglicemiei persistente. Procesul autoimun se desfășoară în cadrul unui micro ambient inflamator pancreatic, în care dezechilibrul dintre celulele imune efectoare și celulele T reglatoare favorizează activarea cascadelor imunologice autodirecționate. Manifestarea histopatologică centrală este insulita, caracterizată prin infiltrarea insulelor Langerhans cu limfocite T $CD4^+$ și $CD8^+$, macrofage și alte celule imune, ceea ce conduce la alterarea progresivă a masei și funcției celulelor β [71–73].

Evoluția procesului inflamator este variabilă: la unele persoane poate rămâne parțial controlată, fără manifestări clinice evidente, în timp ce la altele progresează către destrucție β -celulară prin mecanisme de moarte celulară. Această dinamică susține existența unei ferestre terapeutice preclinice, în care intervențiile imuno-modulatoare ar putea întârzia sau preveni debutul clinic al bolii; totuși, la momentul apariției simptomelor, deficitul insulenic este deja instalat, iar administrarea insulinei exogene devine obligator [71,72].

Deși în stadiile inițiale o parte semnificativă din masa celulelor β poate fi conservată, iar celule β reziduale au fost descrise chiar și după peste două decenii de evoluție a bolii, acestea sunt frecvent funcțional compromise. Capacitatea lor de a procesa proinsulina în insulină biologic activă este afectată, probabil ca urmare a expunerii cronice la mediatori inflamatori și a alterării mecanismelor intracelulare de maturare și secreție [74].

În acest context, citokinele au un rol esențial în reglarea interacțiunii dintre celulele β pancreatice și sistemul imun. Citokinele imunoreglatoare, precum IL-10, TGF- β și IL-33, pot contribui la menținerea toleranței imune, în timp ce citokinele proinflamatorii, inclusiv IL-6, IL-17, IL-21 și TNF- α , favorizează activarea populațiilor celulare diabetogene și progresia răspunsului autoimun. Totuși, rolul acestora este dependent de contextul biologic și de stadiul bolii, ceea ce explică dificultatea obținerii unor beneficii clinice previzibile prin țintirea terapeutică izolată a rețelelor de citokine [73,75].

În contextul inflamației asociate diabetului zaharat de tip 1, Gouda W. și colab. (2018) au evaluat profilul citokinelor pro- și antiinflamatorii la copiii cu această afecțiune, comparativ cu un lot martor sănătos. Studiul a inclus 230 de copii cu diabet zaharat de tip 1, cu durata medie a bolii de $4,45 \pm 0,31$ ani, și 168 de copii sănătoși, comparabili după vârstă și sex. Autorii au evidențiat niveluri semnificativ crescute ale IL-1 α , IL-1 β și IL-10 la copiii cu diabet, comparativ cu martorii, confirmând activarea mecanismelor imunoinflamatorii [76].

Analiza corelațională a demonstrat o asociere pozitivă între IL-1 β și vârsta participanților, precum și între IL-1 β și nivelul seric al insulinei. De asemenea, analiza ROC a indicat valoarea discriminativă a citokinelor investigate, în special a IL-10, care, la un prag $>5,95$ pg/ml, a prezentat o sensibilitate de 96% și o specificitate de 90% în diferențierea copiilor cu diabet de lotul martor. Aceste rezultate susțin rolul citokinelor atât ca markeri ai inflamației sistemice, cât și ca posibili indicatori ai activării imunoinflamatorii asociate diabetului zaharat de tip 1 pediatric [76].

Într-un alt cadru de cercetare, Wołoszyn-Durkiewicz A. și colab. (2024) [77] au analizat profilul citokinelor și chemokinelor la copiii cu diabet zaharat de tip 1 de lungă durată, incluzând 52 de participanți cu durata bolii ≥ 4 ani și 39 de copii sănătoși. Autorii au evidențiat niveluri semnificativ crescute ale mai multor biomarkeri proinflamatori la subiecții cu diabet, inclusiv TNF- α , comparativ cu lotul martor ($25,5 \pm 8,1$ vs. $20,4 \pm 6,0$ pg/mL; $p = 0,002$). Totuși, TNF- α nu a corelat semnificativ cu durata bolii, controlul metabolic sau markerii afectării organelor-țintă, precum albuminuria, grosimea intimă-medie carotidiană ori grosimea retiniană centrală. Aceste date sugerează că inflamația sistemică subclinică poate persista în diabetul zaharat de tip 1 pediatric independent de durata bolii și poate preceda manifestările clinice ale complicațiilor cornice [77].

În cadrul analizei rolului TNF- α în diabetul zaharat de tip 1, Qiao și colab. (2017) [78] au realizat o meta-analiză amplă, incluzând 23 de studii publicate între 1999 și 2016, cu un total de 1631 de pacienți cu diabet și 1429 de martori sănătoși. Rezultatele au evidențiat niveluri serice semnificativ crescute ale TNF- α la subiecții cu diabet zaharat de tip 1, comparativ cu

loturile de control, atât în analiza globală (DMS = 1,26; IÎ95%: 0,79–1,73; $p < 0,001$), cât și în subgrupurile de vârstă, efectul cel mai pronunțat fiind observat la adolescenți și tineri [78].

Analizele stratificate au confirmat persistența unui profil proinflamator pe parcursul evoluției bolii, cu niveluri crescute de TNF- α atât la debutul recent, cât și în formele cu durată intermediară sau îndelungată. Cele mai mari valori au fost raportate la participanții cu o durată a bolii de 5–10 ani, sugerând posibilitatea unui „vârf inflamator” în această etapă evolutivă. În ansamblu, meta-analiza susține implicarea TNF- α ca marker relevant al inflamației sistemice în diabet, reflectând activarea persistentă a mecanismelor proinflamatorii, independent de vârstă, durata bolii sau etnie, variabilitatea dintre studii fiind atribuită mai ales diferențelor metodologice și factorilor contextuali [78].

Pe aceeași direcție de cercetare, Chaffin și colab. (2026) [79] au analizat profilul inflamator asociat cetoacidozei diabetice la copiii cu diabet de tip 1, pentru a diferenția răspunsul inflamator specific cetoacidozei de modificările induse de hiperglicemia acută sau autoimunitatea diabetică. Studiul, realizat pe 123 de copii, a evidențiat un profil inflamator distinct în cetoacidoza diabetică, caracterizat prin modificări ale unor mediatori precum IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IL-1RA, CXCL5, CXCL10, CCL27 și G-CSF, sugerând activarea imunității înnăscute, a neutrofilelor și a proceselor de remodelare extracelulară. Un aspect important îl constituie implicarea metaloproteinazelor matriceale și a inhibitorilor tisulari ai acestora, molecule asociate degradării matricei extracelulare și remodelării tisulare. Persistența unor mediatori inflamatori după rezoluția clinică a cetoacidozei diabetice indică faptul că episodul metabolic acut poate induce un răspuns inflamator prelungit, cu posibil impact asupra complicațiilor, inclusiv cardiovasculare ulterioare [79].

Un studiu similar ca direcție de cercetare realizat de Al-Dubayee și colab. (2023) [80], a evaluat relația dintre profilul citokinic, autoanticorpii pancreatici și durata diabetului zaharat de tip 1 la copii. Cercetarea caz–control a inclus 274 de participanți cu diabet și martori sănătoși, evidențiind niveluri semnificativ crescute ale tuturor citokinelor evaluate la copiii cu DZ1, comparativ cu grupul de control ($p < 0,001$). Totodată, TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-13 și IL-21 s-au corelat semnificativ cu autoanticorpii specifici diabetului, iar HbA1c s-a asociat negativ cu IL-35 și IL-37 și pozitiv cu IL-18, sugerând legătura dintre dezechilibrul glicemic și activarea inflamatorie. Creșterea anticorpilor anti-GAD la cei cu durata bolii peste 3 ani indică persistența autoimunității și a inflamației cronice după debutul clinic al bolii [80].

Dintr-o perspectivă complementară, Chatzigeorgiou și colab. (2010) au analizat profilul citokinelor pro- și antiinflamatorii la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, evaluând concomitent influența duratei bolii asupra distribuției acestora. Studiul a inclus 44 de participanți cu diabet și 22 de copii sănătoși, potriviți în funcție de vârstă, sex și indice de masă corporală. În lotul

pacienților cu diabet, 26 au urmat tratament convențional, constând în două administrări zilnice de insulină cu acțiune rapidă sau intermediară, cu o doză medie de 0,7 UI/kg/zi, iar 18 au beneficiat de terapie intensivă, definită printr-o administrare zilnică de insulină cu acțiune prelungită și trei administrări preprandiale de insulină rapidă, cu o doză medie de 0,8 UI/kg/zi. Pentru evaluarea impactului duratei bolii, pacienții au fost stratificați în două grupuri comparabile ca vârstă: grupul 1, cu durata diabetului ≤ 6 luni, dar la mai mult de 5 zile de la diagnostic și inițierea tratamentului, și grupul 2, cu durata bolii > 6 luni. Această stratificare a fost justificată prin ipoteza existenței unei perioade de remisiune maximă, care survine, de regulă, la 2–4 luni după diagnostic.

Analiza comparativă cu grupul martor a evidențiat niveluri semnificativ crescute ale mai multor citokine la subiecții cu diabet. Astfel, au fost raportate valori mai mari ale IL-1 α ($p = 0,041$), IL-2 ($p = 0,009$), IL-4 ($p = 0,034$), IL-5 ($p = 0,010$) și IL-10 ($p = 0,045$), sugerând activarea concomitentă a răspunsurilor proinflamatorii și imunoreglatoare. Pentru IL-6 s-a observat o tendință către semnificație statistică ($p = 0,057$), în timp ce pentru IL-1 β , IL-8, IL-12, IL-13 și TNF- α nu au fost identificate diferențe semnificative comparativ cu martorii sănătoși ($p > 0,05$).

În ceea ce privește influența duratei bolii, TNF- α a fost singura citokină care a prezentat o tendință de valori mai ridicate la pacienții cu durata diabetului ≤ 6 luni, comparativ cu cei cu durata bolii > 6 luni ($p = 0,071$). Pentru o analiză mai detaliată a dinamicii timpurii, grupul cu durata bolii ≤ 6 luni a fost subdivizat în două subgrupuri: subgrupul 1a, cu durata diabetului < 1 lună ($n = 7$), și subgrupul 1b, cu durata între 1 și 6 luni ($n = 15$). Această analiză a evidențiat un model bifazic al secreției TNF- α . Valorile TNF- α au fost semnificativ mai crescute în intervalul 1–6 luni post-diagnostic, comparativ atât cu subgrupul cu durata bolii < 1 lună ($2604,13 \pm 1028,97$ vs. $366,00 \pm 125,31$ pg/mL; $p = 0,039$), cât și cu grupul cu durata diabetului > 6 luni ($2604,13 \pm 1028,97$ vs. $385,89 \pm 143,33$ pg/mL; $p = 0,016$). În schimb, diferența dintre subgrupul cu durata < 1 lună și grupul cu durata > 6 luni nu a fost semnificativă statistic ($p > 0,05$). Prin urmare, datele raportate de Chatzigeorgiou și colab. sugerează că diabetul zaharat de tip 1 se asociază cu un profil citokinic complex, caracterizat prin activarea simultană a mediatorilor proinflamatori și antiinflamatori. În mod particular, TNF- α pare să prezinte o dinamică dependentă de durata bolii, cu un vârf al secreției în primele luni post-diagnostic, posibil corespunzător unei perioade de activare maximă a cascadei proinflamatorii. Aceste observații susțin ipoteza că inflamația sistemică subclinică are un caracter dinamic și poate varia în funcție de etapa evolutivă a diabetului [81].

Pe de altă parte, Mitrović și colab. (2014) au evaluat asocierea dintre markerii inflamatori și complicațiile microvasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Studiul

transversal a inclus 76 de participanți, dintre care 60,5% prezentau nefropatie, retinopatie sau polineuropatie diabetică. Comparativ cu pacienții fără complicații, cei cu afectare microvasculară au prezentat valori semnificativ mai crescute ale proteinei C reactive ($p = 0,004$) și TNF- α ($p = 0,048$), în timp ce nivelurile IL-6 nu au diferit semnificativ ($p = 0,706$). Analiza pe tipuri de complicații a evidențiat particularități distincte: în retinopatia diabetică, proteina C reactivă a fost semnificativ crescută, iar IL-6 și TNF- α au prezentat o creștere progresivă odată cu severitatea afectării; în polineuropatie, s-a remarcat creșterea proteinei C reactive, fără modificări relevante ale IL-6 și TNF- α . În nefropatie, markerii inflamatori analizați nu au prezentat diferențe semnificative. Totodată, pacienții cu complicații microvasculare au avut valori mai mari ale colesterolului total, LDL-C și trigliceridelor ($p = 0,021$; $p = 0,048$; respectiv $p = 0,002$), sugerând o posibilă interacțiune între dislipidemie și inflamația cronică subclinică în progresia afectării vasculare diabetice [82].

Deci, datele cumulative pe diabet de tip 1 configurează un pattern inflamator caracterizat prin: creștere consistentă a TNF- α la toate categoriile de vârstă, cu o magnitudine maximă în intervalul 12–24 ani (Qiao 2017, meta-analiză a 23 de studii) — ipoteza unui „vârf inflamator” pubertar; profil bifazic al TNF- α în primii 2 ani de boală, cu maxim între 1–6 luni postdiagnostic (Chatzigeorgiou 2010); creștere persistentă a IL-1 și TNF- α independent de durata bolii (Wołoszyn-Durkiewicz 2024); asociere a IL-6, TNF- α și hs-CRP cu complicațiile microvasculare (Mitrović 2014). În acest context, inflamația trebuie privită nu doar ca mecanism central al autoimunității, ci și ca potențială țintă terapeutică în managementul diabetului zaharat de tip 1. Totuși, aplicarea clinică a biomarkerilor inflamatori necesită validare și standardizare prin studii multicentrice, longitudinale și riguros controlate, care să confirme valoarea lor predictivă și utilitatea în algoritmi moderni de management [72,83–85].

1.4. Valoarea predictivă a dezechilibrelor spectrului lipidic în diabetul zaharat de tip 1

Dislipidemia diabetică reprezintă o particularitate metabolică importantă a diabetului zaharat, fiind definită printr-un profil lipidic caracteristic, cu potențial proaterogen crescut. Aceasta se exprimă prin creșterea concentrațiilor plasmatice ale trigliceridelor, reducerea nivelului colesterolului asociat lipoproteinelor de înaltă densitate și modificări calitative ale colesterolului asociat lipoproteinelor de joasă densitate, caracterizate prin predominanța particulelor LDL mici și dense.

Aceste modificări nu apar izolat, ci reflectă perturbări metabolice interdependente, care favorizează aterogeneza și amplifică riscul cardiovascular. Din acest motiv, dislipidemia diabetică este frecvent încadrată în conceptul de „dislipidemie aterogenă”, prin capacitatea sa de a contribui la inițierea și progresia leziunilor vasculare aterosclerotice. Deși mecanismele patogenice implicate nu sunt pe deplin elucidate, se consideră că administrarea subcutanată a

insulinei, asociată cu o hiperinsulinemie periferică relativă, poate reprezenta un factor important în apariția și menținerea acestor modificări.

Un aspect deosebit de important este faptul că, la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, compoziția particulelor lipidice poate fi mai aterogenă comparativ cu alte forme de dislipidemie. Astfel, la copiii cu diabet zaharat de tip 1, chiar și valorile lipidice încadrate în limite convențional normale pot exprima un risc aterogen superior celui observat în populația sănătoasă. Aceste constatări susțin necesitatea evaluării complexe a profilului lipidic, care să includă atât dimensiunea cantitativă, cât și pe cea calitativă, în vederea estimării mai precise a riscului cardiovascular precoce.

Prevalența dislipidemiei diabetice este variabilă și depinde de multiple determinante, inclusiv tipul și severitatea diabetului zaharat, gradul controlului glicemic, vârsta, durata bolii, statusul ponderal, particularitățile alimentare și influențele metabolice sau hormonale. Un element central în înțelegerea acestor modificări îl constituie interacțiunea bidirecțională dintre metabolismul glucidic și cel lipidic. Astfel, dereglările homeostaziei glucidice induc alterări ale metabolismului lipidic, iar disfuncțiile lipidice pot influența negativ echilibrul glucidic, contribuind la perpetuarea unui cerc vicios metabolic [86].

În populația pediatrică, prevalența dislipidemiei asociate diabetului prezintă o variabilitate considerabilă, cu valori raportate între 3,8% și 72,5%, hipercolesterolemia fiind cea mai frecventă anomalie lipidică. Heterogenitatea datelor raportate poate fi explicată prin diferențele dintre studiile existente privind vârsta participanților, durata diabetului, calitatea controlului metabolic, obiceiurile alimentare, statusul ponderal și pragurile de referință utilizate pentru definirea dislipidemiei [87].

În prezent, datele privind particularitățile profilului lipidic la copiii cu diabet de tip 1 rămân relativ limitate, iar în anumite contexte sunt eterogene sau aparent contradictorii. Un aport important în clarificarea acestui aspect îl aduce studiul realizat de Redondo și colab. (2016), care a analizat o cohortă extinsă de 11.348 de subiecți cu diabet zaharat de tip 1, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani și cu o durată a bolii de cel puțin un an, iar 22% erau supraponderali și 14% prezentau obezitate. Autorii au raportat o prevalență globală a dislipidemiei de 3,8%, valoare considerată relativ redusă comparativ cu alte date din literatura de specialitate. Această prevalență scăzută a fost atribuită, cel puțin parțial, nivelului mai ridicat de activitate fizică și proporției relativ reduse de copii cu exces ponderal în lotul studiat. Cu toate acestea, analiza stratificată a evidențiat obezitatea ca determinant important al tulburărilor lipidice, riscul de dislipidemie fiind de peste două ori mai mare la obezi comparativ cu normoponderali ($RR = 2,2$; $Î\ 99\%: 1,6-3,1$) [88].

În contrast cu datele raportate de Redondo și colab., studiul realizat în Statele Unite de Abed și colab. (2019) a evidențiat o povară metabolică semnificativ mai mare la pacienții tineri cu diabet de tip 1. Cercetarea a inclus 129 de participanți cu vârste cuprinse între 15 și 25 de ani, aflați în perioada de tranziție de la îngrijirea pediatrică la cea destinată adultului. Prevalența globală a dislipidemiei a fost de 64% ($n = 83$), reflectând vulnerabilitatea metabolică accentuată a acestei categorii de vârstă. Analiza subtipurilor de dislipidemie a evidențiat valori crescute ale LDL-C la 34,9% dintre participanți, niveluri reduse ale HDL-C la 27,9%, hipertrigliceridemie la 27,1% și hipercolesterolemie la 20,9%. Dislipidemia aterogenă „clasică” asociată diabetului, caracterizată prin hipertrigliceridemie, HDL-C redus și predominanța particulelor LDL mici și dense, a fost identificată în 8,5% dintre cazuri. Totodată, prezența dislipidemiei s-a asociat semnificativ cu un control glicemic deficitar, exprimat prin valori mai crescute ale hemoglobinei glicate ($p < 0,043$). Un aspect deosebit de relevant evidențiat de autori îl constituie subutilizarea terapiei hipolipemiante. Doar 42% dintre participanții eligibili pentru tratament au primit statine, ceea ce sugerează existența unui decalaj semnificativ între recomandările ghidurilor de prevenție cardiovasculară și practica clinică reală [89].

Pe de altă parte, Homma și colab. (2015) au realizat un studiu transversal retrospectiv, care a inclus 239 de copii cu diabet zaharat de tip 1, cu date colectate pe o perioadă extinsă, între anii 1998 și 2012. Participanții au avut o vârstă medie de $15,7 \pm 5,0$ ani, vârsta medie la diagnostic fiind de $7,3 \pm 3,9$ ani, iar durata medie a bolii de $10,6 \pm 6,4$ ani. Majoritatea subiecților se aflau în perioada pubertară (86,6%), iar 15,1% au fost clasificați ca supraponderali sau obezi, conform scorurilor Z ale indicelui de masă corporală stabilite de Organizația Mondială a Sănătății [90].

Rezultatele au evidențiat o prevalență foarte ridicată a dislipidemiei, estimată la 72,5%. Aceasta a fost semnificativ mai frecventă la sexul feminin comparativ cu masculin (81,7% vs. 61,8%; $p < 0,01$), precum și la subiecții aflați în perioada pubertară (82,7%; $p < 0,01$). Analiza pe subtipuri lipidice a notat prezența hipercolesterolemiei totale la 56,7%, a valorilor crescute ale LDL-C la 44,0%, a concentrațiilor reduse de HDL-C la 21,7% și a hipertrigliceridemiei la 11,8% dintre cazuri.

De asemenea, dislipidemia a fost mai frecvent identificată la participanții cu vârsta de 19 ani și peste, categorie în care s-a observat și o prevalență mai mare a hipercolesterolemiei, diferențele fiind semnificative statistic ($p < 0,01$). Aceste date sugerează o posibilă accentuare a perturbărilor lipidice odată cu înaintarea în vârstă și cu prelungirea expunerii metabolice asociate diabetului.

Un aspect deosebit de relevant îl constituie absența unor corelații semnificative între prezența dislipidemiei și statusul nutrițional, stadiul pubertar sau nivelul hemoglobinei glicate,

atât în ceea ce privește apariția dislipidemiei, cât și tiparul modificărilor lipidice ($p > 0,05$). Această constatare indică faptul că, în populația pediatrică cu diabet de tip 1, determinanții dislipidemiei nu pot fi explicați exclusiv prin controlul glicemic, excesul ponderal sau stadiul pubertar. Prin urmare, rezultatele raportate de Homma și colab. sugerează că profilul lipidic alterat la copiii cu diabet zaharat de tip 1 poate reflecta mecanisme hormonale, genetice și metabolice complexe, implicate precoce în remodelarea metabolismului lipidic [90].

În mod similar, Mona și colab. (2015) [91] au realizat un studiu observațional pe un lot de 60 de copii cu diabet zaharat de tip 1, dintre care 34 băieți și 26 fete, cu vârsta medie de $12,5 \pm 2,4$ ani și durata medie a bolii de $4,3 \pm 2,7$ ani. Lotul de studiu a fost comparat cu un grup martor format din 39 de copii sănătoși, potriviți după vârstă și sex. Prevalența dislipidemiei a fost semnificativ mai mare la cei cu diabet, comparativ cu grupul martor (65,0% vs. 28,2%; $p < 0,001$). Analiza tiparelor de dislipidemie a demonstrat că cea mai frecventă formă a fost asocierea dintre LDL-C crescut și HDL-C scăzut, identificată la 28,2%, urmată de creșterea izolată a LDL-C, observată la 20,5%, modificări concomitente ale tuturor fracțiunilor lipidice au fost raportate la 5,1% dintre cazuri. O analiză detaliată a evidențiat că peste 75% dintre participanții cu dislipidemie au prezentat valori crescute ale LDL-C, fie izolat, fie în asociere cu alte anomalii lipidice, iar mai mult de 55% au avut niveluri reduse ale HDL-C. În schimb, dislipidemia diabetică „clasică”, definită prin hipertrigliceridemie asociată cu HDL-C redus, a fost identificată doar în 2,6% dintre cazuri.

În ceea ce privește relația dintre dislipidemie și controlul metabolic, datele studiului nu au evidențiat o asociere directă între aceste două componente. Astfel, 46,2% dintre copiii cu dislipidemie au prezentat un control glicemic suboptimal, cu o valoare medie a HbA1c de $7,9 \pm 1,0\%$, în timp ce 52,4% dintre cei fără dislipidemie au avut un control considerat optim, cu o valoare medie a HbA1c de $8,0 \pm 1,0\%$, diferența neatingând pragul de semnificație statistică ($p > 0,05$). Aceste rezultate sugerează că prezența dislipidemiei la subiecții cu diabet nu este determinată exclusiv de nivelul controlului glicemic. În schimb, analizele corelaționale au evidențiat asocieri semnificative între parametrii lipidici și factorii antropometrici sau demografici. Astfel, LDL-C s-a corelat pozitiv cu indicele de masă corporală ($r = 0,268$; $p = 0,039$), iar trigliceridele s-au corelat pozitiv cu vârsta ($r = 0,256$; $p = 0,048$). De asemenea, au fost identificate corelații de limită între circumferința taliei și colesterolul total ($p = 0,056$), respectiv LDL-C ($p = 0,061$), sugerând o posibilă influență cumulativă a adipozității centrale, maturării biologice și statusului ponderal asupra profilului lipidic. Prin urmare, datele raportate susțin faptul că dislipidemia este frecventă la copiii cu diabet zaharat de tip 1, dar tiparul său nu corespunde întotdeauna dislipidemiei diabetice „clasice” [91].

Rezultate concordante au fost raportate de Amor A.J. și colab. (2020) [92], într-o cercetare de tip transversal care a inclus 508 subiecți cu diabet zaharat de tip 1, fără boală cardiovasculară documentată, cu o durată mediană a bolii de 23 de ani, comparativ cu 347 de indivizi nondiabetici. Evaluarea profilului lipidic a fost realizată atât prin metode convenționale, cât și prin spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară, ceea ce a permis o caracterizare avansată a particulelor lipoproteice. Participanții cu diabet au prezentat concentrații semnificativ mai reduse ale particulelor VLDL-C și LDL-C, concomitent cu niveluri crescute ale particulelor HDL-C, comparativ cu grupul martor ($p < 0,001$). Aceste diferențe s-au menținut și după ajustarea pentru factori potențiali de confuzie, precum vârsta, sexul, indicele de masă corporală și utilizarea terapiei cu statine. În analiza subgrupului de participanți netratați cu statine, s-a confirmat reducerea semnificativă a tuturor subtipurilor de particule VLDL – mari, medii și mici, precum și a conținutului de VLDL-colesterol și VLDL-trigliceride ($p \leq 0,002$).

În lotul martor au fost evidențiate diferențe asociate sexului, genul feminin prezentând un profil lipidic mai favorabil, în schimb, în cohorta cu diabet, aceste diferențe nu au fost semnificative statistic ($p = 0,849$), sugerând o posibilă atenuare a protecției metabolice asociate genului feminin. Analiza avansată prin spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară a evidențiat perturbări subtile ale caracteristicilor particulelor LDL, în special la genul feminin cu diabet, modificări care nu ar fi fost detectabile prin evaluarea lipidică convențională.

Respectiv, aceste rezultate susțin importanța evaluării calitative a particulelor lipoproteice, dincolo de concentrațiile convenționale ale colesterolului total, LDL-C, HDL-C și trigliceridelor, în contextul în care în diabetul zaharat de tip 1, modificările subtile ale compoziției și dimensiunii particulelor lipoproteice pot contribui la riscul cardiovascular rezidual, chiar în condițiile unui profil lipidic aparent favorabil sau parțial influențat de terapia hipolipemiantă [92].

Într-un studiu de tip caz–control, Nayera Mahmoud Alakkad și colab. (2020) [93] au evaluat frecvența și tiparul dislipidemiei la copiii cu diabet zaharat de tip 1. Cercetarea a inclus 50 de participanți cu diabet și 25 de martori sănătoși, potriviți după vârstă și sex. Prevalența globală a dislipidemiei a fost semnificativ mai mare în grupul cu diabet, comparativ cu lotul martor (64,0% vs. 28,0%; $p < 0,002$). Iar, analiza parametrilor lipidici a notat valori medii mai ridicate ale colesterolului total ($164,88 \pm 39,54$ vs. $152,22 \pm 30,55$ mg/dL) și LDL-C ($98,60 \pm 35,80$ vs. $91,55 \pm 26,70$ mg/dL) la copiii cu diabet, însă aceste diferențe nu au atins pragul semnificației statistice. Valorile medii ale trigliceridelor ($85,85 \pm 49,50$ vs. $82,50 \pm 42,22$ mg/dL; $p = 0,662$) și ale HDL-C ($49,78 \pm 17,98$ vs. $47,38 \pm 11,33$ mg/dL; $p = 0,450$) au fost comparabile între cele două loturi.

În ceea ce privește tiparul dislipidemiei, 50,0% dintre copiii cu diabet au prezentat LDL-C crescut, 38,0% au avut HDL-C redus, 18,0% au prezentat hipercolesterolemie totală, iar 8,0% hipertrigliceridemie. În grupul martor, aceste anomalii au fost considerabil mai rare, fiind raportate la 16%, 25%, 12% și, respectiv, 4% dintre participanți. Cel mai frecvent tip de dislipidemie a fost asocierea dintre LDL-C crescut și HDL-C scăzut, identificată la 25% dintre copiii cu diabet, urmată de creșterea izolată a LDL-C (18,75%), reducerea izolată a HDL-C (15,63%) și asocierea dintre colesterolul total și LDL-C crescute (12,50%).

Analiza stratificată în funcție de sex a evidențiat o prevalență semnificativ mai mare a dislipidemiei la fete comparativ cu băieții (59,38% vs. 27,78%; $p = 0,047$), sugerând încă o dată, existența unor particularități metabolice și hormonale care pot influența profilul lipidic.

În schimb, durata medie a diabetului nu a diferit semnificativ între copiii cu dislipidemie și cei cu profil lipidic normal ($5,7 \pm 3,1$ vs. $5,5 \pm 2,6$ ani), fiind identificate cazuri de dislipidemie inclusiv la participanți cu o durată a bolii sub 5 ani. De asemenea, doza medie zilnică de insulină a fost ușor mai mare la copiii normolipidemici comparativ cu cei dislipidemici ($1,17 \pm 0,49$ vs. $1,10 \pm 0,27$ UI/kg/zi), fără diferență semnificativă statistic.

Prin urmare, datele raportate de Alakkad și colab. sugerează că dislipidemia poate fi identificată încă din etapele timpurii ale evoluției diabetului zaharat de tip 1. Absența unei relații clare cu durata bolii sau cu doza zilnică de insulină indică faptul că modificările profilului lipidic nu pot fi explicate exclusiv prin vechimea diabetului sau prin intensitatea terapiei insulinice. Mai probabil, acestea reflectă interacțiunea dintre hiperglicemia cronică, particularitățile hormonale ale perioadei pubertare și inflamația subclinică persistentă. Prin acțiunea lor cumulativă, acești factori pot favoriza reducerea HDL-C și creșterea LDL-C, contribuind la configurarea precoce a unui profil lipidic cu potențial aterosogen [93].

În ceea ce privește relația dintre controlul glicemic și dislipidemie în diabetul zaharat de tip 1 pediatric, Selvaraj și colab. (2023) [94] au realizat un studiu transversal pe un lot de 171 de copii, cu vârsta medie de $11,8 \pm 3,5$ ani și un raport băieți/fete de 75/96. Dislipidemia, definită prin prezența a cel puțin unei anomalii lipidice, a fost identificată la 67,3% dintre participanți. Valorile medii ale parametrilor lipidici au fost de $106,6 \pm 26,9$ mg/dL pentru LDL-C, $52,6 \pm 14,3$ mg/dL pentru HDL-C și $85,3 \pm 39,4$ mg/dL pentru trigliceride. Dintre fracțiunile analizate, LDL-C a fost cel mai frecvent modificat, 62% dintre copii prezentând valori peste limita normală, în timp ce HDL-C anormal a fost raportat la 9,4% dintre cazuri. Un aspect particular al studiului a fost prevalența mai mare a hipertrigliceridemiei la copiii sub 10 ani comparativ cu cei peste această vârstă (62% vs. 10,5%), sugerând posibile particularități metabolice dependente de vârstă în expresia dislipidemiei. Analiza multivariată a demonstrat că hemoglobina glicată a reprezentat principalul determinant al dislipidemiei ($p < 0,05$). Copiii

cu LDL-C crescut au avut valori medii ale HbA1c semnificativ mai mari decât cei fără această anomalie lipidică ($9,9 \pm 1,6\%$ vs. $9,1 \pm 1,5\%$; $p < 0,05$) [94].

Relația dintre controlul glicemic și metabolismul lipidic a fost analizată, de asemenea, într-un cadru longitudinal de Maahs și colab. (2013), în cadrul cohorței SEARCH for Diabetes in Youth. Autorii au demonstrat că variațiile hemoglobinei glicate pe parcursul unei perioade de 24 de luni s-au corelat semnificativ cu modificările principalilor parametri ai profilului lipidic, incluzând colesterolul total, LDL-C, non-HDL-C, HDL-C și trigliceridele. Impactul modificărilor HbA1c asupra metabolismului lipidic s-a dovedit a fi heterogen și dependent de valorile inițiale ale controlului glicemic. Astfel, efectul asupra profilului lipidic a fost mai pronunțat la copiii cu valori inițiale crescute ale HbA1c sau cu deteriorarea controlului glicemic în timp, comparativ cu cei care prezentau un echilibru glicemic mai bun la momentul initial, evidențiiind caracterul dinamic al relației dintre dezechilibrul glucidic și metabolismul lipidic. Prin urmare, monitorizarea longitudinală a controlului glicemic devine esențială nu doar pentru prevenirea complicațiilor microvasculare, ci și pentru estimarea și reducerea riscului cardiovascular precoce la copiii cu diabet zaharat de tip 1 [95].

În ceea ce privește diferențierea profilului lipidic între diabetul zaharat de tip 1 și cel de tip 2, Grace Kim și colab. (2020) [96] au realizat un studiu retrospectiv orientat spre evaluarea prevalenței dislipidemiei și a factorilor de risc cardiovascular și a inclus participanți cu vârste între 10 și 22 de ani, cu durata bolii de cel puțin 6 luni și fără tratament hipolipemiant la momentul evaluării. Rezultatele au evidențiat valori ale LDL-C peste țintele recomandate la 32,7% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și la 47,7% dintre cei cu forma de tip 2. Pragul pentru inițierea terapiei cu statine, definit prin LDL-C >130 mg/dL, a fost atins de 9,0% dintre subiecții din primul grup și de 16,4% dintre cei din al doilea grup. Aceste date indică o povară lipidică mai accentuată în diabetul zaharat de tip 2, dar confirmă, totodată, frecvența relevantă a dislipidemiei și în forma autoimună a bolii.

Analizele statistice au demonstrat asocieri semnificative între valorile crescute ale LDL-C și/sau nivelurile reduse ale HDL-C și factori precum durata mai mare a bolii, controlul glicemic deficitar, sexul feminin, excesul ponderal și diagnosticul de diabet zaharat de tip 2. În modelele multivariabile, după ajustarea pentru factorii de confuzie, forma de tip 2 s-a asociat independent cu o probabilitate semnificativ mai mare de depășire a pragurilor recomandate pentru LDL-C și de scădere a HDL-C sub valorile de referință, comparativ cu diabetul zaharat de tip 1 ($p = 0,005$). Diferențele dintre cele două entități au fost evidente și în distribuția parametrilor lipidici. Valorile medii ale LDL-C au fost semnificativ mai mari în diabetul zaharat de tip 2 comparativ cu tipul 1 ($97,5$ mg/dL vs. 87 mg/dL; $p < 0,001$), iar concentrațiile ≥ 130 mg/dL au fost aproape de două ori mai frecvente. Discrepanțele au fost și mai pronunțate pentru

HDL-C, aproape jumătate dintre subiecții cu tip 2 prezentând valori <40 mg/dL, față de o proporție considerabil mai redusă în diabetul zaharat de tip 1. De asemenea, trigliceridele au fost semnificativ mai crescute în forma de tip 2, atât ca prevalență a valorilor patologice, cât și ca niveluri medii, conturând un profil lipidic net mai aterosgen [96].

Integrând studiile incluse (Redondo 2016 – n=11.348; Abed 2019 – n=129; Homma 2015 – n=239; Mona 2015 – n=60; Amor 2020 – n=508; Alakkad 2020 – n=50; Selvaraj 2023 – n=171; Maahs 2013 – cohorta SEARCH; Kim 2020 – DZ1 vs DZ2), datele susțin patru constatări consistente: prevalența dislipidemiei variază între 3,8% (Redondo, cohortă cu activitate fizică intensă) și 72,5% (Homma, cohortă pubertară), heterogenitatea explicabilă prin pragurile aplicate (NCEP, ADA, AHA, OMS) și prin distribuția pubertară; tiparul predominant este LDL-C crescut ± HDL-C scăzut, mai degrabă decât dislipidemia „clasică” aterogenă (hipertrigliceridemie + HDL-C redus), care apare la <10% din cazuri; sexul feminin și pubertatea sunt determinanți consistenți; asocierea cu HbA1c este reală, dar nu deterministă - studii precum Homma 2015, Mona 2015, Alakkad 2020 raportează absența corelației, ceea ce sugerează existența unor mecanisme adiacente (rezistență hepatică la insulină, lipoproteinlipază, sex hormones binding globulin, etc.), care nu sunt complet captate de HbA1c.

1.5. Remodelarea ventriculară stângă – accent pe populația pediatrică cu diabet

Diabetul zaharat de lungă durată activează multiple cascade patogenetice care, în timp, favorizează apariția modificărilor structurale și funcționale cardiace, parțial independente de factorii de risc cardiovascular convenționali. Această evoluție este susținută de interconectarea strânsă dintre homeostazia glucozei și patologia cardiovasculară, disfuncția glicemică persistentă contribuind la creșterea semnificativă a riscului de evenimente cardiovasculare.

Din perspectivă clinico-imagistică, afectarea cardiacă asociată diabetului zaharat are o evoluție progresivă. În stadiile incipiente predomină alterarea relaxării miocardice, exprimată funcțional prin disfuncție diastolică ușoară, adesea subclinică. Iar, pe măsură ce expunerea metabolică se prelungește, se pot instala hipertrofia ventriculară stângă, reducerea complianței ventriculare și disfuncția diastolică și sistolică subclinică. În stadiile avansate, aceste modificări pot progresa către disfuncție diastolică și sistolică manifestă, asociată cu hipertrofie ventriculară stângă semnificativă, care reprezintă una dintre cele mai importante expresii structurale ale afectării cardiace în diabet și este recunoscută drept predictor major al evenimentelor cardiovasculare [97,98].

Pentru o perioadă îndelungată, hipertrofia ventriculară stângă a fost interpretată predominant ca un mecanism compensator, apărut ca răspuns la suprasarcina de presiune și/sau volum. În acest context, aceasta era considerată o adaptare metabolică tranzitorie, potențial reversibilă, în special în condițiile unui control glicemic adecvat la copiii cu diabet zaharat.

Totuși, în numeroase situații, procesul hipertrofic depășește limitele adaptării fiziologice și capătă un caracter patologic, evoluând către modificări structurale degenerative, disfuncție miocardică progresivă și cu reducerea capacității de reparare a țesutului cardiac. Astfel, hipertrofia ventriculară stângă nu mai poate fi privită exclusiv ca o expresie adaptativă, ci trebuie interpretată ca un marker al remodelării cardiace patologice. În acest context, aceasta devine un factor major de risc cardiovascular, fiind asociată cu dezvoltarea bolii coronariene, tulburărilor de ritm, accidentului vascular cerebral și, în stadiile avansate, cu creșterea riscului de mortalitate prematură.

În acest sens, studiul prospectiv longitudinal realizat de Abd El Dayem și Battah (2012) [99] a evaluat dinamica modificărilor cardiace la copiii cu diabet zaharat de tip 1 pe parcursul unei perioade de 4 ani. Cercetarea a inclus inițial 48 de copii cu diabet, cu vârsta medie de $12,6 \pm 3,4$ ani, durata medie a bolii de $5,5 \pm 3,5$ ani, valoarea medie a hemoglobinei glicate de $8,6 \pm 1,6\%$ și doza medie de insulină de $1,3 \pm 0,8$ UI/kg. Lotul de control a fost constituit din 30 de copii sănătoși. Evaluarea cardiacă a fost realizată prin trei sesiuni ecocardiografice standardizate, iar la finalul perioadei de urmărire cohorta a inclus 35 de pacienți. Rezultatele au evidențiat instalarea hipertrofiei ventriculare stângi la 14,6% dintre copiii cu diabet zaharat de tip 1 și a disfuncției diastolice la 47,9% dintre aceștia. Pe parcursul urmăririi, doar 10 pacienți au prezentat ameliorarea controlului glicemic, fapt care sugerează persistența unei expuneri metabolice nefavorabile la majoritatea subiecților incluși în studiu. La pacienții fără ameliorarea valorilor hemoglobinei glicate, dimensiunile septului interventricular și ale peretelui posterior al ventriculului stâng au crescut semnificativ între evaluările succesive ($p < 0,05$), indicând progresia modificărilor structurale cardiace în condițiile unui control glicemic persistent suboptimal. Comparativ cu lotul martor, parametrii morfometrici ventriculari — septul interventricular, peretele posterior al ventriculului stâng, diametrul telediastolic al ventriculului stâng și indicele masei miocardice ventriculare stângi — au fost constant mai mari la copiii cu diabet, diferențele atingând semnificație statistică la toate evaluările ($p < 0,05$).

Trei observații suplimentare au fost relevante pentru interpretarea acestor rezultate. În primul rând, durata bolii s-a corelat cu majoritatea indicilor ecocardiografici, coeficienții de corelație fiind cuprinși între $r = 0,3$ și $r = 0,6$, ceea ce susține rolul expunerii metabolice cumulative în remodelarea cardiacă. În al doilea rând, hemoglobina glicată și doza de insulină nu au prezentat asocieri semnificative cu parametrii ecocardiografici, sugerând că remodelarea ventriculară poate fi influențată de factori suplimentari, dincolo de controlul glicemic punctual și intensitatea terapiei insulinice. În al treilea rând, indicele masei miocardice ventriculare stângi a prezentat o evoluție lent descrescătoare, aspect atribuit de autori normalizării progresive a raportului dintre masa miocardică și suprafața corporală în perioada pubertară [99]

Pe de altă parte, Abeer M. Nour ELDin Abd ElBaky și colab. (2023) [100] au realizat un studiu prospectiv transversal privind modificările structurale cardiace la copiii cu diabet zaharat de tip 1. Cercetarea a inclus 63 de copii normotensivi, fără patologii autoimune asociate, cu vârste între 6 și 18 ani, durată medie a bolii de $5,35 \pm 3,75$ ani și doză medie de insulină de $1,94 \pm 1,7$ UI/kg/24 h, comparați cu 34 de copii sănătoși, potriviți după vârstă și sex. Analiza comparativă între grupuri nu a evidențiat diferențe semnificative statistice ale principalilor parametri ecocardiografici utilizați pentru aprecierea hipertrofiei ventriculare stângi. Astfel, septul interventricular ($p = 0,235$), diametrul telediastolic al ventriculului stâng ($p = 0,344$), grosimea peretelui posterior ($p = 0,055$) și masa miocardică a ventriculului stâng ($p = 0,792$) au prezentat valori similare la copiii cu diabet zaharat de tip 1 și la martorii sănătoși.

Autorii au atribuit absența modificărilor semnificative duratei relativ scurte a bolii, posibil insuficientă pentru apariția unor modificări structurale cardiace detectabile ecocardiografic. Această interpretare este susținută de caracterul progresiv al remodelării ventriculare stângi asociate diabetului, care devine evidentă mai ales în condițiile unei expuneri metabolice îndelungate. În plus, analiza stratificată în funcție de controlul glicemic, utilizând pragul hemoglobinei glicate $\geq 7,0\%$ versus $< 7,0\%$, nu a evidențiat diferențe semnificative ale parametrilor ecocardiografici evaluați (septul interventricular, $p = 0,719$; diametrul telediastolic al ventriculului stâng, $p = 0,850$; masa miocardică a ventriculului stâng, $p = 0,735$). Această constatare a fost explicată prin controlul glicemic relativ bun al participanților, valoarea medie a HbA1c fiind de $7,77\%$, apropiată de ținta terapeutică general acceptată. Aceste date subliniază necesitatea interpretării parametrilor ecocardiografici în raport cu durata bolii, calitatea controlului metabolic și profilul clinic general al pacientului pediatric cu diabet zaharat de tip 1 [100].

Rezultate convergente au fost raportate de Labombarda F. și colab. (2014) [101], într-un studiu care a inclus 100 de copii cu diabet zaharat de tip 1, cu vârsta medie de $11,3 \pm 3,6$ ani și durată medie a bolii de $5,1 \pm 3,1$ ani, comparați cu 79 de copii sănătoși. Analiza ecocardiografică convențională nu a evidențiat diferențe semnificative între loturi în ceea ce privește septul interventricular ($p = 0,51$), diametrul telediastolic al ventriculului stâng ($p = 0,38$), grosimea peretelui posterior ($p = 0,96$) și indicele masei miocardice ventriculare stângi ($p = 0,83$). În schimb, ecocardiografia avansată prin 2D speckle tracking a permis identificarea unor modificări funcționale subtile, copiii cu diabet prezentând reducerea semnificativă a deformării longitudinale globale, în absența modificărilor circumferențiale sau radiale relevante, sugerând afectarea precoce a fibrelor longitudinale subendocardice, ca expresie a disfuncției miocardice subclinice în diabet. Corelația semnificativă dintre deformarea longitudinală globală și nivelul hemoglobinei glicate ($r = 0,52$; $p < 0,01$) sugerează implicarea

controlului glicemic deficitar în alterarea funcției miocardice subclinice. În acest context, studiul evidențiază valoarea ecocardiografiei prin speckle tracking ca metodă sensibilă pentru depistarea afectării cardiace incipiente la copiii cu diabet zaharat de tip 1, chiar înaintea apariției modificărilor structurale evidențiabile prin ecocardiografia convențională [101].

Rezultate concordante au fost raportate de Bradley T.J. și colab. (2016) [102], în cadrul *Adolescent Type 1 Diabetes Cardio-Renal Intervention Trial*, care au evaluat structura și funcția cardiacă la 199 de adolescenți cu diabet zaharat de tip 1, comparativ cu 178 de martori sănătoși. Analiza ecocardiografică convențională nu a evidențiat diferențe semnificative între grupuri privind markerii hipertrofiei ventriculare stângi, inclusiv grosimea septului interventricular ($p = 0,43$), grosimea peretelui posterior ($p = 0,43$) și indicele masei miocardice ventriculare stângi ($p = 0,32$). În schimb, evaluarea funcțională avansată a evidențiat modificări precoce ale funcției miocardice, exprimate prin reducerea vitezelor miocardice diastolice la nivelul inelului mitral lateral, e' ($p < 0,001$) și a' ($p < 0,001$), creșterea raportului E/e' ($p = 0,0003$) și diminuarea deformării longitudinale globale ($p < 0,001$). Aceste modificări sugerează prezența unei disfuncții diastolice și sistolice subclinice, chiar în absența remodelării structurale evidente. Creșterea strain-ului circumferențial mijlociu poate reflecta un mecanism compensator al contracției ventriculare, indicând adaptarea precoce a mecanicii miocardice în contextul expunerii metabolice diabetice [102].

Pe aceeași direcție de cercetare, Abd-El Aziz F. și colab. (2017) [103] au realizat un studiu transversal pe 40 de copii cu diabet zaharat de tip 1, cu vârsta între 6 și 16 ani și durata bolii peste 5 ani, comparați cu 42 de copii sănătoși (excluzi participanții cu afectare renală, retiniană, neurologică, cardiopatii congenitale sau tratamente cu impact asupra funcției cardiace). Evaluarea ecocardiografică a evidențiat valori semnificativ mai mari ale dimensiunilor aortei, atriului stâng, septului interventricular, peretelui posterior și cavității ventriculare stângi la copiii cu diabet, asociate cu reducerea fracției de scurtare ($p = 0,033$), sugerând o posibilă afectare sistolică incipientă. Totuși, stratificarea după controlul glicemic, utilizând pragul hemoglobinei glicate de 7,5%, nu a evidențiat diferențe semnificative ale parametrilor morfometrici sau funcționali. De asemenea, prezența dislipidemiei nu s-a asociat semnificativ cu modificările ecocardiografice, rezultate ce trebuie interpretate cu prudență, având în vedere dimensiunea redusă a lotului, puterea statistică limitată a analizelor pe subgrupuri, absența evaluării prin strain longitudinal global și lipsa stratificării după durata bolii, factori care pot limita aprecierea momentului apariției remodelării cardiace detectabile [103].

Compararea structurii și funcției ventriculare stângi, cu accent asupra funcției diastolice și tiparelor de remodelare ventriculară, în funcție de tipul diabetului, a fost realizată și în cadrul

studiului longitudinal *SEARCH for Diabetes in Youth*, raportat de Shah și colab. (2021) [104], care a inclus subiecți diagnosticați cu diabet zaharat de tip 1 sau diabet zaharat de tip 2 înaintea vârstei de 20 de ani și cu durata bolii ≥ 5 ani. Evaluarea remodelării ventriculare stângi s-a bazat pe indicele masei ventriculare stângi și grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng, parametri utilizați pentru definirea hipertrofiei și clasificarea geometriei ventriculare în geometrie normală, remodelare concentrică, hipertrofie excentrică și hipertrofie concentrică.

Lotul analizat a inclus 479 de participanți, dintre care 258 cu diabet zaharat de tip 1 și 221 cu tip 2 (durata bolii fiind comparabilă între cele două grupuri). Cu toate acestea, participanții cu diabet zaharat de tip 2 au prezentat valori semnificativ mai mari ale indicelui masei ventriculare stângi și ale grosimii relative a peretelui posterior, comparativ cu cei cu tip 1 ($p < 0,0001$, pentru ambii parametri). Distribuția tipurilor de geometrie ventriculară stângă a arătat predominanța geometriei normale în ambele grupuri, însă cu diferențe importante în funcție de tipul diabetului. La participanții cu diabet zaharat de tip 2 au fost identificate toate cele patru tipuri de geometrie ventriculară: geometrie normală la 74,5%, hipertrofie concentrică la 2,9%, hipertrofie excentrică la 7,8% și remodelare concentrică la 14,7%. În contrast, la subiecții cu diabet de tip 1 a predominat net geometria normală, identificată la 93,3% dintre cazuri, urmată de remodelarea concentrică la 6,3% și hipertrofia concentrică la 0,4%, fără cazuri de hipertrofie excentrică. În ansamblu, remodelarea ventriculară stângă a fost semnificativ mai frecventă la subiecții cu diabet de tip 2 comparativ cu cei cu diabet de tip 1 (25% vs. 10%, $p < 0,0001$), rezultate ce confirmă un impact cardiovascular mai pronunțat al diabetului zaharat de tip 2 la vârsta tânără, posibil determinat de asocierea cu obezitatea, insulinorezistența și alți factori de risc cardiometabolic [104].

Datele cumulative raportate în studiile Abd El Dayem și Battah (2012), Labombarda și colab. (2014), Bradley și colab. (2016), Abd-El Aziz și colab. (2017), ElBaky și colab. (2023) și Shah/SEARCH (2021) susțin existența unei afectări cardiace subclinice la copiii cu diabet zaharat de tip 1, ce se conturează inițial prin modificări funcționale subtile, evidențiable mai ales prin metode ecocardiografice avansate, inclusiv speckle tracking și analiza deformării miocardice, urmate progresiv de modificări structurale și geometrice ale ventriculului stâng.

Concluzii

Diabetul zaharat de tip 1 la copil reprezintă o patologie cu impact sistemic major, caracterizată printr-o incidență în creștere și printr-un risc cardiovascular precoce, care depășește cadrul tulburărilor metabolice clasice. Datele analizate evidențiază faptul că hiperglicemia cronică, inflamația subclinică, stresul oxidativ, dislipidemia și remodelarea

ventriculară stângă constituie mecanisme patogenetice interdependente, activate încă din stadiile timpurii ale bolii.

Afectarea cardiovasculară în diabetul zaharat de tip 1 pediatric are, în majoritatea cazurilor, un caracter inițial subclinic, manifestându-se prin modificări funcționale detectabile predominant prin metode imagistice moderne, înaintea apariției remodelării structurale evidente. În acest context, durata bolii și calitatea controlului glicemic se conturează ca determinanți esențiali ai riscului cardiovascular ulterior, influențând atât progresia disfuncției cardiace, cât și apariția complicațiilor vasculare.

Prin urmare, identificarea markerilor de risc cardiovascular și integrarea evaluării cardiometabolice complexe în monitorizarea copilului cu diabet zaharat de tip 1 sunt esențiale pentru fundamentarea unor strategii eficiente de prevenție și intervenție timpurie. O astfel de abordare poate contribui la reducerea riscului cardiovascular, la limitarea progresiei afectării cardiace subclinice și la prevenirea complicațiilor pe termen lung.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea volumului eșantionului

Perioada, locul și copiii 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 18 ani, din mediul urban și rural.

Criterii de includere și excludere.

Eșantionul de studiu (lotul de bază, n=44) a fost constituit din copii cu diabet zaharat tip 1, cu o durată a bolii mai mare de 5 ani și tratament insulinic continuu, inițiat în primul an de la stabilirea diagnosticului. Aceștia au fost recrutați electiv în cadrul secției Endocrinologie pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în condiții de spitalizare planificată pentru reevaluare metabolică și ajustarea schemei de insulinoterapie, fiind înregistrați în evidența activă a serviciului.

Criterii de includere: vârsta 10–18 ani; consimțământ informat al părinților/tutorei legal și asentimentul copiilor (≥ 14 ani); diagnostic confirmat de diabet de tip 1, conform protocolului clinic național; durata bolii ≥ 5 ani; tratament insulinic continuu inițiat în primul an de la diagnostic; înregistrare în evidența IMSP IMC.

Criterii de excludere: tipuri specifice de diabet zaharat (altele decât tipul 1); complicații acute sau cronice ale diabetului; patologie cardiacă preexistentă; boli autoimune; dislipidemii primare sau secundare cu tratament hipolipemiant; comorbidități semnificative; fereastră ecografică suboptimă; refuzul participării.

Lotul de control (n=46) a fost format din copii condiționat sănătoși, recrutați în cadrul aceleiași instituții, prin examinarea consecutivă a pacienților adresați electiv pentru evaluare medicală de bilanț sau pentru afecțiuni acute autolimitante, fără implicare sistemică (de tip rinofaringită acută nespecifică, viroză a căilor respiratorii superioare în convalescență), pe parcursul aceleiași perioade.

Criterii de includere: statut morbid corespunzător grupelor I și II de sănătate conform clasificării pediatrie naționale; absența diabetului zaharat (glicemie à jeun normală, fără antecedente personale); absența patologiei cardiace, autoimune, endocrine sau cronice metabolice diagnosticate; absența tratamentului medicamentos cronic; examen clinic obiectiv în limitele normalului, confirmat prin concluzia medicului pediatru curant; similitudine demografică (vârstă, sex, mediu de proveniență) cu lotul de bază.

Criterii de excludere: diabet zaharat (orice tip) sau intoleranță la glucoză; afecțiuni cronice diagnosticate; tratamente medicamentoase cronice; infecții acute la momentul evaluării;

antecedente personale de boli autoimune, cardiace, renale, hepatice sau hematologice; obezitate ($IMC \geq$ percentila 95); fereastră ecografică suboptimă; refuzul participării.

Atât pentru lotul de bază, cât și pentru lotul de control, includerea în studiu s-a făcut exclusiv după obținerea consimțământului informat scris din partea părinților/reprezentantului legal și a asentimentului scris al copiilor cu vârsta ≥ 14 ani, conform protocolului aprobat de Comitetul de Etică al Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 42 din 17.06.2019).

Estimarea dimensiunii loturilor pentru studiu observațional, analitic de cohortă. Dimensiunea minimă a lotului reprezentativ a fost calculată utilizând programul EpiInfo v7.2.2.6, modulul *StatCalc – Sample Size and Power*, corespunzător studiilor analitice observaționale de tip cohortă.

Parametrii utilizați în estimare au fost:

- Interval de încredere: 95% (pentru asigurarea semnificației statistice a rezultatelor);
- Putere statistică (*statistical power*): 80%;
- Proporția estimată a copiilor cu afectare cardiovasculară asociată diabetului zaharat (conform datelor din literatura de specialitate): 22% [105–108];
- Raportul dintre loturi (caz:control) 1:1.

Dimensiunea minimă necesară a fost de $n=40$ copii per grup; ținând cont de o rată de non-răspuns de 10%, dimensiunea finală a fost ajustată la $n=44$ per grup. Populația studiată a fost alcătuită din 44 de copii cu diabet de tip 1 și 46 de copii condiționat sănătoși.

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 ($\hat{I} 95\%: -0,63 - 1,3$; $p=0,5$; (vezi Tabelul A1.1, Anexa 1). 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 greutateii 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 $159,1 \pm 14,0$ ($\hat{I} 95\%: -5,5 - 7,0$; $p=0,8$), greutatea

medie (kg) $50,9 \pm 14,9$ versus $51,4 \pm 12,2$ (Î 95%: $-13 - 12$; $p = 0,9$) și indicele masei corporale (kg/m^2) $19,8 \pm 2,9$ versus $20,1 \pm 3,3$ (Î 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. Valorile detaliate sunt prezentate în Tabelul A1.1, Anexa 1.

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 ($r \approx 0,9$, $p < 0,001$).

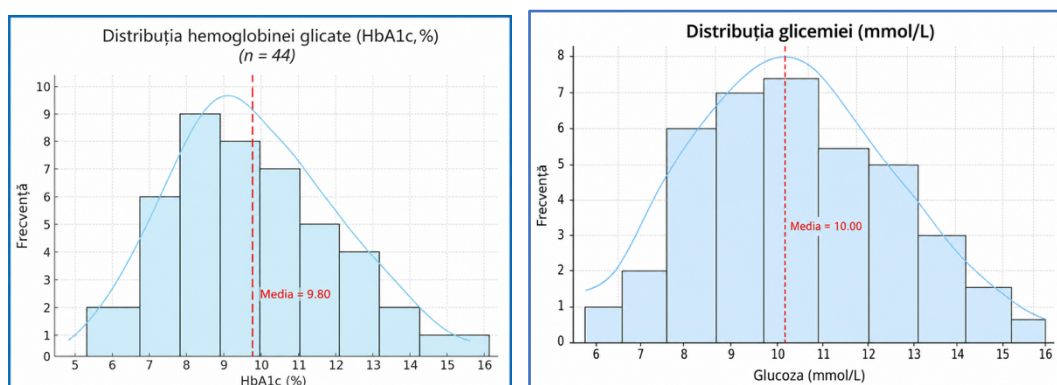


Figura 1. Distribuția glicemiei (mmol/l) și a hemoglobinei glicate (HbA1c, %) la copiii cu diabet zaharat tip 1

Notă: Histogramele ilustrează distribuția frecvenței valorilor glicemiei și ale hemoglobinei glicate (HbA1c) în lotul de copii cu diabet zaharat tip 1. Linia continuă reprezintă curba de densitate estimată, iar linia verticală punctată indică valoarea medie a parametrilor analizați.

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 (vezi Figura 1).

Calendarul explorării. Procesul de cercetare a constat într-o evaluare prospectivă etapizată, structurată în patru etape consecutive (vezi Figura 2).

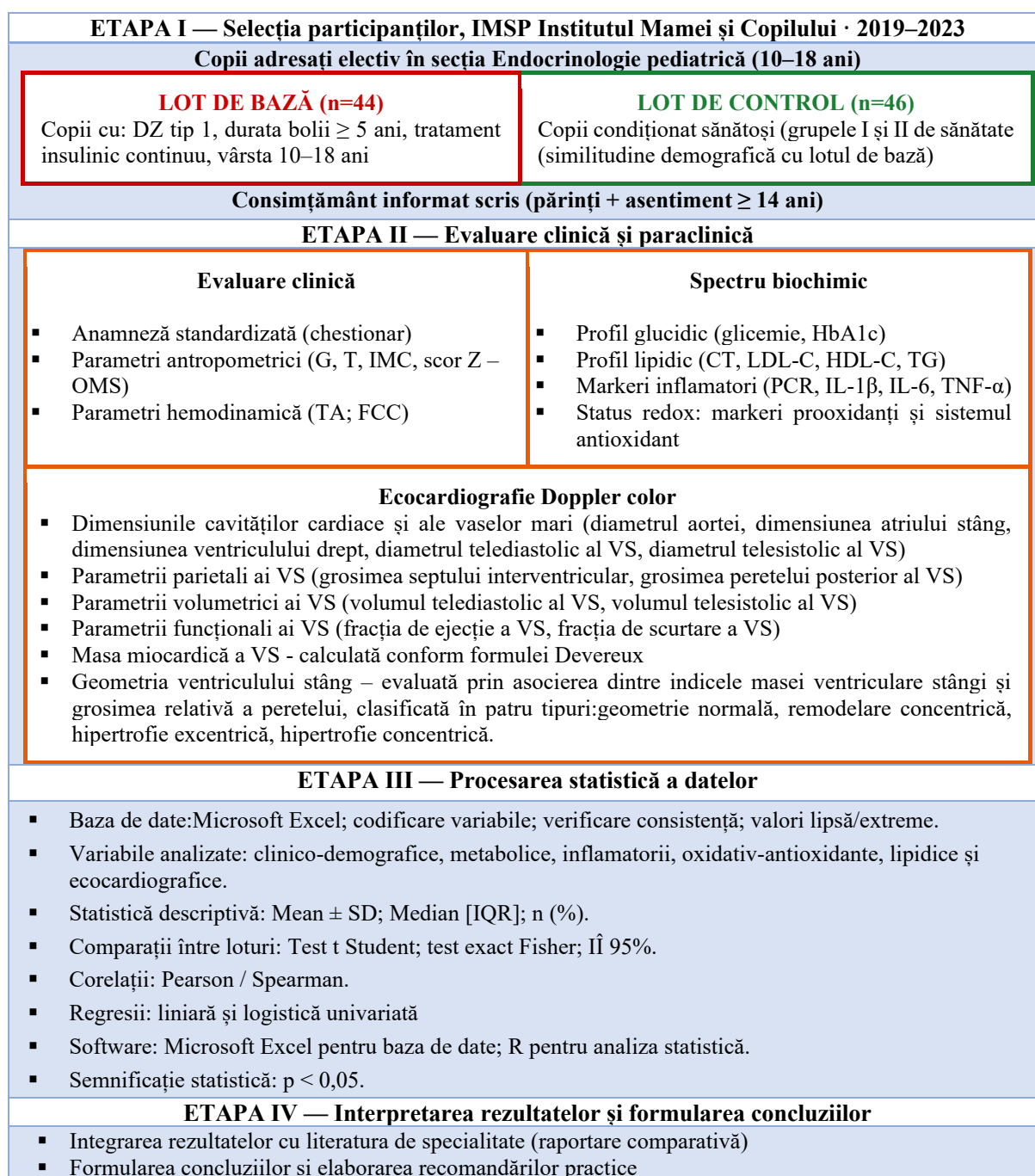


Figura 2. Diagrama conceptuală a studiului

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-1 β , 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.

2.2. Metode de cercetare. Instrumente de lucru

Protocolul de achiziție. La momentul includerii, fiecărui participant i s-a aplicat un protocol standard constând în anamneza, examenul obiectiv, recoltarea unei probe de sânge cu dozarea indicilor de interes și examenul ecocardiografic.

Fișa de includere în studiu. Pentru fiecare participant inclus în studiu (sau, după caz, pentru reprezentantul legal), chestionarul standardizat de anchetă a fost completat, consemnând datele demografice (identificare, vârstă, sex), istoricul bolii (prezența și durata diabetului zaharat) și regimul terapeutic (tipurile de insulină utilizate și doza administrate, în cazul diabeticilor). Protocolul de evaluare clinică a cuprins examinarea medicală standard, incluzând aprecierea parametrilor antropometrici de interes (greutate, înălțime, indice de masă corporală), hemodinamici (frecvența contracțiilor cardiace (FCC) și tensiunea arterială (TA)). Probele biologice au constat în recoltarea de sânge venos (ser) pentru determinarea profilului lipidic, glucidic, markerilor inflamatori, pro- și antioxidanți. Evaluarea ecocardiografică a cuprins analiza parametrilor structurali și funcționali ai ventriculului stâng.

Metode de evaluare clinică.

Variabilele antropometrice (greutate, înălțime, IMC) au fost evaluate cu aplicația AnthroCalc, interpretate conform standardelor OMS prin valori absolute, percentile și scoruri Z specifice vârstei și sexului.

Variabilele hemodinamice. Tensiunea arterială a fost măsurată cu ajutorul unui dispozitiv electronic validat, conform recomandărilor Ghidului de practică clinică al Societății Europene de Hipertensiune din 2024, privind managementul hipertensiunii arteriale. Frecvența contracțiilor cardiace a fost determinată în condiții de repaus, după o perioadă de acomodare, prin palparea pulsului periferic și/sau prin electrocardiografie standard în 12 derivații.

Context suplimentar. Toți participanții au fost clasificați drept normotensivi pe baza valorilor tensionale obținute; în consecință, tensiunea arterială nu a fost inclusă ca variabilă de cercetare în analiza comparativă între loturi. De asemenea, frecvența contracțiilor cardiace s-a încadrat în limite fiziologice pentru intervalul de vârstă 10–18 ani, nefiind considerată un factor de confuzie în analiza comparativă.

Metode de evaluare paraclinică

Material biologic. Sângele venos a fost recoltat dimineața, după un post de minimum 12 ore, conform procedurilor preanalitice standardizate de laborator. Determinările au fost realizate în Laboratorul de Diagnostic Clinic și Biochimie al IMSP Institutul Mamei și Copilului și în Laboratorul de Biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu” (coordonator: prof. univ. V. Gudumac), utilizând metode spectrofotometrice și spectrofluorimetrice, cu spectrofluorimetrul Synergy H1 Hybrid Reader și spectrofotometrul PowerWave HT (BioTek Instruments, SUA), conform procedurilor operaționale standard și cu aplicarea procedurilor de control intern al calității.

Indici ai stresului oxidativ. Dialdehida malonică (marker al peroxidării lipidice) a fost determinată prin metoda cu acid tiobarbituric (TBA), conform procedeului Galaktionova adaptat de Gudumac și colab.; rezultatele s-au exprimat în $\mu\text{mol/L}$. Albumina ischemic-modificată a fost determinată prin metoda capacității de legare a Co^{2+} descrisă de Gudumac și colab. (spectrofotometrie la 492 nm). Oxidul nitric a fost evaluat prin determinarea metaboliților stabili (nitrați/nitriți) prin metoda Griess (modificată Gudumac). Producții proteice de oxidare avansată (AOPP) – metoda Capeillère-Blandin modificată Gudumac (spectrofotometrie la 340 nm). Producții finali de glicare avansată (AGEs) – metoda Makita modificată Gudumac (spectrofluorimetrie λ_{ex} 370 nm/ λ_{em} 440 nm) [109–111].

Markeri ai sistemului antioxidant. Capacitatea antioxidantă totală a fost determinată prin două metode complementare: ABTS (Re și colab., modificată Gudumac, $\lambda=734$ nm) și CUPRAC (Apak și colab., $\lambda=450$ nm); rezultatele s-au exprimat în $\mu\text{mol/L}$. Activitatea superoxid dismutazei (SOD) a fost evaluată prin metoda inhibării reducerii NBT (Tagadiuc și colab.), iar activitatea catalazei prin metoda Korolyuk modificată Baciuc & Nastas (descompunerea H_2O_2 , $\lambda=410$ nm). Homeostazia tiol-disulfidică (SH libere, SH totale, SH-proteice) – metoda Erel cu DTNB ($\lambda=412$ nm). Ceruloplasmina – metoda activității feroxidazice (p-fenilendiamină, Gudumac și colab.). Proteina totală – metoda biuret (kit ELITechGroup, $\lambda=546$ nm) [111–113].

Markeri inflamatori. Citokinele proinflamatoare (IL-1 β , IL-6, TNF- α) și proteina C-reactivă au fost determinate prin metoda imunoenzimatică ELISA, utilizând kituri comerciale cu sensibilitate înaltă: TNF- α – EliKine™ Human TNF- α ELISA Kit (Abbkine, China); IL-1 β ,

IL-6, PCR – kituri ELISA VECTOR-BEST (Federația Rusă). Intervalele de detecție: TNF- α 7,8–500 pg/mL (sensibilitate 4 pg/mL); IL-1 β 5–250 pg/mL (2 pg/mL); IL-6 5–300 pg/mL (2 pg/mL); PCR-hs 0,5–10 mg/L (0,05 mg/L). Rezultatele s-au exprimat în pg/mL pentru citokine și în mg/L pentru PCR [114–116].

Profilul lipidic standard (colesterol total, LDL-C, HDL-C, trigliceride) a fost determinat conform metodologiei descrise în „Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode” (Gudumac și colab., USMF „Nicolae Testemițanu”, 2010), prin metode enzimatic colorimetrice spectrofotometrice, după un post alimentar de minimum 12 ore. LDL-C a fost determinat prin metoda directă, justificat de prezența hipertrigliceridemiei (TG $\geq$ 177 mg/dL) la aproximativ 50% din cohortă, ceea ce ar fi invalidat ecuația Friedewald. Non-HDL-C a fost calculat (CT – HDL-C) și interpretat conform ghidurilor NHLBI (2011), AAP (2023) și EAS (2022). Valorile de referință sunt prezentate în Anexele 2 (Tabelele A2.1 și A2.2) [111].

Variabilă outcome. Hemoglobina glicată (HbA1c) – determinarea s-a realizat prin cromatografie lichidă de înaltă performanță cu analizorul Bio-Rad D-10 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, SUA), calibrat conform standardelor NGSP și IFCC. Intervalul de măsurare: 4–18% HbA1c (20–180 mmol/mol); Precizia metodei de determinare a fost apreciată prin coeficientul de variație intra- și interanalitic, acesta fiind $<3\%$, iar interpretarea valorilor s-a realizat conform recomandărilor International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2022, care definesc controlul glicemic optim pediatric prin valori ale HbA1c $<7,0\%$ / 53 mmol/mol.

Investigații instrumentale

Ecocardiografia bidimensională standard. Examinările au fost efectuate de către un observator cu experiență în ecocardiografia pediatrică, utilizând ecocardiograful Toshiba Aplio 300 (TUS-A300), în conformitate cu recomandările ASE și EACVI [117–119]. Au fost analizați parametrii ecocardiografici convenționali: DTDVS, DTSVS, VTDVS, VTSVS, PPVS, SIV, FEVS (Simpson biplan). Masa miocardică ventriculară stângă (MMVS) a fost calculată după formula Devereux. Indicele masei miocardice (IMMVS) s-a calculat prin indexare la înălțime^{2,7} și la suprafața corporală. Grosimea relativă a peretelui posterior (GRPPVS) s-a calculat ca $2 \times \text{PPVS} / \text{DTDVS}$. Clasificarea geometriei ventriculare stângi (normală, remodelare concentrică, hipertrofie excentrică, hipertrofie concentrică) s-a realizat pe baza combinației IMMVS și GRPPVS (prag 0,42), conform recomandărilor ASE/EACVI. Pentru calculul scorurilor Z s-a utilizat instrumentul online dedicat (<http://parameterz.blogspot.com/2008/09/lv-mass-z-scores.html>).

Aprecierea riscului de instalare a hipertrofiei concentrice a miocardului ventriculului stâng

Etapa 1. Definirea cadrului analitic. Pentru aprecierea riscului de instalare a hipertrofiei concentrice a miocardului ventriculului stâng (HCVS), a fost realizată o analiză epidemiologică comparativă între:

- grupul expus: copii cu diabet zaharat tip 1 (lot de bază);
- grupul neexpus: copii fără diabet (lot de control).

Evenimentul analizat a fost prezența HCVS, evaluată ecocardiografic conform criteriilor definite anterior.

Etapa 2. Construirea tabelului de contingență 2×2. Distribuția evenimentului în funcție de expunere a fost sintetizată într-un tabel de contingență 2×2:

Tabelul 1. Estimarea riscului de hipertrofie concentrică a ventriculului stâng la copiii cu diabet zaharat de tip 1 (tabel de contingență 2x2)

	HC VS +	HC VS -	Total
DZ+	8 (a)	36 (b)	44 (m1)
DZ-	0 (c)	46 (d)	46 (m0)
Total	8 (n1)	82 (n0)	90 (t)

Notă: DZ = diabet zaharat, HC VS = Hipertrofie concentrică de ventricul stâng, "+" și "-" indică prezența/absența trăsăturii respective

Etapa 3. Calculul incidenței evenimentului. Incidența HCVS a fost calculată ca raport între numărul de cazuri cu eveniment și numărul total de copii din fiecare grup:

Formula de calcul (1):

Incidența în grupul cu DZ1: $I_{DZ1} = a/(a + b) = 8/44 = 0,1818$ (18,18%)

Formula de calcul (2):

Incidența în grupul de control: $I_{Control} = c/(c + d) = 0/46 = 0$

Etapa 4. Estimarea riscului relativ (metoda standard). Riscul relativ (RR) este definit ca raportul dintre incidența evenimentului în grupul expus și cea din grupul neexpus:

Formula de calcul (3):

$$RR = [a/(a + b)] / [c/(c + d)]$$

Întrucât incidența evenimentului în grupul neexpus este nulă ($I_{Control} = 0$), calculul RR prin metoda standard nu este posibil, rezultând un risc relativ nedefinit. Această situație indică absența completă a evenimentului în grupul de control.

Etapa 5. Testarea semnificației statistice a asocierii. Având în vedere existența unei celule cu frecvență zero, semnificația statistică a asocierii dintre DZ1 și HCVS a fost evaluată utilizând testul exact Fisher, metodă adecvată pentru tabele 2×2 cu distribuții asimetrice.

Rezultatul testului exact Fisher a indicat o asociere statistic semnificativă între DZ1 și prezența HCVS ($p < 0,01$).

Etapa 6. Estimarea riscului prin corecția Haldane–Anscombe. Pentru a permite cuantificarea riscului în contextul existenței unei celule cu valoare zero, a fost aplicată corecția Haldane–Anscombe, care constă în adăugarea valorii 0,5 fiecărei celule a tabelului 2×2:

Formula de calcul (4):

Corecția aplicată: $a' = a + 0,5$; $b' = b + 0,5$; $c' = c + 0,5$; $d' = d + 0,5$

Pe baza valorilor corectate au fost calculate următoarele estimări:

Formula de calcul (5):

Riscul relativ corectat: $RR * = [a'/(a' + b')] / [c'/(c' + d')] = 17,8$ (Î95%: 1,1 – 286,5)

Formula de calcul (6):

Odds ratio corectat: $OR * = (a' \times d')/(b' \times c') = 21,7$ (Î95%: 1,2 – 393,4)

Etapa 7. Calculul diferenței absolute de risc. Diferența absolută de risc (Risk Difference, RD) a fost calculată conform relației:

Formula de calcul (7):

$$RD = IDZ1 - I_{Control} = 0,1818 - 0 = 0,1818 \text{ (18,18\%)}$$

Etapa 8. Numărul necesar de copii expuși pentru apariția unui caz suplimentar. Numărul necesar de expuși pentru apariția unui caz suplimentar de HCVS (NNH) a fost estimat ca inversul diferenței absolute de risc:

Formula de calcul (8):

$$NNH = 1/RD = 1/0,1818 \approx 5,5$$

Etapa 9. Indicatori de performanță derivați din tabelul 2×2. Pe baza tabelului de contingență au fost calculați următorii indicatori:

Formula de calcul (9):

$$\text{Sensibilitate} = \frac{a}{a + b} = \frac{8}{44} = 18,18\%$$

Formula de calcul (10):

$$\text{Specificitate} = \frac{d}{c + d} = \frac{46}{46} = 100\%$$

Formula de calcul (11):

$$\text{Valoare predictivă pozitivă (VPP)} = \frac{a}{a + c} = \frac{8}{8} = 100\%$$

Formula de calcul (12):

$$\text{Valoare predictivă negativă (VPN)} = \frac{d}{b + d} = \frac{46}{82} = 56,10\%$$

Etapa 10. Sinteză statistică a rezultatelor. Analiza statistică etapizată a evidențiat faptul că hipertrofia concentrică a miocardului ventriculului stâng (HCVS) a fost identificată exclusiv în grupul copiilor cu diabet zaharat tip 1, cu o incidență de 18,18% (8/44), în timp ce în lotul de control incidența a fost de 0% (0/46). Diferența dintre cele două grupuri a fost statistic semnificativă, conform testului exact Fisher ($p < 0,01$).

Estimarea riscului relativ prin metoda standard nu a fost posibilă din cauza absenței evenimentului în grupul neexpus. Prin aplicarea corecției Haldane–Anscombe, riscul relativ corectat a fost estimat la $RR^* = 17,8$, cu un interval de încredere 95%: 1,1–286,5, indicând un risc substanțial mai mare de apariție a HCVS la copiii cu diabet, comparativ cu lotul de control. În mod concordant, odds ratio corectat a avut o valoare de $OR^* = 21,7$ (IC95%: 1,2–393,4).

Diferența absolută de risc a fost de 18,18%, corespunzătoare unui număr necesar de copii expuși pentru apariția unui caz suplimentar de hipertrofie concentrică a miocardului ventriculului stâng (NNH) de aproximativ 5,5. Deși estimările sunt caracterizate de intervale de încredere largi, reflectând numărul redus de evenimente, rezultatele obținute sunt coerente din punct de vedere statistic și susțin existența unei asocieri semnificative între diabet de tip 1 și apariția hipertrofiei concentrice a miocardului ventriculului stâng (în populația pediatrică analizată).

2.3 Metode de prelucrare statistică și analiză a rezultatelor

Analiza statistică. Pregătirea datelor a inclus codificarea, recodificarea și verificarea consistenței variabilelor, transformarea acestora atunci când a fost necesar, identificarea valorilor lipsă și a valorilor extreme. Baza de date a fost construită în Microsoft Excel, iar prelucrarea statistică s-a realizat în programul R (versiune actualizată) [120–122].

Analiza descriptivă. Variabilele continue au fost exprimate prin media aritmetică și deviația standard (Mean $\pm$ SD) pentru distribuții aproximativ normale, sau prin mediană și intervalul intercuartilic (Median [IQR]) pentru distribuții negausiene. Variabilele categoricale au fost raportate prin frecvențe absolute (n) și relative (%).

Analiza inferențială. A inclus: testul t Student pentru compararea mediilor, estimarea intervalelor de încredere la 95%, analiza corelațiilor prin coeficientul Pearson sau Spearman (în funcție de distribuția datelor) și evaluarea mărimii efectului. Pragul de semnificație statistică a fost stabilit la $p < 0,05$. Modulul de apreciere a riscului de instalare a hipertrofiei ventriculare concentrice a fost realizat prin regresie logistică multivariată, cu calculul odds ratio și a intervalelor de încredere la 95.

Considerații etice în analiza statistică. Pentru asigurarea integrității științifice și etice a cercetării, analiza statistică a fost realizată cu respectarea principiilor fundamentale de transparență, corectitudine și responsabilitate. Au fost raportate în mod explicit metodele statistice utilizate, precum și toate rezultatele obținute, inclusiv cele fără semnificație statistică, în vederea evitării raportării selective a datelor. Au fost evitate în mod deliberat practicile analitice necorespunzătoare, precum p-hacking sau HARKing (Hypothesizing After Results are Known), iar ipotezele de cercetare și strategiile analitice au fost stabilite a priori. Toate etapele procesului statistic au fost documentate complet, pentru a permite, acolo unde este posibil, reproducerea analizelor. Confidențialitatea datelor a fost asigurată prin anonimizarea informațiilor sensibile, astfel încât identitatea participanților să nu poată fi dedusă. Interpretarea rezultatelor a fost realizată cu recunoașterea limitărilor analizei statistice, evitându-se suprageneralizarea concluziilor și extrapolarea nejustificată a constatărilor [122,123].

Instrumente statistice utilizate. Analiza statistică a fost efectuată utilizând Microsoft Excel pentru construirea, organizarea și curățarea bazei de date, precum și R Programming Language (versiune actualizată) pentru procesarea avansată a datelor, aplicarea testelor statistice inferențiale, generarea de grafice, tabele și rapoarte automatizate. Utilizarea combinată a acestor instrumente a permis gestionarea eficientă a volumului de date, realizarea unei analize statistice riguroase, precum și asigurarea reproductibilității și trasabilității procedurilor analitice, în concordanță cu cerințele cercetării biomedicale moderne. Metodologia statistică a fost validată prin consultarea unui specialist în statistică medicală, garantând corectitudinea selecției testelor statistice și a interpretării rezultatelor [120,124].

Gestionarea referințelor bibliografice. A fost realizată prin utilizarea instrumentelor informatice dedicate, respectiv funcția integrată de gestionare a citărilor din Microsoft Word 2007 și aplicația Mendeley Cite, cu extensia aferentă pentru Microsoft Word, asigurând acuratețea, consistența și trasabilitatea surselor bibliografice utilizate.

2.4 Considerații etice.

Participanții au fost incluși în studiu numai după obținerea consimțământului informat scris al părinților/reprezentanților legali și a asentimentului informat scris al copiilor cu vârsta ≥ 14 ani, în conformitate cu recomandările etice internaționale privind cercetarea biomedicală la minori. Acordul informat a fost obținut atât pentru copiii din lotul de bază, cât și pentru cei din lotul de control, anterior oricărei proceduri de investigare. Studiul a fost avizat favorabil de Comitetul de Etică al Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz nr. 42 din 17.06.2019), cu respectarea principiilor Declarației de la Helsinki (revizuită 2024) [125] și a reglementărilor naționale privind protecția drepturilor, siguranței și confidențialității participanților [126–128].

Concluzii

A fost realizată o cercetare analitică observațională de tip cohortă, care a inclus 90 de pacienți, dintre care 44 diagnosticați cu diabet zaharat tip 1 și 46 copii fără diabet, considerați lot de control, fiind selectați conform criteriilor de includere și excludere prestabilite, din rândul pacienților evaluați electiv în perioada 2019–2023.

Designul studiului a presupus o evaluare clinică și paraclinică etapizată, cu determinarea unor parametri multipli de interes, incluzând: parametri antropometrici (greutate corporală, înălțime, indicele de masă corporală, evaluați conform standardelor OMS), parametri ai profilului lipidic (colesterol total, trigliceride, LDL-C, HDL-C și non-HDL-C, în concordanță cu recomandările pediatrie internaționale), parametri ai controlului glicemic (glicemie bazală și hemoglobină glicată – HbA1c, conform ghidurilor ISPAD), precum și markeri ai stresului oxidativ, ai capacității antioxidante, biomarkeri inflamatori și parametri ecocardiografici, inclusiv indicatori ai remodelării ventriculului stâng, evaluați conform recomandărilor societăților de specialitate în ecocardiografie pediatrică.

Metodele de explorare au fost selectate și aplicate în strictă concordanță cu scopul și obiectivele cercetării, utilizarea unor proceduri standardizate asigurând validitatea și reproductibilitatea determinărilor.

Analiza statistică a fost realizată pe baza unei baze de date structurate în Microsoft Excel și procesate ulterior în mediul R, utilizând metode statistice descriptive și inferențiale, abordări adaptate tipului de variabile analizate și proceduri de validare internă. Rezultatele obținute au fost integrate coerent în formularea concluziilor și în elaborarea recomandărilor cu relevanță clinică.

3. DETERMINANTE BIOLOGICE ȘI METABOLICE ÎN DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1 PEDIATRIC

3.1 Estimarea diferențelor ale expresiei markerilor inflamatori între copiii cu diabet zaharat și lotul martor

Patogeneza diabetului zaharat de tip 1 este guvernată de o rețea complexă de interacțiuni imunometabolice, în care citokinele proinflamatorii, induse de limfocitele T și de speciile reactive de oxigen prin căi redox-dependente, mediază distrugerea progresivă a celulelor pancreatice prin stres oxidativ, disfuncție mitocondrială și apoptoză – proces exacerbat de apărarea antioxidantă endogenă deficitară a acestora. Evidențele clinice confirmă o activare inflamatorie sistemică persistentă la pacienții pediatrici, marcată de creșteri semnificative ale IL-1 β , IL-6, IL-17A, IFN- γ și TNF- α , alături de emergența IL-21 ca biomarker corelat cu intensificarea răspunsului autoimun. Acest profil este completat de citokine cu rol dual, precum IL-8 și IL-10, a căror ambivalență funcțională context-dependentă explică variabilitatea răspunsului la terapiile imunomodulatoare actuale și subliniază necesitatea unor strategii de imunoterapie personalizată.

Transpunerea acestor mecanisme moleculare în practică este reflectată de datele obținute în cadrul studiului de față, unde analiza comparativă a nivelurilor serice ale markerilor inflamatori clasici selectați a evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între copiii cu diabet zaharat tip 1 și lotul martor condiționat sănătos, conturând un profil inflamator distinct asociat acestei entități clinice (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2. Variația conținutului seric al TNF- α , IL-1 β , IL-6, PCR la participanții din studiu

Variabile	nonDZ, N = 46 ¹	Î95% ²	DZ, N = 44 ¹	Î95% ²	D-ță ³	Î95% ²³	p ³
PCR	4.1 (1.4)		11.4 (2.8)				
	3.9 (1.8)	3.6, 4.5	10.7 (5.7)	11, 12	-7.3	-8.3, -6.3	<0.001
	2.3 7.1		6.7 15.3				
IL-1 β	8.2 (0.5)		15.2 (1.5)				
	8.2 (0.6)	8.1, 8.4	14.6 (0.9)	15, 16	-6.9	-7.4, -6.5	<0.001
	6.7 9.7		14.0 21.1				
IL-6	13.9 (3.6)		83.6 (35.2)				
	13.0 (4.5)	13, 15	63.3 (72.8)	73, 94	-70	-81, -59	<0.001
	10.1 31.1		49.7 153.4				
TNF - α	26.5 (10.0)		50.2 (39.9)				
	28.3 (15.9)	24, 30	42.2 (18.3)	38, 62	-24	-36, -11	<0.001
	11.0 50.5		22.9 202.1				

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

² ÎÎ – interval de încredere la 95%;

³ Testul t pentru eșantioane independente (Welch Two Sample t-test);

Notă: Valorile sunt exprimate ca medie $\pm$ deviație standard (Mean $\pm$ SD), împreună cu intervalul de încredere de 95% (Î95%). Diferența reprezintă valoarea medie a grupului cu diabet zaharat tip 1 (DZ1) minus valoarea medie a grupului non-DZ1. Un nivel de semnificație statistică de $p < 0,05$ a fost considerat relevant.

Proteina C reactivă, marker consacrat al inflamației de fază acută și al stresului metabolic cronic, a înregistrat o valoare medie de $11,4 \pm 2,8$ mg/L în grupul copiilor cu diabet, semnificativ mai mare comparativ cu lotul martor ($4,1 \pm 1,4$ mg/L), cu o diferență medie de $-7,3$ mg/L (Î95%: $-8,3 - -6,3$; $p < 0,001$). Analiza comparativă pe sexe a confirmat aceste diferențe, atât la băieți ($12,2$ mg/L vs. $4,2$ mg/L; diferență: $8,02$ mg/L; Î95%: $6,85-9,19$; $p < 0,001$), cât și la fete ($10,4$ mg/L vs. $3,9$ mg/L; diferență: $6,44$ mg/L; Î95%: $5,08-7,80$; $p < 0,001$).

În mod similar, interleukina-1 β , citokină proinflamatorie implicată în amplificarea răspunsului autoimun, activarea stresului oxidativ și deteriorarea celulelor β pancreatice, a prezentat valori serice semnificativ crescute la copiii cu diabet ($15,2 \pm 1,5$ pg/mL) comparativ cu grupul de control ($8,2 \pm 0,5$ pg/mL), cu o diferență medie de $-6,9$ pg/mL (Î95%: $-7,4 - -6,5$; $p < 0,001$). Creșterea a fost observată atât la băieți ($14,9$ pg/mL vs. $8,3$ pg/mL; diferență: $6,62$ pg/mL; Î95%: $6,19-7,05$; $p < 0,001$), cât și la fete ($15,5$ pg/mL vs. $8,2$ pg/mL; diferență: $7,22$ pg/mL; Î95%: $6,36-8,08$; $p < 0,001$).

Totodată, interleukina-6, citokină cu rol pleiotrop și mediator central al cascadei inflamatorii, implicată în procesele autoimune și apoptotice la nivelul celulelor β , a înregistrat o valoare medie semnificativ crescută în grupul copiilor cu diabet ($83,6 \pm 35,2$ pg/mL), comparativ cu lotul martor ($13,9 \pm 3,6$ pg/mL), cu o diferență de $-70,0$ pg/mL (Î95%: $-81 - -59$; $p < 0,001$). Diferențele au fost menținute în analiza pe sexe: băieți ($85,1$ pg/mL vs. $14,2$ pg/mL; diferență: $71,0$ pg/mL; Î95%: $56,91-85,05$; $p < 0,001$) și 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, factorul de necroză tumorală alfa, citokină majoră implicată în inițierea și perpetuarea inflamației sistemice, cu rol în inducerea apoptozei celulelor β și dereglarea toleranței imune, a prezentat valori medii crescute în lotul copiilor cu diabet ($50,2 \pm 39,9$ pg/mL) față de lotul martor ($26,5 \pm 10,0$ pg/mL), cu o diferență de $-24,0$ pg/mL (Î95%: $-36 - -11$; $p < 0,001$). Analiza pe sexe a confirmat semnificația diferențelor atât la băieți ($52,1$ pg/mL vs. $27,1$ pg/mL; diferență: $24,99$ pg/mL; Î95%: $7,33-42,65$; $p = 0,010$), cât și la fete ($48,0$ pg/mL vs. $26,2$ pg/mL; diferență: $21,77$ pg/mL; Î95%: $5,71-37,83$; $p = 0,014$).

În ansamblu, diferențele constatate între loturile analizate au atins un nivel înalt de semnificație statistică ($p < 0,001$), confirmând utilitatea markerilor inflamatori investigați în caracterizarea și diferențierea profilului inflamator specific diabetului zaharat tip 1 pediatric.

În cadrul analizei stratificate pe gen, efectuată la copiii cu diabet zaharat tip 1 (vezi Figura 3), au fost identificate variații ale expresiei markerilor procesului inflamator între copiii de sex masculin și feminin, sugerând posibile diferențe de răspuns inflamator. Cu toate acestea, majoritatea acestor diferențe nu au atins pragul de semnificație statistică, indicând mai degrabă tendințe decât asocieri ferme.

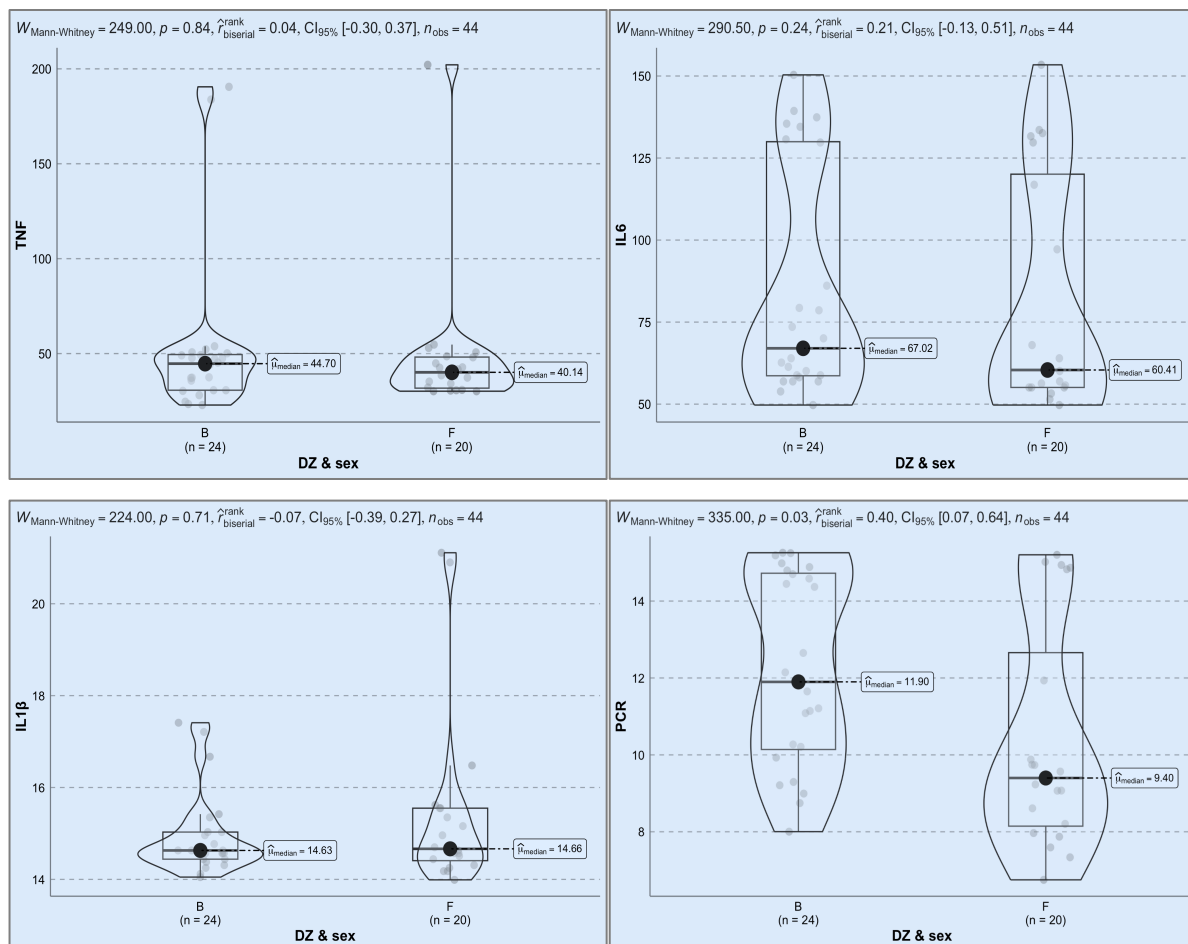


Figura 3. Expresia markerilor inflamatori (TNF- α , IL-6, IL-1 β , PCR) în funcție de gender, la copiii cu diabet.

Astfel, băieții au prezentat valori ușor mai ridicate ale proteinei C reactive, comparativ cu fetele (12,2 mg/L vs. 10,4 mg/L; diferență: 1,8 mg/L, $I\hat{I}_{95\%}$: 0,15–3,5; $p = 0,034$), tendință observată și în lotul potențial sănătos (4,2 mg/L vs. 3,9 mg/L; diferență: 0,3 mg/L, $I\hat{I}_{95\%}$: -0,2–0,8; $p = 0,21$). Un profil similar a fost remarcat pentru interleukina-6 (IL-6), cu valori medii ușor mai crescute la băieți față de fete atât în lotul copiilor cu diabet (85,1 pg/mL vs. 81,8 pg/mL; diferență: 3,3 pg/mL, $I\hat{I}_{95\%}$: -19,0–25,0; $p = 0,80$), cât și în lotul martor (14,2 pg/mL vs. 13,7 pg/mL; diferență: 0,5 pg/mL, $I\hat{I}_{95\%}$: -2,2–3,2; $p = 0,72$). De asemenea, TNF- α a înregistrat valori medii ușor superioare la băieți comparativ cu fete în grupul copiilor cu diabet (52,1 pg/mL vs. 48,0 pg/mL; diferență: 4,1 pg/mL, $I\hat{I}_{95\%}$: -20,0–28,0; $p = 0,70$), tendință care

s-a menținut și în grupul de control (27,1 pg/mL vs. 26,2 pg/mL; diferență: 0,9 pg/mL, Î95%: -2,9–4,7; $p = 0,64$).

În schimb, fetele au prezentat valori medii ușor mai crescute ale interleukinei-1 β (IL-1 β) comparativ cu băieții în lotul copiilor cu diabet (15,5 pg/mL vs. 14,9 pg/mL; diferență: -0,6 pg/mL, Î95%: -2,1–0,9; $p = 0,40$), tendință care nu a fost confirmată în grupul non-diabetic (8,3 pg/mL vs. 8,2 pg/mL; diferență: 0,1 pg/mL, Î95%: -0,6–0,8; $p = 0,77$).

Această tendință trebuie interpretată cu prudență, în special în contextul particularităților populației pediatrice și al perioadei pubertare. Maturizarea hormonală incompletă, diferențele de vârstă biologică, durata evoluției diabetului zaharat și gradul controlului glicemic pot influența intensitatea răspunsului inflamator și pot contribui la suprapunerea valorilor markerilor inflamatori între sexe. Prin urmare, variațiile observate nu permit formularea unor concluzii definitive, însă pot constitui un argument pentru aprofundarea analizei în studii ulterioare, pe eșantioane mai ample și cu stratificare suplimentară după stadiul pubertar și durata bolii.

Analiza corelațiilor dintre hemoglobina glicată și markerii inflamatori în lotul de studiu

Analiza matricei de corelații dintre hemoglobina glicată, marker al controlului glicemic cronic, și mediatorii răspunsului inflamator investigați – proteina C reactivă, IL-1 β , IL-6 și TNF- α a evidențiat, în ansamblu, asocieri de intensitate redusă, majoritatea fără semnificație statistică. Proteina C reactivă a prezentat o relație pozitivă foarte slabă cu HbA1c ($r = 0,04$; $p = 0,814$), ceea ce sugerează absența unei legături consistente între dezechilibrul glicemic și inflamația sistemică evaluată prin PCR. Pentru IL-1 β și IL-6 au fost identificate relații inverse slabe ($r = -0,09$; $p = 0,573$, respectiv $r = -0,15$; $p = 0,345$), indicând o tendință nesemnificativă statistic de diminuare a acestor citokine odată cu majorarea valorilor HbA1c. În cazul TNF- α , s-a observat o relație negativă slabă spre moderată ($r = -0,259$), situată la limita pragului de semnificație statistică ($p \approx 0,09$), tendință ce poate reflecta particularități ale răspunsului inflamator în contextul hiperglicemiei cronice, fără a permite însă formularea unei asocieri ferme cu nivelul mediu al controlului glicemic (vezi Figura 4).

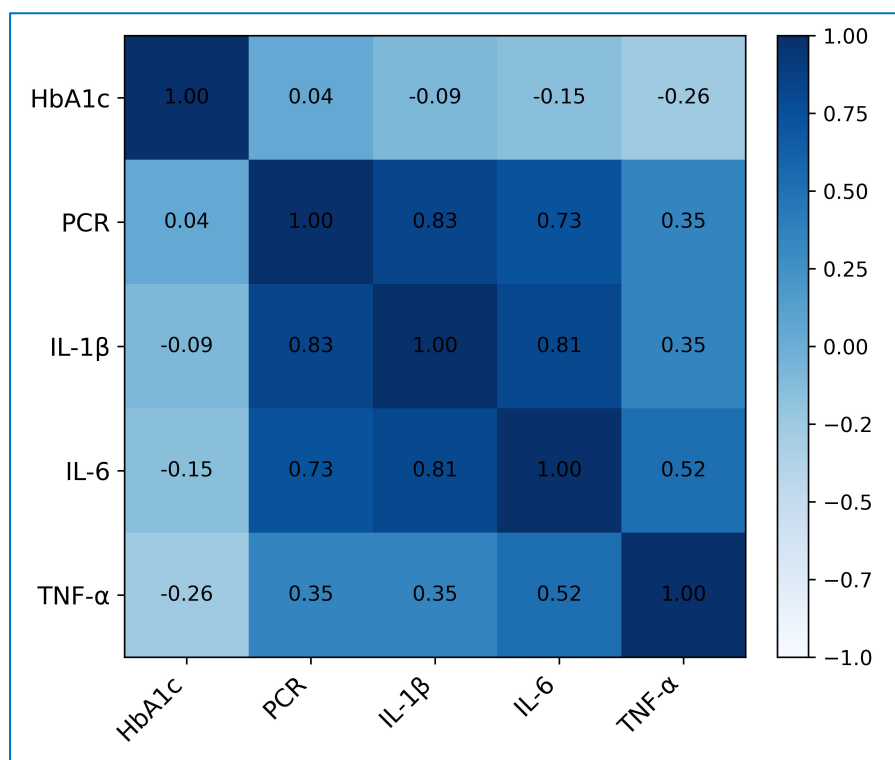


Figura 4. Corelații între HbA1c și markerii inflamatori la copiii cu diabet

Notă: Gradientul de culoare utilizat în figură reflectă intensitatea asocierii dintre variabile, exprimată prin valoarea absolută a coeficientului de corelație Pearson (r), nuanțele mai închise indicând corelații de magnitudine mai mare, iar tonurile mai deschise corelații slabe sau absente. Semnul coeficientului de corelație exprimă direcția relației: valorile pozitive indică asocieri directe, iar valorile negative asocieri inverse între variabile.

Magnitudinea redusă a relațiilor observate sugerează că, în populația pediatrică cu diabet zaharat tip 1, hemoglobina glicată nu reflectă în mod direct intensitatea inflamației sistemice. Această constatare indică o interacțiune complexă între controlul glicemic și răspunsul inflamator, probabil mediată de determinanți biologici suplimentari. Totodată, această relație poate fi influențată de durata bolii, variabilitatea glicemică, persistența inflamației cronice de grad redus și particularitățile individuale ale răspunsului imun. Prin urmare, markerii inflamatori analizați își mențin relevanța pentru caracterizarea profilului inflamator sistemic în diabetul zaharat tip 1 pediatric, chiar și în absența unor corelații puternice cu hemoglobina glicată.

3.2 Evaluarea parametrilor stresului oxidativ și cuantificarea capacității antioxidante

Factorii de risc cardiovascular în populația pediatrică, printre care se înscrie și diabetul zaharat tip 1, pot favoriza activarea mecanismelor biologice implicate în generarea speciilor reactive de oxigen. Aceste procese sunt mediate prin stimularea sistemelor enzimatice și

neenzimatică prooxidantă, concomitent cu diminuarea progresivă a capacității endogene de apărare antioxidantă.

La nivel celular, instalarea stresului oxidativ se asociază cu deteriorări structurale și alterări funcționale ale principalelor clase de biomolecule, incluzând glucidele, lipidele, proteinele și acizii nucleici. Gradul lezării oxidative depinde de concentrația, reactivitatea și specificitatea produșilor oxidativi la care celula este expusă, favorizând formarea și acumularea compușilor oxidativ modificați. În acest context, albumina ischemic-modificată și produșii proteici de oxidare avansată reflectă lezarea oxidativă a proteinelor, în timp ce dialdehida malonică reprezintă un marker final al peroxidării lipidice. În paralel, autooxidarea glucozei și interacțiunea glucidelor cu proteinele determină formarea produșilor finali de glicare avansată, inclusiv compuși de tip pentosidine-like și vesperlysines-like, care exprimă intensitatea proceselor de glicoxidare și peroxidare asociate metabolismului glucidic. Scăderea capacității antioxidante totale, ca expresie a epuizării mecanismelor endogene de apărare, contribuie la accentuarea dezechilibrului redox și poate favoriza tranziția proceselor oxidative dintr-o stare adaptativă spre una patologică. În cazul diabetului zaharat tip 1, aceste modificări se poate corela cu gradul hiperglicemiei cronice și cu intensificarea stresului oxidativ sistemic.

Pornind de la aceste considerente, în cadrul studiului a fost evaluat un panel de markeri ai statusului prooxidant și antioxidant, cu scopul caracterizării integrate a echilibrului redox (diabetici versus condiționat sănătoși).

Pentru caracterizarea statusului prooxidant au fost determinați markerii peroxidării carbohidraților, reprezentați de produșii finali de glicare avansată — AGEs, exprimați prin compuși de tip pentosidine-like și vesperlysines-like; markerii oxidării proteinelor, respectiv produșii proteici de oxidare avansată; precum și markerii peroxidării lipidice, reprezentați de dialdehida malonică și albumina ischemic-modificată. Evaluarea statusului antioxidant a inclus determinarea activității superoxid-dismutazei și catalazei, a capacității antioxidante totale prin metode complementare, a ceruloplasminei, a indicatorilor homeostaziei tiol-disulfidice, precum și a proteinei serice totale.

Acest ansamblu de determinări a permis caracterizarea integrată a balanței oxidativ-antioxidante și a constituit baza interpretării rezultatelor obținute, prezentate sintetic în Tabelul 3 și Tabelul 4.

Markeri de oxidare a carbohidraților

Produșii finali de glicare avansată (AGEs), reprezentați de fracțiunile pentosidine-like și vesperlysines-like, sunt compuși formați predominant în medii hiperglicemice, având un rol bine documentat în patogeniza complicațiilor cardiovasculare asociate diabetului zaharat, prin inducerea stresului oxidativ, inflamației și disfuncției endoteliale. În cadrul studiului, nivelurile

serice ale AGEs au prezentat diferențe statistic semnificative între lotul de copii cu diabet zaharat tip 1 și martor, valorile fiind semnificativ crescute la pacienții diabetici.

Pentru fracțiunea AGEs *pentosidine-like*, valorile medii au fost de $533,5 \pm 77,5$ $\mu\text{g/L}$ în lotul copiilor cu diabet, comparativ cu $315,2 \pm 56,2$ $\mu\text{g/L}$ în lotul non-diabetic. Diferența medie între grupuri a fost de -218 $\mu\text{g/L}$ (ÎI95%: -247 până la -190), această diferență fiind statistic semnificativă ($p < 0,001$). La nivelul întregului eșantion, valoarea medie a fost de $422,0 \pm 128,6$ $\mu\text{g/L}$ (ÎI95%: 395 – 449). În mod similar, pentru fracțiunea AGEs *vesperlysines-like*, copiii cu diabet au prezentat valori medii semnificativ mai mari ($741,9 \pm 165,9$ $\mu\text{g/L}$) comparativ cu lotul martor ($340,1 \pm 48,4$ $\mu\text{g/L}$). Diferența medie între grupuri a fost de -402 $\mu\text{g/L}$ (ÎI95%: -454 până la -350), cu o semnificație statistică ridicată ($p < 0,001$). Valoarea medie la nivelul întregului lot a fost de $536,6 \pm 235,1$ $\mu\text{g/L}$ (ÎI95%: 487 – 586). Aceste rezultate evidențiază accentuarea proceselor de glicoxidare la copiii cu diabet zaharat tip 1 și susțin rolul AGEs ca markeri sensibili ai stresului oxidativ indus de hiperglicemia cronică. Totodată, valorile crescute ale acestor compuși pot reflecta implicarea lor ca potențiali mediatorii ai remodelării cardiovasculare precoce.

Markeri de peroxidare a proteinelor

Produșii proteici de oxidare avansată (PPOA), exprimați în $\mu\text{mol/L}$, reprezintă biomarkeri ai lezării oxidative a proteinelor, formați sub acțiunea agenților oxidanți. Totodată, aceștia pot contribui la amplificarea stresului oxidativ prin mecanisme de tip feed-forward. Analiza comparativă între grupuri a evidențiat o diferență statistic semnificativă, cu valori semnificativ mai crescute la copiii cu diabet zaharat tip 1, comparativ cu lotul martor ($9,4 \pm 4,0$ $\mu\text{mol/L}$ vs $6,0 \pm 1,8$ $\mu\text{mol/L}$). Diferența medie între grupuri a fost de $-3,4$ $\mu\text{mol/L}$ (ÎI95%: $-4,7$ până la $-2,1$), cu o semnificație statistică înaltă ($p < 0,001$). La nivelul întregului eșantion, valoarea medie a PPOA a fost de $7,7 \pm 3,5$ $\mu\text{mol/L}$ (ÎI95%: $6,9$ – $8,4$).

Albumina ischemic-modificată (AIM), exprimată în $\mu\text{mol/L}$, este considerată un biomarker precoce al stresului oxidativ asociat hipoxiei și ischemiei, fiind utilizată în aprecierea lezării oxidative a albuminei. În contextul diabetului zaharat, creșterea AIM poate reflecta intensificarea stresului oxidativ sistemic și alterarea statusului metabolic, inclusiv în relație cu hiperglicemia cronică. În cadrul studiului, nivelurile serice au fost semnificativ crescute în lotul copiilor cu diabet comparativ cu lotul non-diabetic ($469,8 \pm 53,6$ $\mu\text{mol/L}$ vs $229,4 \pm 50,0$ $\mu\text{mol/L}$). Diferența medie între grupuri a fost de -240 $\mu\text{mol/L}$ (ÎI95%: -262 până la -219), cu o semnificație statistică ridicată ($p < 0,001$). La nivelul întregului eșantion, valoarea medie a fost de $349,2 \pm 127,5$ $\mu\text{mol/L}$ (ÎI95%: 333 – 365). Aceste date indică o accentuare semnificativă a proceselor de oxidare proteică la copiii cu diabet zaharat tip 1, susținând rolul PPOA și AIM

ca biomarkeri ai dezechilibrului redox asociat hiperglicemiei persistente, cu rol posibil în inițierea și progresia disfuncției cardiovasculare subclinice.

Markeri de peroxidare a lipidelor

Dialdehida malonică (DAM), exprimată în $\mu\text{mol/L}$, este considerată unul dintre markerii moleculari importanți ai stresului oxidativ, reprezentând un produs final major al peroxidării acizilor grași polinesaturați. Prin potențialul său citotoxic și mutagen, aceasta reflectă intensitatea lezării oxidative lipidice și este frecvent utilizată ca indicator biologic al dezechilibrului redox, inclusiv în contextul patologiei cardiovasculare. În cadrul studiului, nivelurile serice ale DAM au fost semnificativ crescute la copiii cu diabet zaharat tip 1 comparativ cu lotul de copii potențial sănătoși ($17,5 \pm 1,8 \mu\text{mol/L}$ vs $13,0 \pm 1,2 \mu\text{mol/L}$). Diferența medie între grupuri a fost de $-4,5 \mu\text{mol/L}$ (Î95%: $-5,2$ până la $-3,9$), această diferență fiind statistic semnificativă ($p < 0,001$). La nivelul întregului eșantion, valoarea medie a DAM a fost de $15,2 \pm 2,7 \mu\text{mol/L}$ (Î95%: $14,8-15,6$). Rezultatele obținute evidențiază intensificarea semnificativă a proceselor de peroxidare lipidică în diabetul zaharat tip 1 pediatric. Aceste date susțin rolul dialdehidei malonice ca marker biologic al dezechilibrului redox indus de hiperglicemia persistentă și ca element util în aprecierea riscului cardiovascular subclinic potențial.

Markeri ai disfuncției endoteliale

Oxidul nitric (ON), exprimat în $\mu\text{mol/L}$, reprezintă un modulator endogen esențial al funcției endoteliale, fiind implicat în reglarea tonusului vascular, a hemodinamicii centrale și a micro circulației. Totodată, contribuie la menținerea proprietăților antiagregante plachetare, la modularea permeabilității vasculare și poate exercita efecte imunomodulatoare sau proinflamatorii, în funcție de contextul fiziopatologic. În cadrul studiului, nivelurile serice ale acestuia au fost comparabile între copiii cu diabet zaharat tip 1 și lotul martor, fără diferențe statistic semnificative: $59,8 \pm 6,2 \mu\text{mol/L}$ versus $62,1 \pm 5,1 \mu\text{mol/L}$. Diferența medie dintre grupuri a fost de $2,3 \mu\text{mol/L}$ (Î95%: $-0,11$ până la $4,7$), fără atingerea pragului de semnificație statistică ($p = 0,061$). La nivelul întregului eșantion, valoarea medie a ON a fost de $61,0 \pm 5,8 \mu\text{mol/L}$ (Î95%: $60-62$). Absența unor diferențe statistic semnificative ale nivelurilor circulante ale oxidului nitric la momentul evaluării poate sugera menținerea parțial compensată a funcției endoteliale sau poate reflecta eterogenitatea mecanismelor implicate în disfuncția endotelială asociată diabetului zaharat tip 1. Totodată, valoarea p apropiată de pragul de semnificație statistică indică o posibilă tendință care necesită interpretare prudentă și confirmare în studii cu eșantioane mai ample.

Tabelul 3. Tendințele distribuirii valorilor unor parametri ai stresului oxidativ în loturile cercetate

Variable	nonDZ, N = 46 ¹	Î95% ²	DZ, N = 44 ¹	Î95% ²	D-ț ³	Î95% ²³	p ³
Peroxidare carbohidrată							
AGEs pentosidine-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-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 (μmol/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 (μmol/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
¹ Media (SD); Mediana (ÎÎQ); Minim–Maxim; ² Î – interval de încredere la 95%; ³ Testul t pentru eșantioane independente (Welch Two Sample t-test);							

Notă: Valorile sunt exprimate ca medie ± deviație standard (Mean ± SD) și interval de încredere la 95% (Î95%). Diferența reprezintă diferența dintre valorile medii ale lotului cu diabet zaharat tip 1 (DZ1) și ale lotului non-DZ1 (DZ1 – non-DZ1). Un prag de p < 0,05 a fost considerat statistic semnificativ.

În completarea evaluării statusului prooxidant, analiza protecției antioxidante a vizat aprecierea rezervelor antioxidante endogene, ca expresie a capacității organismului de a neutraliza speciile reactive de oxigen și de a limita progresia leziunilor oxidative. Această abordare a permis caracterizarea mai amplă a balanței oxidativ-antioxidante la copiii cu diabet zaharat tip 1.

Superoxid-dismutaza (SOD), exprimată în unități convenționale (u.c.), reprezintă una dintre enzimele antioxidante cheie, cu rol central în prima linie de apărare împotriva speciilor reactive de oxigen. În cadrul cercetării, activitatea acesteia a fost semnificativ redusă la copiii cu diabet zaharat tip 1, comparativ cu lotul martor: $46,6 \pm 5,9$ versus $80,4 \pm 10,6$ u.c. Diferența medie dintre grupuri a fost de 34 u.c. (Î95%: 30–37; $p < 0,001$). La nivelul întregului eșantion, activitatea medie a fost de $63,9 \pm 19,1$ u.c. (Î95%: 60–68).

În mod concordant, *catalaza (CAT)*, exprimată în $\mu\text{mol/L}$, enzimă cu specificitate crescută pentru peroxidul de hidrogen și care acționează sinergic cu superoxid dismutaza în cadrul principalului sistem enzimatic de detoxifiere a speciilor reactive de oxigen, a înregistrat, de asemenea, valori semnificativ reduse în lotul copiilor cu diabet ($19,4 \pm 5,1$ vs $34,5 \pm 6,7$ $\mu\text{mol/L}$). Diferența medie între grupuri a fost de 15 $\mu\text{mol/L}$ (Î95%: 13–18), cu o semnificație statistică ridicată ($p < 0,001$). La nivelul întregului lot, valoarea medie a catalazei a fost de $27,1 \pm 9,6$ $\mu\text{mol/L}$ (Î95%: 25–29).

Totodată, *activitatea antioxidantă totală*, ca expresie a capacității globale de neutralizare a radicalilor liberi, a fost semnificativ diminuată la copiii cu diabet, aspect confirmat prin ambele metode de evaluare utilizate. Prin *metoda ABTS*, valorile medii au fost de $93,7 \pm 20,6$ mmol/L în lotul copiilor cu diabet, comparativ cu $177,3 \pm 29,0$ mmol/L în lotul martor. Diferența medie între grupuri a fost de 84 mmol/L (Î95%: 73–94), cu o semnificație statistică ridicată ($p < 0,001$). La nivelul întregului eșantion, activitatea antioxidantă totală determinată prin ABTS a fost de $136,5 \pm 48,9$ mmol/L (Î95%: 126–147). Rezultate concordante au fost obținute și prin metoda CUPRAC, subiecții pediatrici diabetici prezentând valori medii semnificativ mai reduse comparativ cu lotul non-diabetic: $2,1 \pm 0,7$ versus $6,6 \pm 3,2$ mmol/L. Diferența medie dintre grupuri a fost de 4,5 mmol/L (Î95%: 3,5–5,5; $p < 0,001$), iar valoarea medie la nivelul întregului lot a fost de $4,4 \pm 3,3$ mmol/L (Î95%: 3,7–5,1).

Ansamblul rezultatelor evidențiază afectarea semnificativă a sistemului antioxidant în diabetul zaharat tip 1 pediatric, caracterizată prin reducerea concomitentă a activității principalelor enzime antioxidante, SOD și CAT, precum și prin diminuarea capacității globale de neutralizare a radicalilor liberi. Aceste modificări reflectă epuizarea rezervelor antioxidante endogene și susțin existența unui dezechilibru redox marcat în acest context patologic.

În contrast cu markerii antioxidanți enzimatici și cu capacitatea antioxidantă totală, indicatorii homeostaziei tiol–disulfidice au prezentat valori semnificativ mai crescute la copiii cu diabet zaharat tip 1. Această modificare poate sugera activarea unor mecanisme compensatorii non-enzimatice ale apărării antioxidante, în contextul stresului oxidativ persistent.

Tabelul 4. Tendințele distribuirii valorilor unor indicatori de protecție antioxidantă în loturile cercetate

Variabile	nonDZ, N = 46¹	ÎÎ95%²	DZ, N = 44¹	ÎÎ95%²	D-ță³	ÎÎ95%²³	p³
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 (μM/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 (μM/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 (μM/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 (μM/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
¹ Media (SD); Mediana (ÎÎQ); Minim–Maxim; ² ÎÎ – interval de încredere la 95%; ³ Testul t pentru eșantioane independente (Welch Two Sample t-test);							

Notă: Valorile sunt exprimate ca medie ± deviație standard (Mean ± SD) și interval de încredere la 95% (ÎÎ95%). Diferența reprezintă diferența dintre valorile medii ale lotului cu diabet zaharat tip 1 (DZ1) și ale lotului non-DZ1 (DZ1 – non-DZ1). Un prag de $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Astfel, nivelurile *grupărilor tiolice libere* au fost mai ridicate în lotul copiilor cu diabet comparativ cu lotul martor ($97,8 \pm 21,5 \mu\text{mol/L}$ vs $81,3 \pm 13,7 \mu\text{mol/L}$), diferența medie fiind

de $-17 \mu\text{mol/L}$ (Î95%: -24 până la $-8,9$), cu semnificație statistică înaltă ($p < 0,001$). La nivelul întregului eșantion, valoarea medie a fost de $89,4 \pm 19,7 \mu\text{mol/L}$ (Î95%: $85-93$).

Un profil comparabil a fost evidențiat și pentru *grupările tiolice totale*, care au prezentat valori semnificativ crescute la diabetici ($104,6 \pm 20,3 \mu\text{mol/L}$ vs $89,8 \pm 12,9 \mu\text{mol/L}$), diferența medie fiind de $-15 \mu\text{mol/L}$ (Î95%: -22 până la $-7,7$, $p < 0,001$). Valoarea medie la nivelul lotului general a fost de $97,0 \pm 18,4 \mu\text{mol/L}$ (Î95%: $93-101$).

Un comportament similar a fost observat și pentru *ceruloplasmină*, exprimată în mg/L, proteină de fază acută cu proprietăți antioxidante și rol important în neutralizarea radicalilor liberi, ale cărei niveluri serice au fost semnificativ mai crescute la copiii cu diabet comparativ cu cei non-diabetici ($379,6 \pm 52,7 \text{ mg/L}$ vs $266,0 \pm 44,2 \text{ mg/L}$). Diferența medie între grupuri a fost de -114 mg/L (Î95%: -134 până la -93), diferența fiind confirmată statistic ($p < 0,001$). La nivelul întregului eșantion, valoarea medie a fost de $322,8 \pm 75,3 \text{ mg/L}$ (Î95%: $317-329$).

Aceste constatări sugerează o creștere compensatorie a unor componente antioxidante non-enzimatice, probabil ca răspuns adaptativ la stresul oxidativ persistent. Totuși, această activare nu pare suficientă pentru restabilirea completă a echilibrului redox, având în vedere reducerea concomitentă a activității enzimelor antioxidante și a capacității antioxidante totale.

Proteina serică totală, exprimată în g/L, nu a evidențiat diferențe statistic semnificative între loturile analizate. Valorile medii au fost comparabile între loturi ($59,6 \pm 8,2 \text{ g/L}$ vs $58,7 \pm 3,2 \text{ g/L}$), diferența medie fiind de $-0,91 \text{ g/L}$ (Î95%: $-3,6$ până la $1,8$), fără semnificație statistică ($p = 0,5$). La nivelul întregului eșantion, valoarea medie a proteinei serice totale a fost de $59,1 \pm 6,3 \text{ g/L}$ (Î95%: $58,6-59,7$).

Datele obținute indică menținerea relativ constantă a statusului proteic global, ceea ce sugerează că variațiile observate ale markerilor redox și antioxidativi reflectă dezechilibre oxidativ-antioxidante propriu-zise, și nu modificări secundare ale concentrației proteinei serice totale.

Distribuția markerilor prooxidanți și antioxidanți în funcție de sex în lotul copiilor cu diabet

Analiza comparativă a biomarkerilor stresului oxidativ și a parametrilor capacității antioxidante, stratificată în funcție de sex în cadrul lotului de copii cu diabet zaharat tip 1, nu a evidențiat diferențe statistic semnificative între fete și băieți. Totuși, au fost observate unele tendințe cu potențială relevanță, care pot sugera particularități dependente de sex în reglarea echilibrului redox.

Datele din literatura de specialitate susțin existența unui posibil efect protector al estrogenilor asupra stresului oxidativ la sexul feminin, mecanism atribuit reducerii producției de specii reactive de oxigen și stimulării sistemelor antioxidante endogene.

În concordanță cu aceste ipoteze, în cohorta analizată, băieții au prezentat, în general, valori medii mai ridicate ale unor markeri prooxidanți, inclusiv AGEs pentosidine-like ($542,0 \pm 90,2$ vs $523,4 \pm 59,6$ $\mu\text{g/L}$), albumina ischemic-modificată ($476,8 \pm 58,7$ vs $461,5 \pm 46,8$ $\mu\text{M/L}$), dialdehida malonică ($17,6 \pm 1,4$ vs $17,3 \pm 2,2$ $\mu\text{M/L}$) și produșii proteici de oxidare avansată ($9,8 \pm 4,7$ vs $8,9 \pm 3,1$ $\mu\text{mol/L}$). Totodată, la sexul masculin au fost observate valori medii mai crescute și pentru unii parametri antioxidanți non-enzimatici sau globali, precum grupările tiolice totale ($107,8 \pm 22,6$ vs $100,8 \pm 17,0$ $\mu\text{M/L}$), grupările tiolice libere ($101,6 \pm 23,1$ vs $93,3 \pm 18,9$ $\mu\text{M/L}$) și activitatea antioxidantă totală determinată prin metoda ABTS ($96,6 \pm 19,4$ vs $90,2 \pm 21,9$ mmol/L). Aceste modificări pot reflecta un posibil răspuns compensator la intensificarea stresului oxidativ, însă nu au atins pragul de semnificație statistică. În schimb, fetele au prezentat valori medii ușor mai crescute pentru AGEs vesperlysines-like ($745,5 \pm 162,7$ vs $739,0 \pm 172,0$ $\mu\text{g/L}$) și pentru activitatea antioxidantă totală determinată prin metoda CUPRAC ($2,1 \pm 0,7$ vs $2,0 \pm 0,7$ mmol/L), de asemenea fără semnificație statistică. Nivelurile ceruloplasminei au fost mai reduse la fete comparativ cu băieții ($364,9 \pm 51,6$ vs $391,9 \pm 51,4$ mg/L), diferența situându-se la limita semnificației statistice ($p = 0,09$), ceea ce poate sugera un posibil efect modulator dependent de sex asupra răspunsului inflamator-oxidativ.

În ansamblu, aceste rezultate indică tendințe de diferențiere a profilului redox în funcție de sex la copiii cu diabet zaharat tip 1. Deși diferențele observate nu au atins semnificație statistică în cohorta analizată, ele pot reflecta mecanisme biologice distincte și justifică explorări suplimentare în studii cu eșantioane mai largi și stratificare după stadiul pubertar (Tabelul A3.1., Anexa 3).

Analiza corelațiilor dintre hemoglobina glicată și parametrii stresului oxidativ și ai capacității antioxidante în lotul de studiu

Evaluarea relațiilor dintre controlul glicemic cronic, apreciat prin hemoglobina glicată, și markerii statusului redox a evidențiat, în ansamblu, corelații de intensitate redusă, majoritatea fără semnificație statistică. Aceste date sugerează o asociere limitată între media glicemiei pe termen lung și parametrii stresului oxidativ în cohorta analizată. HbA1c a prezentat corelații negative foarte slabe cu markerii peroxidării lipidice și proteice – dialdehida malonică ($r = -0,042$; $p = 0,788$) și produșii proteici de oxidare avansată ($r = -0,043$; $p = 0,784$) – indicând absența unei relații directe între gradul lezării oxidative lipidice/proteice și dezechilibrul glicemic cronic. În ceea ce privește produșii finali de glicare avansată, a fost observată o relație

pozitivă minoră cu fracțiunea pentosidine-like ($r = 0,156$; $p = 0,312$), fără relevanță statistică. În schimb, fracțiunea vesperlysines-like a prezentat o corelație pozitivă de intensitate mică spre moderată, semnificativă statistic ($r = 0,314$; $p = 0,038$), sugerând o posibilă asociere între expunerea glicemică cronică și acumularea anumitor AGEs sensibile la hiperglicemie.

Analiza parametrilor capacității antioxidante a evidențiat, de asemenea, corelații reduse și ne semnificative statistic cu HbA1c: superoxid-dismutaza ($r = -0,017$; $p = 0,911$), catalaza ($r = 0,078$; $p = 0,592$) și activitatea antioxidantă totală determinată prin metoda ABTS ($r = -0,171$; $p = 0,240$), rezultate ce sugerează că, în lotul studiat, nivelul controlului glicemic cronic nu se asociază direct cu activitatea sistemelor antioxidante la momentul evaluării.

În ansamblu, relația dintre hemoglobina glicată și statusul redox pare a fi una complexă, probabil influențată de determinanți suplimentari, precum durata diabetului zaharat, variabilitatea glicemică, inflamația cronică subclinică și mecanismele compensatorii antioxidante. Astfel, deși aceasta reprezintă un marker important al controlului glicemic cronic, nu explică integral intensitatea dezechilibrului oxidativ-antioxidant la această categorie de subiecți pediatrici.

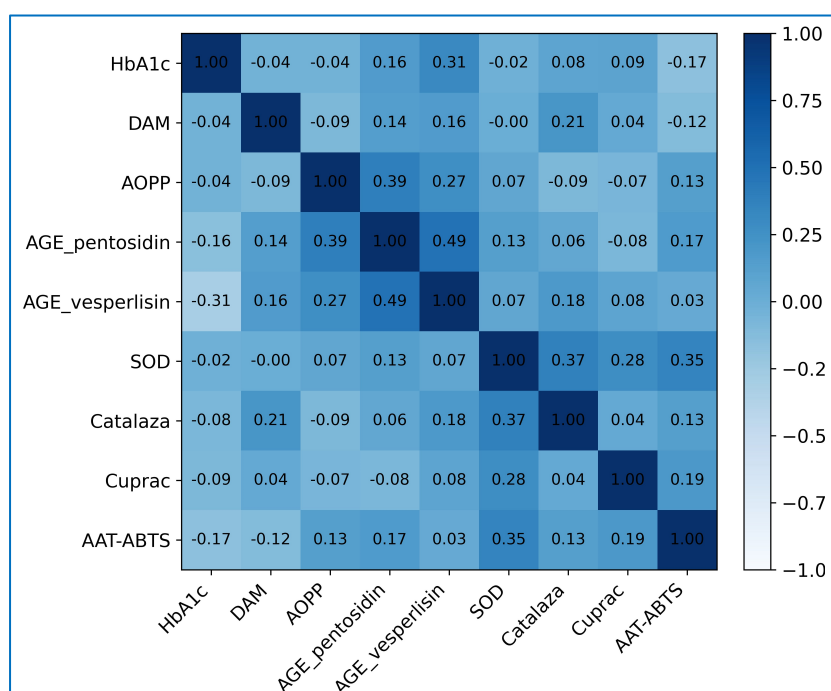


Figura 5. Matricea corelațiilor dintre hemoglobina glicată și markerii stresului oxidativ și ai capacității antioxidante în lotul de bază

Notă: Gradientul de culoare utilizat în figură reflectă intensitatea asocierii dintre variabile, exprimată prin valoarea absolută a coeficientului de corelație Pearson (r), nuanțele mai închise indicând corelații de magnitudine mai mare, iar tonurile mai deschise corelații slabe sau absente. Semnul coeficientului de corelație exprimă direcția relației: valorile pozitive indică asocieri directe, iar valorile negative asocieri inverse între variabile.

Rezultatele cercetării evidențiază prezența unui status prooxidant semnificativ la copiii cu diabet zaharat tip 1, exprimat prin creșterea markerilor de stres oxidativ – produși finali de glicare avansată, dialdehida malonică, produși proteici de oxidare avansată și albumină ischemic-modificată – concomitent cu diminuarea unor mecanisme antioxidante endogene, precum superoxid-dismutaza, catalaza și capacitatea antioxidantă totală.

Creșterea indicatorilor homeostaziei tiol–disulfidice și a ceruloplasminei poate sugera activarea unor mecanisme compensatorii de apărare antioxidantă. Analiza stratificată pe sexe a indicat tendințe către o afectare oxidativă mai accentuată la băieți și o capacitate antioxidantă relativ mai bine conservată la fete, fără atingerea semnificației statistice.

În ansamblu, aceste modificări susțin implicarea dezechilibrului oxidativ-antioxidant în profilul cardiometabolic al copilului cu diabet zaharat tip 1 și subliniază utilitatea monitorizării biomarkerilor redox pentru identificarea timpurie a riscului de complicații cronice, inclusiv cardiovasculare.

3.3 Analiza profilului lipidic la copiii cu diabet zaharat de tip 1

În populația pediatrică, diabetul zaharat tip 1, prin asocierea cu dislipidemia și alte dezechilibre cardiometabolice, poate favoriza apariția precoce a modificărilor cardiovasculare subclinice. Dintre acești factori, dislipidemia ocupă un rol central, fiind frecvent identificată încă din copilărie și având o contribuție importantă la creșterea riscului cardiovascular.

Analiza profilului lipidic în studiu (vezi Tabelul 5) a fost realizată în conformitate cu recomandările *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents*, care permit clasificarea parametrilor lipidici pediatrici în categorii interpretative: valori acceptabile, valori borderline și valori anormale. Pentru colesterolul total, LDL-C și trigliceride, valorile crescute sunt considerate nefavorabile, fiind încadrate peste percentilele de referință superioare, în timp ce pentru HDL-C interpretarea este inversă, valorile scăzute, situate sub percentila 10, fiind considerate anormale .

Colesterol total (mmol/L). A prezentat diferențe semnificative statistic între lotul de bază și cel martor. La copiii cu diabet zaharat tip 1, valoarea medie a fost de $5,7 \pm 0,2$ mmol/L, cu 100% dintre copii peste percentila 95, comparativ cu $4,7 \pm 0,3$ mmol/L în lotul martor, unde niciun participant nu a depășit percentila 95. Diferența medie dintre grupuri a fost de $-0,94$ mmol/L (ÎI95%: $-1,10 - -0,82$; $p < 0,001$).

LDL-C (mmol/L). Valorile au fost, de asemenea, semnificativ mai crescute în lotul copiilor cu diabet ($1,7 \pm 0,5$ mmol/L), fiind identificat un caz peste percentila 95 și două cazuri între percentilele 75–95, comparativ cu lotul martor ($1,0 \pm 0,1$ mmol/L). Diferența medie a fost de $-0,73$ mmol/L (ÎI95%: $-0,89 - -0,57$), rezultatul fiind confirmat statistic ($p < 0,001$).

HDL-C (mmol/L). Ambele loturi au prezentat valori sub pragul acceptabil (< percentila 10), respectiv $0,8 \pm 0,1$ mmol/L în lotul cu diabet și $0,7 \pm 0,2$ mmol/L în lotul martor. Diferența dintre grupuri a fost de $-0,04$ mmol/L (Î95%: $-0,10 - 0,03$), fără semnificație statistică ($p = 0,30$).

Trigliceride (mmol/L). Au evidențiat diferențe semnificative statistic între loturi. În grupul copiilor cu diabet, valoarea medie a fost de $2,0 \pm 0,2$ mmol/L, cu 100% dintre subiecți peste percentila 95, comparativ cu $1,7 \pm 0,3$ mmol/L în lotul martor, unde 52,2% dintre participanți au depășit percentila 95. Diferența medie a fost de $-0,50$ mmol/L (Î95%: $-0,57 - -0,42$; $p < 0,001$).

Non-HDL-C (mmol/L). Valorile au fost semnificativ mai crescute la copiii cu diabet ($4,89 \pm 0,29$ mmol/L) comparativ cu lotul de control ($3,99 \pm 0,37$ mmol/L). Diferența medie între grupuri a fost de $-0,90$ mmol/L (Î95%: $-1,04 - -0,77$; $p < 0,001$).

Tabelul 5. Variabilitatea profilului lipidic în populația pediatrică studiată

Variabile	nonDZ, N = 46 ¹	Î95 % ²	DZ, N = 44 ¹	Î95 % ²	D-ță ³	Î95% 23	p ³
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	4.81,4.9 8	-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 (ÎQ); Minim–Maxim;

² Î – interval de încredere la 95%;

³ Testul 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 diabet zaharat tip 1 (DZ1) minus valoarea medie în grupul non-DZ1. Valorile $p < 0,05$ au fost considerate semnificative statistic.

Analiza diferențelor sex-dependente ale profilului lipidic.

În analiza stratificată pe sex, efectuată în cadrul lotului de copii cu diabet, au fost observate diferențe cantitative modeste ale parametrilor lipidici între băieți și fete, majoritatea fără atingerea pragului de semnificație statistică.

Colesterolul total a prezentat valori ușor mai ridicate la băieții cu diabet comparativ cu fetele: $5,69 \pm 0,28$ mmol/L versus $5,61 \pm 0,19$ mmol/L, diferența medie fiind de 0,08 mmol/L (ÎI95%: -0,06 până la 0,22; $p = 0,25$). În lotul martor, tendința a fost inversă, fetele prezentând valori semnificativ mai mari decât băieții: $4,80 \pm 0,30$ mmol/L versus $4,57 \pm 0,33$ mmol/L, cu o diferență medie de -0,23 mmol/L (ÎI95%: -0,39 până la -0,07; $p = 0,005$).

Pentru LDL-C, valorile au fost comparabile între sexe atât în lotul de bază, cât și în lotul martor. În grupul cu diabet, valorile medii au fost de $1,71 \pm 0,57$ mmol/L la băieți și $1,73 \pm 0,42$ mmol/L la fete, diferența fiind de -0,02 mmol/L (ÎI95%: -0,25 până la 0,21; $p = 0,86$). În lotul martor, valorile au fost similare: $0,98 \pm 0,19$ mmol/L la băieți și $1,00 \pm 0,12$ mmol/L la fete, cu o diferență de -0,02 mmol/L (ÎI95%: -0,10 până la 0,06; $p = 0,62$).

HDL-C a prezentat valori ușor mai mari la fete comparativ cu băieții în ambele loturi, însă fără semnificație statistică. În lotul copiilor cu diabet, valorile au fost de $0,78 \pm 0,15$ mmol/L la fete și $0,74 \pm 0,12$ mmol/L la băieți, cu o diferență medie de 0,04 mmol/L (ÎI95%: -0,02 până la 0,10; $p = 0,20$). În lotul martor, diferența a fost de 0,02 mmol/L ($0,73 \pm 0,20$ mmol/L la fete versus $0,71 \pm 0,15$ mmol/L la băieți; ÎI95%: -0,06 până la 0,10; $p = 0,62$).

Non-HDL-C a fost discret mai ridicat la băieții cu diabet, comparativ cu fetele: $4,95 \pm 0,31$ mmol/L versus $4,83 \pm 0,26$ mmol/L, cu o diferență medie de 0,12 mmol/L (ÎI95%: -0,02 până la 0,26; $p = 0,09$). În lotul martor, diferența a fost inversă și statistic semnificativă, valorile fiind mai mari la fete față de băieți: $4,06 \pm 0,32$ mmol/L versus $3,87 \pm 0,42$ mmol/L, cu o diferență medie de -0,19 mmol/L (ÎI95%: -0,37 până la -0,01; $p = 0,04$).

Trigliceridele au prezentat valori ușor mai mari la băieții cu diabet, comparativ cu fetele: $2,03 \pm 0,20$ mmol/L versus $1,95 \pm 0,20$ mmol/L, diferența fiind de 0,08 mmol/L (ÎI95%: -0,01 până la 0,17; $p = 0,08$). În lotul martor, valorile au fost apropiate între sexe: $1,52 \pm 0,12$ mmol/L la băieți și $1,49 \pm 0,14$ mmol/L la fete, cu o diferență de 0,03 mmol/L (ÎI95%: -0,03 până la 0,09; $p = 0,33$) (Figura 6).

Conform clasificării *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents*, distribuția parametrilor lipidici la copiii cu diabet zaharat tip 1 a evidențiat un profil de risc uniform crescut, independent de gen. Colesterolul total, trigliceridele și non-HDL-C au fost încadrate în categoria „crescut” la 100% dintre participanți, iar HDL-C a fost încadrat ca „scăzut” la toți copiii analizați. În schimb,

LDL-C a fost predominant în limite acceptabile, atât la băieți, cât și la fete, cu proporții reduse de cazuri încadrate în categoriile „borderline” sau „crescut”.

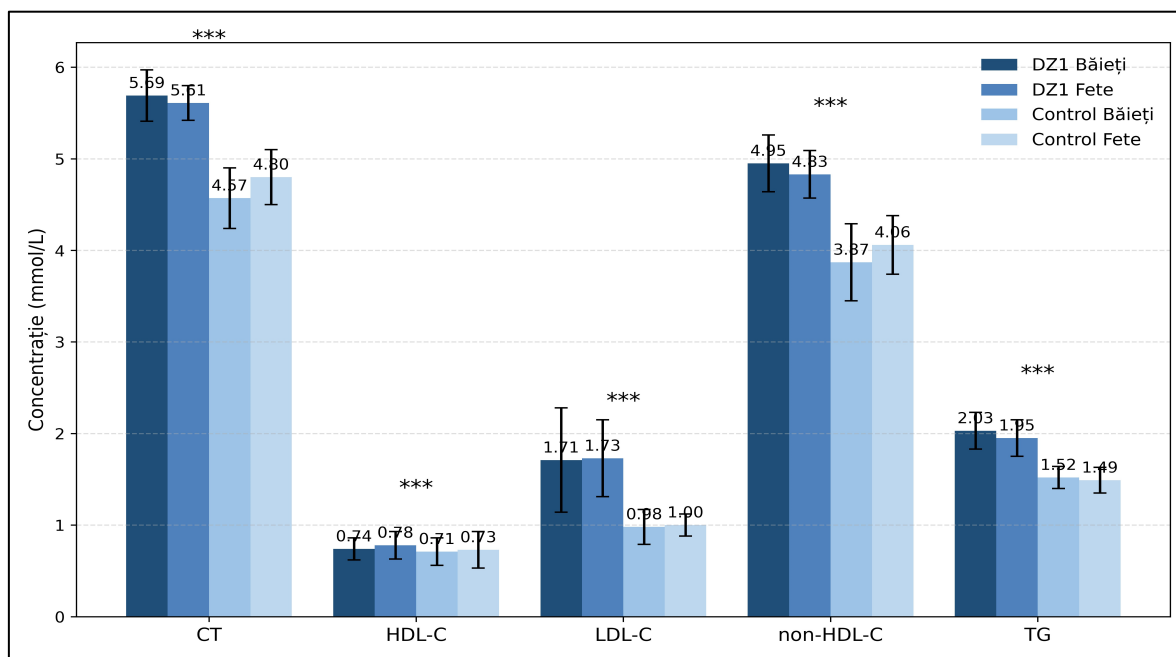


Figura 6. Variația parametrilor lipidici la copiii diabetici, în funcție de sex

Notă: Valorile sunt exprimate ca medie $\pm$ deviație standard. *** $p < 0,001$ pentru comparația dintre grupul cu diabet și lotul martor.

Analiza clusterelor lipidice a evidențiat predominanța netă a combinației CT + TG + HDL-C, identificată la 42 de copii cu diabet zaharat tip 1, dintre care 23 băieți și 19 fete. Celelalte combinații au fost întâlnite izolat: CT + TG la un singur caz, de sex feminin, și CT + TG + LDL-C + HDL-C la un singur caz, de sex masculin, în timp ce restul asocierilor au avut frecvență nulă. Repartizarea relativ echilibrată per gender, în cadrul clusterului majoritar susține existența unui pattern lipidic aterogen comun, caracterizat prin asocierea hipercolesterolemiei totale, hipertrigliceridemie și valorilor reduse ale HDL-C.

Stratificarea copiilor după ținta ISPAD 2022 pentru control glicemic optim ($HbA_{1c} < 7,0\%$) a evidențiat un profil lipidic relativ mai favorabil la acest subgrup. Totuși, persistența unor anomalii lipidice sugerează că dislipidemia în diabetul zaharat tip 1 nu depinde exclusiv de nivelul mediu al hemoglobinei glicate, dar poate fi influențată și de variabilitatea glicemică, durata bolii, inflamația cronică de grad redus și susceptibilitatea individual, date ce susțin necesitatea monitorizării sistematice a CT, LDL-C, HDL-C, TG, indiferent de atingerea țintei glicemice recomandate (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6. Distribuția categoriilor profilului lipidic conform NHLBI (2011) la copiii cu diabet zaharat tip 1, stratificată în funcție de ținta HbA1c (ISPAD 2022)

Categorie	Copii, (n=44)	HbA1c <7% (n=3)	HbA1c ≥7% (n=41)
CT/A	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
CT/B	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
CT/C	44 (100.0%)	3 (100.0%)	41 (100.0%)
TG /A	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
TG/B	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
TG/C	44 (100.0%)	3 (100.0%)	41 (100.0%)
LDL/A	41 (93.2%)	2 (66.7%)	39 (95.1%)
LDL/B	2 (4.5%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
LDL/C	1 (2.3%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)
HDL/A	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
HDL/B	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
HDL/S	43 (97.7%)	3 (100.0%)	40 (97.6%)

Notă: A – valori acceptabile; B – valori borderline; C (S)– valori crescute (respectiv scăzute pentru HDL-C), conform criteriilor NHLBI (2011);

Analiza relației dintre controlul glicemic și profilul lipidic la copiii cu diabet zaharat tip 1

În cadrul analizei corelaționale, hemoglobina glicată a prezentat asocieri inverse, de intensitate moderată și semnificative statistic, cu colesterolul total ($r = -0,346$; $p = 0,021$) și colesterolul non-HDL ($r = -0,337$; $p = 0,025$). De asemenea, a fost identificată o corelație negativă moderată și semnificativă statistic cu trigliceridele ($r = -0,389$; $p = 0,009$), sugerând un comportament similar al acestui parametru lipidic în raport cu gradul controlului glicemic. În schimb, asocierea cu LDL-C a fost slabă și fără semnificație statistică ($r = -0,195$; $p = 0,205$), iar HDL-C a prezentat o corelație pozitivă foarte redusă, de asemenea nesemnificativă statistic ($r = 0,094$; $p = 0,545$) (vezi Figura 7).

Rezultatele evidențiază prezența unui profil lipidic aterogen la copiii cu diabet, exprimat prin valori crescute ale colesterolului total, trigliceridelor și colesterolului non-HDL comparativ cu lotul martor. Relația dintre controlul glicemic cronic, apreciat prin HbA1c, și parametrii lipidici nu a fost însă liniară sau uniformă, sugerând că severitatea dislipidemiei nu poate fi explicată exclusiv prin nivelul mediu al glicemiei pe termen lung. Această constatare indică implicarea unor determinanți suplimentari, precum durata bolii, variabilitatea glicemică, particularitățile insulinoterapiei, alimentația, statusul nutrițional și diferențele individuale ale metabolismului lipidic. În acest context, valorile aparent favorabile ale HbA1c nu pot fi

considerate un indicator suficient pentru excluderea alterărilor lipidice cu potențial aterogen. Această constatare susține necesitatea evaluării periodice a profilului lipidic, independent de nivelul controlului glicemic, în cadrul stratificării riscului cardiovascular la copiii cu diabet zaharat tip 1.

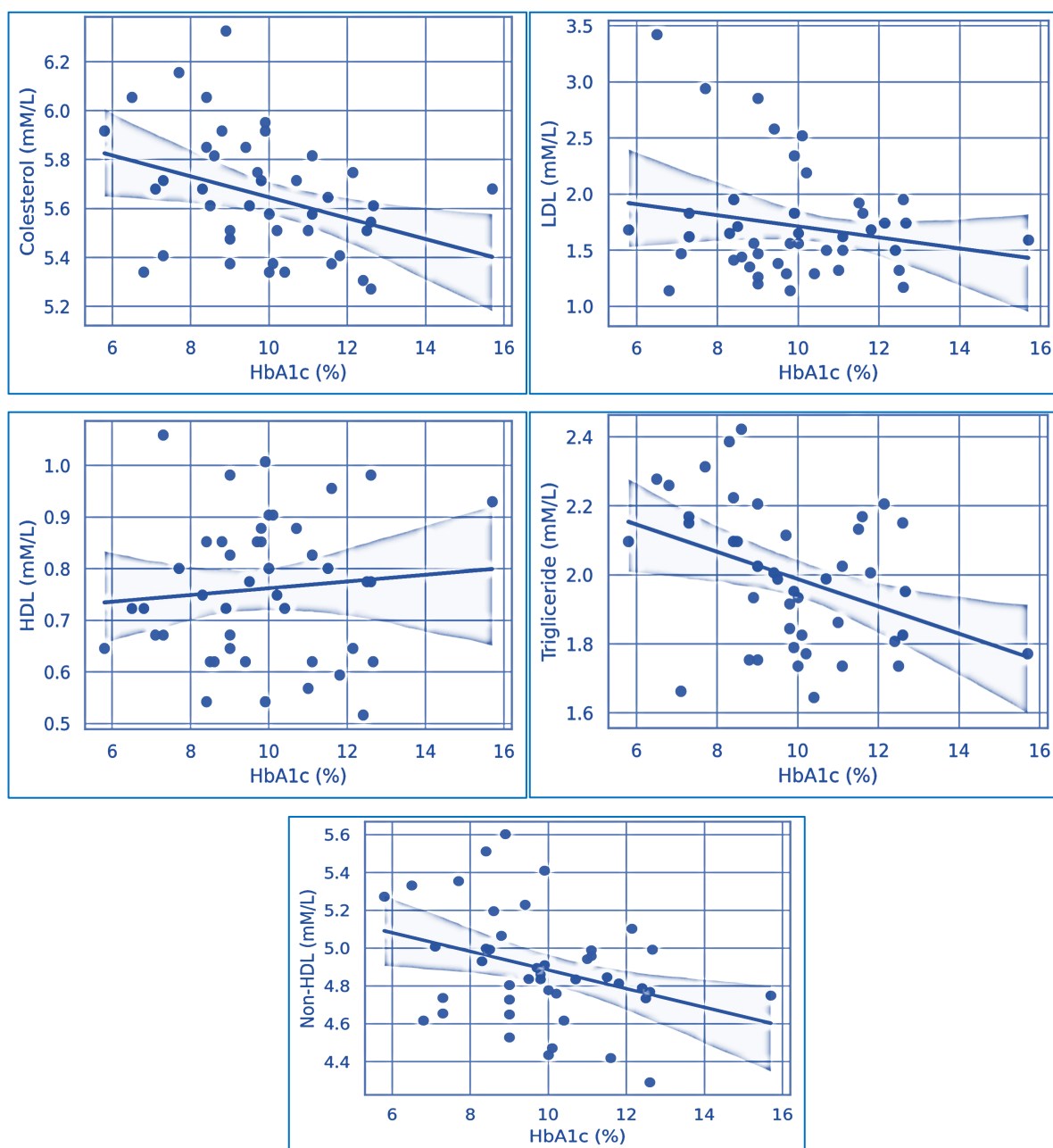


Figura 7. Corelațiile dintre HbA1c și parametrii profilului lipidic la copiii cu diabet zaharat tip 1

Notă: Linia de regresie liniară indică o tendință inversă între cele două variabile, iar zona umbrită reprezintă intervalul de încredere de 95% al regresiei. Fiecare punct corespunde unui subiect inclus în studiu.

4. MODIFICĂRI CARDIACE ȘI RELAȚII DE INTERDEPENDENȚĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1 PEDIATRIC

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

Remodelarea ventriculară stângă (RVS) în diabetul zaharat tip 1 reprezintă un proces patologic complex, cu determinism multifactorial, caracterizat prin modificări transcripționale, de semnalizare intracelulară, structurale, funcționale și electrofiziologice, care pot compromite progresiv integritatea și performanța miocardului. Aceste transformări maladative rezultă din interacțiunea mai multor mecanisme patogenice, a căror activare concomitentă favorizează instalarea și progresia disfuncției cardiace.

Hiperglicemia cronică constituie unul dintre factorii centrali implicați în declanșarea remodelării ventriculare, prin expunerea persistentă a cardiomiocitelor la concentrații crescute de glucoză, cu impact asupra metabolismului celular, expresiei genice și funcției contractile. În paralel, stresul oxidativ, generat prin acumularea excesivă a speciilor reactive de oxigen, determină leziuni ale proteinelor, lipidelor și acizilor nucleici, contribuind la deteriorarea structurală și funcțională a țesutului miocardic. Acest dezechilibru redox este amplificat de inflamația cronică de grad redus, caracteristică diabetului zaharat tip 1, prin activarea persistentă a mediatorilor proinflamatori și a căilor de semnalizare implicate în remodelarea miocardică.

Un rol important îl au, de asemenea, dereglările homeostaziei calciului intracelular, care influențează negativ mecanismele de contracție și relaxare miocardică, precum și disfuncția mitocondrială și metabolică, asociată cu reducerea eficienței energetice a cardiomiocitelor. Stresul reticulului endoplasmatic, prin afectarea sintezei și procesării proteinelor esențiale, contribuie suplimentar la compromiterea funcției miocardice. În același context, alterarea sensibilității și semnalizării insulinice la nivel cardiac perturbă metabolismul energetic și favorizează modificări ale expresiei genice cu caracter maladativ.

Activarea neuroumorală, prin implicarea sistemelor nervos și endocrin, contribuie la perpetuarea remodelării ventriculare prin stimularea mecanismelor prohipertrofice și proinflamatorii. Concomitent, activarea apoptozei și necrozei poate determina pierderea progresivă a masei miocardice funcționale, accentuând declinul performanței cardiace. În ansamblu, aceste mecanisme acționează sinergic, determinând modificări structurale și funcționale cu potențial impact clinic relevant.

Din perspectivă clinică, RVS reprezintă un marker important al riscului cardiovascular și al evoluțiilor adverse pe termen lung. Identificarea precoce a modificărilor de remodelare, precum și monitorizarea dinamică a acestora, pot contribui la stratificarea riscului și la

fundamentarea unor intervenții terapeutice timpurii. În general, regresia remodelării ventriculare se corelează cu un prognostic cardiovascular mai favorabil, ceea ce justifică necesitatea monitorizării sistematice.

Deci, ecocardiografia reprezintă metoda imagistică de elecție pentru evaluarea morfologiei și funcției ventriculare, furnizând informații privind dimensiunile cavitare, masa miocardică, geometria ventriculară și performanța sistolică globală. Conform recomandărilor Societății Americane de Ecocardiografie și ale Asociației Europene de Imagistică Cardiovasculară, această investigație are un rol esențial în detectarea precoce a modificărilor sugestive pentru remodelarea cardiacă, inclusiv în populația pediatrică. În acest context, a fost realizată evaluarea parametrilor ecocardiografici la nivelul *întregului lot de participanți*, cu determinarea valorilor medii, deviațiilor standard și intervalelor de încredere de 95%, în vederea caracterizării generale a statusului morfo-funcțional cardiac.

La nivelul vaselor mari și al cavităților cardiace, diametrul aortic mediu a fost de $25,7 \pm 2,9$ mm (Î95%: 25–26 mm), iar dimensiunea atrului stâng a fost de $27,6 \pm 2,9$ mm (Î95%: 27–28 mm). Dimensiunile atrului drept au fost de $3,0 \pm 0,4$ cm (Î95%: 3,0–3,1 cm) și $3,1 \pm 0,4$ cm (Î95%: 3,1–3,2 cm), iar diametrul ventriculului drept a avut o valoare medie de $14,8 \pm 3,4$ mm (Î95%: 14–16 mm).

Parametrii dimensionali ai ventriculului stâng au evidențiat un diametru telediastolic de $42,8 \pm 4,1$ mm (Î95%: 42–44 mm) și un diametru telesistolic de $25,8 \pm 3,0$ mm (Î95%: 25–28 mm). Grosimea septului interventricular a fost de $7,6 \pm 1,1$ mm (Î95%: 7,4–7,8 mm), iar grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng a fost de $7,4 \pm 1,0$ mm (Î95%: 7,2–7,6 mm).

Masa miocardului ventriculului stâng a prezentat o valoare medie absolută de $98,3 \pm 27,9$ g (Î95%: 92–104 g), corespunzătoare percentilei $39,1 \pm 30,9$ (Î95%: 33–46). Indicele masei miocardice ventriculare stângi a fost de $28,3 \pm 6,6$ g/m² (Î95%: 26–30 g/m²), corespunzător percentilei $41,0 \pm 33,3$ (Î95%: 34–48). Grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng a fost de $0,35 \pm 0,02$ (Î95%: 0,34–0,36), corespunzătoare percentilei $78,5 \pm 26,6$ (Î95%: 73–84).

Parametrii volumetrici și funcționali ai ventriculului stâng au evidențiat un volum telediastolic de $83,0 \pm 20,1$ ml (Î95%: 79–87 ml) și un volum telesistolic de $24,7 \pm 7,2$ ml (Î95%: 23–26 ml). Funcția sistolică globală a fost păstrată, fracția de ejeție având o valoare medie de $70,2 \pm 4,0\%$ (Î95%: 69–71%), iar fracția de scurtare de $40,1 \pm 4,9\%$ (Î95%: 39–41%).

Analiza comparativă între lotul cu diabet zaharat tip 1 și lotul martor a evidențiat diferențe statistic semnificative pentru mai mulți parametri ecocardiografici implicați în aprecierea remodelării ventriculare stângi. La nivelul dimensiunilor liniare ale ventriculului

stâng, diametrul telediastolic a fost semnificativ mai mic la copiii cu diabet zaharat tip 1 comparativ cu lotul martor: $41,6 \pm 4,0$ mm versus $44,0 \pm 3,9$ mm, cu o diferență medie de 2,4 mm (Î95%: 0,70–4,0; $p = 0,006$). De asemenea, diametrul telesistolic a fost redus în lotul diabetic: $25,0 \pm 2,9$ mm versus $26,5 \pm 2,8$ mm, diferența medie fiind de 1,6 mm (Î95%: 0,36–2,8; $p = 0,011$). Parametrii volumetrici au urmat aceeași direcție. Volumul telediastolic al ventriculului stâng a fost mai mic la copiii din lotul de bază, comparativ cu martorii: $76,5 \pm 19,7$ ml versus $89,3 \pm 18,6$ ml, cu o diferență medie de 13 ml (Î95%: 4,8–21; $p = 0,002$). Similar, volumul telesistolic a fost de $23,0 \pm 7,2$ ml la diabetici, versus $26,3 \pm 6,9$ ml în lotul martor, diferența medie fiind de 3,3 ml (Î95%: 0,40–6,3; $p = 0,027$). În ceea ce privește masa miocardică, indicele masei ventriculare stângi ajustat la aria suprafeței corporale a fost semnificativ mai scăzut în lotul cu diabet zaharat tip 1 comparativ cu lotul martor: $62,6 \pm 12,9$ versus $68,2 \pm 12,1$, cu o diferență medie de 5,6 unități (Î95%: 0,34–10,9; $p = 0,036$). Pentru ceilalți parametri ecocardiografici evaluați, diferențele dintre grupuri nu au atins pragul de semnificație statistică ($p > 0,05$, vezi Tabelul A4.1., Anexa 4).

Analiza diferențelor în funcție de sex. Evaluarea diferențiată în funcție de sex a evidențiat diferențe semnificative între subgrupuri, majoritatea parametrilor dimensionali și volumetrici prezentând valori mai mari la băieți. La nivelul întregului lot, diametrul aortic a fost superior la sexul masculin cu 2,9 mm ($26,5 \pm 2,3$ mm vs. $23,6 \pm 2,8$ mm; Î95%: 1,4–4,5; $p < 0,001$), iar diametrul atriului stâng cu 3,1 mm ($28,5 \pm 2,2$ mm vs. $25,4 \pm 3,4$ mm; Î95%: 1,3–4,8; $p = 0,001$). La nivelul ventriculului stâng, diametrul telediastolic a fost mai mare la băieți cu 3,7 mm ($43,3 \pm 4,0$ mm vs. $39,6 \pm 3,1$ mm; Î95%: 1,6–5,9; $p = 0,001$), iar diametrul telesistolic cu 2,0 mm ($25,9 \pm 3,0$ mm vs. $23,9 \pm 2,5$ mm; Î95%: 0,30–3,6; $p = 0,022$). Aceeași direcție a fost observată și pentru parametrii volumetrici, volumul telediastolic fiind mai mare la sexul masculin cu aproximativ 20 ml ($85,6 \pm 18,7$ ml vs. $65,5 \pm 14,9$ ml; Î95%: 9,8–30; $p < 0,001$). Volumul telesistolic a prezentat o diferență numerică de 3,2 ml în favoarea băieților ($24,5 \pm 7,2$ ml vs. $21,3 \pm 7,0$ ml), însă fără semnificație statistică (Î95%: –1,1–7,5; $p = 0,14$). Indicele masei miocardice ventriculare stângi, ajustat pentru aria suprafeței corporale, a fost mai ridicat la băieți cu 7,2 unități ($65,9 \pm 12,4$ vs. $58,7 \pm 12,6$), diferența situându-se la limita semnificației statistice (Î95%: –0,41–15; $p = 0,063$). Nu au fost identificate variabile ecocardiografice cu valori semnificativ mai mari la fete, iar pentru ceilalți parametri analizați diferențele între sexe nu au fost statistic semnificative ($p > 0,05$; vezi Tabelul A5.1., Anexa 5).

În lotul copiilor cu diabet zaharat tip 1, diferențele intersexuale au păstrat aceeași direcție, cu valori mai mari la băieți pentru principalii parametri dimensionali și volumetrici. Diametrul aortic a fost superior cu 2,7 mm ($26,4 \pm 2,2$ mm vs. $23,7 \pm 2,7$ mm; Î95%: 1,2–4,3; $p < 0,001$), iar diametrul atriului stâng cu 2,6 mm ($28,3 \pm 2,1$ mm vs. $25,7 \pm 3,2$ mm; Î95%:

1,0–4,2; $p = 0,002$). Diametrul telediastolic al ventriculului stâng a fost mai mare cu 2,9 mm ($42,8 \pm 3,9$ mm vs. $39,9 \pm 3,0$ mm; Î95%: 1,0–4,8; $p = 0,004$), iar volumul telediastolic cu 14,9 ml ($84,7 \pm 18,0$ ml vs. $69,8 \pm 15,5$ ml; Î95%: 5,3–24,5; $p = 0,002$).

În *lotul martor*, diferențele de gen au urmat același trend, însă cu amplitudine mai mare pentru unii parametri. Diametrul aortic a fost superior la băieți cu 3,3 mm ($26,7 \pm 2,4$ mm vs. $23,4 \pm 2,9$ mm; Î95%: 1,5–5,0; $p < 0,001$), diametrul atriului stâng cu 3,6 mm ($28,7 \pm 2,3$ mm vs. $25,1 \pm 3,5$ mm; Î95%: 1,6–5,6; $p = 0,001$), diametrul telediastolic al ventriculului stâng cu 4,4 mm ($43,8 \pm 4,1$ mm vs. $39,4 \pm 3,2$ mm; Î95%: 2,2–6,6; $p < 0,001$), iar volumul telediastolic cu 25,4 ml ($86,5 \pm 19,0$ ml vs. $61,1 \pm 14,3$ ml; Î95%: 14,5–36,3; $p < 0,001$) (vezi Figura 8).

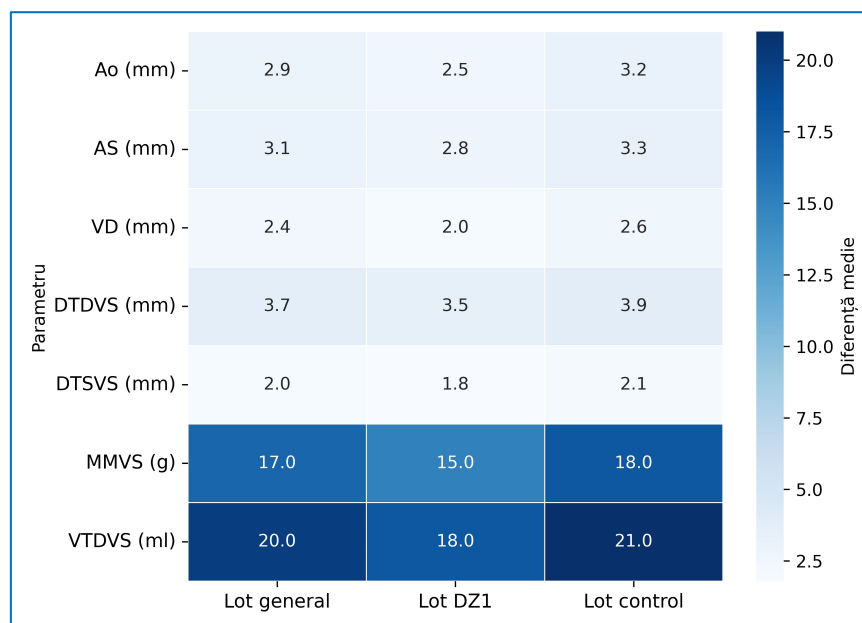


Figura 8. Diferențele medii între băieți și fete pentru parametrii ecocardiografici analizați, în lotul general, lotul cu diabet zaharat de tip 1 și lotul control.

Notă: Valorile sunt exprimate ca diferență medie (băieți – fete).

Ansamblul rezultatelor sugerează că variațiile parametrilor dimensionali, volumetrici și ale masei ventriculare stângi sunt influențate, în primul rând, de dimorfismul sexual fiziologic, reflectat prin diferențe structurale și hemodinamice inerente între sexe. Valorile mai mari ale diametrelor cavitare și volumelor ventriculare observate la băieți pot fi explicate, cel puțin parțial, prin particularități antropometrice, precum talia, masa corporală și masa musculară mai mare, care se reflectă asupra dimensiunilor cardiace chiar și în condițiile ajustării la suprafața corporală.

Pe lângă componenta antropometrică, statusul hormonal poate contribui la diferențierea profilului ecocardiografic între sexe. Testosteronul este asociat cu efecte prohipertrofice asupra miocardului, în timp ce estrogenii pot exercita efecte cardioprotectoare, prin limitarea unor mecanisme implicate în remodelarea maladadaptivă. Diferențele hemodinamice și nivelul

activității fizice pot reprezenta, de asemenea, factori suplimentari care influențează dimensiunile și volumele cardiace în perioada pediatrică. În contextul diabetului zaharat tip 1, aceste particularități fiziologice pot fi modulate suplimentar de hiperglicemia cronică, durata bolii, controlul metabolic suboptimal și profilul lipidic alterat. La acestea se adaugă statusul inflamator și dezechilibrul oxidativ-antioxidant, factori implicați în mecanismele de remodelare ventriculară. Astfel, deși diferențele observate per gender pot reflecta în mare parte particularități fiziologice, diabetul poate contribui la conturarea unui profil morfo-funcțional cardiac distinct, cu potențial impact asupra riscului cardiovascular subclinic la copil.

Profilul corelațiilor dintre hemoglobina glicată și parametrii ecocardiografici la pacienții cu diabet zaharat tip 1, stratificat pe gen.

Analiza corelațională efectuată în lotul copiilor cu diabet zaharat tip 1 ($n = 44$) a evidențiat asocieri de intensitate redusă între hemoglobina glicată și parametrii ecocardiografici evaluați, cu predominanța corelațiilor inverse. În ansamblu, coeficienții de corelație s-au situat într-un interval restrâns, aproximativ între $r = -0,25$ și $r = +0,15$, fără atingerea pragului de semnificație statistică pentru niciuna dintre asocieri ($p > 0,05$).

Cele mai evidente tendințe inverse au fost observate pentru parametrii masei ventriculare stângi, în special pentru indicele masei miocardice ventriculare stângi ajustat la aria suprafeței corporale, indicele exprimat percentilic și masa miocardului ventriculului stâng. Corelațiile pozitive au fost rare și de amplitudine redusă, fiind observate mai ales pentru dimensiunile atriale și pentru parametrii funcției sistolice a ventriculului stâng.

În analiza stratificată pe sex, băieții au prezentat asocieri inverse ușor mai accentuate între HbA1c și parametrii masei ventriculare stângi. Cele mai mari valori negative ale coeficientului de corelație au fost observate pentru IMMVS ajustat la aria suprafeței corporale ($r \approx -0,25$; $p = 0,11$), masa miocardului ventriculului stâng ($r \approx -0,20$; $p = 0,18$) și IMMVS exprimat percentilic ($r \approx -0,17$; $p = 0,28$). Corelații pozitive slabe au fost identificate pentru diametrele atriale și pentru parametrii funcției sistolice, cu valori ale coeficienților între $r \approx 0,09$ și $r \approx 0,15$, toate fără semnificație statistică.

La fete, direcția corelațiilor a fost similară, însă amplitudinea acestora a fost mai redusă. Au fost observate corelații inverse slabe între HbA1c și IMMVS ajustat la aria suprafeței corporale ($r \approx -0,20$; $p = 0,18$), masa miocardului ventriculului stâng ($r \approx -0,18$; $p = 0,22$) și IMMVS exprimat percentilic ($r \approx -0,15$; $p = 0,30$). Corelațiile pozitive au fost, de asemenea, reduse, fiind observate pentru dimensiunile atriale și pentru FEVS/FSVS, fără semnificație statistică (vezi Figura 9).

În ansamblu, rezultatele sugerează că hemoglobina glicată nu se asociază direct și semnificativ cu parametrii ecocardiografici ai remodelării ventriculare stângi în cohorta

analizată. Tendințele inverse observate pentru masa ventriculară stângă pot reflecta o relație multifactorială, influențată de durata bolii, statusul nutrițional, dimensiunile corporale, insulinoterapie, variabilitatea glicemică și mecanismele inflamatorii sau oxidativ-antioxidante asociate diabetului.

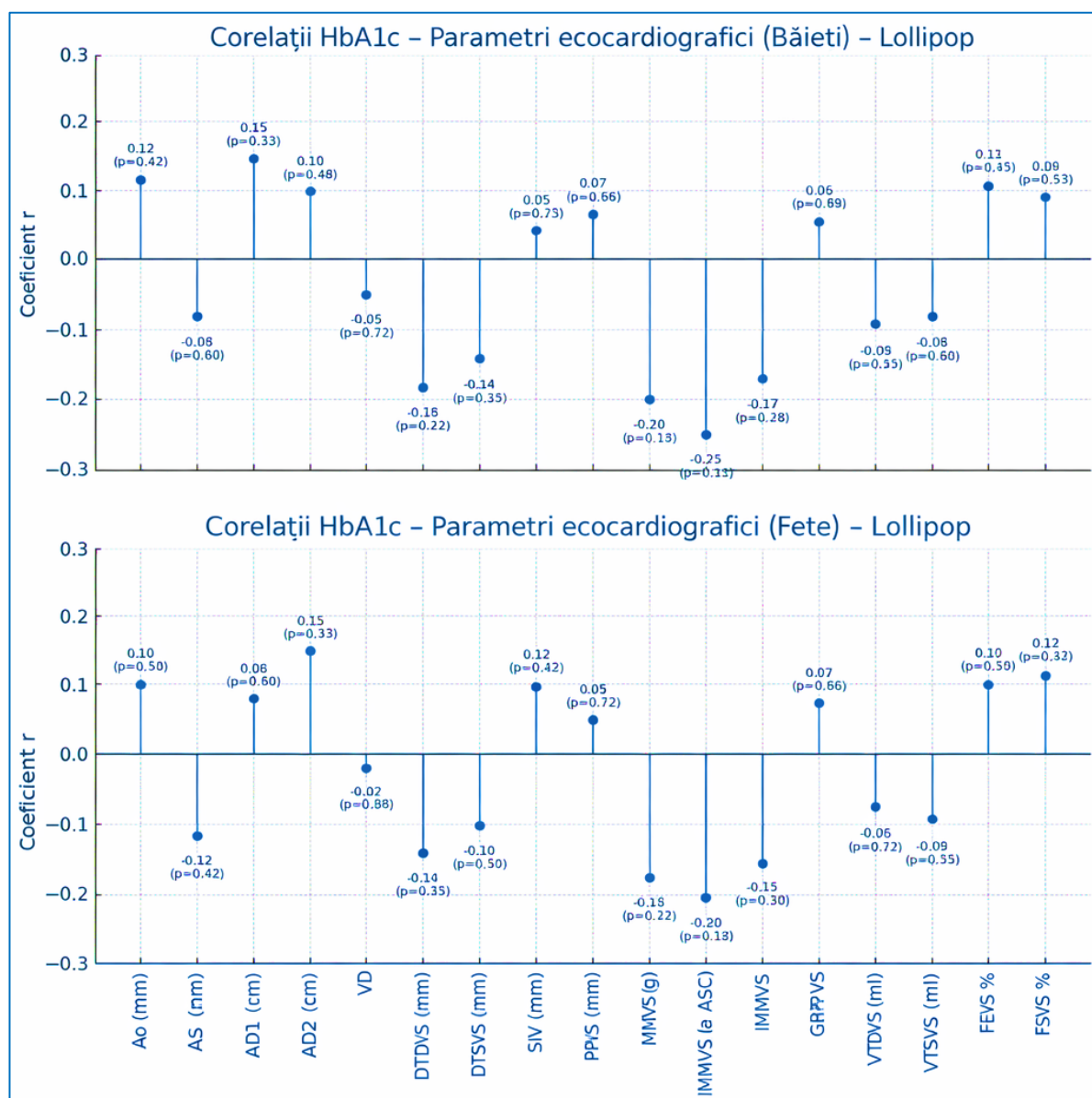


Figura 9. Modelul corelațiilor dintre hemoglobina glicată și parametrii ecocardiografici la pacienții cu diabet zaharat tip 1, stratificat pe gen

4.1. Evaluarea patternului de remodelare a miocardului ventriculului stâng

Clasificarea tipurilor de geometrie ventriculară stângă a fost realizată conform recomandărilor *Societății Americane de Ecocardiografie* și ale *Asociației Europene de Imagistică Cardiovasculară*, utilizând indicele masei miocardice ventriculare stângi (IMMVS) și grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng (GrPPVS), raportate la parametrii antropometrici specifici populației pediatrice.

Hipertrofia ventriculară stângă (HVS) a fost definită pe baza valorilor IMMVS exprimate percentilic și/sau prin scor Z, în raport cu valorile de referință pentru vârstă, sex și dimensiuni corporale. În funcție de asocierea dintre IMMVS și GrPPVS, geometria ventriculară stângă a fost clasificată în patru tipuri: geometrie normală, remodelare concentrică, hipertrofie excentrică și hipertrofie concentrică.

Geometria normală a fost definită prin valori normale ale IMMVS și GrPPVS. Remodelarea concentrică a fost caracterizată prin IMMVS în limite normale, asociat cu GrPPVS crescută. Hipertrofia excentrică a fost definită prin IMMVS crescut, cu GrPPVS normală, iar hipertrofie concentrică prin creșterea concomitentă a IMMVS și GrPPVS.

Aplicarea acestei clasificări a permis evaluarea comparativă a patternurilor de remodelare ventriculară stângă în lotul copiilor cu diabet zaharat tip 1 și în lotul martor, facilitând identificarea diferențelor structurale asociate statusului metabolic și particularităților constituționale specifice vârstei și sexului. Pragurile utilizate pentru definirea IMMVS, GrPPVS și HVS sunt prezentate în capitolul „Materiale și metode”.

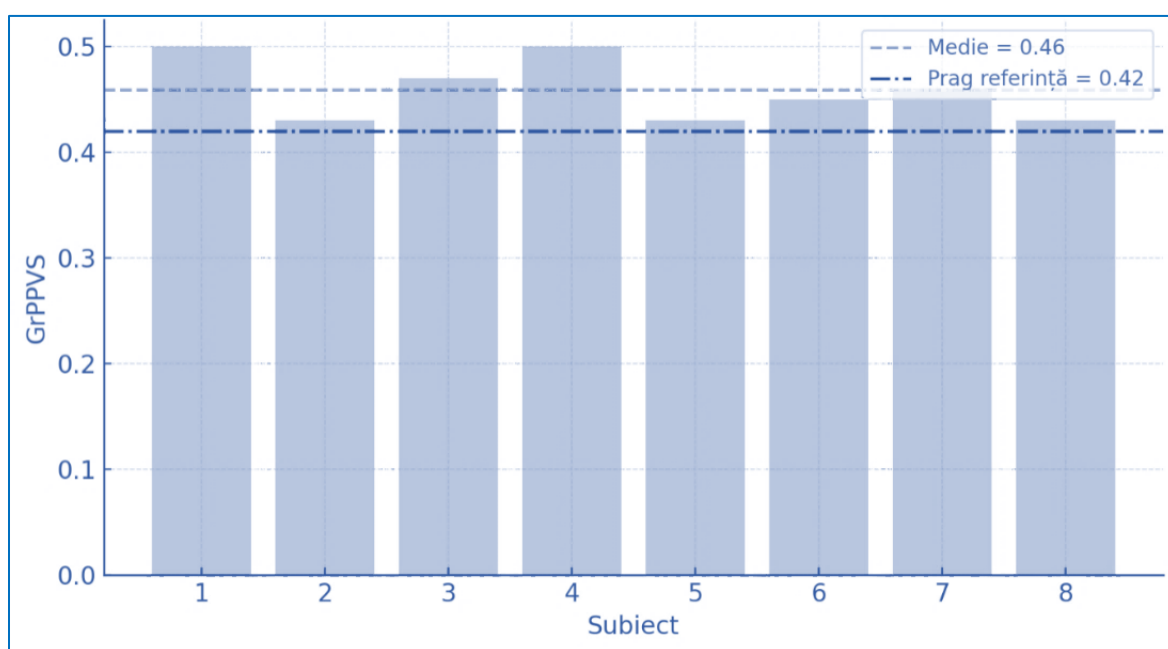


Figura 10. Valorile GrPPVS pentru copiii cu hipertrofie concentrică, comparativ cu pragul de referință de 0,42 (linia punctată)

În lotul copiilor cu diabet zaharat tip 1 ($n = 44$), analiza tipurilor de geometrie ventriculară stângă a evidențiat predominanța geometriei normale, identificată la 81,8% dintre participanți ($n = 36$). Hipertrofia concentrică a ventriculului stâng a fost prezentă la 18,2% dintre copii ($n = 8$), fiind caracterizată prin valori crescute ale grosimii relative a peretelui posterior al ventriculului stâng (GrPPVS): 0,50; 0,43; 0,47; 0,50; 0,43; 0,45; 0,46 și 0,43. În acest subgrup, șase participanți au fost de sex feminin și doi de sex masculin (vezi Figura 10). Nu au fost identificate cazuri de remodelare concentrică fără hipertrofie sau de hipertrofie

excentrică. În lotul martor ($n = 46$), toți participanții au prezentat geometrie ventriculară stângă normală, fără evidențierea unor patternuri de remodelare patologică.

Prezența hipertrofiei concentrice exclusiv în lotul copiilor cu diabet zaharat tip 1 sugerează implicarea unor mecanisme patogenetice asociate statusului metabolic specific acestei patologii. Hiperglicemia cronică, mai ales în condițiile unui control glicemic suboptimal, poate favoriza acumularea produșilor finali de glicare avansată, rigidizarea matricei extracelulare și alterarea proprietăților miocardice, mecanisme implicate în creșterea rigidității parietale și în remodelarea concentrică a ventriculului stâng. În paralel, profilul lipidic aterogen, inflamația cronică de grad redus și dezechilibrul oxidativ-antioxidant pot contribui la disfuncția endotelială, activarea căilor profibrotice și modificarea structurii miocardice. Astfel, creșterea markerilor inflamatori, intensificarea stresului oxidativ și reducerea capacității antioxidante pot reprezenta mecanisme biologice interconectate, cu rol în inițierea și progresia remodelării ventriculare stângi în diabetul zaharat de tip 1.

Predominanța hipertrofiei concentrice la participantele de sex feminin în subgrupul analizat poate reflecta particularități individuale legate de statusul pubertar, profilul hormonal, durata bolii, controlul metabolic și susceptibilitatea biologică la remodelare. Totuși, având în vedere numărul redus de cazuri cu hipertrofie concentrică, această distribuție trebuie interpretată cu prudență și necesită confirmare în studii ulterioare, pe eșantioane mai ample.

4.3. Aprecierea riscului de instalare a hipertrofiei concentrice a miocardului ventriculului stâng

Metodologia de apreciere a riscului de instalare a hipertrofiei concentrice a miocardului ventriculului stâng, inclusiv definirea cadrului analitic, criteriile ecocardiografice de diagnostic al geometriei ventriculare stângi, construirea tabelului de contingență 2×2 , aplicarea testului exact Fisher și utilizarea corecției Haldane–Anscombe, a fost descrisă detaliat în capitolul „Materiale și metode”. În prezentul compartiment sunt expuse rezultatele obținute prin aplicarea acestei abordări analitice la loturile investigate.

Analiza comparativă a riscului de hipertrofie concentrică a miocardului ventriculului stâng a fost realizată prin raportarea frecvenței evenimentului la prezența diabetului zaharat tip 1. Grupul expus a fost reprezentat de copiii cu diabet zaharat tip 1, iar grupul neexpus de copiii fără diabet, incluși în lotul de control. Evenimentul analizat a fost prezența hipertrofiei concentrice a ventriculului stâng, stabilită ecocardiografic pe baza criteriilor definite anterior. În lotul copiilor cu diabet zaharat tip 1, hipertrofia concentrică a miocardului ventriculului stâng a fost identificată la 8 din 44 de copii, ceea ce corespunde unei incidențe de 18,18%. În lotul de control, acest tip de remodelare ventriculară nu a fost identificat la niciun participant, incidența fiind de 0% din 46 de copii examinați.

Distribuția cazurilor a evidențiat o diferență relevantă între cele două loturi. Prezența unei celule cu frecvență zero în tabelul de contingență, corespunzătoare absenței hipertrofiei concentrice în lotul de control, a făcut imposibil calculul riscului relativ prin metoda standard. Respectiv, semnificația statistică a asocierii a fost apreciată prin testul exact Fisher, metodă adecvată pentru analiza tabelelor 2×2 cu distribuții asimetrice și frecvențe reduse. Rezultatul testului a confirmat o asociere statistic semnificativă între diabetul zaharat tip 1 și prezența hipertrofiei concentrice a miocardului ventriculului stâng ($p < 0,01$).

Pentru cuantificarea riscului în condițiile absenței evenimentului în grupul neexpus, a fost aplicată corecția Haldane–Anscombe. După corecție, riscul relativ a fost estimat la 17,8, cu un interval de încredere de 95% cuprins între 1,1 și 286,5, valoare ce indică un risc semnificativ mai mare de apariție a hipertrofiei concentrice a ventriculului stâng la copiii cu diabet comparativ cu copiii condiționat sănătoși. În mod concordant, odds ratio corectat a fost de 21,7, cu un interval de încredere de 95% între 1,2 și 393,4, confirmând direcția și magnitudinea asocierii dintre diabetul zaharat tip 1 și remodelarea ventriculară de tip concentric.

Diferența absolută de risc între cele două loturi a fost de 18,18%, reflectând excesul de risc observat în grupul copiilor cu diabet. Pe baza acestei diferențe, numărul necesar de copii expuși pentru apariția unui caz suplimentar de hipertrofie concentrică a ventriculului stâng a fost estimat la aproximativ 5,5. Acest rezultat sugerează că, în populația analizată, la fiecare aproximativ șase copii cu diabet, poate fi identificat un caz suplimentar de hipertrofie concentrică a ventriculului stâng comparativ cu populația pediatrică fără diabet.

Indicatorii derivați din tabelul de contingență au evidențiat o specificitate de 100%, deoarece niciun copil din lotul de control nu a prezentat hipertrofie concentrică de ventricul stâng. Valoarea predictivă pozitivă a fost, de asemenea, de 100%, întrucât toate cazurile identificate cu hipertrofie concentrică au aparținut lotului cu diabet. Sensibilitatea a fost de 18,18%, corespunzând proporției copiilor cu diabet la care a fost prezent evenimentul analizat, iar valoarea predictivă negativă a fost de 56,10%.

În ansamblu, rezultatele obținute indică faptul că hipertrofia concentrică a miocardului ventriculului stâng reprezintă un tip de remodelare ventriculară identificabil la copiii cu diabet zaharat tip 1 cu durată îndelungată a bolii, dar absent în lotul de control analizat. Deși intervalele de încredere ale estimărilor de risc sunt largi, aspect explicabil prin numărul relativ redus de evenimente, asocierea statistic semnificativă și distribuția exclusivă a cazurilor în grupul copiilor cu diabet susțin ipoteza unei vulnerabilități cardiace subclinice crescute în această categorie pediatrică.

Rezultate trebuie interpretate cu rigurozitate interpretativă, având în vedere dimensiunea moderată a eșantionului și numărul redus de cazuri cu hipertrofie concentrică. Totuși, direcția consistentă a indicatorilor statistici, absența evenimentului în lotul de control și semnificația obținută prin testul exact Fisher susțin relevanța clinică a constatărilor. Prin urmare, diabetul zaharat tip 1 poate fi considerat un factor asociat cu risc crescut de remodelare ventriculară concentrică subclinică la copil, ceea ce justifică includerea evaluării ecocardiografice periodice în monitorizarea cardiometabolică a acestor pacienți.

Din perspectivă clinică, identificarea hipertrofiei concentrice a ventriculului stâng la 18,18% dintre copiii cu diabet subliniază necesitatea supravegherii active a modificărilor morfo-funcționale cardiace încă din perioada pediatrică. Asocierea acestui pattern de remodelare cu diabetul zaharat tip 1 susține importanța unei abordări integrate, care să includă nu doar controlul glicemic și profilul lipidic, ci și evaluarea markerilor inflamatori, a stresului oxidativ, a capacității antioxidante și a parametrilor ecocardiografici de geometrie ventriculară stângă.

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

Stresul oxidativ, inflamația cronică de grad redus și dislipidemia reprezintă mecanisme patogenetice interconectate, implicate în remodelarea ventriculară stângă asociată diabetului zaharat tip 1, la copii. În cadrul analizei corelaționale au fost evidențiate relații semnificative statistic, respectiv:

Parametrii profilului lipidic (vezi Figura A6.1.A, Figura A6.1.B, Anexa 6, Figura 11)

Cholesterol total. A prezentat o corelație puternică, relevantă din punct de vedere statistic, cu un nivel moderat de încredere, cu markerii inflamatori IL-1 β ($r = 0,82$, $p < 0,05$), IL-6 ($r = 0,75$, $p < 0,05$) și PCR ($r = 0,75$, $p < 0,05$), precum și o asociere statistic validă, de intensitate moderată cu TNF- α ($r = 0,39$, $p < 0,05$).

În raport cu markerii stresului oxidativ, o interdependență cu o forță analitică adecvată s-a evidențiat și cu indicatorii peroxidării carbohidraților – AGE pentosidine-like ($r = 0,70$, $p < 0,05$) și AGE vesperlysine-like ($r = 0,75$, $p < 0,05$) – și peroxidarea lipidelor – AIM ($r = 0,76$, $p < 0,05$) și DAM ($r = 0,75$, $p < 0,05$). În ceea ce privește peroxidarea proteinelor, s-a observat o relație confirmată statistic, cu o putere analitică rezonabilă cu AOPP ($r = 0,36$, $p < 0,05$). În schimb, corelarea cu markerii sistemului antioxidant a evidențiat o interdependență inversă, validată statistic cu SOD ($r = -0,73$, $p < 0,05$), o conexiune invers proporțională, cu relevanță statistică cu catalaza ($r = -0,68$, $p < 0,05$) și AAT-ABTS ($r = -0,71$, $p < 0,05$), precum și o asociere negativă, semnificativă statistic cu Cuprac ($r = -0,50$, $p < 0,05$). În plus,

s-au constatat corelații pozitive, statistic autentice, cu CP ($r = 0,65$, $p < 0,05$) și grupările SH – totale și libere ($r_1 = 0,51$; $r_2 = 0,50$; $p < 0,05$).

La nivel ecocardiografic, a prezentat corelații inverse, de intensitate redusă, dar semnificative statistic, cu diametrul telediastolic al ventriculului stâng ($r = -0,23$; $p < 0,05$), diametrul telesistolic al ventriculului stâng ($r = -0,23$; $p < 0,05$), volumul telediastolic al ventriculului stâng ($r = -0,26$; $p < 0,05$) și volumul telesistolic al ventriculului stâng ($r = -0,22$; $p < 0,05$).

Lipoproteine cu densitate joasă. A prezentat o corelație pozitivă moderată spre bună, statistic autentică, cu markerii inflamatori IL-1 β ($r = 0,66$, $p < 0,05$), PCR ($r = 0,61$, $p < 0,05$) și IL-6 ($r = 0,61$, $p < 0,05$), precum și un coeficient slab pozitiv, dar semnificativ statistic cu TNF- α ($r = 0,35$, $p < 0,05$).

În raport cu markerii stresului oxidativ, o asociere statistic validă, de intensitate moderată s-a evidențiat cu indicatorii pentru peroxidarea carbohidraților – AGE pentosidine-like ($r = 0,59$, $p < 0,05$) și AGE vesperlysine-like ($r = 0,68$, $p < 0,05$) și peroxidarea lipidelor – AIM ($r = 0,68$, $p < 0,05$) și DAM ($r = 0,57$, $p < 0,05$). În ceea ce privește markerii sistemului antioxidant, s-a constatat o relație proporțională, confirmată statistic cu grupările SH – totale și libere ($r_1 = 0,46$; $r_2 = 0,47$; $p < 0,05$) și cu CP ($r = 0,56$; $p < 0,05$), precum și o conexiune invers proporțională, cu relevanță statistică cu SOD ($r = -0,64$, $p < 0,05$), catalaza ($r = -0,49$, $p < 0,05$), Cuprac ($r = -0,55$, $p < 0,05$) și AAT-ABTS ($r = -0,55$, $p < 0,05$).

Din perspectiva parametrilor ecocardiografici, a fost identificată o interdependență inversă, validată statistic, dar de intensitate redusă, cu parametrii ecocardiografici: DTDVS ($r = -0,34$, $p < 0,05$), DTSVS ($r = -0,24$, $p < 0,05$), VTDVS ($r = -0,33$, $p < 0,05$) și VTSVS ($r = -0,24$, $p < 0,05$).

Trigliceride. Au evidențiat o relație pozitivă semnificativă statistic, cu o forță analitică rezonabilă cu PCR ($r = 0,75$, $p < 0,05$), IL-1 β ($r = 0,75$, $p < 0,05$) și IL-6 ($r = 0,65$, $p < 0,05$), precum și o corelație pozitivă modestă, dar relevantă din punct de vedere statistic cu TNF- α ($r = 0,36$, $p < 0,05$).

S-au notat, de asemenea, interdependențe pozitive, valide din punct de vedere statistic cu indicatorii stresului oxidativ, respectiv peroxidarea carbohidraților – AGE pentosidine-like ($r = 0,71$, $p < 0,05$) și AGE vesperlysine-like ($r = 0,69$, $p < 0,05$) și peroxidarea lipidelor – AIM ($r = 0,80$, $p < 0,05$) și DAM ($r = 0,67$, $p < 0,05$). În cazul peroxidării proteinelor, s-a observat o corelație slab pozitivă, semnificativă statistic cu AOPP ($r = 0,43$, $p < 0,05$). În raport cu markerii sistemului antioxidant, s-a constatat o corelație pozitivă, confirmată statistic cu CP ($r = 0,64$, $p < 0,05$) și cu grupările SH – totale și libere ($r_1 = 0,43$; $r_2 = 0,42$; $p < 0,05$). În schimb, au fost identificate conexiuni inverse, moderate spre bune, cu relevanță statistică

cu SOD ($r = -0,73$, $p < 0,05$), catalaza ($r = -0,76$, $p < 0,05$), Cuprac ($r = -0,49$, $p < 0,05$) și AAT-ABTS ($r = -0,69$, $p < 0,05$).

În paralel, s-a înregistrat o interdependență inversă, validată statistic, dar de intensitate acceptabilă, cu parametrii ecocardiografici de tipul DTDVS ($r = -0,31$, $p < 0,05$), DTSVS ($r = -0,29$, $p < 0,05$) și VTDVS ($r = -0,41$, $p < 0,05$).

Lipoproteine cu densitate înaltă. Nu a prezentat corelații semnificative statistic cu markerii inflamatori, parametrii stresului oxidativ, indicatorii capacității antioxidante sau parametrii ecocardiografici analizați. Absența acestor relații sugerează că, în cohorta investigată, fracțiunea HDL-C nu a avut o contribuție corelațională evidentă în interacțiunea dintre dislipidemie, inflamație, stres oxidativ și remodelarea ventriculară stângă.

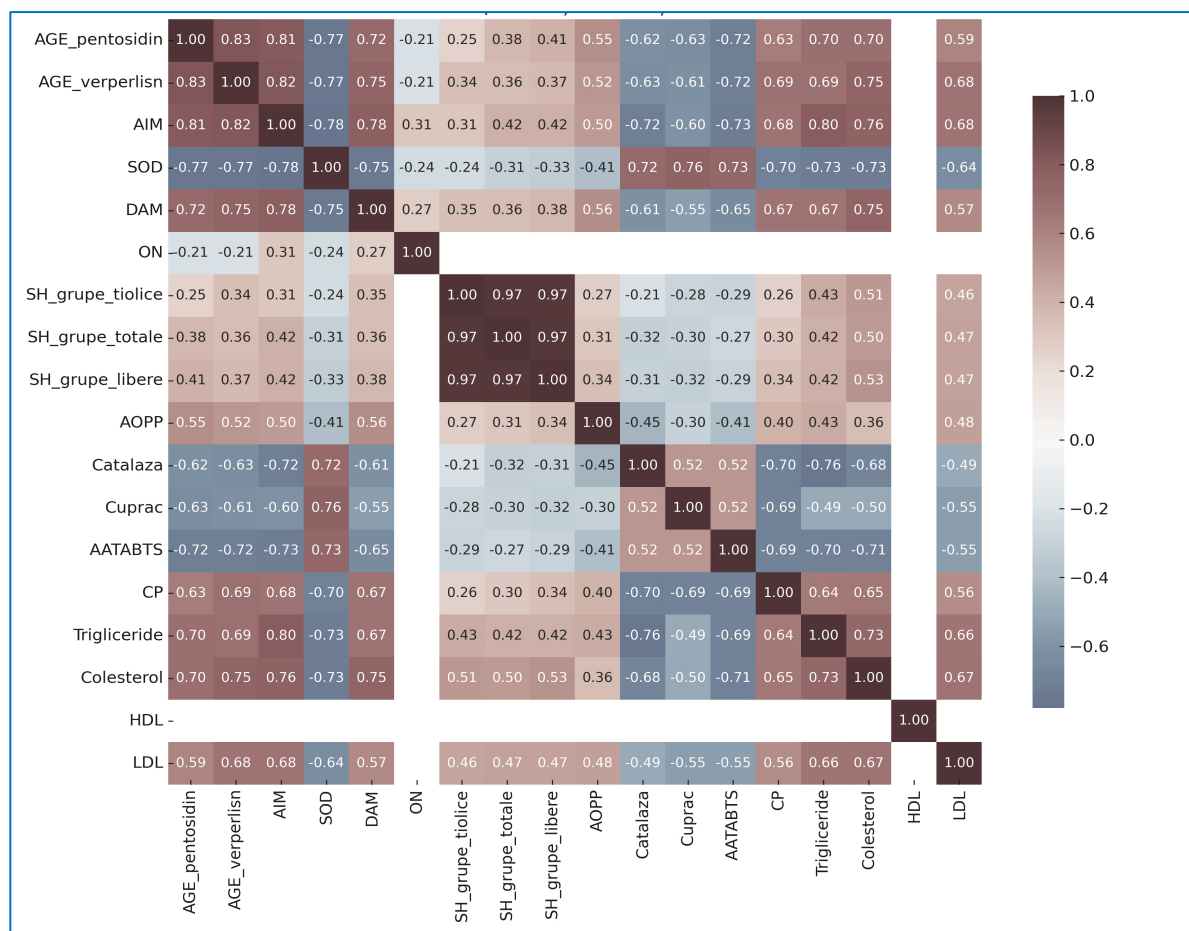


Figura 11. Analiza fenotipului corelațional între indicatorii profilului lipidic de interes cu parametri ai stresului oxidativ/capacității antioxidante

Notă: Gradientul de culoare utilizat în figură indică puterea semnificației, cu nuanțe mai profunde reprezentând asocieri mai puternice, iar tonurile mai deschise indicând o semnificație statistică comparativ mai mică. Coeficienții de corelație pozitivi implică asocieri pozitive, în timp ce coeficienții de corelație negativi – asocieri negative.

Parametrii profilului inflamator (vezi Figura A6.2, Anexa 6, Figura 12).

Interleukina 1-beta (IL-1 β). La aprecierea interdependenței acesteia, s-a evidențiat o asociere statistic validă, de intensitate moderată cu indicatorii stresului oxidativ de peroxidare carbohidrată [AGE pentosidin-like ($r = 0,81$, $p < 0,05$), AGE verperlisin-like ($r = 0,83$, $p < 0,05$)], de peroxidare lipidică [albumina ischemic-modificată ($r = 0,86$, $p < 0,05$), dialdehida malonică ($r = 0,74$, $p < 0,05$)] și de peroxidare proteică [produșii proteici de oxidare avansată ($r = 0,40$, $p < 0,05$)]. În raport cu sistemul antioxidant, o relație confirmată statistic, cu o putere analitică rezonabilă s-a constatat cu: ceruloplasmina ($r = 0,72$, $p < 0,05$) și grupările SH – totale și libere ($r_1 = 0,37$; $r_2 = 0,37$; $p < 0,05$). A fost identificată o corelație negativă, semnificativă din punct de vedere statistic cu superoxid-dismutaza ($r = -0,78$, $p < 0,05$) și catalaza ($r = -0,77$, $p < 0,05$), precum și o legătură inversă, relevantă statistic cu activitatea antioxidantă totală determinată prin metoda CUPRAC ($r = -0,66$; $p < 0,05$) și metoda ABTS ($r = -0,83$; $p < 0,05$).

Dintre parametrii ecocardiografici, IL-1 β a prezentat o corelație inversă semnificativă cu volumul telediastolic al ventriculului stâng ($r = -0,31$; $p < 0,05$).

Proteina C reactivă. A evidențiat un profil corelațional asemănător, fiind asociată pozitiv cu AGE pentosidine-like ($r = 0,72$; $p < 0,05$), AGE vesperlysines-like ($r = 0,73$; $p < 0,05$), albumina ischemic-modificată ($r = 0,81$; $p < 0,05$), dialdehida malonică ($r = 0,74$; $p < 0,05$) și produșii proteici de oxidare avansată ($r = 0,40$; $p < 0,05$).

În ceea ce privește markerii capacității antioxidante, PCR s-a corelat pozitiv cu ceruloplasmina ($r = 0,71$; $p < 0,05$) și cu grupările tiolice totale și libere ($r = 0,37$; $r = 0,39$; $p < 0,05$). În același timp, au fost observate corelații inverse semnificative cu superoxid-dismutaza ($r = -0,78$; $p < 0,05$), catalaza ($r = -0,68$; $p < 0,05$), activitatea antioxidantă totală determinată prin CUPRAC ($r = -0,62$; $p < 0,05$) și ABTS ($r = -0,73$; $p < 0,05$).

Nu au fost identificate asocieri semnificative cu parametrii ecocardiografici analizați.

Interleukina 6. Analiza corelațională a evidențiat o asociere statistic validă, de intensitate moderată cu indicatorii stresului oxidativ: peroxidarea carbohidraților [AGE pentosidin-like ($r = 0,72$, $p < 0,05$), AGE verperlisin-like ($r = 0,66$, $p < 0,05$)], peroxidarea lipidelor [AIM ($r = 0,78$, $p < 0,05$), DAM ($r = 0,78$, $p < 0,05$)] și peroxidarea proteinelor [AOPP ($r = 0,35$, $p < 0,05$)].

În raport cu sistemul antioxidant, o relație confirmată statistic, cu o putere analitică rezonabilă s-a observat cu CP ($r = 0,65$, $p < 0,05$) și grupările SH – totale și libere ($r_1 = 0,33$; $r_2 = 0,35$; $p < 0,05$). Au fost notate corelații negative, semnificative statistic cu SOD ($r = -0,74$, $p < 0,05$) și catalaza ($r = -0,66$, $p < 0,05$), precum și o legătură inversă, relevantă statistic cu Cuprac ($r = -0,57$, $p < 0,05$) și AAT-ABTS ($r = -0,72$, $p < 0,05$).

Nu au fost evidențiate corelații semnificative cu indicatorii ecocardiografici.

Factorul de necroză tumorală alfa. S-a constatat o asociere statistic validă, de intensitate moderată cu indicatorii stresului oxidativ de peroxidare carbohidrată [AGE pentosidin-like ($r = 0,39$, $p < 0,05$)] și de peroxidare lipidică [AIM ($r = 0,36$, $p < 0,05$), DAM ($r = 0,52$, $p < 0,05$)]. Corelarea cu peroxidarea proteinelor a fost absentă.

În ceea ce privește markerii sistemului antioxidant, s-a observat o relație confirmată statistic, cu o putere analitică rezonabilă cu CP ($r = 0,34$, $p < 0,05$) și grupările SH – totale și libere ($r_1 = 0,33$; $r_2 = 0,33$; $p < 0,05$), precum și o corelație negativă, semnificativă din punct de vedere statistic cu SOD ($r = -0,34$, $p < 0,05$) și o legătură inversă, relevantă statistic cu AAT-ABTS ($r = -0,32$, $p < 0,05$).

Nu au fost identificate corelații relevante cu parametrii ecocardiografici analizați.

Notă de integrare. Corespondența dintre markerii inflamatori și parametrii lipidici a fost analizată separat în secțiunea dedicată profilului lipidic.

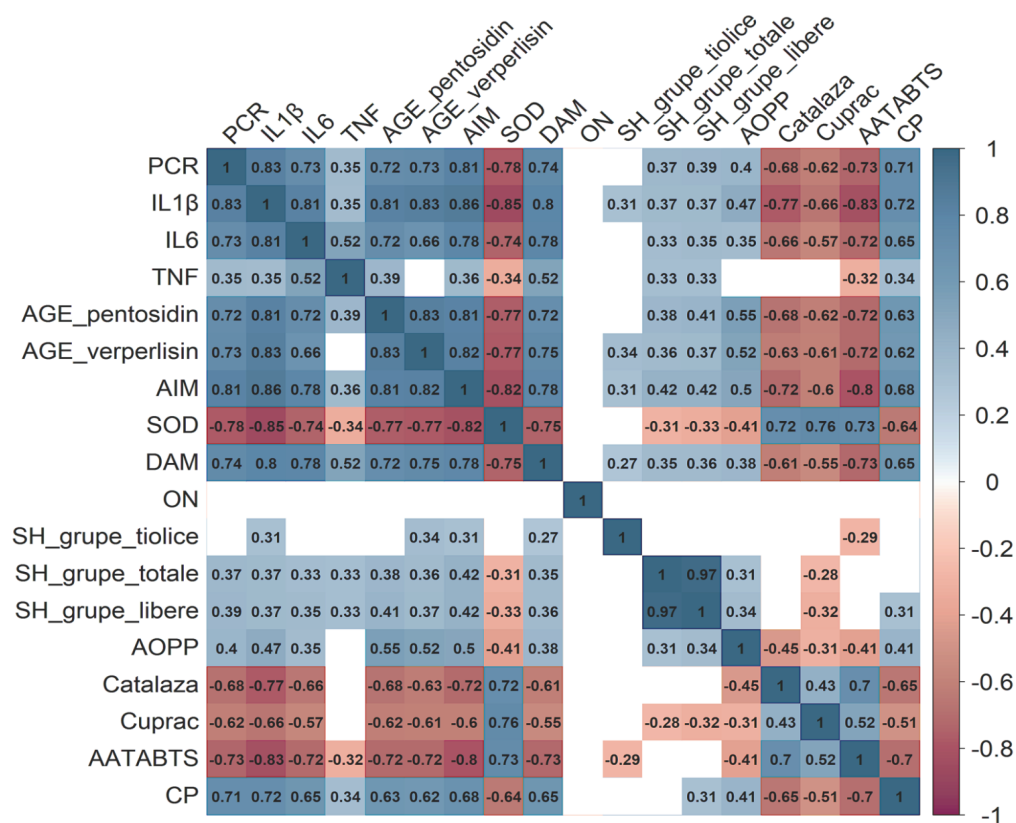


Figura 12. Analiza fenotipului corelațional între markerii inflamatori de interes cu indicatorii stresului oxidativ și a capacității antioxidante

Notă: Gradientul de culoare utilizat în figură indică puterea semnificației, cu nuanțe mai profunde reprezentând asocieri mai puternice, iar tonurile mai deschise indicând o semnificație statistică comparativ mai mică. Coeficienții de corelație pozitivi implică asocieri pozitive, în timp ce coeficienții de corelație negativi – asocieri negative.

Parametrii stresului oxidativ și a activității antioxidante.

Correspondența markerilor stresului oxidativ și ai capacității antioxidante cu parametrii lipidici și inflamatori a fost prezentată în secțiunile dedicate analizei corelaționale ale acestor profile. În continuare sunt descrise relațiile dintre markerii statusului redox și parametrii ecocardiografici ai ventriculului stâng (vezi Figura 13).

Produșii finali de glicare avansată. Analiza corelațională a evidențiat asocieri inverse semnificative statistic între AGEs de tip pentosidine-like și mai mulți parametri morfologici ai ventriculului stâng: diametrul telediastolic ($r = -0,28$; $p < 0,001$), diametrul telesistolic ($r = -0,23$; $p < 0,001$), indicele masei miocardice ventriculare stângi ($r = -0,22$; $p < 0,001$), volumul telediastolic ($r = -0,28$; $p < 0,01$) și volumul telesistolic ($r = -0,24$; $p < 0,001$). Un pattern similar, cu corelații negative, statistic semnificative, a fost observat și pentru AGEs de tip vesperlysines-like, care s-au corelat negativ cu DTDVS ($r = -0,31$; $p < 0,001$), DTSVS ($r = -0,29$; $p < 0,001$), VTDVS ($r = -0,32$; $p < 0,001$) și VTSVS ($r = -0,26$; $p < 0,001$).

Albumina ischemic-modificată și dialdehida malonică. Albumina ischemic-modificată a prezentat corelații inverse semnificative cu DTDVS ($r = -0,26$; $p < 0,001$), DTSVS ($r = -0,27$; $p < 0,001$), VTDVS ($r = -0,29$; $p < 0,001$) și VTSVS ($r = -0,25$; $p < 0,001$). În cazul dialdehidei malonice, asocierea inversă a fost semnificativă doar cu DTDVS ($r = -0,21$; $p < 0,001$).

Indicatorii homeostaziei tiol–disulfidice. Atât grupările sulfhidrilice totale, cât și cele libere au prezentat corelații inverse semnificative cu mai mulți parametri ecocardiografici ai ventriculului stâng. Acestea au inclus DTDVS ($r_1 = -0,26$; $r_2 = -0,28$), DTSVS ($r_1 = -0,25$; $r_2 = -0,27$), grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng ($r_1 = -0,22$; $r_2 = -0,26$), masa miocardului ventriculului stâng ($r_1 = -0,26$; $r_2 = -0,29$), VTDVS ($r_1 = -0,28$; $r_2 = -0,31$) și VTSVS ($r_1 = -0,22$; $r_2 = -0,24$), toate cu $p < 0,001$.

Enzimele antioxidante și capacitatea antioxidantă totală. Superoxid-dismutaza a prezentat o corelație negativă semnificativă cu grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng ($r = -0,22$; $p < 0,001$), dar corelații pozitive cu DTDVS ($r = 0,27$; $p < 0,001$) și VTDVS ($r = 0,29$; $p < 0,001$). Catalaza s-a corelat negativ cu GRPPVS ($r = -0,27$; $p < 0,001$). Pentru capacitatea antioxidantă totală determinată prin metoda CUPRAC, au fost identificate o asociere inversă cu GRPPVS ($r = -0,22$; $p < 0,001$) și corelații pozitive cu DTDVS ($r = 0,28$; $p < 0,001$), DTSVS ($r = 0,22$; $p < 0,001$), VTDVS ($r = 0,30$; $p < 0,001$) și VTSVS ($r = 0,21$; $p < 0,001$) (vezi Figura 13).

Markeri fără asocieri ecocardiografice semnificative. Nu au fost identificate corelații semnificative statistic între oxidul nitric, produșii proteici de oxidare avansată, activitatea antioxidantă totală evaluată prin metoda ABTS sau ceruloplasmină și parametrii ecocardiografici ai ventriculului stâng analizați.

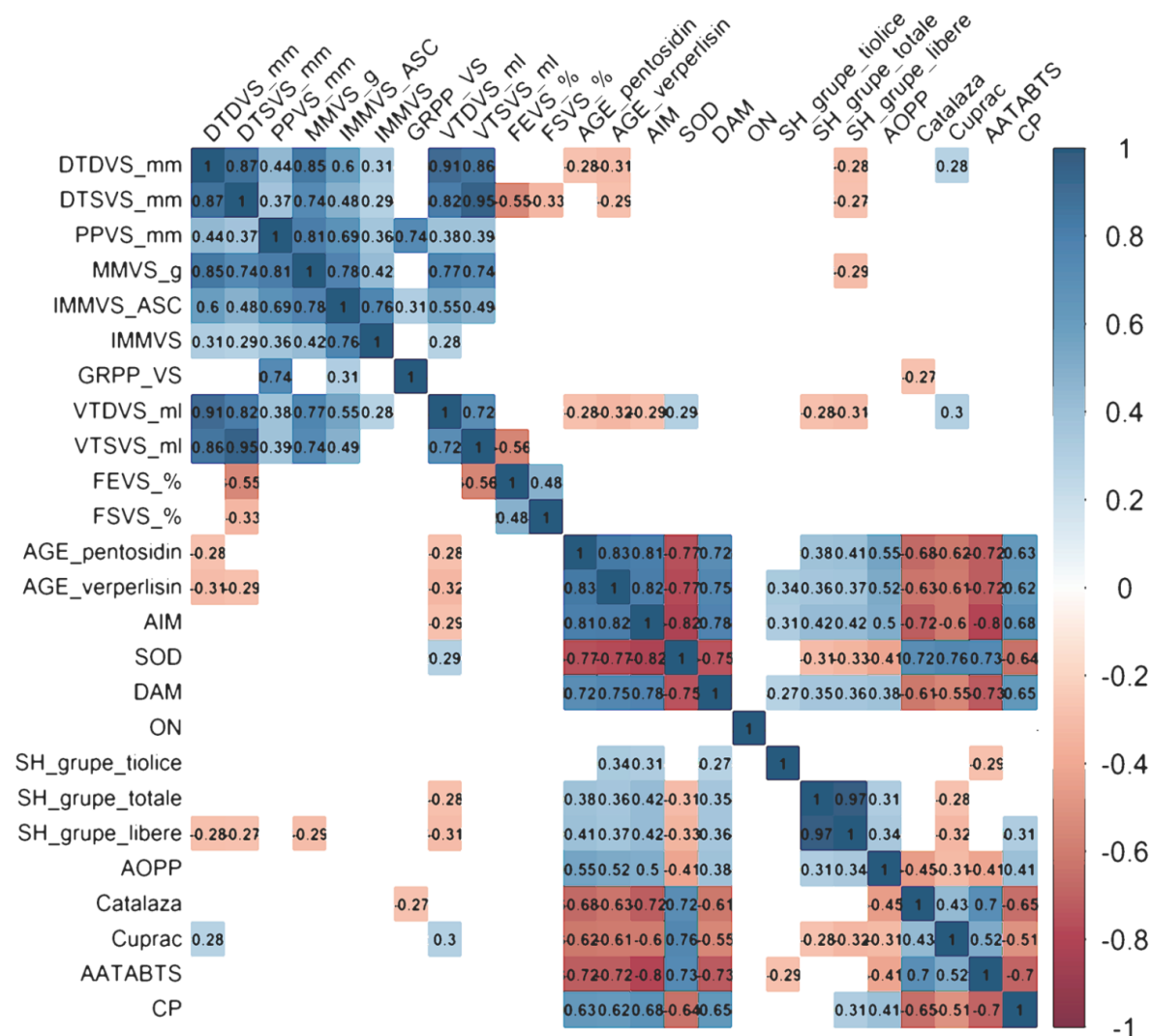


Figura 13. Analiza fenotipului corelațional între markerii stresului oxidativ și a capacității antioxidante cu parametrii ecocardiografici

Notă: Gradientul de culoare utilizat în figură indică puterea semnificației, cu nuanțe mai profunde reprezentând asocieri mai puternice, iar tonurile mai deschise indicând o semnificație statistică comparativ mai mică. Coeficienții de corelație pozitivi implică asocieri pozitive, în timp ce coeficienții de corelație negativi – asocieri negative.

În ansamblu, analiza corelațională evidențiază existența unor interrelații semnificative între parametrii profilului lipidic, markerii inflamatori, indicatorii stresului oxidativ și componentele capacității antioxidante, asociate cu modificări ale parametrilor ecocardiografici structurali ai ventriculului stâng. Acest profil sugerează că dislipidemia, inflamația cronică de grad redus și dezechilibrul oxidativ-antioxidant pot acționa ca determinanți interconectați, implicați în remodelarea miocardică subclinică la copiii cu diabet zaharat tip 1. Totuși, caracterul corelațional al analizei nu permite stabilirea unei relații cauzale directe, dar indică doar existența unor asocieri care necesită confirmare prin studii longitudinale.

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

Pentru integrarea rezultatelor obținute și identificarea markerilor cu valoare discriminatorie pentru profilul metabolic, inflamator și oxidativ-antioxidant al copiilor cu diabet zaharat tip 1, a fost realizată o analiză de regresie logistică univariată. Apartenența la lotul cu diabet a fost considerată variabilă dependentă, iar fiecare biomarker investigat a fost introdus separat în model ca variabilă predictivă. Analiza a fost efectuată pe un eșantion de 88 de participanți, după excluderea valorilor extreme definite prin percentilele <1% și >99%. Forța asocierii a fost exprimată prin odds ratio (OR) și interval de încredere de 95%. Valorile OR >1 au indicat o probabilitate mai mare de asociere a biomarkerului respectiv cu lotul de diabetici, în timp ce valorile OR <1 au sugerat o probabilitate mai redusă sau o expresie mai scăzută comparativ cu lotul martor. Această abordare a permis aprecierea ponderii relative a fiecărui biomarker în conturarea profilului biologic asociat diabetului zaharat tip 1 la copii. Markerii stresului oxidativ, ai capacității antioxidante, ai inflamației subclinice și ai metabolismului lipidic au fost interpretați ca elemente interdependente ale unui continuum patogen, cu potențială relevanță pentru remodelarea ventriculară stângă subclinică.

Modelul de regresie logistică univariată confirmă principalele observații evidențiate în analiza comparativă. Dintre markerii statusului prooxidant, dialdehida malonică și produșii proteici de oxidare avansată au prezentat cele mai puternice asocieri pozitive cu apartenența la lotul cu diabet zaharat, susținând rolul peroxidării lipidice și al oxidării proteice în conturarea profilului redox specific acestei patologii.

În opoziție, catalaza și capacitatea antioxidantă totală, evaluată prin metodele CUPRAC și AAT-ABTS, au prezentat asocieri negative cu apartenența la lotul cu diabet zaharat, reflectând reducerea mecanismelor antioxidante enzimatică și globale. Acest profil confirmă existența unui dezechilibru oxidativ-antioxidant, caracterizat prin intensificarea proceselor prooxidative și diminuarea apărării antioxidante endogene.

Dintre markerii inflamatori, TNF- α s-a remarcat ca discriminator constant, cu un OR de 1,15 pentru fiecare creștere cu 1 pg/mL, susținând implicarea inflamației cronice de grad redus în profilul biologic al copiilor cu diabet tip 1. În cazul parametrilor lipidici, LDL-C și trigliceridele au prezentat intervale de încredere foarte largi, probabil determinate de dispersia valorilor și de influența valorilor extreme; cu toate acestea, direcția asocierii a fost menținută, sugerând contribuția profilului lipidic aterogen.

Creșterea grupărilor tiolice în lotul de bază, deși aparent discordantă cu interpretarea clasică a epuizării antioxidante, poate fi explicată prin activarea unor mecanisme compensatorii non-enzimatică. Expunerea cronică la stres oxidativ poate induce un răspuns adaptativ

caracterizat prin stimularea sintezei de glutation și a proteinelor purtătoare de grupări tiolice, inclusiv albumină, ceruloplasmină și metalotioneine, mecanism ce poate determina o creștere tranzitorie a pool-ului de tioli circulanți înaintea epuizării progresive a sistemului redox.

Tabelul 7. Predictorii semnificativi statistic ai apartenenței la lotul DZ1 – regresie logistică univariată

Biomarker	OR (Î95%)	p	Interpretare
DAM	7,564 (2,945–19,427)	<0,001	crescut în DZ1
AOPP	2,039 (1,469–2,830)	<0,001	crescut în DZ1
TNF- α	1,145 (1,078–1,217)	<0,001	crescut în DZ1
Ceruloplasmina	1,044 (1,027–1,062)	<0,001	crescută în DZ1; posibil răspuns de fază acută
AGE vesperlysines-like	1,048 (1,009–1,088)	0,016	crescut în DZ1
Catalaza	0,584 (0,457–0,747)	<0,001	scăzută în DZ1; epuizare antioxidantă
AAT-ABTS	0,848 (0,765–0,939)	0,002	scăzută în DZ1
CUPRAC	0,007 (0–0,197)	0,004	scăzută în DZ1
LDL-C	$1,5 \times 10^9$ ($1,3 \times 10^4$ – $1,8 \times 10^{14}$)	<0,001	crescut în DZ1; interval larg prin dispersia valorilor
Trigliceride	$5,9 \times 10^{16}$ ($2,4 \times 10^6$ – $1,4 \times 10^{27}$)	0,002	crescute în DZ1; interval larg
SH-grupe libere	1,057 (1,023–1,091)	<0,001	crescute în DZ1; posibilă fază compensatorie
SH-grupe totale	1,057 (1,022–1,092)	0,001	crescute în DZ1; posibilă fază compensatorie
SH-tiolice proteice	1,752 (1,135–2,706)	0,011	crescute în DZ1; posibilă fază compensatorie

Valorile crescute ale ceruloplasminei, proteină de fază acută cu proprietăți antioxidante, susțin ipoteza unui răspuns hepatic reactiv în contextul inflamației subclinice. Prin urmare, creșterea grupărilor tiolice nu trebuie interpretată ca expresie a unei capacități antioxidante global conservate, ci mai degrabă ca marker al unei faze compensatorii dinamice. Această interpretare este susținută de reducerea concomitentă a catalazei și a capacității antioxidante totale evaluate prin CUPRAC și AAT-ABTS, indicând persistența unui dezechilibru oxidativ-antioxidant semnificativ în cohorta analizată (vezi Tabelul 7).

Asocieri dintre biomarkerii inflamatori, redox și lipidici și parametrii ecocardiografici ai ventriculului stâng: analiză de regresie liniară univariată

Pentru identificarea biomarkerilor biochimici asociați modificărilor structurale și funcționale ale ventriculului stâng, au fost construite modele de regresie liniară univariată pentru fiecare parametru ecocardiografic, la nivelul lotului total de participanți (vezi Tabelul 8). Fiecare biomarker a fost analizat separat ca predictor, iar parametrii ecocardiografici au fost

considerați variabile dependente. Rezultatele semnificative sunt sintetizate în Tabelul 8. Cele mai coerente asocieri au fost observate pentru grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng. Relațiile inverse dintre GRPPVS și markerii capacității antioxidante, în special catalaza și CUPRAC, sugerează că diminuarea apărării antioxidante se poate asocia cu un pattern geometric de tip concentric. Acest rezultat susține implicarea epuizării antioxidante în mecanismele precoce ale remodelării concentrice.

În lotul total, TNF- α a prezentat asocieri pozitive de amplitudine redusă cu FEVS și FSVS. Coeficienții pozitivi mici pot sugera un posibil răspuns miocardic hiperdinamic precoce în contextul inflamației sistemice, însă relevanța clinică a acestor relații rămâne limitată în această etapă.

Asocierea pozitivă dintre CUPRAC și DTSVS în lotul global trebuie interpretată prudent, deoarece poate reflecta un efect de confundare determinat de eterogenitatea lotului total. Copiii din lotul martor au prezentat valori mai mari ale CUPRAC și, concomitent, dimensiuni cavitare mai mari, proporționale dezvoltării somatice, ceea ce poate genera o asociere pozitivă la nivel global. În analiza restrânsă la lotul de bază, direcția relației a devenit negativă pentru unii parametri ai masei și structurii ventriculare, susținând necesitatea interpretării rezultatelor prin analize stratificate.

Parametrii lipidici aterogeni, inclusiv colesterolul total, LDL-C și trigliceridele, au prezentat asocieri inverse cu DTSVS. Această direcție poate fi explicată prin predominanța unui pattern de remodelare concentrică, în care modificările se exprimă mai ales prin îngroșare parietală și creșterea grosimii relative a peretelui, nu prin dilatare cavităară evidentă.

Asocieri inverse cu DTSVS au fost observate și pentru AIM, AGE vesperlysines-like, IL-1 β și TNF- α . Aceste relații trebuie interpretate cu prudență, deoarece markerii serici ai stresului oxidativ și ai inflamației reflectă procese biologice dinamice, dependente de momentul recoltării și de contextul metabolic. În ansamblu, aceste asocieri susțin un profil mai degrabă prohipertrofic și concentric decât unul dilatativ.

Pentru IL-6, asocierea negativă cu IMMVS_ASC poate reflecta caracterul complex și indirect al relației dintre inflamație și remodelarea miocardică. Efectele IL-6 asupra masei ventriculare pot fi influențate de durata bolii, controlul metabolic, statusul nutrițional, dimensiunile corporale și alți mediatori prohipertrofici.

Deci, analiza de regresie liniară univariată în lotul total sugerează că markerii dislipidemiei, inflamației și dezechilibrului oxidativ-antioxidant sunt asociați cu parametrii ecocardiografici ai ventriculului stâng, în special cu indicatori ai geometriei concentrice. Totuși, direcția unor relații trebuie abordată cu rezervă, având în vedere caracterul transversal al studiului, eterogenitatea lotului total și posibilitatea unor efecte de confundare.

Tabelul 8. Predictorii biochimici semnificativi ai parametrilor ecocardiografici în lotul total — regresie liniară univariată

Parametru ecocardiografic	Predictor	β (p)	Direcție / interpretare
FEVS	TNF- α	+0,038 (p = 0,019)	asociere pozitivă; posibil răspuns hiperdinamic precoce
FSVS	Proteina totală	+0,120 (p = 0,044)	asociere pozitivă; posibilă influență nutrițională
FSVS	TNF- α	+0,026 (p = 0,048)	asociere pozitivă; posibil răspuns hiperdinamic precoce
DTSVS	CUPRAC	+0,284 (p = 0,006)	asociere pozitivă; posibil efect de confundare populațională
DTSVS	Colesterol total	-1,431 (p = 0,015)	asociere inversă; posibil pattern concentric, fără dilatare cavitară
DTSVS	Trigliceride	-2,316 (p = 0,028)	asociere inversă; posibil pattern concentric
DTSVS	LDL-C	-1,414 (p = 0,029)	asociere inversă; posibil pattern concentric
DTSVS	AIM	-0,006 (p = 0,009)	asociere inversă; relație posibil nelineară
DTSVS	AGE vesperlysines-like	-0,003 (p = 0,015)	asociere inversă; posibilă distribuție tisulară a AGE
DTSVS	SH-grupe totale	-0,041 (p = 0,020)	asociere inversă
DTSVS	IL-1 β	-0,179 (p = 0,043)	asociere inversă; posibil efect prohipertrofic, nu dilatativ
DTSVS	TNF- α	-0,023 (p = 0,049)	asociere inversă; posibil efect prohipertrofic, nu dilatativ
IMMVS_ASC	IL-6	-0,074 (p = 0,014)	asociere inversă; relație complexă, posibil influențată de durata bolii
IMMVS_ASC	SH-grupe libere	-0,144 (p = 0,040)	asociere inversă
GRPPVS	Catalaza	-0,0011 (p = 0,023)	catalază redusă asociată cu geometrie mai concentrică
GRPPVS	CUPRAC	-0,003 (p = 0,041)	capacitate antioxidantă redusă asociată cu geometrie mai concentrică
PPVS	SH-grupe libere	-0,012 (p = 0,044)	asociere inversă
SIV	—	—	fără predictor biochimic semnificativ la p < 0,05

Asocieri specifice dintre biomarkeri și parametrii ecocardiografici în lotul copiilor cu diabet zaharat tip 1

Analiza restrânsă la lotul de copii cu diabet a permis identificarea relațiilor specifice expunerii la hiperglicemia cronică, reducând influența eterogenității generate de includerea lotului martor în analiza globală. Au fost construite modele de regresie liniară univariată, în care fiecare biomarker a fost analizat separat ca predictor al parametrilor ecocardiografici ai ventriculului stâng. Rezultatele semnificative sunt sintetizate în Tabelul 9.

Tabelul 9. Predictorii biochimici semnificativi ai parametrilor ecocardiografici în lotul DZ1 – regresie liniară univariată

Parametru ecocardiografic	Predictor	β (p)	Interpretare
FEVS	SOD	+0,293 (p = 0,017)	activitate SOD mai mare asociată cu funcție sistolică mai bine conservată
FSVS	SOD	+0,262 (p = 0,011)	pattern concordant cu FEVS
DTSVS	AAT-ABTS	-0,047 (p = 0,047)	capacitatea antioxidantă se asociază cu modificări ale diametrului telesistolic
IMMVS_ASC	CUPRAC	-7,40 (p = 0,007)	CUPRAC redus asociat cu masă ventriculară stângă mai mare
IMMVS_ASC	SH-grupe libere	-0,187 (p = 0,040)	modificarea statusului tiolic asociată cu masa ventriculară
SIV	CUPRAC	-0,70 (p = 0,015)	CUPRAC redus asociat cu îngroșarea septului interventricular
PPVS	CUPRAC	-0,49 (p = 0,030)	CUPRAC redus asociat cu îngroșarea peretelui posterior
GRPPVS	CUPRAC	-0,018 (p = 0,064)	tendință la limita semnificației statistice către geometrie concentrică

Patternul observat în lotul cu diabet evidențiază rolul central al capacității antioxidante în raport cu modificările morfo-funcționale ale ventriculului stâng. Markerii capacității antioxidante, în special CUPRAC, AAT-ABTS și SOD, au fost asociați cu parametri ecocardiografici relevanți pentru funcția sistolică, masa ventriculară și grosimea parietală.

Activitatea SOD a prezentat asocieri pozitive cu FEVS și FSVS, sugerând că menținerea unei activități antioxidante enzimactice reziduale poate fi corelată cu păstrarea funcției sistolice globale. În schimb, reducerea capacității antioxidante totale, reflectată prin valorile CUPRAC și AAT-ABTS, s-a asociat cu modificări structurale ale ventriculului stâng, incluzând creșterea masei miocardice, îngroșarea septului interventricular și a peretelui posterior, precum și tendința către o geometrie mai concentrică.

Relația dintre SH-grupele libere și IMMVS_ASC indică faptul că modificările homeostaziei tiolice pot participa la acest proces, probabil ca expresie a unei faze compensatorii redox insuficiente pentru prevenirea modificărilor structurale.

În ansamblu, rezultatele regresiei liniare univariate susțin un model redox-dependent al remodelării ventriculare stângi în lotul copiilor cu diabet. Diminuarea capacității antioxidante pare să se asocieze cu îngroșarea parietală, creșterea masei ventriculare și tendința către geometrie concentrică, în timp ce activitatea reziduală a superoxid-dismutazei se corelează cu păstrarea funcției sistolice. Aceste date completează rezultatele analizelor comparative și corelaționale, oferind o perspectivă cantitativă asupra contribuției biomarkerilor redox la modificările cardiace subclinice.

4.6. Algoritm integrativ de orientare diagnostică și stratificare precoce a riscului modificărilor cardiace subclinice la copilul cu diabet zaharat de tip 1

Fundamentarea algoritmului. Datele obținute în prezenta cercetare permit conturarea unui model integrativ de evaluare precoce a modificărilor cardiace subclinice la copiii cu diabet zaharat de tip 1. Apariția hipertrofiei concentrice a ventriculului stâng, identificată exclusiv în lotul cu diabet zaharat de tip 1, cu o frecvență de 18,2%, susține existența unei vulnerabilități cardiace subclinice în această categorie de pacienți. Estimarea riscului relativ crescut și specificitatea de 100% trebuie interpretate cu rezervă metodologică, având în vedere absența cazurilor de hipertrofie concentrică în lotul martor și dimensiunea limitată a eșantionului.

În modelul analizat, modificările geometriei ventriculare stângi s-au asociat cu un profil biochimic complex, caracterizat prin reducerea capacității antioxidante, activarea proceselor prooxidante, inflamație de grad redus și alterări metabolico-lipidice. Dintre markerii evaluați, scăderea capacității antioxidante totale, apreciată prin metodele CUPRAC și AAT-ABTS, precum și reducerea activității catalazei au avut o relație relevantă cu parametrii de remodelare ventriculară stângă. În lotul cu diabet zaharat de tip 1, asocierea inversă dintre CUPRAC și indicele masei miocardice ventriculare stângi indexat la suprafața corporală ($\beta = -7,40$; $p = 0,007$) sugerează implicarea epuizării rezervelor antioxidante în configurarea riscului de remodelare subclinică.

În același timp, peroxidarea lipidică, exprimată prin creșterea dialdehidei malonice, oxidarea proteică, reflectată prin produșii proteici de oxidare avansată, acumularea produșilor finali de glicare avansată, activarea inflamatorie, în special prin TNF- α , și dislipidemia au contribuit la definirea unui profil patogen metabolic-redox-inflamator. Pe baza acestor observații, algoritmul propus integrează markerii metabolici, redox, inflamatori și ecocardiografici într-o secvență etapizată de evaluare, cu aplicabilitate potențială în practica pediatrică.

Etapizarea diagnostică (vezi Figura 14)

Pasul 1. Identificarea populației-țintă. Algoritmul se adresează copiilor cu diabet zaharat de tip 1 care întrunesc următoarele criterii: vârsta între 10 și 18 ani, durata bolii de cel

puțin 5 ani și control glicemic suboptimal, apreciat prin valori ale HbA1c $\geq 7\%$, conform recomandărilor internaționale pentru populația pediatrică.

Pasul 2. Evaluarea metabolică și lipidică anuală. Evaluarea inițială trebuie să includă determinarea HbA1c, glicemiei à jeun și a profilului lipidic complet: colesterol total, LDL-C, HDL-C, trigliceride și non-HDL-C. Calcularea raportului non-HDL-C/HDL-C poate oferi informații suplimentare privind riscul aterogen. Valorile HbA1c $\geq 9,7\%$, identificate în cercetarea proprie ca fiind asociate cu modificări metabolico-lipidice mai pronunțate, pot justifica inițierea unei evaluări extinse.

Pasul 3. Panelul biochimic multimarker. La copiii cu HbA1c $\geq 7,5\%$ și/sau dislipidemie documentată se recomandă determinarea unui panel biochimic multimarker, construit pe baza discriminatorilor cu valoare statistică relevantă în cercetarea proprie. Acesta poate include markeri prooxidanți: dialdehida malonică, produșii proteici de oxidare avansată și fracțiunea AGE-vesperlysines, markeri ai capacității antioxidante: CUPRAC, catalază și AAT-ABTS și markeri inflamatori: TNF- α , IL-1 β , IL-6 și proteina C reactivă înalt sensibilă.

Asocierea dintre creșterea markerilor prooxidanți, reducerea capacității antioxidante și prezența a cel puțin unui marker inflamator crescut definește un profil redox-inflamator activ, care poate orienta către un risc crescut de remodelare cardiacă subclinică.

Pasul 4. Evaluarea ecocardiografică structurată. Evaluarea ecocardiografică se recomandă a fi realizată prin examen 2D-Doppler standardizat, conform ghidurilor ASE/EACVI. Aceasta trebuie să includă determinarea dimensiunilor ventriculului stâng, calculul masei miocardice ventriculare stângi, indexarea acesteia la înălțime^{2,7} și la suprafața corporală, precum și calcularea grosimii relative a peretelui posterior al ventriculului stâng. Clasificarea geometriei ventriculare stângi se realizează în patru categorii: geometrie normală, remodelare concentrică, hipertrofie excentrică și hipertrofie concentrică. Valoarea GRPP_VS $\geq 0,42$ și/sau creșterea IMMVS peste pragurile specifice vârstei și sexului susțin prezența remodelării structurale.

Pasul 5. Stratificarea integrativă a riscului. Stratificarea riscului se realizează prin integrarea datelor metabolice, redox, inflamatorii și ecocardiografice.

Riscul scăzut este definit prin valori ale markerilor biochimici în limite acceptabile, capacitate antioxidantă păstrată și geometrie ventriculară stângă normală. Acești pacienți necesită monitorizare anuală standard.

Riscul intermediar este caracterizat prin prezența a cel puțin unui marker prooxidant și/sau inflamator crescut, fără reducerea semnificativă a capacității antioxidante și fără criterii ecocardiografice clare de remodelare. În această situație se recomandă reevaluare la 6–12 luni,

optimizarea controlului glicemic, corectarea dislipidemiei și intervenție nutrițională individualizată.

Riscul crescut este definit prin profil redox-inflamator activ, caracterizat prin creșterea markerilor prooxidanți, reducerea capacității antioxidante și prezența cel puțin unui marker inflamator crescut, asociat sau nu cu dislipidemie. Dacă acest profil se asociază cu remodelare concentrică sau hipertrofie concentrică a ventriculului stâng, se recomandă monitorizare cardiologică activă, reevaluare ecocardiografică la 6 luni, ajustarea conduitei terapeutice și abordare multidisciplinară.

Pasul 6. Reevaluarea longitudinală. Monitorizarea trebuie individualizată în funcție de profilul de risc al pacientului. Un accent particular trebuie acordat evoluției capacității antioxidante, în special CUPRAC, SOD și catalazei, precum și modificărilor geometriei ventriculare stângi. Reevaluarea longitudinală a acestor parametri poate contribui la identificarea pacienților cu risc de progresie către remodelare cardiacă subclinică persistentă.

Copil cu diabet zaharat de tip 1 Durată a bolii ≥ 5 ani HbA1c $\geq 7\%$
↓
PASUL 1 — EVALUARE METABOLICĂ ȘI LIPIDICĂ ANUALĂ HbA1c, glicemie à jeun, colesterol total, LDL-C, HDL-C, trigliceride, non-HDL-C
↓ HbA1c $\geq 7,5\%$ și/sau dislipidemie documentată
PASUL 2 — PANEL BIOCHIMIC MULTIMARKER Prooxidanți: DAM · AOPP · AGE-vesperlysines Antioxidanți: CUPRAC · catalază · AAT-ABTS Markeri inflamatori: TNF- α · IL-1 β · IL-6 · hs-CRP
↓
PASUL 3 — ECOCARDIOGRAFIE 2D-DOPPLER Masa miocardului VS, geometria VS (GRPP_VS) Normală · Remodelare concentrică · Hipertrofie excentrică · Hipertrofie concentrică
↓
PASUL 4 — STRATIFICARE INTEGRATIVĂ A RISCULUI
RISC SCĂZUT Biochimie normală, capacitate antioxidantă conservată, geometrie VS normală → Monitorizare anuală
RISC INTERMEDIAR ≥ 1 marker prooxidant/inflamator ↑, fără remodelare VS certă → Reevaluare 6–12 luni
RISC CRESCUT Profil redox-inflamator activ ± remodelare/hipertrofie VS concentrică → Monitorizare cardiologică activă
↓
PASUL 5 — CONDUITĂ INDIVIDUALIZATĂ ȘI REEVALUARE LONGITUDINALĂ Monitorizare CUPRAC · SOD · catalază · geometria VS Interval adaptat profilului de risc

Figura 14. Reprezentarea sintetică a algoritmului

Originalitatea și valoarea translațională a algoritmului. Spre deosebire de abordările bazate exclusiv pe controlul glicemic sau pe parametri ecocardiografici convenționali, algoritmul propus integrează dimensiunea metabolică, redox, inflamatorie și cardiacă într-un model etapizat de orientare diagnostică. Acesta este fundamentat pe discriminatorii identificați în cercetarea proprie prin analize de regresie logistică și liniară și oferă o abordare complexă

pentru identificarea copiilor cu diabet zaharat de tip 1 aflați la risc de modificări cardiace subclinice.

Aplicarea algoritmului poate facilita identificarea precoce a pacienților cu vulnerabilitate cardiometabolică, anterior apariției manifestărilor cardiovasculare clinice evidente. Astfel, modelul propus oferă un suport rațional pentru intensificarea monitorizării, optimizarea controlului glicemic și lipidic și inițierea unor intervenții preventive multidisciplinare, cu scopul de a reduce riscul progresiei către cardiomiopatie diabetică manifestă.

Tabelul 10. Indicatori metabolici, redox-inflamatori și ecocardiografici utilizați în stratificarea riscului cardiometabolic la copiii cu diabet zaharat de tip 1

Domeniu	Parametru	Prag de orientare / observație
Metabolic	HbA1c	$\geq 7\%$ — control glicemic suboptimal; $\geq 7,5\%$ — justifică evaluare extinsă; $\geq 9,7\%$ — risc metabolic crescut în studiul propriu
Metabolic	Trigliceride	$\geq 1,7$ mmol/L, echivalent aproximativ cu 150 mg/dL; $\geq 2,0$ mmol/L, echivalent aproximativ cu 177 mg/dL, valoare frecventă în lotul analizat
Metabolic	LDL-C	$\geq 2,59$ mmol/L, echivalent aproximativ cu ≥ 100 mg/dL, conform pragurilor pediatrice NHLBI
Inflamator	TNF- α	OR = 1,15 per unitate de creștere, conform modelului de regresie din studiul propriu
Inflamator	IL-1 β , IL-6, hs-CRP	Creșteri concomitente sugestive pentru risc inflamator cumulativ
Redox – prooxidanți	DAM	OR = 7,6, cel mai puternic discriminator prooxidant în modelul analizat
Redox – prooxidanți	AOPP	OR = 2,0, marker al oxidării proteice
Redox – prooxidanți	AGE- vesperlysines	OR = 1,05 per unitate de creștere, marker al glicoxidării cronice
Redox – antioxidanți	CUPRAC	OR = 0,007; $\beta = -7,40$ cu IMMVS_ASC în lotul DZ1, marker relevant al capacității antioxidante
Redox – antioxidanți	Catalază	OR = 0,58; asociere inversă cu parametri ai remodelării concentrice
Redox – antioxidanți	SOD	Asociere pozitivă cu FEVS în lotul DZ1, sugerând rolul rezervei antioxidante funcționale
Ecocardiografic	IMMVS indexat la înălțime ^{2,7}	>40 g/m ^{2,7} la fete și >45 g/m ^{2,7} la băieți — sugestiv pentru hipertrofie ventriculară stângă
Ecocardiografic	GRPP_VS	$\geq 0,42$ — criteriu de remodelare concentrică
Ecocardiografic	Geometria VS	Normală, remodelare concentrică, hipertrofie excentrică, hipertrofie concentrică, conform clasificării ASE/EACVI

Aplicabilitate practică. Algoritmul este conceput pentru aplicare în serviciile terțiare din Republica Moldova, fiind adaptat contextului pediatric și disponibilității investigațiilor biochimice și ecocardiografice standardizate. Implementarea sa presupune acces la determinări biochimice standardizate și la ecocardiografie convențională, fără necesitatea unor tehnologii de înaltă complexitate. Prin urmare, modelul poate fi adaptat contextului sanitar regional.

Direcția redox-cardiacă identificată în cercetarea proprie, în care CUPRAC, SOD și catalaza apar ca markeri relevanți ai capacității antioxidante, oferă totodată perspective pentru cercetări ulterioare privind intervențiile terapeutice adjuvante orientate spre protecția antioxidantă și prevenirea remodelării cardiace subclinice.

Notă: Valorile OR și β provin din analiza de regresie efectuată în prezenta cercetare și trebuie interpretate ca indicatori statistici derivați din lotul studiat, necesitând validare ulterioară pe cohorte independente. Pragurile metabolice și ecocardiografice sunt raportate conform recomandărilor pediatrie internaționale. Abrevierile utilizate sunt prezentate în lista de abrevieri a tezei.

5. INTERPRETAREA REZULTATELOR ÎN CONTEXTUL LITERATURII DE SPECIALITATE

În etapa actuală, diabetul zaharat de tip 1 reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni cronice ale copilăriei, cu o tendință ascendentă a prevalenței, constituind astfel o problemă importantă de sănătate publică. Impactul acestei patologii depășește sfera strict metabolică, fiind asociată cu consecințe semnificative asupra morbidității, calității vieții și costurilor socio-economice.

În populația pediatrică, deși mortalitatea asociată diabetului rămâne relativ redusă, evoluția îndelungată a bolii și riscul dezvoltării complicațiilor cronice determină un impact psihologic, social și familial considerabil. În acest context, managementul modern al bolii este orientat nu doar spre obținerea controlului glicemic, ci și spre identificarea precoce a mecanismelor implicate în apariția complicațiilor, în special a celor cardiovasculare. Un interes deosebit revine inflamației cronice de grad redus, stresului oxidativ, reducerii capacității antioxidante și dislipidemiei, factori care participă la alterarea homeostaziei cardiometabolice și pot contribui la instalarea precoce a afectării cardiovasculare subclinice. În acest context, prezenta cercetare a avut ca obiectiv evaluarea interrelației dintre acestea la copiii cu diabet zaharat de tip 1, în raport cu un lot martor constituit din copii aparent sănătoși.

Studiul a inclus copii cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani, cu o durată a bolii de minimum 5 ani. Acest criteriu a permis aprecierea efectului cumulativ al hiperglicemiei cronice asupra statusului cardiometabolic, într-o etapă de dezvoltare caracterizată prin modificări hormonale importante, variabilitate metabolică crescută și dificultăți suplimentare în menținerea unui control glicemic optim.

Stratificarea subiecților în funcție de nivelul hemoglobinei glicate a fost realizată conform recomandărilor International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, pragul de 7,0% fiind utilizat pentru definirea controlului glicemic optim în populația pediatrică. Valorile crescute ale acesteia reflectă persistența dezechilibrului metabolic și pot favoriza activarea mecanismelor oxidative și inflamatorii, reducerea capacității antioxidante, alterarea profilului lipidic și apariția precoce a modificărilor cardiovasculare subclinice.

Deci, în cadrul studiului derulat, au fost îndeplinite scopul și obiectivele propuse, respectiv:

Aspecte rezultate din analiza parametrilor stresului oxidativ și cuantificarea capacității antioxidante

Prezenta cercetare a evaluat statusul oxidant-antioxidant la copiii cu diabet zaharat de tip 1, pornind de la ipoteza că hiperglicemia cronică, reflectată prin valori crescute ale

hemoglobinei glicate, favorizează supraproducția speciilor reactive de oxigen și amplificarea proceselor de glicoxidare, oxidare proteică și peroxidare lipidică.

Pentru caracterizarea profilului prooxidant au fost analizați markeri ai glicoxidării, reprezentați de produșii finali de glicare avansată, inclusiv fracțiunile pentosidine-like și vesperlysines-like, markeri ai oxidării proteice, precum produșii proteici de oxidare avansată și albumina ischemic-modificată, markeri ai peroxidării lipidice, precum dialdehida malonică, precum și indicatori ai metabolismului oxidului nitric. Evaluarea capacității antioxidante a inclus determinarea activității superoxid-dismutazei și catalazei, a capacității antioxidante totale prin metodele ABTS și CUPRAC, a indicatorilor homeostaziei tiol–disulfidice, a ceruloplasminei și a proteinei serice totale.

Rezultatele obținute au evidențiat la copiii cu diabet zaharat de tip 1 un profil redox semnificativ alterat, comparativ cu lotul martor. Acesta s-a caracterizat prin creșterea markerilor prooxidanți și reducerea concomitentă a activității enzimelor antioxidante, precum și a capacității antioxidante totale. Aceste modificări indică existența unui dezechilibru oxidativ–antioxidant accentuat, determinat de intensificarea proceselor oxidative pe fondul diminuării mecanismelor antioxidante endogene.

Dintre parametrii analizați, produșii finali de glicare avansată de tip pentosidine-like și vesperlysines-like, produșii proteici de oxidare avansată, albumina ischemic-modificată, dialdehida malonică și indicatorii metabolismului oxidului nitric au avut o contribuție importantă în diferențierea copiilor cu diabet zaharat de tip 1 față de populația de control. În același timp, reducerea activității superoxid-dismutazei și catalazei, scăderea capacității antioxidante totale determinate prin metodele ABTS și CUPRAC, precum și modificările homeostaziei tiol–disulfidice, ale ceruloplasminei și ale proteinei serice totale reflectă afectarea rezervelor antioxidante.

Constatările cercetării actuale sunt concordante cu rezultatele raportate de Brunvand L. și colab. (2017) [129], care au analizat produșii finali de glicare avansată la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1 și relația acestora cu modificările precoce ale funcției cardiace. Studiul a evidențiat asocierea dintre acumularea AGEs, controlul glicemic suboptimal și reducerea incipientă a funcției diastolice ventriculare stângi, sugerând implicarea glicării avansate și a glicoxidării în mecanismele de afectare cardiovasculară subclinică. Aceste date susțin rolul hiperglicemiei cronice în activarea proceselor glicoxidative și în progresia modificărilor cardiace timpurii la copiii cu diabet zaharat tip 1. În cercetarea noastră, copiii cu diabet zaharat de tip 1 au prezentat valori semnificativ mai mari ale markerilor de glicoxidare și oxidare proteică față de lotul martor. Creșterea fracțiunilor AGEs pentosidine-like și AGEs vesperlysines-like a fost marcată, cu semnificație statistică înaltă ($p < 0,001$), iar nivelurile

AOPP au fost, de asemenea, semnificativ crescute în lotul cu diabet (9,4 vs. 6,0 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$).

Totuși, amplitudinea acestor modificări variază între studiile publicate. Astfel, Kural A. și colab. (2011) [130] au raportat valori ușor mai ridicate ale AGE și AOPP la pacienții cu diabet zaharat tip 1, fără atingerea pragului de semnificație statistică ($p > 0,05$), dar cu relații pozitive între AGE și glicemie ($r \approx 0,25$), respectiv între AOPP și glicemie ($r \approx 0,59$).

În contrast, Jakus V. și colab. (2012) [131] au evidențiat valori semnificativ crescute ale AGE și AOPP la copiii cu diabet zaharat de tip 1 comparativ cu martorii sănătoși ($p < 0,01$), precum și corelații pozitive între HbA1c și AGE ($r \approx 0,49$), respectiv între HbA1c și AOPP ($r \approx 0,45$). Rezultatele cercetării noastre sunt mai apropiate de aceste observații, sugerând că nivelul crescut al HbA1c și durata bolii pot contribui la accentuarea proceselor de glicoxidare și oxidare proteică.

Prin urmare, datele proprii, analizate în raport cu literatura de specialitate, susțin implicarea hiperglicemiei cronice în amplificarea stresului oxidativ la copiii cu diabet zaharat de tip 1. Diferențele de magnitudine dintre studii pot fi explicate prin particularitățile populațiilor investigate, durata bolii, gradul controlului glicemic și metodele analitice utilizate în studiile publicate anterior [130,131].

Peroxidarea lipidică a fost semnificativ accentuată la copiii cu diabet zaharat de tip 1, nivelurile malondialdehidei fiind mai ridicate comparativ cu cele ale copiilor non-diabetici (17,5 vs. 13,0 $\mu\text{M/L}$; $p < 0,001$). Acest rezultat confirmă intensificarea lipoperoxidării în contextul hiperglicemiei cronice și este concordant cu datele din literatura de specialitate, care descriu MDA ca marker sensibil al stresului oxidativ în diabet [59].

În paralel cu activarea proceselor oxidative, studiul nostru a evidențiat reducerea semnificativă a activității superoxid-dismutazei la copiii cu diabet zaharat tip 1, comparativ cu lotul martor (46,6 vs. 80,4 u.c.; $p < 0,001$). Această scădere sugerează afectarea mecanismelor antioxidante enzimatică și completează profilul prooxidant conturat prin creșterea AOPP și MDA. Rezultate similare au fost raportate de Domenyuk și colab., care au evidențiat reducerea activității SOD la pacienții cu diabet, mai accentuată în formele metabolice decompensate ale bolii [132].

În ceea ce privește metabolismul oxidului nitric, rezultatele studiului nostru nu au evidențiat diferențe statistic semnificative între copiii cu diabet zaharat de tip 1 și populația de control. Nivelurile medii au fost de $59,8 \pm 6,2 \mu\text{mol/L}$ în lotul cu diabet, comparativ cu $62,1 \pm 5,1 \mu\text{mol/L}$ în lotul martor, diferența fiind de $-2,3 \mu\text{mol/L}$ (ÎI95%: $-0,11-4,7$; $p = 0,061$). Deși pragul semnificației statistice nu a fost atins, valorile obținute pot avea relevanță informativă,

sugerând o posibilă variabilitate interindividuală crescută a metabolismului oxidului nitric în populația pediatrică analizată.

Rezultatele noastre diferă parțial de datele raportate în literatura de specialitate. Meta-analiza realizată de Assmann T.S. și colab. (2016) [133], care a inclus 30 de studii, dintre care 8 referitoare la diabetul zaharat tip 1, a evidențiat niveluri semnificativ crescute ale NOx la diabetici, comparativ cu martorii, cu o diferență medie ponderată de 8,55 (Î95%: 2,88–14,21). De asemenea, Savino și colab. (2006) au raportat niveluri serice mai mari ale $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ la copiii cu diabet, față de copiii sănătoși ($30,26 \pm 6,52$ vs. $24,47 \pm 7,27$ mmol/L; $p = 0,001$), precum și o corelație pozitivă între NOx și HbA1c ($r = 0,329$; $p = 0,004$). Discrepanța observată poate fi explicată prin particularitățile cohortei pediatriche analizate, inclusiv vârsta, durata bolii, gradul controlului glicemic și variabilitatea interindividuală a metabolismului oxidului nitric. Totodată, diferențele metodologice pot influența comparabilitatea rezultatelor, deoarece unele studii au determinat indirect oxidul nitric prin nitrați/nitriți serici (NOx), în timp ce în cercetarea noastră a fost evaluat oxidul nitric. Astfel, absența semnificației statistice nu exclude implicarea disfuncției endoteliale, ci sugerează că modificările metabolismului oxidului nitric pot fi subtile, dependente de contextul clinic și de metoda de determinare utilizată.

Ceruloplasmina, proteină cu proprietăți antioxidante și reactant de fază acută, a fost evaluată în studiul nostru ca marker al interacțiunii dintre stresul oxidativ și inflamația subclinică. La copiii cu diabet zaharat de tip 1 au fost înregistrate valori semnificativ mai mari comparativ cu lotul martor ($379,6 \pm 52,7$ vs. $266,0 \pm 44,2$ mg/L), diferența fiind confirmată statistic (diferență medie calculată ca martor minus DZ1 = -114 mg/L; Î95%: -134 până la -93 ; $p < 0,001$). Aceste rezultate sugerează activarea unui răspuns biologic mixt, cu implicarea atât a mecanismelor antioxidante, cât și a componentei inflamatorii, în contextul hiperglicemiei cronice și al stresului oxidativ persistent.

Rezultate similare au fost raportate de Mohiuddin S. și colab. (2018) [134], care au evidențiat niveluri semnificativ mai ridicate ale ceruloplasminei la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 recent diagnosticat, comparativ cu lotul martor ($40,69 \pm 9,85$ vs. $26,95 \pm 4,10$ mg/dl; $p < 0,0001$). Creșteri semnificative au fost observate și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 recent diagnosticat ($45,05 \pm 9,03$ vs. $26,95 \pm 4,10$ mg/dl; $p < 0,0001$), în timp ce subiecții aflați sub tratament hipoglicemiant oral de lungă durată au prezentat valori comparabile cu cele ale martorilor ($25,73 \pm 9,94$ vs. $26,95 \pm 4,10$ mg/dl; $p = 0,55$). Aceste date susțin caracterul dinamic al ceruloplasminei, influențat de activarea inflamatorie, stresul oxidativ și, posibil, de strategia terapeutică.

Prin comparație, valorile ceruloplasminei obținute în studiul nostru au fost mai mari decât cele raportate de Mohiuddin și colab.; totuși, această diferență trebuie interpretată cu

prudență, având în vedere particularitățile cohorței investigate, caracterul exclusiv pediatric al lotului, durata bolii, intensitatea inflamației subclinice și diferențele metodologice, inclusiv unitățile de măsură utilizate. În acest context, ceruloplasmina poate fi considerată un indicator al componentei inflamator-oxidative asociate diabetului zaharat de tip 1, mai degrabă decât un marker izolat al controlului glicemic.

Catalaza, enzimă antioxidantă esențială implicată în detoxifierea peroxidului de hidrogen, a prezentat în studiul nostru valori semnificativ mai scăzute la copiii cu diabet ($19,4 \pm 5,1$ vs. $34,5 \pm 6,7$), diferența fiind confirmată statistic (diferență medie = 15; Î95%: 13–18; $p < 0,001$), reflectând afectarea capacității antioxidante enzimatică în contextul stresului oxidativ persistent asociat hiperglicemiei cronice.

Date concordante au fost raportate de Ezeiruaku F.C. și colab. (2016) [135], într-o cercetare care a inclus 468 de participanți cu diabet de tip 1 și tip 2, stratificați în funcție de durata bolii și comparați cu un grup martor sănătos. Autorii au evidențiat valori semnificativ mai scăzute ale catalazei la diabetici, indiferent de tip sau durata bolii ($p < 0,05$), fără diferențe semnificative între diabetul zaharat tip 1 și tip 2 ($p > 0,05$), cu valori net superioare în lotul martor ($43,10 \pm 23,28$ pg/mL). Prin comparație, valorile catalazei determinate în studiul nostru au fost mai reduse, diferență care poate fi explicată prin particularitățile populației investigate, caracterul pediatric al cohorței, gradul controlului glicemic, durata bolii și variațiile metodologice privind tipul probei biologice, metoda de determinare și unitățile de măsură utilizate.

În ceea ce privește homeostazia tiol–disulfidică, rezultatele ceretării efectuate au evidențiat valori semnificativ mai ridicate ale grupărilor tiolice la copiii cu diabet comparativ cu lotul martor: SH-grupe libere — $97,8 \pm 21,5$ vs. $81,3 \pm 13,7$ $\mu\text{M/L}$ ($p < 0,001$) și SH-grupe totale — $104,6 \pm 20,3$ vs. $89,8 \pm 12,9$ $\mu\text{M/L}$ ($p < 0,001$). În contextul unui control glicemic suboptimal, reflectat printr-o valoare medie a hemoglobinei glicate de aproximativ 84 mmol/mol, echivalentă cu 9,8%, au fost identificate corelații inverse între hemoglobina glicată și SH-grupele libere ($r = -0,318$), respectiv SH-grupele totale ($r = -0,338$). Aceste date indică faptul că dezechilibrul glicemic cronic se poate asocia cu modificări ale statusului tiolic, posibil ca expresie a unui răspuns compensator non-enzimatic la stresul oxidativ persistent.

Prin raportare la literatura de specialitate, rezultatele noastre diferă de cele publicate de van Dijk P.R. și colab. 2020, [136] care, într-un studiu prospectiv pe pacienți cu diabet zaharat tip 1 ($n = 216$; HbA1c medie ≈ 60 mmol/mol / 7,6%), nu au identificat corelații semnificative între R–SH și HbA1c și nici diferențe relevante în funcție de prezența complicațiilor micro- sau macrovasculare pe parcursul unei urmăriri medii de 15,4 ani, discrepanță ce poate fi explicată prin controlul glicemic mai bun și prin variabilitatea redox mai redusă în cohorta respectivă.

În schimb, constatările noastre sunt mai apropiate de cele raportate de Ates I. și colab. 2016 [137], la pacienți cu diabet zaharat tip 1 și hemoglobina glicată medie de aproximativ 88 mmol/mol / 9,2%, unde a fost evidențiată deplasarea homeostaziei tiol–disulfidice către forma oxidată, prin creșterea disulfurilor și a raporturilor disulfură/tiol, în asociere cu valori crescute ale PCR, glicemiei a jeun și HbA1c. Astfel, diferențele dintre studii pot fi explicate, cel puțin parțial, prin gradul controlului glicemic, durata bolii și particularitățile populațiilor investigate. Prin urmare, creșterea grupărilor tiolice în studiul nostru nu trebuie interpretată ca dovadă a unei capacități antioxidante globale conservate, ci mai degrabă ca expresie a unei faze compensatorii dinamice. Această interpretare este susținută de reducerea concomitentă a catalazei și a capacității antioxidante totale, indicând persistența unui dezechilibru oxidativ-antioxidant la copiii cu diabet zaharat tip 1.

Aspecte rezultate din analiza profilului inflamator

Diabetul zaharat de tip 1 reprezintă o patologie autoimună frecvent diagnosticată în copilărie, determinată de interacțiunea complexă dintre susceptibilitatea genetică, factorii de mediu și mecanismele imune adaptative, la care se adaugă rolul tot mai bine documentat al inflamației înnăscute și al dezechilibrelor citokinice în inițierea, progresia procesului autoimun, disfuncția și distrugerea celulelor β pancreatice [138,139].

În studiul nostru, analiza markerilor inflamatori a evidențiat prezența unui status inflamator sistemic activ la copiii cu diabet zaharat de tip 1. Dintre parametrii evaluați, TNF- α a prezentat cele mai pronunțate diferențe între loturi, cu valori semnificativ mai mari în grupul de studiu comparativ cu martorii ($p < 0,001$). Totodată, nivelurile crescute ale IL-1 β , IL-6 și proteinei C reactive au susținut existența unei inflamații cronice de grad redus. Analiza stratificată pe sex a evidențiat doar diferențe modeste, fără impact major asupra interpretării globale, ceea ce indică faptul că sexul nu a reprezentat un determinant relevant al profilului inflamator în cohorta analizată.

Rezultatele obținute pentru IL-1 β sunt concordante cu datele raportate de Cano-Cano și colab. [138], într-o revizuire sistematică și meta-analiză care a inclus 26 de studii, cu 2.186 pacienți cu diabet zaharat tip 1 și 2.047 martori. Autorii au demonstrat niveluri semnificativ crescute ale IL-1 β la pacienții diabetici comparativ cu controalele sănătoase (DMS = 2,45; Î95%: 1,73–3,17; $p < 0,001$), creșterea fiind mai accentuată în populația pediatrică sub 18 ani (DMS = 2,81; Î95%: 1,88–3,74). De asemenea, la copiii cu HbA1c $>7\%$, IL-1 β a prezentat valori mai mari (DMS = 5,43; Î95%: 3,31–7,56; $p = 0,001$), ceea ce susține legătura dintre controlul glicemic suboptimal și activarea căilor inflamatorii. Prin comparație, rezultatele studiului nostru, se înscriu în aceeași direcție.

IL-6, citokină pleiotropică implicată atât în inflamația înăscută, cât și în reglarea metabolismului glucidic și lipidic, a fost, de asemenea, crescută la subiecții pediatrici cu diabet din cercetarea efectuată. Această observație este susținută de meta-analiza realizată de Chen, Yin-Ling și colab. (2017) [140], care a inclus 20 de studii caz-control, totalizând 1.238 pacienți cu diabet de tip 1 și 742 martori sănătoși. Autorii au raportat niveluri semnificativ mai mari ale IL-6 la pacienții diabetici comparativ cu martorii (DMS = 1,49; Î95%: 1,04–1,93; $p < 0,001$), creșterea fiind observată în subgrupuri diferite de vârstă, etnie și durată a bolii. Prin raportare la aceste date, rezultatele noastre confirmă implicarea IL-6 în inflamația sistemică asociată diabetului pediatric, în special în contextul hiperglicemiei cronice și al variabilității metabolice.

TNF- α a reprezentat markerul inflamator cu cele mai evidente diferențe între loturi, ceea ce susține rolul său în activarea inflamației sistemice, stresului oxidativ și disfuncției endoteliale. Aceste rezultate sunt concordante cu meta-analiza realizată de Qiao și colab. (2017), care a inclus 20 de articole, corespunzătoare la 23 de studii caz-control, cu 1.631 pacienți cu diabet zaharat tip 1 și 1.429 martori. Analiza globală a evidențiat niveluri serice semnificativ mai mari ale TNF- α la pacienții diabetici (DMS = 1,23; Î95%: 0,77–1,68; $p < 0,001$). Creșteri semnificative au fost raportate inclusiv la copiii cu vârsta 0–12 ani (DMS = 1,18; Î95%: 0,40–1,96; $p = 0,003$) și atât în primii ani de boală, cât și la durate mai lungi de evoluție [78]. Concordanța cu rezultatele proprii indică faptul că TNF- α poate fi considerat un marker sensibil al inflamației sistemice la copiii cu diabet 1, chiar în absența complicațiilor clinice manifeste.

În ansamblu, rezultatele studiului nostru, analizate în raport cu datele din literatura de specialitate, susțin existența unui profil inflamator sistemic activ la copiii cu diabet zaharat tip 1. Creșterea IL-1 β , IL-6, TNF- α și PCR indică prezența unei inflamații cronice de grad redus, asociată cu hiperglicemia cronică și cu activarea mecanismelor imunometabolice. Această inflamație persistentă poate contribui la amplificarea stresului oxidativ, la disfuncția endotelială și la inițierea modificărilor cardiovasculare subclinice, ceea ce justifică integrarea markerilor inflamatori în evaluarea multidimensională a riscului cardiovascular pediatric.

Aspecte rezultate din analiza profilului lipidic

Dislipidemia reprezintă unul dintre principalii factori de risc cardiovascular la copiii cu diabet zaharat tip 1, chiar și atunci când unele valori lipidice se pot încadra aparent în limitele de referință ale testelor standard [141]. În studiul nostru, analiza profilului lipidic, realizată conform criteriilor *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents* [142], a evidențiat un profil aterogen la copiii cu diabet, caracterizat prin valori semnificativ mai mari ale colesterolului total, LDL-C, trigliceridelor și

non-HDL-C comparativ cu lotul martor, în timp ce modificările HDL-C au fost mai puțin exprimate.

Aceste rezultate sunt concordante cu datele raportate de Wu și colab. (2021) [143], care au evidențiat niveluri semnificativ mai ridicate ale colesterolului total, LDL-C și trigliceridelor la adolescenții cu diabet zaharat tip 1 comparativ cu martorii sănătoși: CT $4,03 \pm 0,81$ vs. $3,14 \pm 0,67$ mmol/L ($p = 0,001$), LDL-C $2,31 \pm 0,72$ vs. $1,74 \pm 0,38$ mmol/L ($p = 0,005$) și TG $0,89 \pm 0,31$ vs. $0,60 \pm 0,40$ mmol/L ($p = 0,012$), date ce susțin faptul că dereglările lipidice pot apărea precoce, chiar în primii ani de evoluție a bolii.

Caracterul frecvent și multifactorial al dislipidemiei în diabetul pediatric este confirmat și de Homma T.K. și colab. (2015) [90], care au raportat o prevalență globală a dislipidemiei de 72,5% la copii, adolescenți și tineri adulți cu diabet. În studiul respectiv, cele mai frecvente modificări au fost hipercolesterolemia totală (56,7%) și creșterea LDL-C (44,0%), urmate de HDL-C scăzut (21,7%) și trigliceride crescute (11,8%). Autorii au evidențiat, de asemenea, o prevalență mai mare a dislipidemiei la fete comparativ cu băieții (81,7% vs. 61,8%; $p < 0,01$), precum și asocierea acestora cu controlul glicemic deficitar și statusul nutritional.

În cercetarea noastră, analiza stratificată pe sex nu a evidențiat diferențe semnificative statistic ale parametrilor lipidici, deși au fost observate tendințe discrete către valori mai mari ale colesterolului total și trigliceridelor la băieți. Absența semnificației statistice poate fi explicată prin dimensiunea moderată a cohortei și prin omogenitatea metabolică a lotului cu diabet, caracterizat prin valori crescute ale HbA1c. Prin comparație, studiile cu loturi mari, precum cel raportat de Fornari și colab., au arătat diferențe mai clare per gender, cu valori mai mari ale LDL-C, non-HDL-C, colesterolului total și trigliceridelor la fete, în special după vârsta de 10 ani.

Relația dintre controlul glicemic și profilul lipidic este complexă și nu pare a fi liniară pentru toate fracțiunile lipidice. În studiul nostru, media HbA1c de 9,8% indică un control glicemic suboptimal, care poate contribui la profilul lipidic aterogen observat. Această interpretare este susținută de Giuffrida F.M.A. și colab. (2012) [144], care au demonstrat, într-un studiu multicentric pe 1.275 de pacienți cu diabet zaharat tip 1 și 171 martori, că deteriorarea controlului glicemic se asociază cu accentuarea dislipidemiei aterogene. Astfel, LDL-C a crescut de la $2,31 \pm 0,78$ mmol/L la HbA1c $\leq 7,4\%$ până la $2,90 \pm 0,99$ mmol/L la HbA1c $> 11,5\%$, iar trigliceridele de la $0,92 \pm 0,64$ mmol/L la $1,31 \pm 1,18$ mmol/L. Totodată, prevalența hipertrigliceridemiei a crescut de la 7,6% la 25,2%, iar LDL-C crescut de la 31,6% la 57,2% între aceleași extreme ale HbA1c ($p < 0,001$).

Prin raportare la aceste date, cohorta noastră, cu HbA1c medie de 9,8%, se situează într-un interval în care literatura descrie deja creșterea riscului de dislipidemie aterogenă, în special

prin afectarea LDL-C și a trigliceridelor. Totuși, relațiile dintre HbA1c și fracțiunile lipidice nu trebuie interpretate simplist, deoarece pot fi influențate de durata bolii, variabilitatea glicemică, regimul insulinic, alimentație, status nutrițional, vârstă și pubertate.

Importanța clinică a acestor modificări este susținută de studiul multicentric italian realizat de Fornari și colab. 2020 [145], care a inclus 2.021 de copii cu diabet zaharat tip 1 și a evidențiat prezența a cel puțin unui factor de risc cardiovascular la 32,5% dintre participanți. Aproximativ 26% au prezentat LDL-C >100 mg/dL, iar 35% au avut colesterol total >170 mg/dL. Autorii au arătat că valorile crescute ale HbA1c se asociază cu o probabilitate mai mare de acumulare a factorilor de risc cardiovascular, mai ales la adolescenții peste 10 ani.

În ansamblu, rezultatele studiului nostru, analizate în raport cu literatura de specialitate, susțin faptul că dislipidemia în diabetul zaharat tip 1 pediatric apare precoce, are caracter multifactorial și poate contribui la creșterea riscului cardiovascular subclinic. Deși controlul glicemic deficitar reprezintă un determinant important, acesta nu explică integral modificările lipidice, motiv pentru care evaluarea profilului lipidic trebuie realizată periodic și independent de atingerea țintei HbA1c. Aceste constatări susțin necesitatea unei monitorizări integrate, care să includă pe lângă controlul glicemic, statusul nutrițional, profilul lipidic și alți factori de risc cardiovascular.

Aspecte rezultate din analiza parametrilor de remodelare ventriculară stângă

Evaluarea ecocardiografică a copiilor cu diabet zaharat tip 1 a evidențiat modificări morfo-funcționale subclinice ale ventriculului stâng, cu particularități distincte față de lotul martor. Analiza comparativă a parametrilor dimensionali și volumetrici a notat valori semnificativ mai reduse la copiii cu diabet pentru diametrul telediastolic al ventriculului stâng, diametrul telesistolic, volumul telediastolic și volumul telesistolic. Astfel, DTDVS a fost de $41,6 \pm 4,0$ mm în lotul cu diabet, comparativ cu $44,0 \pm 3,9$ mm în lotul martor ($p = 0,006$), iar DTSVS de $25,0 \pm 2,9$ mm față de $26,5 \pm 2,8$ mm ($p = 0,011$). În aceeași direcție, VTDVS a fost mai redus la copiii cu diabet ($76,5 \pm 19,7$ ml vs. $89,3 \pm 18,6$ ml; $p = 0,002$), precum și VTSVS ($23,0 \pm 7,2$ ml vs. $26,3 \pm 6,9$ ml; $p = 0,027$). Indicele masei miocardice ventriculare stângi ajustat la aria suprafeței corporale a fost, de asemenea, semnificativ mai scăzut în lotul cu diabet, comparativ cu lotul martor ($62,6 \pm 12,9$ vs. $68,2 \pm 12,1$; $p = 0,036$). Aceste rezultate sugerează că afectarea cardiacă subclinică la copiii cu diabet zaharat tip 1 nu se exprimă prin dilatare cavitară, ci prin modificări ale geometriei ventriculare și ale raportului dintre dimensiunile cavitare, masa miocardică și grosimea relativă a peretelui posterior a ventriculului stâng.

Un rezultat important al studiului îl constituie identificarea hipertrofiei concentrice a ventriculului stâng exclusiv în lotul copiilor cu diabet. Acest pattern geometric a fost prezent la

18,2% dintre participanții lotului de bază (8/44), în timp ce în lotul martor nu au fost evidențiate cazuri de remodelare. Această distribuție sugerează o posibilă asociere între diabetul zaharat tip 1 și apariția remodelării geometrice concentrice, însă interpretarea trebuie realizată prudent, având în vedere caracterul observațional al studiului și numărul redus de cazuri cu hipertrofie concentrică.

Datele proprii sunt concordante cu literatura de specialitate, care susține existența afectării cardiace subclinice la copiii cu diabet zaharat tip 1, chiar în absența disfuncției sistolice manifeste. În studiul SEARCH for Diabetes in Youth [104], care a inclus 479 de participanți cu diabet juvenil, dintre care 258 cu diabet zaharat tip 1 și 221 cu diabet zaharat tip 2, au fost evidențiate modificări precoce ale structurii și funcției ventriculului stâng. Deși afectarea a fost mai pronunțată în diabetul tip 2, aceasta a fost prezentă și la participanții cu tip 1. Indicele masei ventriculare stângi a fost mai mic la copiii cu tip 1 comparativ cu cei cu tip 2 (29,2 vs. 35,9 g/m^{2.7}; $p < 0,0001$), iar disfuncția diastolică a fost raportată la 47,2% dintre copiii cu diabet de tip 1, sugerând că afectarea cardiacă subclinică poate apărea precoce în evoluția bolii.

Date longitudinale relevante au fost raportate de Abd El Dayem și Battah [99], care au urmărit copii cu diabet zaharat tip 1 pe parcursul a patru ani. Autorii au evidențiat progresia modificărilor structurale și funcționale cardiace, cu creșteri semnificative ale grosimii septului interventricular, ale peretelui posterior și ale masei ventriculare stângi. Hipertrofia ventriculară stângă a fost identificată la 14,6% dintre participanți, iar disfuncția diastolică la 47,9%, în condițiile păstrării funcției sistolice globale. Aceste rezultate susțin ideea că modificările structurale și diastolice pot preceda afectarea sistolică evidentă, fiind influențate de durata bolii și de expunerea cumulativă la mediul metabolic diabetogen.

Prin raportare la aceste date, rezultatele studiului nostru indică un pattern de remodelare ventriculară stângă cu particularități proprii: dimensiunile și volumele ventriculare stângi au fost mai reduse la copiii cu diabet comparativ cu martorii, însă hipertrofia concentrică a fost identificată exclusiv în lotul diabetic. Această constatare sugerează că remodelarea cardiacă în diabetul zaharat tip 1 pediatric nu se exprimă obligatoriu prin dilatare cavitară, ci poate avea predominant caracter geometric concentric, cu afectare structurală subclinică și funcție sistolică globală păstrată.

Un element particular al cercetării noastre îl reprezintă integrarea markerilor redox în interpretarea remodelării cardiace. Analiza de regresie liniară în lotul cu diabet a indicat că reducerea capacității antioxidante, în special a valorilor CUPRAC, se asociază cu îngroșarea septului interventricular, a peretelui posterior al ventriculului stâng și cu creșterea masei miocardice indexate. În același timp, activitatea reziduală a superoxid-dismutazei s-a asociat cu păstrarea funcției sistolice, exprimată prin fracția de ejeție și fracția de scurtare. Acest pattern

susține ipoteza unei relații redox–cardiace, în care epuizarea mecanismelor antioxidante poate contribui la instalarea remodelării ventriculare stângi.

Prin urmare, rezultatele cercetării, analizate în raport cu datele literaturii, susțin faptul că remodelarea ventriculară stângă în diabetul zaharat tip 1 pediatric se poate instala precoce, poate avea predominant caracter concentric și poate evolua înaintea apariției disfuncției sistolice manifeste. Acest proces pare influențat de durata bolii, expunerea cumulativă la hiperglicemie, inflamația cronică de grad redus, dislipidemie și dezechilibrul oxidativ-antioxidant. Totodată, identificarea hipertrofiei concentrice exclusiv în lotul cu diabet susține utilitatea ecocardiografiei convenționale în monitorizarea cardiacă periodică, ca parte a evaluării integrate a riscului cardiovascular subclinic.

Interpretarea variabilității rezultatelor raportate în literatura de specialitate

Variabilitatea rezultatelor raportate în literatura de specialitate privind stresul oxidativ, capacitatea antioxidantă, profilul inflamator, dislipidemia și remodelarea ventriculară stângă în diabetul zaharat de tip 1 pediatric poate fi explicată prin interacțiunea unor factori biologici, clinici și metodologici. Această variabilitate nu diminuează relevanța constatărilor obținute, ci reflectă caracterul complex, dinamic și multifactorial al afectării cardiometabolice asociate diabetului zaharat de tip 1 la copil.

Un rol important revine particularităților clinice ale populațiilor investigate, în special vârstei, stadiului pubertar, sexului biologic, duratei bolii și gradului controlului glicemic. Durata evoluției diabetului determină nivelul expunerii cumulative la hiperglicemie, iar controlul glicemic suboptimal favorizează activarea proceselor de glicoxidare, oxidare proteică, peroxidare lipidică și inflamație cronică de grad redus. În acest context, cohortele pediatrice cu durată mai scurtă a bolii pot prezenta modificări subclinice mai discrete, în timp ce studiile care includ adolescenți, tineri adulți sau pacienți cu evoluție mai îndelungată a diabetului surprind mai frecvent dezechilibre oxidative, inflamatorii, lipidice și cardiace mai exprimate.

Stadiul pubertar și sexul biologic pot acționa ca factori suplimentari de modulare a răspunsului metabolic, inflamator, oxidativ și cardiovascular. Modificările hormonale, diferențele de compoziție corporală, particularitățile hemodinamice și distribuția țesutului adipos pot influența profilul lipidic, intensitatea inflamației sistemice, statusul antioxidant și parametrii structurali ai ventriculului stâng. Aceste elemente pot explica, cel puțin parțial, diferențele raportate între studii privind prevalența dislipidemiei, nivelurile citokinelor proinflamatorii, markerii stresului oxidativ și frecvența hipertrofiei sau remodelării ventriculare stângi.

Un alt factor relevant îl constituie heterogenitatea metodologică a studiilor. Diferențele privind designul cercetării, dimensiunea loturilor, criteriile de includere și excludere, durata

diabetului, gradul de compensare metabolică, prezența sau absența complicațiilor, precum și ajustarea pentru factori precum tensiunea arterială, statusul ponderal, insulinoterapia, alimentația sau activitatea fizică pot influența semnificativ rezultatele. De asemenea, comparabilitatea datelor poate fi limitată de metodele diferite de determinare a biomarkerilor oxidativi, antioxidativi și inflamatori, de unitățile de măsură utilizate, de tipul probei biologice analizate și de pragurile aplicate pentru definirea dislipidemie sau a hipertrofiei ventriculare stângi.

În ceea ce privește remodelarea ventriculară stângă, diferențele dintre studii pot fi determinate de modalitatea de indexare a masei ventriculare, criteriile utilizate pentru definirea hipertrofiei, parametrii ecocardiografici analizați și tipul de evaluare – transversală sau longitudinală. Studiile transversale permit identificarea modificărilor existente la un anumit moment al evoluției bolii, în timp ce studiile longitudinale pot evidenția progresia în timp a remodelării cardiace și relația acesteia cu expunerea cumulativă la hiperglicemie, inflamație, stres oxidativ și dislipidemie.

În ansamblu, rezultatele proprii, analizate în raport cu datele literaturii, susțin faptul că diabetul zaharat de tip 1 pediatric se asociază cu un profil cardiometabolic particular, caracterizat prin activarea stresului oxidativ, reducerea capacității antioxidante, inflamație cronică de grad redus, profil lipidic aterogen și modificări subclinice ale geometriei ventriculului stâng. Aceste procese par interdependente și pot contribui la inițierea precoce a riscului cardiovascular, chiar în absența manifestărilor clinice evidente sau a disfuncției sistolice manifeste.

Prin urmare, variabilitatea rezultatelor raportate în literatură trebuie interpretată în contextul diferențelor dintre populațiile studiate, durata bolii, calitatea controlului glicemic, metodele de laborator și criteriile ecocardiografice utilizate. Datele obținute în cercetarea actuală susțin necesitatea unei abordări integrate a copilului cu diabet zaharat de tip 1, care să includă evaluarea periodică a controlului glicemic, profilului lipidic, statusului inflamator, echilibrului oxidativ-antioxidant și parametrilor ecocardiografici, în vederea stratificării timpurii a riscului cardiovascular pediatric.

Limitările cercetării

Interpretarea rezultatelor obținute trebuie realizată în contextul unor limitări metodologice inerente designului studiului, care nu diminuează relevanța științifică a cercetării, dar trebuie luate în considerare în aprecierea gradului de generalizare a concluziilor.

În primul rând, studiul a avut un design unicentric, fiind realizat într-un centru pediatric terțiar de referință. Această particularitate poate limita extrapolarea rezultatelor la alte populații

pediatrice, însă a permis aplicarea unui protocol clinic și paraclinic standardizat, selecția riguroasă a participanților și obținerea unei omogenități mai mari 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, oxidativ-antioxidanți, lipidici și ecocardiografici. Totuși, 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, motiv pentru care aceste subanalize trebuie interpretate cu prudență.

Includerea exclusivă a copiilor cu diabet zaharat de 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 de tip 1. Totodată, majoritatea copiilor incluși au prezentat un 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 larg utilizată în practica pediatrică. Absența unor tehnici imagistice avansate, precum speckle-tracking echocardiography sau rezonanța magnetică cardiacă, poate limita identificarea disfuncțiilor miocardice foarte subtile. Cu toate acestea, evidențierea modificărilor structurale și geometrice prin ecocardiografie standard susține utilitatea acestei metode în monitorizarea cardiacă de rutină a copiilor cu diabet zaharat de 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 de 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. Producții proteice 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 țintelor 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. Lawrence JM, Divers J, Isom S, Saydah S, Imperatore G, Pihoker C, et al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001-2017. *JAMA*. 24 august 2021;326(8):717. doi:10.1001/jama.2021.11165
2. Popoviciu MS, Kaka N, Sethi Y, Patel N, Chopra H, Cavalu S. Type 1 Diabetes Mellitus and Autoimmune Diseases: A Critical Review of the Association and the Application of Personalized Medicine. *J Pers Med*. 26 februarie 2023;13(3):422. doi:10.3390/jpm13030422
3. Addissouky TA, Ali MMA, El Sayed IET, Wang Y. Type 1 diabetes mellitus: retrospect and prospect. *Bull Natl Res Cent*. 19 aprilie 2024;48(1):42. doi:10.1186/s42269-024-01197-z
4. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svennson J, Maniam J, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. ianuarie 2022;183:109083. doi:10.1016/j.diabres.2021.109083
5. 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*. 12 iulie 2024;4(3):148–56. doi:10.54307/2024.NWMJ.136
6. 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)*. 28 martie 2023;59(4):668. doi:10.3390/medicina59040668
7. Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. *IDF DIABETES ATLAS* [Internet] 10th ed Brussels: International Diabetes Federation. 2021;35914061.
8. Xiang L, Mittwede PN, Clemmer JS. Glucose Homeostasis and Cardiovascular Alterations in Diabetes. În: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2015. p. 1815–39. doi:10.1002/cphy.c150001
9. Toren E, Burnette KS, Banerjee RR, Hunter CS, Tse HM. Partners in Crime: Beta-Cells and Autoimmune Responses Complicit in Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Front Immunol*. 7 octombrie 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.756548
10. 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*. 30 aprilie 2022;11(5):894. doi:10.3390/antiox11050894

11. Șeremet A, Casian V, Alexa Z, Harea D. Epidemiologia diabetului zaharat în Republica Moldova: realitate și perspective. *Общественное здоровье, экономика и менеджмент в медицине*. 2019;(3 (81)):79–82.
12. Adam CA, Marcu DTM, Mitu O, Roca M, Aursulesei Onofrei V, Zabara ML, et al. Old and Novel Predictors for Cardiovascular Risk in Diabetic Foot Syndrome—A Narrative Review. *Applied Sciences*. 12 mai 2023;13(10):5990. doi:10.3390/app13105990
13. Hossain MJ, Al-Mamun M, Islam MR. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health Sci Rep*. 2024;7(3):e2004.
14. Zhang K, Kan C, Han F, Zhang J, Ding C, Guo Z, et al. Global, regional, and national epidemiology of diabetes in children from 1990 to 2019. *JAMA Pediatr*. 2023;177(8):837–46.
15. Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Oxford University Press; 2025. p. gfaf177.
16. Ogle GD, Wang F, Haynes A, Gregory GA, King TW, Deng K, et al. Global type 1 diabetes prevalence, incidence, and mortality estimates 2025: Results from the International diabetes Federation Atlas, and the T1D Index Version 3.0. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025;112277.
17. Harvey JN, Hibbs R, Maguire MJ, O’Connell H, Gregory JW. The changing incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Wales: Effect of gender and season at diagnosis and birth. *Diabetes Res Clin Pract*. mai 2021;175:108739. doi:10.1016/j.diabres.2021.108739
18. Marshall SL, Edidin D, Arena VC, Becker DJ, Bunker CH, Gishoma C, et al. Prevalence and incidence of clinically recognized cases of Type 1 diabetes in children and adolescents in Rwanda, Africa. *Diabetic Medicine*. 12 septembrie 2015;32(9):1186–92. doi:10.1111/dme.12701
19. Weng J, Zhou Z, Guo L, Zhu D, Ji L, Luo X, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010–13: population based study. *BMJ*. 3 ianuarie 2018;j5295. doi:10.1136/bmj.j5295
20. Onda Y, Sugihara S, Ogata T, Yokoya S, Yokoyama T, Tajima N. Incidence and prevalence of childhood-onset Type 1 diabetes in Japan: the T1D study. *Diabetic Medicine*. 2 iulie 2017;34(7):909–15. doi:10.1111/dme.13295
21. Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, Sajjadi SF, Tomic D, James S, et al. Idf Diabetes Atlas: Global, Regional and National Diabetes Prevalence Estimates for 2024 and Projections for 2050.

22. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* octombrie 2022;10(10):741–60. doi:10.1016/S2213-8587(22)00218-2
23. Samuelsson U, Westerberg L, Aakesson K, Birkebæk NH, Bjarnason R, Drivvoll AK, et al. Geographical variation in the incidence of type 1 diabetes in the Nordic countries: A study within NordicDiabKids. *Pediatr Diabetes.* 17 martie 2020;21(2):259–65. doi:10.1111/pedi.12943
24. Haynes A, Bulsara MK, Bergman P, Cameron F, Couper J, Craig ME, et al. Incidence of type 1 diabetes in 0 to 14 year olds in Australia from 2002 to 2017. *Pediatr Diabetes.* 31 august 2020;21(5):707–12. doi:10.1111/pedi.13025
25. Vlad A, Serban V, Green A, Möller S, Vlad M, Timar B, et al. Time Trends, Regional Variability and Seasonality Regarding the Incidence of Type 1 Diabetes Mellitus in Romanian Children Aged 0-14 Years, Between 1996 and 2015. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 18 mai 2018;10(2):92–9. doi:10.4274/jcrpe.5456
26. Ruiz-Grao MC, Díez-Fernández A, Mesas AE, Martínez-Vizcaíno V, Sequí-Domínguez I, Sebastián-Valles F, et al. Trends in the Incidence of Type 1 Diabetes in European Children and Adolescents from 1994 to 2022: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Diabetes.* 27 mai 2024;2024:1–13. doi:10.1155/2024/2338922
27. Chae HW, Seo GH, Song K, Choi HS, Suh J, Kwon A, et al. Incidence and Prevalence of Type 1 Diabetes Mellitus among Korean Children and Adolescents between 2007 and 2017: An Epidemiologic Study Based on a National Database. *Diabetes Metab J.* 31 decembrie 2020;44(6):866–74. doi:10.4093/dmj.2020.0212
28. Serban V, Brink S, Timar B, Sima A, Vlad M, Timar R, et al. An increasing incidence of type 1 diabetes mellitus in Romanian children aged 0 to 17 years. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 10 ianuarie 2015;0(0). doi:10.1515/jpem-2014-0364
29. Parviainen A, But A, Siljander H, Knip M, Knip M, Groop PH, et al. Decreased Incidence of Type 1 Diabetes in Young Finnish Children. *Diabetes Care.* 1 decembrie 2020;43(12):2953–8. doi:10.2337/dc20-0604
30. Skrivarhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strøm H, Joner G. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0–14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia.* 23 ianuarie 2014;57(1):57–62. doi:10.1007/s00125-013-3090-y
31. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, Siedler K, Bartelt H, Klose D, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in

- Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care*. 1 august 2022;45(8):1762–71. doi:10.2337/dc21-0969
32. Rittiphairoj T, Owais M, Ward ZJ, Reddy CL, Yeh JM, Atun R. Incidence and prevalence of type 1 diabetes and diabetic ketoacidosis in children and adolescents (0–19 years) in Thailand (2015–2020): A nationwide population-based study. *Lancet Reg Health West Pac*. aprilie 2022;21:100392. doi:10.1016/j.lanwpc.2022.100392
 33. Kim JH, Lee CG, Lee YA, Yang SW, Shin CH. Increasing incidence of type 1 diabetes among Korean children and adolescents: analysis of data from a nationwide registry in Korea. *Pediatr Diabetes*. noiembrie 2016;17(7):519–24. doi:10.1111/pedi.12324
 34. Wu HB, Zhong JM, Hu RY, Wang H, Gong WW, Pan J, et al. Rapidly rising incidence of Type 1 diabetes in children and adolescents aged 0–19 years in Zhejiang, China, 2007 to 2013. *Diabetic Medicine*. 22 octombrie 2016;33(10):1339–46. doi:10.1111/dme.13010
 35. Nwosu BU, Parajuli S, Sharma RB, Lee AF. Effect of Ergocalciferol on β -Cell Function in New-Onset Type 1 Diabetes: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 4 martie 2024;7(3):e241155. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.1155 PubMed PMID: 38441899.
 36. Turtinen M, Härkönen T, Ilonen J, Parkkola A, Knip M, Finnish Pediatric Diabetes Register. Seasonality in the manifestation of type 1 diabetes varies according to age at diagnosis in Finnish children. *Acta Paediatr*. mai 2022;111(5):1061–9. doi:10.1111/apa.16282 PubMed PMID: 35137452.
 37. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, Hitt S, Arends V, Uschner D, Jones K, et al. Residual β cell function in long-term type 1 diabetes associates with reduced incidence of hypoglycemia. *Journal of Clinical Investigation*. 1 februarie 2021;131(3). doi:10.1172/JCI143011
 38. Roche EF, McKenna AM, O'Regan M, Ryder KJ, Fitzgerald HM, Hoey HMC V. The incidence of type 1 diabetes in children under 15 years of age is rising again—a nationwide study. *Eur J Pediatr*. 8 august 2023;182(10):4615–23. doi:10.1007/s00431-023-05125-7
 39. Miller KM, Hart PH, Lucas RM, Davis EA, de Klerk NH. Higher ultraviolet radiation during early life is associated with lower risk of childhood type 1 diabetes among boys. *Sci Rep*. 20 septembrie 2021;11(1):18597. doi:10.1038/s41598-021-97469-z
 40. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(7):617–28. doi:10.1056/NEJMoa1802751

41. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *The Lancet*. august 2018;392(10146):477–86. doi:10.1016/S0140-6736(18)31506-X
42. Carr ALJ, Inshaw JRJ, Flaxman CS, Leete P, Wyatt RC, Russell LA, et al. Circulating C-Peptide Levels in Living Children and Young People and Pancreatic β -Cell Loss in Pancreas Donors Across Type 1 Diabetes Disease Duration. *Diabetes*. 1 iulie 2022;71(7):1591–6. doi:10.2337/db22-0097
43. Richardson SJ, Rodriguez-Calvo T, Gerling IC, Mathews CE, Kaddis JS, Russell MA, et al. Islet cell hyperexpression of HLA class I antigens: a defining feature in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 9 noiembrie 2016;59(11):2448–58. doi:10.1007/s00125-016-4067-4
44. Wyatt RC, Lanzoni G, Russell MA, Gerling I, Richardson SJ. What the HLA-I!—Classical and Non-classical HLA Class I and Their Potential Roles in Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 9 decembrie 2019;19(12):159. doi:10.1007/s11892-019-1245-z
45. Colli ML, Ramos-Rodríguez M, Nakayasu ES, Alvelos MI, Lopes M, Hill JLE, et al. An integrated multi-omics approach identifies the landscape of interferon- α -mediated responses of human pancreatic beta cells. *Nat Commun*. 22 mai 2020;11(1):2584. doi:10.1038/s41467-020-16327-0
46. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem*. 20 iunie 2017;86(1):715–48. doi:10.1146/annurev-biochem-061516-045037
47. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol*. aprilie 2017;11:613–9. doi:10.1016/j.redox.2016.12.035
48. Sies H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants*. 10 septembrie 2020;9(9):852. doi:10.3390/antiox9090852
49. Ursini F, Maiorino M, Forman HJ. Redox homeostasis: The Golden Mean of healthy living. *Redox Biol*. august 2016;8:205–15. doi:10.1016/j.redox.2016.01.010
50. Rizov C. Importanța stresului oxidativ în neuropatia autonomă cardiacă. *Moldovan Journal of Health Sciences* [Internet]. 2016;10(4):93–9. Disponibil la: <https://repository.usmf.md/xmlui/handle/20.500.12710/2497>
51. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 15 iulie 2020;21(7):363–83. doi:10.1038/s41580-020-0230-3

52. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Arancibia-Hernández YL, Hernández-Cruz EY, Pedraza-Chaverri J. RONS and oxidative stress: an overview of basic concepts. *Oxygen*. 2022;2(4):437–78.
53. Sies H. On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development. *Curr Opin Toxicol*. 2018;7:122–6.
54. Yaşar Durmuş S, Şahin NM, Ergin M, Neşelioğlu S, Aycan Z, Erel Ö. How does thiol/disulfide homeostasis change in children with type 1 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract*. martie 2019;149:64–8. doi:10.1016/j.diabres.2019.01.027
55. Deliktaş G, Deveci Sevim R, Ünüvar T. Evaluation of Thiol/Disulfide Homeostasis and Neurogenin 3 Levels as a Marker of Oxidative Stress in Children and Adolescents Newly Diagnosed with Type 1 Diabetes. *The Journal of Pediatric Academy*. 23 decembrie 2022;3(3):119–24. doi:10.51271/jpea-2022-195
56. Dinić S, Arambašić Jovanović J, Uskoković A, Mihailović M, Grdović N, Tolić A, et al. Oxidative stress-mediated beta cell death and dysfunction as a target for diabetes management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 23 septembrie 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.1006376
57. DeLeon ER, Gao Y, Huang E, Arif M, Arora N, Divietro A, et al. A case of mistaken identity: are reactive oxygen species actually reactive sulfide species? *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1 aprilie 2016;310(7):R549–60. doi:10.1152/ajpregu.00455.2015
58. Lupu VV, Miron I, Trandafir LM, Jechel E, Starcea IM, Ioniuc I, et al. Challenging directions in pediatric diabetes - the place of oxidative stress and antioxidants in systemic decline. *Front Pharmacol*. 18 decembrie 2024;15. doi:10.3389/fphar.2024.1472670
59. Grabia M, Socha K, Soroczyńska J, Bossowski A, Markiewicz-Żukowska R. Determinants Related to Oxidative Stress Parameters in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 26 aprilie 2023;15(9):2084. doi:10.3390/nu15092084
60. Morandi A, Corradi M, Orsi S, Piona C, Zusi C, Costantini S, et al. Oxidative stress in youth with type 1 diabetes: Not only a matter of gender, age, and glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract*. septembrie 2021;179:109007. doi:10.1016/j.diabres.2021.109007 PubMed PMID: 34411622.
61. Dos Santos JM, Tewari S, Mendes RH. The Role of Oxidative Stress in the Development of Diabetes Mellitus and Its Complications. *J Diabetes Res*. 5 mai 2019;2019:1–3. doi:10.1155/2019/4189813

62. Chen X, Xie N, Feng L, Huang Y, Wu Y, Zhu H, et al. Oxidative stress in diabetes mellitus and its complications: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Chin Med J (Engl)*. 5 ianuarie 2025;138(1):15–27. doi:10.1097/CM9.0000000000003230
63. Meng T, Qin W, Liu B. SIRT1 Antagonizes Oxidative Stress in Diabetic Vascular Complication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 16 noiembrie 2020;11. doi:10.3389/fendo.2020.568861
64. Alghazeer R, Alghazir N, Awayn N, Ahtiweh O, Elgahmasi S. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*. 7 decembrie 2018;10(06):198–204. doi:10.4103/ijmbs.ijmbs_59_18
65. El Samahy MH, Matter RM, Youssef OI, Shams El Din El Telbany MA, Kamal NA. Relation between carotid intima media thickness and oxidative stress markers in type 1 diabetic children and adolescents. *J Diabetes Metab Disord*. 19 decembrie 2013;12(1):50. doi:10.1186/2251-6581-12-50
66. Dayem SMA El, Battah AA, El-shehaby A, Bohy AEM El. Asymmetric dimethyl L-arginine, nitric oxide and cardiovascular disease in adolescent type 1 diabetics. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1 ianuarie 2014;27(5–6). doi:10.1515/jpem-2013-0280
67. Abdel-Moneim A, Zanaty MI, El-Sayed A, Khalil RG, Rahman HA. Relation Between Oxidative Stress and Hematologic Abnormalities in Children With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. aprilie 2020;44(3):222–8. doi:10.1016/j.jcjd.2019.07.153
68. Abdel-Moneim A, Mahmoud SM, Mahmoud AH, El-Deeb TS. Oxidative stress and nitric oxide in type 1 diabetes mellitus among children and adolescents: relation to microvascular complications. *J Appl Biomed*. 2020;18(2):41–7.
69. Neyestani TR, Ghandchi Z, Eshraghian MR, Kalayi A, Shariatzadeh N, Houshiarrad A. Evidence for augmented oxidative stress in the subjects with type 1 diabetes and their siblings: a possible preventive role for antioxidants. *Eur J Clin Nutr*. 11 septembrie 2012;66(9):1054–8. doi:10.1038/ejcn.2012.81
70. Grabia M, Markiewicz-Żukowska R, Socha K, Polkowska A, Zasim A, Boruch K, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Relation to Cardiovascular Biomarkers and Dietary Factors among Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 12 iunie 2022;14(12):2435. doi:10.3390/nu14122435
71. Du C, Whiddett RO, Buckle I, Chen C, Forbes JM, Fotheringham AK. Advanced Glycation End Products and Inflammation in Type 1 Diabetes Development. *Cells*. 4 noiembrie 2022;11(21):3503. doi:10.3390/cells11213503

72. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *European Cardiology Review*. 30 aprilie 2019;14(1):50–9. doi:10.15420/ecr.2018.33.1
73. Eizirik DL, Szymczak F, Mallone R. Why does the immune system destroy pancreatic β -cells but not α -cells in type 1 diabetes? *Nat Rev Endocrinol*. iulie 2023;19(7):425–34. doi:10.1038/s41574-023-00826-3 PubMed PMID: 37072614.
74. Eizirik DL, Colli ML. Revisiting the role of inflammation in the loss of pancreatic β -cells in T1DM. *Nat Rev Endocrinol*. 28 noiembrie 2020;16(11):611–2. doi:10.1038/s41574-020-00409-6
75. Lu J, Liu J, Li L, Lan Y, Liang Y. Cytokines in type 1 diabetes: mechanisms of action and immunotherapeutic targets. *Clin Transl Immunology*. 16 ianuarie 2020;9(3). doi:10.1002/cti2.1122
76. Gouda W, Mageed L, Abd El Dayem SM, Ashour E, Afify M. Evaluation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in type 1 diabetes mellitus. *Bull Natl Res Cent*. 23 decembrie 2018;42(1):14. doi:10.1186/s42269-018-0016-3
77. Wołoszyn-Durkiewicz A, Iwaszkiewicz-Grześ D, Świętoń D, Kujawa MJ, Jankowska A, Durawa A, et al. The Complex Network of Cytokines and Chemokines in Pediatric Patients with Long-Standing Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 26 ianuarie 2024;25(3):1565. doi:10.3390/ijms25031565
78. Qiao Y chao, Chen Y ling, Pan Y hong, Tian F, Xu Y, Zhang X xi, et al. The change of serum tumor necrosis factor alpha in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 20 aprilie 2017;12(4):e0176157. doi:10.1371/journal.pone.0176157
79. Chaffin Z, Ghetti S, Tancredi D, Rewers A, Rewers M, Gilles S, et al. Inflammatory profile of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 10 ianuarie 2026;14(2):e004961. doi:10.1136/bmjdr-2025-004961
80. Al-Dubayee M, Babiker A, Alkewaibeen A, Alkhalifah A, Alanazi T, Nogoud M, et al. Correlation analysis between cytokines' profile, autoimmune antibodies and the duration of type 1 diabetes: A case control study in a specialized children's centre in Riyadh. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 12 ianuarie 2023;37. doi:10.1177/03946320231209821
81. Chatzigeorgiou A, Harokopos V, Mylona-Karagianni C, Tsouvalas E, Aidinis V, Kamper E. The pattern of inflammatory/anti-inflammatory cytokines and chemokines in type 1 diabetic patients over time. *Ann Med*. 1 septembrie 2010;42(6):426–38. doi:10.3109/07853890.2010.495951

82. Mitrović M, Popović Đ, Naglić D, Paro J, Ilić T, Zavišić B. Markers of inflammation and microvascular complications in type 1 diabetes. *Open Medicine*. 1 decembrie 2014;9(6):748–53. doi:10.2478/s11536-013-0335-6
83. Kugathasan L, Sridhar VS, Tommerdahl KL, Xu C, Bjornstad P, Advani A, et al. Minireview: Understanding and targeting inflammatory, hemodynamic and injury markers for cardiorenal protection in type 1 diabetes. *Metabolism*. 2024;153:155785.
84. Alsharairi NA. Diagnostic biomarkers of microvascular complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus—An updated review. *Pediatr Rep*. 2024;16(3):763.
85. Cecerska-Heryć E, Engwert W, Michałow J, Marciniak J, Birger R, Serwin N, et al. Oxidative stress markers and inflammation in type 1 and 2 diabetes are affected by BMI, treatment type, and complications. *Sci Rep*. 2025;15(1):23605.
86. Vergès B. Dyslipidemia in Type 1 Diabetes: A Masked Danger. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. iunie 2020;31(6):422–34. doi:10.1016/j.tem.2020.01.015
87. Bulut T, Demirel F, Metin A. The prevalence of dyslipidemia and associated factors in children and adolescents with type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1 ianuarie 2017;30(2). doi:10.1515/jpem-2016-0111
88. Redondo MJ, Foster NC, Libman IM, Mehta SN, Hathway JM, Bethin KE, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes and elevated body mass index. *Acta Diabetol*. 16 aprilie 2016;53(2):271–7. doi:10.1007/s00592-015-0785-1
89. Abed E, LaBarbera B, Dvorak J, Zhang Y, Beck J, Talsania M. Prevalence of dyslipidemia and factors affecting dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes: evaluation of statin prescribing. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 24 aprilie 2019;32(4):327–34. doi:10.1515/jpem-2018-0383
90. Homma TK, Endo CM, Saruhashi T, Mori API, Noronha RM de, Monte O, et al. Dyslipidemia in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab*. iunie 2015;59(3):215–9. doi:10.1590/2359-3997000000040
91. Mona HM, Sahar SA, Hend SM, Nanees AWA. Dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: Relation to diabetes duration, glycemic control, body habitus, dietary intake and other epidemiological risk factors. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. iunie 2015;63(2):63–8. doi:10.1016/j.epag.2015.03.001
92. Amor AJ, Castelblanco E, Hernández M, Gimenez M, Granado-Casas M, Blanco J, et al. Advanced lipoprotein profile disturbances in type 1 diabetes mellitus: a focus on LDL

- particles. *Cardiovasc Diabetol.* 9 decembrie 2020;19(1):126. doi:10.1186/s12933-020-01099-0
93. Mahmoud Alakkad N, Mohammad Ghanem S, Ramadan El-Sayed A. LIPID PROFILE AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AT AL-HUSSEIN AND SAYED GALAL UNIVESITY HOSPITALS. *Al-Azhar Journal of Pediatrics.* 2020;23(2):875–88.
 94. Selvaraj M, Prasad HK, White S, Prasanna B, Sangaralingam T. Prevalence and Determinants of Occurrence of Dyslipidemia in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Indian J Pediatr.* 2 februarie 2023;90(2):118–23. doi:10.1007/s12098-022-04130-2
 95. Maahs DM, Dabelea D, D’Agostino RB, Andrews JS, Shah AS, Crimmins N, et al. Glucose Control Predicts 2-Year Change in Lipid Profile in Youth with Type 1 Diabetes. *J Pediatr.* ianuarie 2013;162(1):101-107.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2012.06.006
 96. Kim G, DeSalvo D, Guffey D, Minard CG, Cephus C, Moodie D, et al. Dyslipidemia in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: a retrospective analysis. *Int J Pediatr Endocrinol.* 11 decembrie 2020;2020(1):11. doi:10.1186/s13633-020-00081-7
 97. Murtaza G, Virk HUH, Khalid M, Lavie CJ, Ventura H, Mukherjee D, et al. Diabetic cardiomyopathy - A comprehensive updated review. *Prog Cardiovasc Dis.* iulie 2019;62(4):315–26. doi:10.1016/j.pcad.2019.03.003
 98. Ghosh N, Chacko L, Bhattacharya H, Vallamkondu J, Nag S, Dey A, et al. Exploring the Complex Relationship between Diabetes and Cardiovascular Complications: Understanding Diabetic Cardiomyopathy and Promising Therapies. *Biomedicines.* 7 aprilie 2023;11(4):1126. doi:10.3390/biomedicines11041126
 99. Dayem SMA El, Battah AA. Effect of glycemic control on the progress of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in children with type I diabetes mellitus. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology.* 1 iunie 2012. doi:10.5152/akd.2012.158
 100. Abd ElBaky AMNE, Ismail NA, AbdelRahman AMO, EL-Sahrigy SAF, Hasanin R, Ahmed H, et al. Role of epicardial fat thickness and irisin levels in early prediction of cardiac dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Pol.* 2023;98(4):278–84. doi:10.5114/polp.2023.133530
 101. Labombarda F, Leport M, Morello R, Ribault V, Kauffman D, Brouard J, et al. Longitudinal left ventricular strain impairment in type 1 diabetes children and adolescents: A 2D speckle strain imaging study. *Diabetes Metab.* septembrie 2014;40(4):292–8. doi:10.1016/j.diabet.2014.03.007

102. Bradley TJ, Slorach C, Mahmud FH, Dunger DB, Deanfield J, Deda L, et al. Early changes in cardiovascular structure and function in adolescents with type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 16 decembrie 2016;15(1):31. doi:10.1186/s12933-016-0351-3
103. M Abd-El Aziz F, Abdelghaffar S, M Hussien E, M Fattouh A. Evaluation of Cardiac Functions in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2017;25(1):12. doi:10.4250/jcu.2017.25.1.12
104. Shah AS, Isom S, Dabelea D, D'Agostino R, Dolan LM, Wagenknecht L, et al. A cross sectional study to compare cardiac structure and diastolic function in adolescents and young adults with youth-onset type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Cardiovasc Diabetol*. 7 iulie 2021;20(1):136. doi:10.1186/s12933-021-01328-0 PubMed PMID: 34233679.
105. Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, Dost A, Feldman EL, Tan GS, et al. <scp>ISPAD</scp> Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 20 decembrie 2022;23(8):1432–50. doi:10.1111/pedi.13444
106. Mahmoud NMS, Abdelmaaboud M, Osman NMM, Elmaghraby K, Setouhi A, Moftah N, et al. Impact of type 1 diabetes mellitus on cardiac and vascular parameters in children: A case–control study. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2025;12(1):47–62.
107. Vergès B. Cardiovascular disease in type 1 diabetes, an underestimated danger: Epidemiological and pathophysiological data. *Atherosclerosis*. 2024;394:117158.
108. Maahs DM, Daniels SR, De Ferranti SD, Dichek HL, Flynn J, Goldstein BI, et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130(17):1532–58.
109. Gudumac V, Cumpanici A, Turcanu S. Determinarea nivelului de dialdehida malonica in plasma prin metoda acidului tiobarbituric. *Buletinul Academiei de Stiinte a Moldovei*. 2012;63(3):112–7.
110. Gudumac V, Tagadiuc O. Metoda de determinare a dialhidei malonice in probe biologice. 2009.
111. Gudumac V, Tagadiuc O, Rîvneac V, Sardari V, Pantea V, Andronache L, et al. Investigații biochimice. Volumul II Micrometode Elaborare metodică Tipogr“Elena-VI. 2010.
112. Andronache L, Tagadiuc O, Sardari V, Știrba O, Popa V, Gudumac V. Modificările proceselor de oxidare cu radicali liberi și protecției antioxidante în intoxicația cu CC14 și influența polizaharidelor sulfatate din spirulină. *Analele Științifice ale USMF „N Testemițanu”*. 2013;14(1):112–8.

113. Tagadiuc O, Andronache L, Pantea V, Gudumac V, Şveţ I, Sardari V. Metodă pentru determinarea capacităţii antioxidante totale, masei substanţelor antioxidante şi a activităţii medii a antioxidantilor în probele biologice. Certificat de inovator. 2018;(5641din).
114. АО Vector-Best. Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ. Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-1 бета в сыворотке крови и моче. Инструкция по применению. Новосибирск: Вектор-Бест; 2022.
115. АО Vector-Best. Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ. Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови и моче. Инструкция по применению. Новосибирск: Вектор-Бест; 2022.
116. АО Vector-Best. СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный. Набор реагентов для высокочувствительного иммуноферментного определения концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови. Инструкция по применению. Новосибирск: Вектор-Бест; 2022.
117. Lopez L, Saurers DL, Barker PCA, Cohen MS, Colan SD, Dwyer J, et al. Guidelines for performing a comprehensive pediatric transthoracic echocardiogram: recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2024;37(2):119–70.
118. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. ianuarie 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
119. Díaz A, Zócalo Y, Bia D. Reference Intervals and Percentile Curves of Echocardiographic Left Ventricular Mass, Relative Wall Thickness and Ejection Fraction in Healthy Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol*. 4 februarie 2019;40(2):283–301. doi:10.1007/s00246-018-2000-y
120. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2022. Disponibil la: <https://www.R-project.org/>
121. Tabachnick BG, Fidell LS. Using multivariate statistics (7th Ed.). Boston: Allyn & Bacon/Pearson Education. <https://doi.org/10.1207/...>; 2019.
122. American Statistical Association. Ethical guidelines for statistical practice [Internet]. Alexandria (VA): ASA; 2022. Disponibil la: <https://www.amstat.org/your-career/ethical-guidelines-for-statistical-practice>

123. Munafò MR, Nosek BA, Bishop DVM, Button KS, Chambers CD, Percie du Sert N, et al. A manifesto for reproducible science. *Nat Hum Behav.* 2017;1(1):0021.
124. Ihaka R, Gentleman R. R: a language for data analysis and graphics. *Journal of computational and graphical statistics.* 1996;5(3):299–314.
125. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. *JAMA.* 7 ianuarie 2025;333(1):71–4. doi:10.1001/jama.2024.21972 PubMed PMID: 39425955.
126. Mereuță I, Leorda A. Etica, bioetica și dreptul cercetării. În: *Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană.* 2020. p. 87–92.
127. Cuciurcă A, Pîrțac G. Cercetările bioetice prin prisma reglementărilor europene și naționale. *Vector European.* 2021;(2):24–7.
128. Jelamschi N. Studiul de fezabilitate a cadrului legislativ/normativ existent în Republica Moldova în domeniul activităților de personal în instituțiile medico-sanitare. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2013;48(3):162–8.
129. Brunvand L, Heier M, Brunborg C, Hanssen KF, Fugelseth D, Stensaeth KH, et al. Advanced glycation end products in children with type 1 diabetes and early reduced diastolic heart function. *BMC Cardiovasc Disord.* 25 mai 2017;17(1):133. doi:10.1186/s12872-017-0551-0 PubMed PMID: 28545398.
130. Kural A, Toker A, Seval H, Döventaş Y, Basınoğlu F, Koldaş M, et al. İnsüline bağımlı diyabetik hastalarda ve 1. Derece akrabalarında ileri glikozillenme ve ileri okside protein ürünleri. *Bakirkoy Tip Dergisi / Medical Journal of Bakirkoy.* 1 septembrie 2011;130–5. doi:10.5350/BTDMJB201107402
131. Jakuš V, Sapák M, Kostolanská J. Circulating TGF-β1, glycation, and oxidation in children with diabetes mellitus type 1. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:510902. doi:10.1155/2012/510902 PubMed PMID: 23049541.
132. Domenyuk DA, Zelensky VA, Samedov F V, Anfinogenova OI, Konnov V V. Biochemical Aspects of Oxidative Stress Development in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. 2019.
133. Assmann TS, Brondani LA, Boucas AP, Rheinheimer J, de Souza BM, Canani LH, et al. Nitric oxide levels in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide.* 2016;61:1–9.
134. Mohiuddin SS, Manjrekar P. Role of ceruloplasmin as a low grade chronic inflammatory marker and activated innate immune system in pathogenesis of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord Control.* 2018;5:148–53.

135. Ezeiruaku FC, Tonkey EO, Ojoye NB. Plasma catalase evaluation in type 1 and type 2 chronic diabetic patients in Yenegoa, Bayelsa State, Nigeria. *International Journal of Medical and Clinical Sciences*. 2016;3(2):36–42.
136. van Dijk PR, Pasch A, van Ockenburg-Brunet SL, Waanders F, Eman Abdulle A, Muis MJ, et al. Thiols as markers of redox status in type 1 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820903641.
137. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine*. 2016;51:47–51.
138. Cano-Cano F, Gómez-Jaramillo L, Ramos-García P, Arroba AI, Aguilar-Diosdado M. IL-1 β Implications in Type 1 Diabetes Mellitus Progression: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 27 februarie 2022;11(5):1303. doi:10.3390/jcm11051303
139. Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(12):734–46.
140. Chen YL, Qiao YC, Pan YH, Xu Y, Huang YC, Wang YH, et al. Correlation between serum interleukin-6 level and type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2017;94:14–20.
141. Tell S, Nadeau KJ, Eckel RH. Lipid management for cardiovascular risk reduction in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27(4):207–14.
142. FOR EPONIG, CHILDREN RRIN. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213.
143. Wu N, Bredin SSD, Jamnik VK, Koehle MS, Guan Y, Shellington EM, et al. Association between physical activity level and cardiovascular risk factors in adolescents living with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:1–11.
144. Giuffrida FM, Bulcão C, Cobas RA, Neves R, Gomes MB. Dyslipidemia is associated with glycemic control in Brazilian type 1 diabetes mellitus patients: a multicenter study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:58. doi:10.1186/1475-2840-11-58
145. Fornari E, Piona C, Rabbone I, Cardella F, Mozzillo E, Predieri B, et al. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes in Italy: a multicentric observational study. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(8):1546–55.

ANEXE

Anexa 1. Caracteristicile antropometrice ale lotului de bază și ale lotului martor

Tabelul A11 Caracteristicile antropometrice a loturilor nonDZ și DZ.

Parametru	nonDZ (M ± SD; Mediană; Min–Max)	IC95% nonDZ	DZ (M ± SD; Mediană; Min– Max)	IC95% DZ	Diferență	IC95% Dif.	p
Băieți (%)	17 (37,0%)	24–52%	24 (54,5%)	39–69%	-	-	0,072
Fete (%)	29 (63,0%)	48–76%	20 (45,5%)	31–61%	-	-	0,072
Greutate (DS)	0,0 ± 0,9 Mediana: 0,1 (IQR 1,4) Min–Max: -1,8–1,9	-0,25–0,31	0,0 ± 1,0 Mediana: 0,4 (IQR 1,2) Min–Max: -2,0–1,7	-0,25–0,35	-0,02	-0,42–0,38	>0,9
Greutate (kg)	51,4 ± 12,2 Mediana: 51,0 (IQR 17,9) Min–Max: 26,0–78,0	48–55	50,9 ± 14,9 Mediana: 53,3 (IQR 24,0) Min–Max: 24,0–80,2	46–55	0,51	-5,2–6,3	0,9
Greutate (percentilă)	51,1 ± 28,5 Mediana: 53,1 (IQR 49,3) Min–Max: 4,1–98,0	43–60	51,4 ± 29,8 Mediana: 57,9 (IQR 50,1) Min–Max: 2,0–95,9	42–61	-0,34	-13–12	>0,9
IMC (DS)	0,0 ± 1,0 Mediana: 0,1 (IQR 1,4) Min–Max: -2,5–2,0	-0,28–0,32	0,0 ± 0,9 Mediana: 0,2 (IQR 1,1) Min–Max: -2,0–1,6	-0,23–0,31	-0,02	-0,41–0,38	>0,9

IMC (kg/m²)	20,1 ± 3,3 Mediana: 20,0 (IQR 4,2) Min–Max: 13,0–29,1	19–21	19,8 ± 2,9 Mediana: 20,1 (IQR 4,1) Min–Max: 14,5–25,0	19–21	0,34	-0,96–1,6	0,6
IMC (percentilă)	51,3 ± 29,0 Mediana: 52,8 (IQR 51,3) Min–Max: 2,0–99,0	43–60	52,9 ± 26,5 Mediana: 57,6 (IQR 40,0) Min–Max: 2,0–93,7	45–61	-1,6	-13–10	0,8
Înălțime (cm)	159,1 ± 14,0 Mediana: 161,0 (IQR 18,5) Min–Max: 115,0–179,0	155–163	158,4 ± 15,7 Mediana: 157,0 (IQR 18,7) Min–Max: 122,0–187,0	154–163	0,75	-5,5–7,0	0,8
Înălțime (DS)	0,1 ± 1,2 Mediana: -0,1 (IQR 1,5) Min–Max: -2,5–2,5	-0,29–0,41	-0,1 ± 1,2 Mediana: -0,4 (IQR 1,7) Min–Max: -2,0–2,5	-0,51–0,21	0,21	-0,29–0,70	0,4
Înălțime (percentilă)	50,5 ± 30,9 Mediana: 50,0 (IQR 52,6) Min–Max: 1,0–99,0	41–60	46,1 ± 32,7 Mediana: 35,5 (IQR 57,3) Min–Max: 2,0–99,0	36–56	4,5	-8,9–18	0,5
Vârsta (ani)	14,0 ± 2,4 Mediana: 14,0 (IQR 4,0) Min–Max: 10,0–17,0	13–15	13,6 ± 2,2 Mediana: 14,0 (IQR 4,0) Min–Max: 10,0–17,0	13–14	0,32	-0,63–1,3	0,5

Notă: DS – deviație standard; IQR – interval intercuartilic; IC95% – interval de încredere 95%; p – valoare de semnificație statistică; testele utilizate: Welch Two Sample t-test pentru variabile continue și 4-sample test for equality of proportions pentru variabile categoriale (fără corecție de continuitate).

Anexa 2. Valori normative și praguri clinice ale profilului lipidic pediatric

Tabelul 12.1 Valori ale unor parametri lipidici la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 19 ani (conform NHANES)

Percentile	Băieți			Fete		
	5 - 9 ani	10 - 14 ani	15 - 19 ani	5 - 9 ani	10 - 14 ani	15 - 19 ani
Colesterol total, mg/dL						
50th	153	161	152	164	159	157
75th	168	173	168	177	171	176
90th	183	191	183	189	191	198
95th	186	201	191	197	205	208
Trigliceride, mg/dL						
50th	48	58	68	57	68	64
75th	58	74	88	74	85	85
90th	70	94	125	103	104	112
95th	85	111	143	120	120	126
LDLc, mg/dL						
50th	90	94	93	98	94	93
75th	103	109	109	115	110	110
90th	117	123	123	125	126	129
95th	129	133	130	140	136	137
HDLc, mg/dL						
5th	38	37	30	36	37	35
10th	43	40	34	38	40	38
25th	49	46	39	48	45	43
50th	55	55	46	52	52	51

Notă: convertire în mmol/l, la necesitate;

Tabelul 13 Valorile lipidelor, lipoproteinelor și apolipoproteinelor definite ca „acceptabile”, „limită” și „anormale” la copii (conform NCEP)

Categorie	Acceptabile mg/dL (mmol/L)	Limită mg/dL (mmol/L)	Anormale (↑) mg/dL (mmol/L)
Colesterol total	<170 (4.4)	170 - 199 (4.4 - 5.2)	≥200 (5.2)
LDLc	<110 (2.8)	110 - 129 (2.8 - 3.3)	≥130 (3.4)
Non-HDLc	<120 (3.1)	120 - 144 (3.1 - 3.7)	≥145 (3.8)
ApoB	<90 (2.3)	90 - 109 (2.3 - 2.8)	≥110 (2.8)
Trigliceride			
▪ 0 - 9 ani	<75 (0.8)	75 - 99 (0.8 - 1.1)	≥100 (1.1)
▪ 10 - 19 ani	<90 (1)	90 - 129 (1 - 1.5)	≥130 (1.5)
Categorie	Acceptabile mg/dL (mmol/L)	Limită mg/dL (mmol/L)	Anormale (↓) mg/dL (mmol/L)
HDLc	>45 (1.2)	40 - 45 (1 - 1.2)	<40 (1)
ApoA-1	>120 (3.1)	115 - 120 (3 - 3.1)	<115 (3)

Notă: Valorile anormale (↑) sunt echivalente cu percentila 95 (aproximativ), limită sunt echivalente cu percentila 75 (aproximativ), valorile **anormale** (↓) sunt echivalente cu percentila 10 (aproximativ). Adaptare conform Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute (2011).

Anexa 3. Distribuția markerilor sistemului prooxidant–antioxidant în funcție de sex în lotul de studiu

Tabelul 14 Segregarea markerilor sistemului pro/antioxidant, pe sexe în lotul de studiu

Variabile	B, N = 24¹	95% Î²	F, N = 20¹	95% Î²	Diferență³	95% Î²³	p³
AGEs pentosidine-like (μg/L)	542.0 (90.2) 521.7 (71.0) 425.0 809.3	504, 580	523.4 (59.6) 521.6 (63.2) 431.9 664.0	495, 551	19	-27, 65	0.4
AGEs vesperlysines-like (μg/L)	739.0 (172.0) 709.7 (161.8) 524.4 1,253.8	666, 812	745.5 (162.7) 732.4 (117.6) 465.5 1,220.8	669, 822	-6.5	-109, 96	0.9
AIM (μM/L)	476.8 (58.7) 467.4 (86.9) 359.0 611.2	452, 502	461.5 (46.8) 469.1 (71.7) 349.1 522.5	440, 483	15	-17, 47	0.3
SOD (u/c)	46.5 (5.3) 47.2 (8.1) 33.9 53.8	44, 49	46.7 (6.6) 47.0 (5.6) 29.9 56.3	44, 50	-0.23	-4.0, 3.5	0.9
DAM (μM/L)	17.6 (1.4) 17.2 (2.0) 15.1 20.3	17, 18	17.3 (2.2) 17.0 (2.9) 14.1 22.7	16, 18	0.26	-0.91, 1.4	0.7
ON (μmol/L)	59.4 (6.7) 60.1 (8.1) 47.3 73.6	57, 62	60.3 (5.7) 60.8 (7.4) 49.6 69.8	58, 63	-0.92	-4.7, 2.9	0.6
SH_grupe_tiolice (μM/L)	5.3 (1.4) 4.8 (2.3) 3.4 7.8	4.7, 5.9	5.1 (1.2) 5.1 (1.1) 2.8 8.0	4.6, 5.7	0.14	-0.65, 0.93	0.7
SH_grupe_totale (μM/L)	107.8 (22.6) 99.6 (32.0) 77.8 153.0	98, 117	100.8 (17.0) 98.8 (21.1) 78.5 142.4	93, 109	7.0	-5.1, 19	0.2
SH_grupe_libere (μM/L)	101.6 (23.1) 93.2 (32.7)	92, 111	93.3 (18.9) 91.7 (18.2)	84, 102	8.4	-4.4, 21	0.2

	73.2 148.4		63.5 136.4				
AOPP (μmol/l)	9.8 (4.7) 8.9 (2.2) 5.3 27.6	7.8, 12	8.9 (3.1) 7.9 (3.2) 5.5 18.9	7.5, 10	0.86	-1.5, 3.2	0.5
Catalaza (μM/L)	19.8 (6.0) 18.6 (8.4) 12.4 32.8	17, 22	18.9 (3.8) 20.7 (6.8) 12.5 24.2	17, 21	0.81	-2.2, 3.8	0.6
Cuprac (mmol/l)	2.0 (0.7) 2.1 (1.1) 1.0 3.5	1.7, 2.3	2.1 (0.7) 2.0 (0.9) 1.0 3.5	1.8, 2.4	-0.11	-0.53, 0.31	0.6
AAT-ABTS (mmol/l)	96.6 (19.4) 94.3 (17.2) 57.6 134.9	88, 105	90.2 (21.9) 85.1 (17.8) 58.9 145.6	80, 100	6.4	-6.3, 19	0.3
CP (mg/l)	391.9 (51.4) 391.3 (72.4) 306.3 477.8	370, 414	364.9 (51.6) 363.1 (41.6) 276.9 459.0	341, 389	27	-4.5, 59	0.09
Proteina serică totală (g/l)	60.9 (8.7) 56.6 (12.9) 50.3 77.5	57, 65	58.1 (7.5) 54.8 (6.2) 50.9 75.9	55, 62	2.8	-2.1, 7.8	0.3

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 pentru lotul DZ1 minus valoarea medie pentru lotul non-DZ1. 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; AGEs – produse finale de glicare avansată; PPOA – produși proteici de oxidare avansată; AIM – albumină ischemic modificată; DAM – dialdehidă malonică; ON – oxid nitric.

Anexa 4. Parametrii ecocardiografici în lotul de bază și lotul martor

Tabelul 15 Parametrii ecocardiografici cuantificați și comparați între lotul de bază și lotul martor

Variabile	nonDZ, N = 46 ¹	95% ÎÎ ²	DZ, N = 44 ¹	95%ÎÎ ²	D-ță ³	95%ÎÎ ²³	p ³
Ao (mm)	26.2 (2.8) 27.0 (4.0) 21.0 32.0	25, 27	25.2 (2.9) 25.0 (4.0) 20.0 30.0	24, 26	1.0	-0.15, 2.2	0.087
AS (mm)	28.0 (2.6) 28.0 (4.0) 23.0 32.0	27, 29	27.1 (3.2) 27.5 (5.0) 19.0 32.0	26, 28	0.95	-0.27, 2.2	0.12
AD1 (cm)	3.1 (0.4) 3.0 (0.5) 1.4 3.8	3.0, 3.2	3.0 (0.3) 3.0 (0.5) 2.3 3.6	2.9, 3.1	0.12	-0.04, 0.28	0.2
AD2 (cm)	3.2 (0.4) 3.3 (0.5) 2.4 3.9	3.1, 3.3	3.0 (0.4) 3.0 (0.3) 2.3 4.0	2.9, 3.2	0.18	0.02, 0.33	0.025
VD (mm)	14.9 (4.0) 14.0 (3.0) 10.0 36.0	14, 16	14.8 (2.7) 15.0 (3.0) 9.0 21.0	14, 16	0.10	-1.3, 1.5	0.9
DTDVS (mm)	44.0 (3.9) 43.0 (6.0) 37.0 51.0	43, 45	41.6 (4.0) 40.5 (5.0) 34.0 51.0	40, 43	2.4	0.70, 4.0	0.006
DTSVS (mm)	26.5 (2.8) 26.0 (5.0) 20.0 33.0	26, 27	25.0 (2.9) 24.0 (4.0) 20.0 31.0	24, 26	1.6	0.36, 2.8	0.011

SIV (mm)	7.7 (1.0)	7.4, 7.9	7.5 (1.3)	7.1, 7.9	0.11	-0.38, 0.59	0.7
	8.0 (1.0)		7.0 (1.0)				
	6.0 9.0		5.0 10.0				
PPVS (mm)	7.4 (0.9)	7.1, 7.7	7.3 (1.1)	7.0, 7.7	0.07	-0.36, 0.50	0.7
	7.0 (1.0)		7.0 (1.0)				
	6.0 9.0		5.0 10.0				
MMVS (g)	103.3 (27.4)	95, 111	93.1 (27.9)	85, 102	10	-1.4, 22	0.084
	102.2 (37.5)		90.9 (44.3)				
	59.0 153.0		48.9 147.8				
MMVS (pct)	44.9 (28.9)	36, 53	33.0 (32.2)	23, 43	12	-0.94, 25	0.069
	50.0 (50.0)		17.5 (45.0)				
	2.5 99.0		1.0 99.0				
IMMVS_ASC	68.2 (12.1)	65, 72	62.6 (12.9)	59, 67	5.6	0.39, 11	0.036
	66.3 (13.3)		60.7 (20.0)				
	45.3 101.3		36.6 86.8				
IMMVS_ASC_pct	49.9 (30.9)	41, 59	37.3 (33.2)	27, 47	13	-0.85, 26	0.066
	50.0 (50.0)		25.0 (70.0)				
	5.0 99.0		1.0 97.5				
IMMVS	29.5 (6.9)	27, 32	27.0 (6.2)	25, 29	2.5	-0.22, 5.3	0.071
	29.6 (8.7)		26.9 (9.5)				
	18.5 55.2		16.0 44.7				
IMMVS (pct)	47.5 (33.1)	38, 57	34.3 (32.5)	24, 44	13	-0.51, 27	0.059
	50.0 (50.0)		25.0 (51.3)				
	1.0 99.0		1.0 99.0				
GRPPVS	0.3 (0.0)	0.33, 0.35	0.4 (0.0)	0.34, 0.37	-0.01	-0.03, 0.00	0.14
	0.3 (0.1)		0.4 (0.1)				
	0.3 0.4		0.3 0.5				

GRPPVS(pct)	74.1 (25.2)	67, 82	83.0 (27.7)	75, 91	-9.0	-20, 2.1	0.11
	75.0 (47.5)		97.5 (24.0)				
	0.4 99.0		1.0 99.0				
VTDVS (ml)	89.3 (18.6)	84, 95	76.5 (19.7)	70, 82	13	4.8, 21	0.002
	85.5 (26.3)		71.0 (21.3)				
	59.0 126.0		24.0 122.0				
VTSVS (ml)	26.3 (6.9)	24, 28	23.0 (7.2)	21, 25	3.3	0.40, 6.3	0.027
	25.0 (11.0)		21.0 (10.3)				
	13.0 43.0		13.0 42.0				
FEVS (%)	70.0 (3.7)	69, 71	70.5 (4.4)	69, 72	-0.50	-2.2, 1.2	0.6
	70.0 (5.0)		70.0 (7.0)				
	63.0 79.0		63.0 79.0				
FSVS (%)	39.6 (3.1)	39, 41	40.5 (6.2)	39, 42	-0.91	-3.0, 1.2	0.4
	40.0 (4.0)		40.0 (5.3)				
	34.0 47.0		34.0 74.0				
¹ Media (SD); Mediana (ÎÎQ); Minim–Maxim							
² ÎÎ – Interval de încredere 95%.							
³ Test t pentru eşantioane independente (Welch Two Sample t-test).							

Notă: Valorile sunt exprimate ca medie $\pm$ deviație standard (Mean $\pm$ SD) și interval de încredere de 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 statistic semnificative.

Abrevieri: Ao – aortă; AS – atriu stâng; AD1 – diametru atriu drept 1; AD2 – diametru atriu drept 2; VD – ventricul drept; DTDVS – diametrul telediastolic al ventriculului stâng; DTSVS – diametrul telesistolic al ventriculului stâng; SIV – sept interventricular; PPVS – perete posterior al ventriculului stâng; MMVS – masă miocardică a ventriculului stâng; IMMVS – indice masă miocardică VS; IMMVS_ASC – indice masă miocardică VS ajustat pentru aria suprafeței corporale; GRPPVS – grosimea relativă a peretelui posterior VS; VTDVS – volum telediastolic VS; VTSVS – volum telesistolic VS; FEVS – fracția de ejeție a VS; FSVS – fracția de scurtare a VS; DZ1 – diabet zaharat de tip 1; ÎÎ95% – interval de încredere 95%.

Anexa 5. Parametrii ecocardiografici în lotul de studiu, stratificați în funcție de sex

Tabelul 16 Rezultatele analizei parametrilor derivați din evaluarea ecocardiografică la copiii cu DZ , stratificate în funcție de sex

Variabile	B, N = 24¹	95% Î²	F, N = 20¹	95% Î²	D-ță³	95% Î²³	p³
Ao (mm)	26.5 (2.3) 26.0 (3.3) 23.0 30.0	26, 28	23.6 (2.8) 23.5 (3.5) 20.0 29.0	22, 25	2.9	1.4, 4.5	<0.001
AS (mm)	28.5 (2.2) 29.0 (3.0) 23.0 32.0	28, 29	25.4 (3.4) 25.0 (4.3) 19.0 32.0	24, 27	3.1	1.3, 4.8	0.001
AD1 (cm)	2.9 (0.4) 2.9 (0.5) 2.3 3.6	2.8, 3.1	3.0 (0.3) 3.2 (0.5) 2.5 3.5	2.9, 3.2	-0.12	-0.32, 0.09	0.3
AD2 (cm)	3.1 (0.3) 3.1 (0.3) 2.3 4.0	3.0, 3.3	3.0 (0.4) 2.9 (0.3) 2.3 3.8	2.8, 3.2	0.13	-0.10, 0.36	0.2
VD (mm)	15.9 (2.4) 16.0 (4.0) 11.0 21.0	15, 17	13.5 (2.6) 13.5 (4.3) 9.0 19.0	12, 15	2.4	0.90, 4.0	0.003
DTDVS (mm)	43.3 (4.0) 44.0 (5.5) 37.0 51.0	42, 45	39.6 (3.1) 39.5 (4.3) 34.0 45.0	38, 41	3.7	1.6, 5.9	0.001
DTSVS (mm)	25.9 (3.0) 25.5 (5.3) 20.0 31.0	25, 27	23.9 (2.5) 24.0 (3.3) 20.0 29.0	23, 25	2.0	0.30, 3.6	0.022

SIV (mm)	7.7 (1.1)	7.2, 8.1	7.4 (1.5)	6.7, 8.1	0.27	-0.57, 1.1	0.5
	8.0 (1.0)		7.0 (2.3)				
	6.0 10.0		5.0 10.0				
PPVS (mm)	7.5 (0.9)	7.1, 7.9	7.2 (1.3)	6.6, 7.8	0.26	-0.44, 0.96	0.5
	7.0 (1.0)		7.0 (2.0)				
	6.0 9.0		5.0 10.0				
MMVS (g)	101.1 (26.6)	90, 112	83.6 (26.9)	71, 96	17	1.0, 34	0.038
	98.7 (46.3)		73.5 (52.0)				
	56.3 147.8		48.9 127.8				
MMVS (pct)	30.2 (27.6)	19, 42	36.3 (37.4)	19, 54	-6.0	-27, 14	0.6
	17.5 (41.3)		17.5 (70.6)				
	1.0 75.0		1.0 99.0				
IMMVS_ASC	65.9 (12.4)	61, 71	58.7 (12.6)	53, 65	7.2	-0.41, 15	0.063
	63.6 (20.4)		58.3 (21.0)				
	46.2 86.8		36.6 80.6				
IMMVS_ASC (pct)	34.0 (31.3)	21, 47	41.2 (35.9)	24, 58	-7.3	-28, 13	0.5
	25.0 (51.3)		25.0 (66.3)				
	1.0 90.0		1.0 97.5				
IMMVS	28.0 (6.7)	25, 31	25.8 (5.5)	23, 28	2.2	-1.5, 5.9	0.2
	27.2 (9.7)		26.2 (9.3)				
	18.8 44.7		16.0 34.4				
IMMVS (pct)	29.4 (31.7)	16, 43	40.1 (33.4)	24, 56	-11	-31, 9.3	0.3
	25.0 (49.0)		37.5 (70.0)				
	1.0 99.0		1.0 90.0				
GRPP_VS	0.3 (0.0)	0.33, 0.36	0.4 (0.1)	0.34, 0.39	-0.02	-0.05, 0.01	0.2
	0.4 (0.1)		0.4 (0.1)				
	0.3 0.4		0.3 0.5				

GRPP_VS (pct)	80.6 (29.3)	68, 93	86.0 (25.9)	74, 98	-5.4	-22, 11	0.5
	95.0 (24.0)		98.3 (12.8)				
	1.0 99.0		5.0 99.0				
VTDVS (ml)	85.6 (18.7)	78, 93	65.5 (14.9)	59, 72	20	9.8, 30	<0.001
	86.0 (25.8)		67.0 (14.8)				
	58.0 122.0		24.0 93.0				
VTSVS (ml)	24.5 (7.2)	21, 27	21.3 (7.0)	18, 25	3.2	-1.1, 7.5	0.14
	23.0 (12.3)		20.0 (6.3)				
	13.0 38.0		13.0 42.0				
FEVS (%)	71.3 (4.4)	69, 73	69.4 (4.3)	67, 71	1.9	-0.70, 4.6	0.15
	71.0 (6.0)		68.5 (7.0)				
	63.0 79.0		63.0 77.0				
FSVS (%)	40.4 (3.6)	39, 42	40.7 (8.5)	37, 45	-0.23	-4.4, 4.0	>0.9
	40.0 (4.3)		38.5 (5.3)				
	34.0 47.0		34.0 74.0				

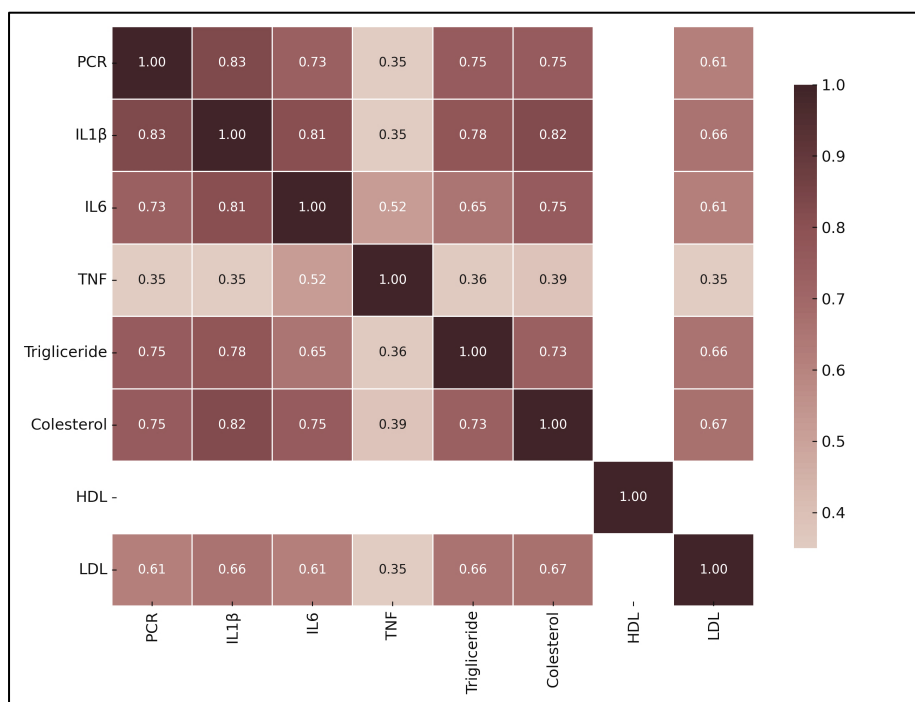
¹Media (SD); Mediana (ÎÎQ); Minim–Maxim

²ÎÎ – Interval de încredere 95%.

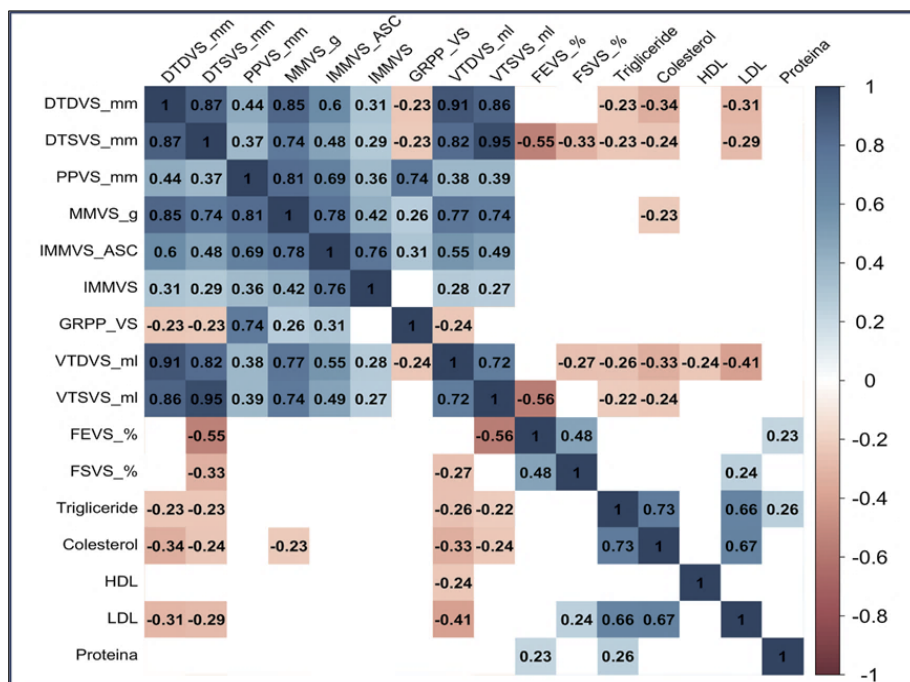
³Test t pentru eşantioane independente (Welch Two Sample t-test).

Notă: Valorile sunt exprimate ca medie $\pm$ deviație standard (Mean $\pm$ SD) și interval de încredere de 95% (ÎÎ95%). Diferența reprezintă valoarea medie în grupul B minus valoarea medie în grupul F. Valori ale p mai mici de 0,05 ($p < 0,05$) au fost considerate statistic semnificative. Abrevieri: Ao – aortă; AS – atriul stâng; AD1 – diametru atriul drept 1; AD2 – diametru atriul drept 2; B – băieți; VD – ventriculul drept; DTDVS – diametrul telediastolic al ventriculului stâng; DTSVS – diametrul telesistolic al ventriculului stâng; F – fete; SIV – sept interventricular; PPVS – perete posterior al ventriculului stâng; MMVS – masă miocardică a ventriculului stâng; IMMVS – indice masă miocardică VS; IMMVS_ASC – indice masă miocardică VS ajustat pentru aria suprafeței corporale; GRPP_VS – grosimea relativă a peretelui posterior VS; VTDVS – volum telediastolic VS; VTSVS – volum telesistolic VS; FEVS – fracția de ejeție a VS; FSVS – fracția de scurtare a VS; B – băieți; F – fete; ÎÎ95% – interval de încredere 95%.

Anexa 6. Analiza fenotipului corelațional între profilul lipidic, markerii inflamatori și parametrii ecocardiografici



A.



B.

Figura 15 Analiza fenotipului corelațional între indicatorii profilului lipidic de interes cu parametrii inflamatori (A) și ecocardiografici (B)

Notă: Gradientul de culoare utilizat în figură indică puterea semnificației, cu nuanțe mai profunde reprezentând asocieri mai puternice, iar tonurile mai deschise indicând o semnificație statistică comparativ mai mică. Coeficienții de corelație pozitivi implică asocieri pozitive, în timp ce coeficienții de corelație negativi – asocieri negative.

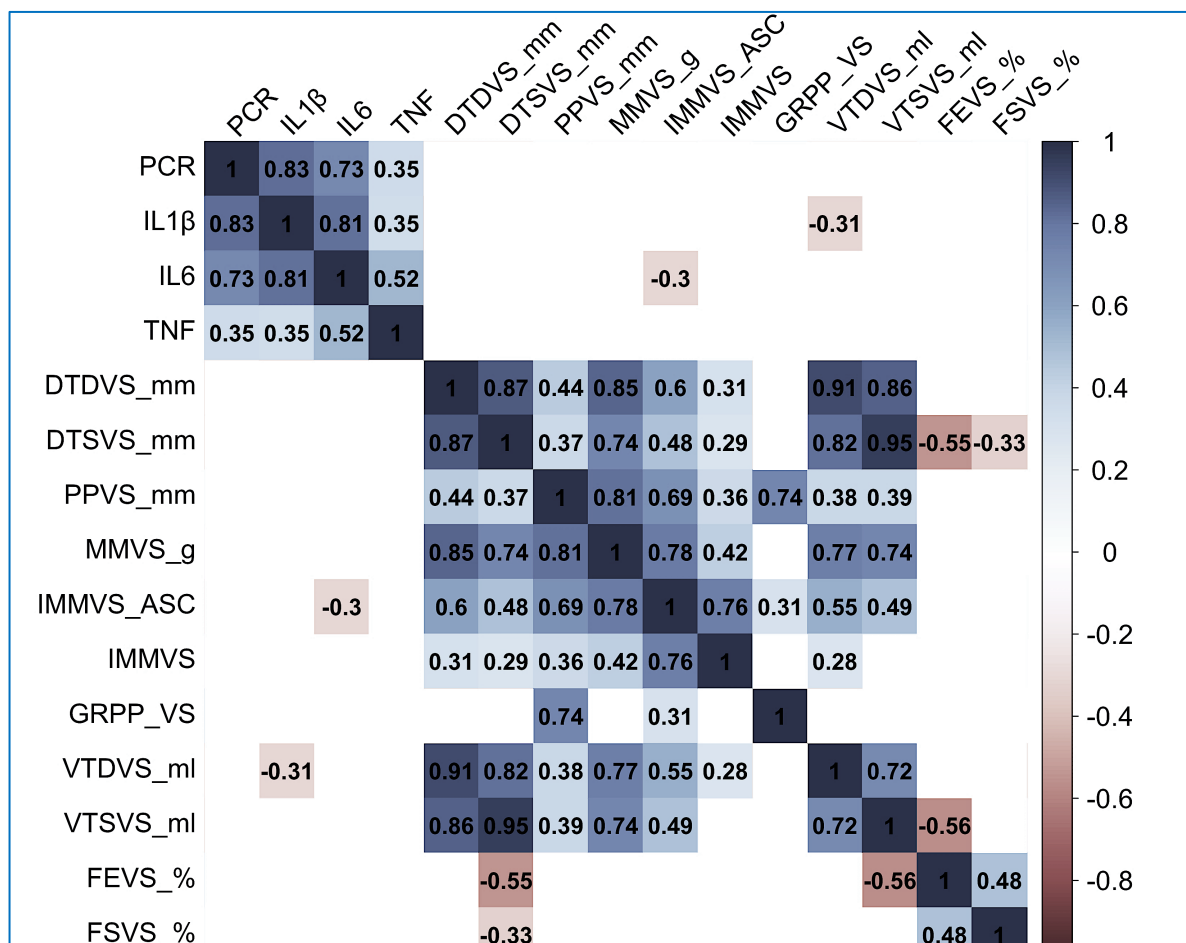


Figura 16 Analiza fenotipului corelațional între markerii inflamatori de interes cu indicatorii ecocardiografici

Notă: Gradientul de culoare utilizat în figură indică puterea semnificației, cu nuanțe mai profunde reprezentând asocieri mai puternice, iar tonurile mai deschise indicând o semnificație statistică comparativ mai mică. Coeficienții de corelație pozitivi implică asocieri pozitive, în timp ce coeficienții de corelație negativi – asocieri negative.

Anexa 7. Informații privind valorificarea rezultatelor cercetării

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR 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 ai inflamației sistemice în diabetul de tip 1 la copii. In: 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.
- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**
 - ✓ **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; Chişinău, Republica Moldova. Chişinău: 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 conferinţelor ştiinţifice:**

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(suppl 4):39. ISSN: 2587-3466.
<https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/18254>
9. Rodoman I, **Eşanu V**, Eşanu 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 conferinţe internaţionale**

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; Timişoara, 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 Ieşene „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_mezhdunarodnyy_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 Oct 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_mezhdunarodnyy_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 Iașene „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 Iașene „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 Ieșene „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.











MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 572

data 17 Martie 2025

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **Eșanu Valeriu, Palii Ina, Vudu Lorina, Revenco Ninel,
Golovin Boris, Cobet Valeriu**
(autorilor & coautorilor)

Pentru **inovația** „EVALUAREA MARKERULUI DE PEROXIDARE A PROTEINELOR
- PRODUSE PROTEICE AVANSAT OXIDATE, CA INDICATOR AL
DECOMPENSĂRII DIABETULUI ZAHARAT TIP 1 LA COPII”
(denumirea)



Director IMSP IMșiC
Dr. șt. med., conf. univer.
Sergiu GLADUN
Sergiu GLADUN



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 573

data 17 Martie 2025

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **Eșanu Valeriu, Palii Ina, Vudu Lorina, Revenco Ninel,
Golovin Boris, Cobet Valeriu**
(autorilor & coautorilor)

Pentru **inovația** „EVALUAREA MARKERILOR DE PEROXIDARE A LIPIDELOR -
DIALDEHIDA MALONICĂ ȘI ALBUMINA ISCHEMIC-MODIFICATĂ CA
INDICATORI AI DECOMPENSĂRII DIABETULUI ZAHARAT TIP 1 LA COPII”
(denumirea)



Director IMSP IMșiC
Dr. șt. med., conf. univer.
Sergiu GLADUN
Sergiu GLADUN



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 574

data 17 Martie 2025

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **Eșanu Valeriu, Palii Ina, Vudu Lorina, Revenco Ninel,
Golovin Boris, Cobeț Valeriu**
(autorilor & coautorilor)

Pentru **inovația** „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”
(denumirea)



Director IMSP IMșiC
Dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 575

data 17 Martie 2025

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **Eșanu Valeriu, Palii Ina, Vudu Lorina, Revenco Ninel,
Golovin Boris, Cobeț Valeriu**
(autorilor & coautorilor)

Pentru **inovația** „EVALUAREA MARKERILOR INFLAMATORI: PCR, TNF, IL-6 ȘI
IL-1β CA INDICATORI AI STRATIFICĂRI RISCULUI CARDIOVASCULAR LA
COPII CU DIABET ZAHARAT TIP 1”
(denumirea)



Director IMSP IMșiC
Dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 576

data 17 Martie 2025

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **Eșanu Valeriu, Palii Ina, Vudu Lorina, Revenco Ninel,
Golovin Boris, Cobeț Valeriu**
(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația „EVALUAREA MARKERILOR PROFILULUI LIPIDIC:
COLESTEROLUL TOTAL, TRIGLICERIDELE ȘI LDL-COLESTEROL CA
INDICATORI AI STRATIFICĂRII RISCULUI CARDIOVASCULAR LA COPIII CU
DIABET ZAHARAT TIP 1”
(denumirea)



Director IMSP IMșiC
Dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 577

data 17 Martie 2025

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **Eșanu Valeriu, Palii Ina, Vudu Lorina, Revenco Ninel,
Golovin Boris, Cobeț Valeriu**
(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația „EVALUAREA REMODELĂRII VENTRICULARE STÂNGI LA
COPIII CU DIABET ZAHARAT TIP 1 CU INTERVALUL DE VÎRSTA 10-18 ANI”
(denumirea)



Director IMSP IMșiC
Dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93

MD-2062, mun. Chișinău

Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМР)

ул. Буребиста, 93

MD-2062, мун/г Кишинэу

Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



APROB

Director IMSP IMȘIC
Dr.șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN

17 Martie 2025

ACT DE IMPLEMENTARE nr. 7

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „EVALUAREA MARKERILOR DE PEROXIDARE CARBOHIDRATĂ AGE PENTOSIDINES-LIKE ȘI AGE VERPELYSINES-LIKE CA INDICATORI AI DECOMPENSĂRII DIABETULUI ZAHARAT TIP 1 LA COPII”.

2. Autori: Eșanu Valeriu, medic, doctorand, Palii Ina, hab. șt. med. prof. univ.; Vudu Lorina, șt. med. conf. univ., Revenco Ninel, dr. hab. șt. med. prof. univ., Golovin Boris, dr. șt. med., conf. univ., Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.

3. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implimentate în secția Endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2019-2025 aa.

4. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie și endocrinologie pediatrică; și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Secției de Endocrinologie.

5. Rezultatul implementării: Implimentarea metodei de evaluarea markerilor de peroxidare carbohidrată Age pentosidines-like și Age verpelysines-like la copii cu diabet zaharat tip 1 va avea un efect benefic pentru aprecierea gradului de compensare, cu stratificarea riscurilor și intervenirii timpurii în prevenirea acestora.

Secretar științific
dr.șt.med., conf.univ.

CARAUȘ Tatiana

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr. 571

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93

MD-2062, mun. Chișinău

Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМНР)

ул. Буребиста, 93

MD-2062, мун/г Кишинэу

Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



APROB

Director IMSP IMȘIC
Dr.șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN

17 Martie 2025

ACT DE IMPLEMENTARE nr. 8

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** „EVALUAREA MARKERULUI DE PEROXIDARE A PROTEINELOR - PRODUSE PROTEICE AVANSAT OXIDATE, CA INDICATOR AL DECOMPENSĂRII DIABETULUI ZAHARAT TIP 1 LA COPII”.
- 2. Autori:** Eșanu Valeriu, medic, doctorand, Palii Ina, hab. șt. med. prof. univ.; Vudu Lorina, șt. med. conf. univ., Revenco Ninel, dr. hab. șt. med. prof. univ., Golovin Boris, dr. șt. med., conf. univ., Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.
- 3. Unde și când a fost implementată:** rezultatele studiului au fost implementată în secția Endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2019-2025 aa.
- 4. Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie și endocrinologie pediatrică; și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Secției de Endocrinologie.
- 5. Rezultatul implementării:** Implementarea metodei de evaluarea markerului de peroxidare a proteinelor - produse proteice avansat oxidate, ca indicator al decompensării diabetului zaharat tip 1 la copii, va avea un efect benefic pentru aprecierea gradului de compensare, cu stratificarea riscurilor și intervenirii timpurii în prevenirea acestora.

Secretar științific
dr.șt.med., conf.univ.

CARAUȘ Tatiana

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr. 572

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93

MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)

ул. Буребиста, 93

MD-2062, мун/г Кишинэу

Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



APROB

Director IMSP IMȘIC
Dr.șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN

17 Martie 2025

ACT DE IMPLEMENTARE nr. 9

- Denumirea ofertei pentru implementare:** „EVALUAREA MARKERILOR DE PEROXIDARE A LIPIDELOR - DIALDEHIDA MALONICĂ ȘI ALBUMINA ISCHEMIC-MODIFICATĂ CA INDICATORI AI DECOMPENSĂRII DIABETULUI ZAHARAT TIP 1 LA COPII”
- Autori:** Eșanu Valeriu, medic, doctorand, Palii Ina, hab. șt. med. prof. univ.; Vudu Lorina, șt. med. conf. univ., Revenco Ninel, dr. hab. șt. med. prof. univ., Golovin Boris, dr. șt. med., conf. univ., Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.
- Unde și când a fost implementată:** rezultatele studiului au fost implementată în secția Endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2019-2025 aa.
- Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie și endocrinologie pediatrică; și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Secției de Endocrinologie.
- Rezultatul implementării:** Implimentarea metodei de a markerilor de peroxidare a lipidelor dialdehida malonică și albumina ischemic-modificată ca indicatori ai IMSP Institutul Mamei și Copilului decompensării diabetului zaharat tip 1 la copii va avea un efect benefic, pentru aprecierea gradului de compensare, cu stratificarea riscurilor și intervenirii timpurii în prevenirea acestora.

Secretar științific
dr.șt.med., conf.univ.

CARAUȘ Tatiana

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr. 573

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93

MD-2062, mun. Chișinău

Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМир)

ул. Буребиста, 93

MD-2062, мун/г Кишинэу

Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



APROB

Director IMSP IMȘIC

Dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

17 Martie 2025

ACT DE IMPLEMENTARE nr. 10

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „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”.

2. Autori: Eșanu Valeriu, medic, doctorand, Palii Ina, hab. șt. med. prof. univ.; Vudu Lorina, șt. med. conf. univ., Revenco Ninel, dr. hab. șt. med. prof. univ., Golovin Boris, dr. șt. med., conf. univ., Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.

3. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementată în secția Endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2019-2025 aa.

4. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie și endocrinologie pediatrică; și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Secției de Endocrinologie.

5. Rezultatul implementării: Implimentarea metodei de 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, va avea un efect benefic pentru aprecierea gradului de compensare, cu stratificarea riscurilor și intervenirii timpurii în prevenirea acestora.

Secretar științific
dr. șt. med., conf. univ.

CARAUȘ Tatiana

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)
str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМШР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com


Director IMSP IMȘIC
Dist. med. conf. univ.
Sergiu GLADUN
17 Martie 2025

ACT DE IMPLEMENTARE nr. 11

- Denumirea ofertei pentru implementare:** „EVALUAREA MARKERILOR INFLAMATORII: PCR, TNF, IL-6 ȘI IL-1 β CA INDICATORI AI STRATIFICĂRII RISCULUI CARDIOVASCULAR LA COPII CU DIABET ZAHARAT TIP 1”.
- Autori:** Eșanu Valeriu, medic, doctorand, Palii Ina, hab. șt. med. prof. univ.; Vudu Lorina, șt. med. conf. univ., evenco Ninel, dr. hab. șt. med. prof. univ., Golovin Boris, dr. șt. med., conf. univ., Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.
- Unde și când a fost implementată:** rezultatele studiului au fost implimentată în secția Endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2019-2025 aa.
- Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie și endocrinologie pediatrică; și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Secției de Endocrinologie.
- Rezultatul implementării:** Implimentarea metodei de evaluarea markerilor inflamatori - PCR, TNF, IL-6 ȘI IL-1 β la copii cu diabet zaharat tip 1 va avea un efect benefic, pentru aprecierea riscului cardiovascular în diabetul zaharat tip 1 la copii, cu intervenire timpurie în prevenirea acestuia.

Secretar științific
dr. șt. med., conf. univ.

CARAUȘ Tatiana

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr. 575

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93

MD-2062, mun. Chișinău

Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМНР)

ул. Буребиста, 93

MD-2062, мун/г Кишинэу

Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



APROB

Director IMSP IMȘIC
Dr.șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN

17 Martie 2025

ACT DE IMPLEMENTARE nr. 12

- Denumirea ofertei pentru implementare:** „EVALUAREA MARKERILOR PROFILULUI LIPIDIC: COLESTEROLUL TOTAL, TRIGLICERIDELE ȘI LDL-COLESTEROL CA INDICATORI AI STRATIFICĂRII RISCULUI CARDIOVASCULAR LA COPII CU DIABET ZAHARAT TIP 1”.
- Autori:** Eșanu Valeriu, medic, doctorand, Palii Ina, hab. șt. med. prof. univ.; Vudu Lorina, șt. med. conf. univ., Revenco Ninel, dr. hab. șt. med. prof. univ., Golovin Boris, dr. șt. med., conf. univ., Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.
- Unde și când a fost implementată:** rezultatele studiului au fost implementată în secția Endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2019-2025 aa.
- Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie și endocrinologie pediatrică; și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Secției de Endocrinologie.
- Rezultatul implementării:** Implimentarea metodei de evaluarea markerilor profilului lipidic: colesterolul total, trigliceridele și LDL-C, pentru aprecierea riscului cardiovascular în diabetul zaharat tip 1 la copii, cu intervenire timpurie în prevenirea acestuia.

Secretar științific
dr.șt.med., conf.univ.

CARAUȘ Tatiana

**Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr. 576**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93

MD-2062, mun. Chișinău

Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМшР)

ул. Буребиста, 93

MD-2062, мун/г Кишинэу

Tel. + 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB

Director IMSP IMȘIC

Dr. șt. med. conf. univ.

Sergiu GLADUN

17 Martie 2025



ACT DE IMPLEMENTARE nr. 13

- Denumirea ofertei pentru implementare:** „EVALUAREA REMODELĂRII VENTRICULARE STÂNGI LA COPIII CU DIABET ZAHARAT TIP 1 CU INTERVALUL DE VÎRSTA 10-18 ANI”.
- Autori:** Eșanu Valeriu, medic, doctorand, Palii Ina, hab. șt. med. prof. univ.; Vudu Lorina, șt. med. conf. univ., Revenco Ninel, dr. hab. șt. med. prof. univ., Golovin Boris, dr. șt. med., conf. univ., Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.
- Unde și când a fost implementată:** rezultatele studiului au fost implementată în secția Endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2019-2025 aa.
- Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie și endocrinologie pediatrică; și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Secției de Endocrinologie.
- Rezultatul implementării:** Implimentarea metodei de evaluarea remodelării ventriculare stângi la copiii cu diabet zaharat tip 1 cu intervalul de vîrsta 10-18 ani va avea un efect benefic, pentru aprecierea gradului de afectare cardiacă în diabetul zaharat tip 1 la copii, cu stratificarea riscurilor și intervenirii timpurii în prevenirea complicațiilor cardiovasculare.

Secretar științific
dr. șt. med., conf. univ.

CARAUȘ Tatiana

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr. 577



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Jana Chihai

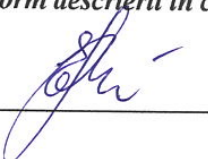
“” 2025

ACTUL nr. 26
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic și științifico-didactic)

- Denumirea ofertei pentru implementare:** „EVALUAREA MARKERILOR DE PEROXIDARE CARBOHIDRATĂ AGE PENTOSIDINES-LIKE ȘI AGE VERPELYSINES-LIKE CA INDICATORI AI DECOMPENSĂRII DIABETULUI ZAHARAT TIP 1 LA COPII”.
- Autori:** Eșanu Valeriu, medic, doctorand, Palii Ina, dr. hab. șt. med. prof. univ.; Vudu Lorina, dr. șt. med. conf. univ., Revenco Ninel, dr. hab. șt. med. prof. univ., Golovin Boris, dr. șt. med., conf. univ., Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.
- Numărul inovației:** Nr.6341 din 18 martie 2025
- Unde și când a fost implementată:** rezultatele studiului au fost implimentate în secția Endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2019-2025 aa.
- Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie și endocrinologie pediatrică; și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Secției de Endocrinologie.
- Rezultatul implementării:** Implimentarea metodei de evaluarea markerilor de peroxidare carbohidrată Age pentosidines-like și Age verpelysines-like la copii cu diabet zaharat tip 1 va avea un efect benefic pentru aprecierea gradului de compensare, cu stratificarea riscurilor și intervenirii timpurii în prevenirea acestora.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

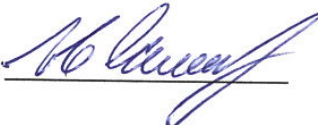
Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.


Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic
și Management Academic
conf. univ., dr. șt. med.


Silvia STRATULAT

IMSP Institutul Mamei și Copilului
Director, dr. șt. med., conf. univ.


Sergiu GLADUN





INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB
Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
dr. hab. șt. med., conf. univ.
Jana Chihai
2025

ACTUL nr. 27
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic și științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „EVALUAREA MARKERULUI DE PEROXIDARE A PROTEINELOR - PRODUSE PROTEICE AVANSAT OXIDATE, CA INDICATOR AL DECOMPENSĂRII DIABETULUI ZAHARAT TIP 1 LA COPII”.
2. **Autori:** Eșanu Valeriu, medic, doctorand, Palii Ina, dr. hab. șt. med. prof. univ.; Vudu Lorina, dr. șt. med. conf. univ., Revenco Ninel, dr. hab. șt. med. prof. univ., Golovin Boris, dr. șt. med., conf. univ., Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.
3. **Numărul inovației:** Nr.6342 din 18 martie 2025
4. **Unde și când a fost implementată:** rezultatele studiului au fost implementată în secția Endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2019-2025 aa.
5. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie și endocrinologie pediatrică; și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Secției de Endocrinologie.
6. **Rezultatul implementării:** Implementarea metodei de evaluarea markerului de peroxidare a proteinelor - produse proteice avansat oxidate, ca indicator al decompensării diabetului zaharat tip 1 la copii, va avea un efect benefic pentru aprecierea gradului de compensare, cu stratificarea riscurilor și intervenirii timpurii în prevenirea acestora.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic
și Management Academic
conf. univ., dr. șt. med.

Silvia STRATULAT

IMSP Institutul Mamei și Copilului
Director, dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN



INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF "Nicolae Testemitanu" din RM
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Jana Chihai



2025

ACTUL nr. 28
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic și științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „EVALUAREA MARKERILOR DE PEROXIDARE A LIPIDELOR - DIALDEHIDA MALONICĂ ȘI ALBUMINA ISCHEMIC-MODIFICATĂ CA INDICATORI AI DECOMPENSĂRII DIABETULUI ZAHARAT TIP 1 LA COPII”
2. **Autori:** Eșanu Valeriu, medic, doctorand, Palii Ina, dr. hab. șt. med. prof. univ.; Vudu Lorina, dr. șt. med. conf. univ., Revenco Ninel, dr. hab. șt. med. prof. univ., Golovin Boris, dr. șt. med., conf. univ., Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.
3. **Numărul inovației:** Nr.6343 din 18 martie 2025
4. **Unde și când a fost implementată:** rezultatele studiului au fost implimentată în secția Endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2019-2025 aa.
5. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie și endocrinologie pediatrică; și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Secției de Endocrinologie.
6. **Rezultatul implementării:** Implimentarea metodei de a markerilor de peroxidare a lipidelor dialdehida malonică și albumina ischemic-modificată ca indicatori ai IMSP Institutul Mamei și Copilului decompensării diabetului zaharat tip 1 la copii va avea un efect benefic, pentru aprecierea gradului de compensare, cu stratificarea riscurilor și intervenirii timpurii în prevenirea acestora.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic
și Management Academic
conf. univ., dr. șt. med.

Silvia STRATULAT

Director, dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN



INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
dr. hab. șt. med. conf. univ.

Jana Chihai

2025

ACTUL nr. 29

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic și științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „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”.

2. **Autori:** Eșanu Valeriu, medic, doctorand, Palii Ina, dr. hab. șt. med. prof. univ.; Vudu Lorina, dr. șt. med. conf. univ., Revenco Ninel, dr. hab. șt. med. prof. univ., Golovin Boris, dr. șt. med., conf. univ., Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.

3. **Numărul inovației:** Nr.6344 din 18 martie 2025

4. **Unde și când a fost implementată:** rezultatele studiului au fost implementată în secția Endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2019-2025 aa.

5. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie și endocrinologie pediatrică; și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Secției de Endocrinologie.

6. **Rezultatul implementării:** Implimentarea metodei de 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, va avea un efect benefic pentru aprecierea gradului de compensare, cu stratificarea riscurilor și intervenirii timpurii în prevenirea acestora.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic
și Management Academic
conf. univ., dr. șt. med.

Silvia STRATULAT

IMSP Institutul Mamei și Copilului
Director, dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

2025



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Jana Chihai

“*aprobare*” 2025

ACTUL nr. 30
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic și științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „EVALUAREA MARKERILOR INFLAMATORII: PCR, TNF, IL-6 ȘI IL-1 β CA INDICATORI AI STRATIFICĂRII RISCULUI CARDIOVASCULAR LA COPIII CU DIABET ZAHARAT TIP 1”.
2. **Autori:** Eșanu Valeriu, medic, doctorand, Palii Ina, dr. hab. șt. med. prof. univ.; Vudu Lorina, dr. șt. med. conf. univ., Revenco Ninel, dr. hab. șt. med. prof. univ., Golovin Boris, dr. șt. med., conf. univ., Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.
3. **Numărul inovației:** Nr. 6345 din 18 martie 2025
4. **Unde și când a fost implementată:** rezultatele studiului au fost implementată în secția Endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2019-2025 aa.
5. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie și endocrinologie pediatrică; și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Secției de Endocrinologie.
6. **Rezultatul implementării:** Implementarea metodei de evaluarea markerilor inflamatori - PCR, TNF, IL-6 ȘI IL-1 β la copii cu diabet zaharat tip 1 va avea un efect benefic, pentru aprecierea riscului cardiovascular în diabetul zaharat tip 1 la copii, cu intervenire timpurie în prevenirea acestuia.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic
și Management Academic
conf. univ., dr. șt. med.

Silvia STRATULAT

IMSP Institutul Mamei și Copilului
Director, dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

Eufroza.



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
dr. hab. șt. med. conf. univ.

Jana Chihai

2025

ACTUL nr. 31
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic și științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „EVALUAREA MARKERILOR PROFILULUI LIPIDIC: COLESTEROLUL TOTAL, TRIGLICERIDELE ȘI LDL-COLESTEROL CA INDICATORI AI STRATIFICĂRII RISCULUI CARDIOVASCULAR LA COPIII CU DIABET ZAHARAT TIP 1”.
2. **Autori:** Eșanu Valeriu, medic, doctorand, Palii Ina, dr. hab. șt. med. prof. univ.; Vudu Lorina, dr. șt. med. conf. univ., Revenco Ninel, dr. hab. șt. med. prof. univ., Golovin Boris, dr. șt. med., conf. univ., Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.
1. **Numărul inovației:** Nr. 6346 din 18 nartie 2026
2. **Unde și când a fost implementată:** rezultatele studiului au fost implimentată în secția Endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2019-2025 aa.
3. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie și endocrinologie pediatrică; și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Secției de Endocrinologie.
4. **Rezultatul implementării:** Implimentarea metodei de evaluarea markerilor profilului lipidic: colesterolul total, trigliceridele și LDL-C, pentru aprecierea riscului cardiovascular în diabetul zaharat tip 1 la copii, cu intervenire timpurie în prevenirea acestuia.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic
și Management Academic
conf. univ., dr. șt. med.

Silvia STRATULAT

IMSP Institutul Mamei și Copilului
Director, dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

S. Prota.



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF "Nicolae Testemițanu" din RM
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Jana Chihai



2025

ACTUL nr. 32
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic și științifico-didactic)

- Denumirea ofertei pentru implementare:** „EVALUAREA REMODELĂRII VENTRICULARE STÂNGI LA COPIII CU DIABET ZAHARAT TIP 1 CU INTERVALUL DE VÎRSTA 10-18 ANI”.
- Autori:** Eșanu Valeriu, medic, doctorand, Palii Ina, dr. hab. șt. med. prof. univ.; Vudu Lorina, dr. șt. med. conf. univ., Revenco Ninel, dr. hab. șt. med. prof. univ., Golovin Boris, dr. șt. med., conf. univ., Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.
- Numărul inovației:** Nr. 6347 din 18 martie 2026
- Unde și când a fost implementată:** rezultatele studiului au fost implementată în secția Endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2019-2025 aa.
- Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie și endocrinologie pediatrică; și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Secției de Endocrinologie.
- Rezultatul implementării:** Implementarea metodei de evaluarea remodelării ventriculare stângi la copiii cu diabet zaharat tip 1 cu intervalul de vîrsta 10-18 ani va avea un efect benefic, pentru aprecierea gradului de afectare cardiacă în diabetul zaharat tip 1 la copii, cu stratificarea riscurilor și intervenirii timpurii în prevenirea complicațiilor cardiovasculare.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic
și Management Academic
conf. univ., dr. șt. med.

Silvia STRATULAT

IMSP Institutul Mamei și Copilului
Director, dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

Anexa 8. Declarația privind asumarea răspunderii

DECLARAȚIE

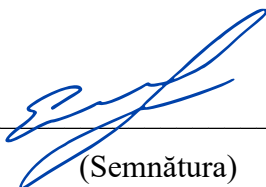
Prin prezenta, subsemnatul Eșanu Valeriu declar pe propria răspundere, că teza de doctor în științe medicale cu tema ” STATUSUL INFLAMATOR ȘI MORFO-FUNCȚIONAL CARDIAC LA COPIII CU DIABET ZAHARAT TIP 1” este elaborată de către mine personal, materialele prezentate sunt rezultatele propriilor cercetări, nu sunt plagiate din alte lucrări științifice și nu a mai fost prezentată la o instituție de învățământ superior din țară sau străinătate.

De asemenea declar, că toate sursele utilizate, inclusiv din Internet, sunt indicate în teza de licență, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului:

- ✓ toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt scrise cu referința asupra sursei originale;
- ✓ reformularea în cuvinte proprii a textelor altor autori deține referința asupra sursei originale;
- ✓ rezumarea ideilor altor autori deține referința exactă la textul original;
- ✓ metodele și tehnicile de lucru preluate din alte surse dețin referințe exacte la sursele originale.

Data 9.07.2026

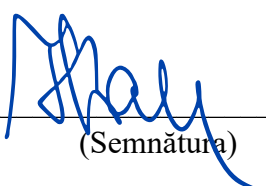
Doctorand: Eșanu Valeriu



(Semnătura)

Conducător de doctorat:

Palii Ina
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



(Semnătura)

ADNOTARE

Eșanu Valeriu, „Statusul inflamator și morfo-funcțional cardiac la copiii cu diabet zaharat tip 1”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2026.

Domeniu de studiu: Pediatrie și neonatologie – 322.01.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat tip 1, copii, stres oxidativ, inflamație, dislipidemie, remodelare ventriculară stângă, capacitate antioxidantă, biomarkeri, ecocardiografie, risc cardiovascular.

Actualitatea cercetării. Diabetul zaharat de tip 1 reprezintă o afecțiune cronică frecventă a copilăriei, caracterizată prin risc precoce de complicații cardiovasculare. Dezechilibrul redox, inflamația sistemică și dislipidemia contribuie la remodelarea ventriculară stângă încă din stadiile subclinice. Lipsa unor studii complexe în Republica Moldova justifică relevanța cercetării.

Scopul lucrării. Evaluarea markerilor inflamației, stresului oxidativ, profilului lipidic și remodelării cardiace, ce pot consolida un algoritm de predictorii incipienți ai impactului DZ1 la copii.

Noutatea științifică. Studiul a demonstrat, pentru prima dată în Republica Moldova, existența unui dezechilibru redox sever, dislipidemie și un răspuns inflamator accentuat la copiii cu diabet zaharat tip 1, corelate cu modificările morfo-funcționale cardiace subclinice.

Rezultatele majore. Creșterea markerilor oxidativi și a citokinelor proinflamatorii; reducerea activității antioxidante; perturbări ale profilului lipidic; depistarea remodelării ventriculare stângi subclinice; corelarea directă între HbA1c și intensificarea stresului oxidativ, dislipidemiei, inflamației și remodelării cardiace.

Semnificația teoretică. Rezultatele confirmă conceptul de „cerc vicios metabolic–inflamator–lipidic–oxidativ” în progresia afectării cardiovasculare la copilul cu diabet zaharat tip 1.

Valoarea aplicativă. Biomarkerii redox, inflamatori și lipidici, alături de ecocardiografie, pot fi integrați în algoritmul de evaluare complexă și stratificare a riscului cardiovascular.

Implementarea rezultatelor. Datele obținute au fost aplicate în practica clinică a secției Endocrinologie pediatrică din cadrul IMSP IMC.

Structura tezei. Teza are 171 pagini, include introducere, 5 capitole, discuții, concluzii, recomandări, bibliografie cu 145 titluri și 7 anexe. Lucrarea este ilustrată cu 16 tabele și 16 figuri. Rezultatele sunt publicate în 26 lucrări științifice.

SUMMARY

Eșanu Valeriu, *“Inflammatory status and cardiac morpho-functional changes in children with type 1 diabetes mellitus”*, doctoral thesis in medical sciences, Chișinău, 2026.

Field of study: Pediatrics and Neonatology – 322.01.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, children, oxidative stress, inflammation, dyslipidemia, left ventricular remodeling, antioxidant capacity, biomarkers, echocardiography, cardiovascular risk.

Relevance of the study. Type 1 diabetes mellitus is a common chronic condition in childhood, characterized by an early risk of cardiovascular complications. Redox imbalance, systemic inflammation, and dyslipidemia contribute to left ventricular remodeling already from subclinical stages. The lack of complex studies in the Republic of Moldova justifies the relevance of this research.

Aim of the study. Assessment of inflammatory, oxidative stress, and lipid biomarkers, alongside cardiac remodeling parameters, to support the development of an early predictive algorithm for cardiovascular impact in children with T1DM.

Scientific novelty. For the first time in the Republic of Moldova, the study demonstrated the presence of severe redox imbalance, dyslipidemia, and an enhanced inflammatory response in children with T1DM, correlated with subclinical morpho-functional cardiac changes.

Major results. Increase in oxidative markers and proinflammatory cytokines; reduction in antioxidant activity; disturbances of the lipid profile; detection of subclinical left ventricular remodeling; direct correlation between HbA1c and the intensification of oxidative stress, dyslipidemia, inflammation, and cardiac remodeling.

Theoretical significance. The results confirm the concept of a “metabolic–inflammatory–lipid–oxidative vicious cycle” in the progression of cardiovascular impairment in children with T1DM.

Practical value. Redox, inflammatory, and lipid biomarkers, along with echocardiography, can be integrated into an algorithm for comprehensive evaluation and cardiovascular risk stratification.

Implementation of the results. The findings were applied in the clinical practice of the Pediatric Endocrinology Department of the Institute of Mother and Child.

Structure of the thesis. The thesis comprises 171 pages, including an introduction, five chapters, discussions, conclusions, recommendations, a bibliography of 145 references, and seven appendices. The work is illustrated with 16 tables and 16 figures.

The results were published in 26 scientific papers.