

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



**TRATAMENTUL ADMINISTRAT PRIN POMPĂ DE
INSULINĂ LA COPIII CU DIABET ZAHARAT TIP 1**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. FICA SIMONA

Student-doctorand:

HERESCU căs. BOJOGA IRINA ELENA

ANUL 2025

Cuprins

Introducere.....	7
PARTEA GENERALĂ.....	12
1.Diabetul zaharat tip 1.....	13
1.1.Stadiul actual al cunoașterii reflectat de literatura de specialitate	13
1.2.Definiție și noțiuni generale	17
1.3. Epidemiologie.....	17
1.4. Patogeneza.....	18
1.5. Diagnostic	18
1.6. Complicațiile diabetului pe termen lung și scurt	19
1.7. Asocierea cu alte boli autoimune și screeningul acestora	22
1.8. Asocierea cu alte patologii.....	23
1.9. Calitatea vieții copiilor cu DZ tip 1 și a părinților acestora	24
2. Tratament și monitorizare în managementul DZ1	26
2.1. Senzorii de monitorizare continuă a glicemiei	26
2.2. Pompele de insulină	26
2.3.Eventualele dezavantaje ale pompelor de insulină	31
2.4. Monitorizarea controlului glicemic la copiii cu DZ tip 1: ținte actuale ale tratamentului	32
2.5. Perspective de cercetare în managementul și tratamentul DZ1	33
PARTEA ORIGINALĂ.....	37
3.Ipoteza de lucru și obiectivele generale	37
4. Metodologia generală a cercetării	38
4.1. Evaluarea pacienților diagnosticați cu DZ1	38
4.2. Dispozitive medicale utilizate în timpul studiului.....	43
4.3. Analiză statistică	43
5. Studiul numărul 1: Descriere epidemiologică, aspecte clinice și paraclinice ale cohorței de pacienți studiate	45
5.1.Introducere.....	46

5.2. Materiale si metode	46
5.3. Rezultate si discuții.....	47
5.3.Concluzii.....	67
6. Studiul numărul 2 – Impactul pompelor de insulină standard asupra variabilității sezoniere a hemoglobinei glicate	68
6.1. Introducere.....	69
6.2. Materiale și metode	69
6.3. Rezultate.....	72
6.4. Discuții.....	75
6.5. Concluzii.....	78
7. Studiul numărul 3: Impactul pompelor de insulină ce comunică cu senzorul de glicemie (PLGS și HCL) asupra controlului metabolic	79
7.1. Introducere.....	80
7.2 Material și metode	81
7.3 Rezultate.....	84
7.4 Discuții.....	91
7.5 Concluzii.....	95
8. Studiul numărul 4: Evaluarea comparativă a impactului sistemelor hybrid closed loop asupra controlului metabolic la un an de la inițiere versus terapia cu pompă standard sau cea cu injecții zilnice multiple.....	96
8.1.Introducere.....	97
8.2 Materiale și metode	97
8.3. Rezultate.....	100
8.4. Discuții.....	112
8.5 Concluzii.....	118
9. Concluzii și contribuții personale.....	119
Bibliografie.....	125

Lista cu lucrările științifice publicate

- **Bojoga I**, Ioacara S, Malinici E, Chiper V, Georgescu O, Sirbu AE, Fica S. Enhanced Metabolic Control în a Pediatric Population with Type 1 Diabetes Mellitus Using Hybrid Closed-Loop and Predictive Low-Glucose Suspend Insulin Pump Treatments. *Pediatric Reports*. 2024; 16(4):1188-1199.

Enhanced Metabolic Control în a Pediatric Population with Type 1 Diabetes Mellitus Using Hybrid Closed-Loop and Predictive Low-Glucose Suspend Insulin Pump Treatments

<https://doi.org/10.3390/pediatric16040100>

Impact Factor: 1.4 (2023); 5-Year Impact Factor: 1.2 (2023); indexat în [Scopus](#), [ESCI \(Web of Science\)](#), [PubMed](#), [PMC](#), [Embase](#) și alte baze de date . (Capitolul 7- Studiul nr.3, pag 74-88)

- **Bojoga, E.** Malinici, S. Ioacara, A. Arhire, R. Armat, and S. Fica, “INSULIN PUMP THERAPY REDUCES THE SEASONAL HBA1C DRIFT ÎN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES,” *Med. Surg. J.-Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat*, vol. 129, no. 1, pp. 16–23, 2025, [INSULIN PUMP THERAPY REDUCES THE SEASONAL HBA1C DRIFT ÎN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES | The Medical-Surgical Journal](#)

doi: 10.22551/MSJ.2025.01.03. **Impact Factor:** 0.1. ; indexat în PubMed, Scopus, Embase, Medicus, Web of Science (Capitolul 6-Studiul nr. 2, pag 63-72)

Introducere

Motivația alegerii temei, direcții de cercetare si obiective

Motivația pentru alegerea temei "Tratamentul cu pompă de insulină la copiii cu diabet zaharat de tip 1" (DZ1) provine din dorința de a mă implica activ în avansarea managementului diabetului, oferind copiilor diagnosticați cu această afecțiune șansa la o viață cât mai aproape de normal, cu un control glicemic eficient și o calitate îmbunătățită a vieții.

La începutul studiilor mele doctorale, tratamentul cu pompe de insulină și monitorizarea glicemică continuă erau opțiuni de care puțini pacienți beneficiau. În prezent, dispozitivele medicale utilizate în managementul diabetului sunt din ce în ce mai avansate și mai accesibile

pacienților. Cu toate acestea, dispozitivele care ar trebui să reprezinte standardul de aur în tratamentul diabetului de tip 1, în special pompele cu sistem closed-loop hibrid (HCL), continuă să fie greu accesibile pentru pacienții din România. Prezenta lucrare abordează toate etapele pe care tehnologia tratamentului DZ1 le-a urmat, prezentând toate dispozitivele de administrare a tratamentului cu insulină disponibile în prezent în România: pompele standard, pompele cu suspendarea administrării de insulină la anticiparea hipoglicemiei (PLGS) și, în mod special, pompele cu sistem HCL.

Prezenta lucrare și-a propus evaluarea impactului tratamentului cu pompe de insulină asupra controlului metabolic la copiii cu DZ1, realizând o analiză complexă a tuturor tipurilor de dispozitive disponibile până în prezent în țara noastră: pompe standard (care nu comunică deloc cu senzorii de monitorizare continuă a glicemiei), pompe cu PLGS, și pompe cu sistem HCL, care, suplimentar față de cele PLGS, își pot modifica independent administrarea de insulină în funcție de nivelul glicemiei indicat de senzorii de monitorizare continuă a glicemiei (CGMS). De asemenea, ca obiective secundare, pacienții au fost evaluați pentru asocierea cu alte patologii autoimune, precum bolile tiroidiene sau boala celiacă. Pacienții au fost, de asemenea, evaluați în vederea depistării eventualelor complicații cronice ale DZ1 sau eventualelor patologii asociate, precum hipertensiunea arterială, dislipidemie, obezitatea. Totodată, au fost evaluate nivelurile de 25OH vitamina D și IGF1 pentru a analiza dacă există o influență sau o corelație a acestor hormoni cu controlul metabolic. Aceste obiective s-au desfășurat pe mai multe direcții de cercetare, din care au rezultat următoarele studii:

1) În cadrul primului studiu au fost analizate caracteristicile generale ale cohorței de pacienți, oferind o perspectivă comprehensivă din punct de vedere epidemiologic. Studiul a inclus evaluarea detaliată a antecedentelor personale fiziologice și patologice, precum și a celor heredo-colaterale. De asemenea, au fost examinate cu atenție caracteristicile clinice de la debutul diabetului, completate de o analiză amănunțită a parametrilor clinici și paraclinici înregistrați la momentul evaluării inițiale a pacienților.

2) În al doilea studiu a fost analizată influența tratamentului cu pompe de insulină standard asupra variabilității sezoniere a hemoglobinei glicate (HbA1c). S-a pornit de la observația că, în timpul sezonului rece, se constată o creștere a HbA1c de aproximativ 0,3% față de sezonul cald. Astfel, s-a comparat evoluția HbA1c de la sezonul cald la sezonul rece la lotul

de pacienți care utilizau pompa de insulină standard versus lotul de pacienți care foloseau injecții zilnice multiple (multiple daily injections=MDI). Cele două grupuri aveau aceeași medie de vârstă, repartiție pe sexe și medie a HbA1c la prima vizită. S-a constatat că, în timp ce la grupul MDI copiii au prezentat creșterea HbA1c de la sezonul cald la sezonul rece, așa cum era preconizat, în cazul grupului de pacienți care utilizau pompa de insulină nu au existat diferențe sezoniere semnificative între cele două vizite.

3) În cel de-al treilea studiu am analizat longitudinal influența pompelor de insulină ce comunică cu senzorul de glicemie (PLGS și HCL) asupra controlului metabolic. Au fost incluși 51 pacienți ce a fost evaluați inițial, la momentul montării pompei de insulină și ulterior, la aproximativ 12 luni după montare. S-a constatat că, față de momentul inițial, la 12 luni de utilizare a acestor tipuri de pompă de insulină, controlul glicemic era ameliorat: pacienții au obținut o HbA1c mai bună și, de asemenea, parametrii descărcați din platforma senzorilor de glicemie au arătat un timp mai mare petrecut în intervalul țintă (TIR) și normoglicemie strictă (TITR), interval mai mic petrecut în hipoglicemie (TBR) și hiperglicemie (TAR) și variabilitate glicemică mai mică (CV). Nu au fost constatate diferențe semnificative în ceea ce privește indicii de masă corporală (IMC).

4) Al patrulea studiu s-a concentrat pe influența pompelor de tip HCL asupra controlului metabolic. Deoarece, din lipsa de pacienți care să utilizeze doar sistem HCL la momentul respectiv, în al treilea studiu au fost incluși atât pacienți cu pompă HCL, cât și cu PLGS, am considerat ca este posibil ca rezultatele pacienților cu HCL să fi contribuit mai mult la impactul pozitiv asupra controlului metabolic. Astfel, în al patrulea studiu am analizat, prin comparație, 3 grupuri de pacienți: unul cu HCL, unul cu pompă standard și unul cu MDI. Fiecare grup a fost alcătuit din 53 pacienți, iar grupurile cu pompă simplă și cel cu MDI au fost formate în urma extragerii prin metoda de potrivire a scorurilor de propensiune pentru vârstă, sex și HbA1c la vizita inițială din cohorta totală de pacienți a departamentului. Grupurile de pacienți au fost evaluate la momentul montării pompei de insulină și, ulterior, la 12 luni după montare. Toți pacienții utilizau CGMS și aveau o durată a diabetului de cel puțin 6 luni. După cele 12 luni, s-a constatat ca cei din lotul cu HCL aveau un control glicemic semnificativ mai bun ca la început, cu ameliorarea HbA1c, TIR, TITR, TAR, TBR, CV. În cazul lotului cu pompă simplă nu s-au remarcat diferențe semnificative statistic în privința parametrilor ce reflectă controlul glicemic, iar în cazul pacienților cu MDI s-a constatat o creștere semnificativă a HbA1c și modificări nesemnificative ale parametrilor descărcați din CGMS.

CONȚINUT

PARTEA GENERALĂ

1. Diabetul zaharat tip 1

1.1. Stadiul actual al cunoașterii reflectat de literatura de specialitate

În vederea prezentării stadiului actual al cunoașterii în literatura de specialitate în domeniul tratamentului administrat prin pompă de insulină la copiii cu diabet zaharat tip 1, am realizat o căutare avansată pe platforma Web of Science, folosind cuvintele cheie ale temei. Rezultatele căutării au fost sintetizate sub forma unor hărți care ilustrează evoluția și diferitele aspecte ale managementului diabetului, de la terapia tradițională cu MDI la sistemele automate de livrare a insulinei, prezentând, totodată, metodologiile de cercetare și aspectele psiho-sociale implicate în controlul diabetului. Pornind de la rezultatele acestei căutări, atât partea generală, cât și partea specială din prezenta lucrare vor ilustra toate etapele parcurse de tratamentul cu pompe de insulină. De asemenea, având în vedere importanța acestora, sunt prezentate și date legate de complicațiile DZ1 și posibilele asocieri cu alte patologii.

1.2. Definiție și noțiuni generale

DZ1 reprezintă o afecțiune cronică cu caracter autoimun, a cărei incidență este într-o continuă creștere. Această patologie, deși afectează preponderent copiii și tinerii, poate debuta la orice vârstă, inclusiv la persoanele vârstnice. DZ1 reprezintă aproximativ 5-10% din totalul cazurilor de diabet, fiind mai puțin frecvent ca DZ2 [1]. În cazul populației pediatrice, însă, DZ1 este una dintre cele mai frecvente afecțiuni endocrinologice.

2. Tratament și monitorizare în managementul DZ1

În ultimii ani, gestionarea DZ1 a evoluat semnificativ datorită progreselor tehnologice care ameliorează controlul metabolic și îmbunătățesc calitatea vieții pacienților și familiilor acestora. Apariția CGMS a reprezentat un salt uriaș în managementul DZ, având impact atât asupra calității vieții copiilor, dar mai ales asupra monitorizării evoluției și variabilității glicemice. CGMS au devenit din ce în ce mai performanți, indicând o valoare a glicemiei cât mai apropiată de normal, necesitând din ce în ce mai puține calibrări, cu perioada de warm-up tot mai scurtă și cu durată de utilizare de 7-14 zile. Ulterior, conectarea CGMS cu pompele de insulină în vederea influențării administrării de insulină în funcție de nivelul de glucoză măsurat

de senzor a reprezentat un alt moment important în managementul DZ1, conducând, din aproape în aproape, la apariția sistemelor HCL [2]. Ca și senzorii de glicemie, și pompele de insulină au devenit din ce în ce mai performante de-a lungul timpului, în prezent fiind mai sigure, mai precise și de dimensiuni mai mici ca cele folosite inițial. După introducerea CGMS și a pompelor standard în managementul DZ1 ca și elemente independente, primul pas către crearea unui sistem closed-loop a fost conectarea celor două elemente și integrarea informațiilor primite de la acestea într-un algoritm care să suspende administrarea de insulină sub formă de rată bazală la momentul detectării hipoglicemiei, această tehnologie fiind denumită „low glucose suspend”. Impactul cel mai mare al acestor pompe de insulină a fost asupra reducerii episoadelor de hipoglicemie [3]. Inovațiile recente în dispozitivele de gestionare a diabetului includ sistemele cu PLGS. Aceste sisteme pot suspenda automat administrarea de insulină atunci când nivelul de glucoză se apropie de pragul de hipoglicemie, reluând livrarea ratei bazale odată ce valorile revin în parametrii normali [4]. Sistemele HCL reprezintă un salt tehnologic și mai important. Acestea înglobează un CGMS, un algoritm avansat de analiză a datelor și o pompă de insulină, capabile să ajusteze dozele în mod automat. Deși utilizatorii trebuie în continuare să calculeze carbohidrații și să administreze bolusuri de masă, sistemul cu HCL reduce semnificativ efortul gestionării zilnice a diabetului. Principalele sisteme HCL disponibile în prezent includ: Medtronic MiniMed 670G și 780G, Tandem t:slim X2 și Mobi cu Control IQ, Omnipod 5, Diabeloop și CamAPS FX[5,6].

2.4. Monitorizarea controlului glicemic la copiii cu DZ tip 1: ținte actuale ale tratamentului

HbA1c reprezintă în continuare principalul parametru care evaluează controlul glicemic. Atât Asociația Americană de Diabet (ADA), cât și Societatea Internațională pentru Diabetul Pediatric și al Adolescentului recomandă o țintă HbA1c sub 7% pentru majoritatea copiilor și adolescenților cu DZ1 [7,8]. Pentru pacienții care utilizează CGMS sau dispozitive automate de administrare a insulinei, ținta este mai strictă (6,5%), datorită capacității acestor tehnologii de a oferi un control glicemic mai precis [8]. Chiar dacă HbA1c rămâne standardul de referință pentru evaluarea controlului glicemic, parametrii furnizați de CGMS oferă informații complementare importante pentru optimizarea managementului diabetului. Ghidul ce conține recomandările emise de ADA și Raportul de consens internațional privind TIR recomandă ca persoanele cu DZ1 să aibă ca obiectiv menținerea a cel puțin 70% din timp în intervalul glicemic

70-180 mg/dl, timpul petrecut sub nivelul de 70 mg/dl la mai puțin de 4%, să mențină timpul sub 54 mg/dl sub 1%, să se asigure că timpul peste 180 mg/dl este sub 25% și să limiteze timpul peste 250 mg/dl la sub 5% [9–11]. Pentru o evaluare comprehensivă a controlului glicemic este esențială integrarea și coroborarea nivelurilor HbA1c cu parametri derivați din analiza datelor CGMS.

PARTEA ORIGINALĂ

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Prezenta lucrare are ca ipoteză de lucru premisa că tratamentul cu pompă de insulină are un impact pozitiv asupra controlului metabolic obținut de copiii cu DZ1, acesta fiind cu atât mai mare cu cât tehnologiile folosite sunt mai avansate. De asemenea, s-a pornit de la presupunerea că, în rândul populației pediatrice cu DZ1, există o asociere frecventă cu alte patologii autoimune sau cu alte afecțiuni precum deficitul de vitamina D, dislipidemia, HTA, obezitatea care justifică screeningul acestor patologii ca și obiectiv secundar al cercetării.

Obiectivul principal al acestei cercetări științifice este evaluarea impactului tratamentului cu pompe de insulină asupra controlului metabolic reflectat de: 1) hemoglobina glicată și 2) parametri măsuțați de senzorii de glicemie: TIR, TITR, TBR, TAR, CV. Ca și obiective secundare, s-au avut în vedere următoarele: 1) screeningul pentru asocierea cu alte boli autoimune și deficitul de vitamina D; 2) evaluarea altor posibile patologii (dislipidemie, HTA, obezitate); 3) screeningul complicațiilor cronice; 4) impactul asupra episoadelor de hipoglicemie severă sau cetoacidoză; 5) evaluarea impactului trecerii la terapia cu pompă de insulină asupra evoluției IMC.

4. Metodologia generală a cercetării

4.1. Evaluarea pacienților diagnosticați cu DZ1

4.1.1. Protocolul clinic

Pacienții incluși în prezenta cercetare științifică sunt copii diagnosticați cu DZ1 de cel puțin 6 luni, internați în Departamentul de Diabet Pediatric al Spitalului Elias București în perioada 2018-2024. Consimțământul informat a fost obținut de la toți tutorii legali ai participanților la studiu. Această cercetare a primit aprobarea Consiliului Etic (nr. 6449/31.10.2019) și a Comisiei Instituționale de Etică a Spitalului Universitar de Urgență Elias

(nr. 7314/12.11.2020). Criteriile de includere au fost următoarele: 1) vârsta sub 18 ani la momentul includerii în studiu; 2) diagnostic pozitiv de DZ1 cu cel puțin 6 luni în urma; 3) utilizarea CGMS de cel puțin 3 luni. Criteriile de excludere au fost următoarele: 1) Diagnostic de DZ de mai puțin de 6 luni; 2) participanții care nu utilizau un CGM; 3) pacienții cu alte forme de diabet, cum ar fi MODY, diabetul neonatal și diabetul de tip 2. La momentul primei vizite, fiecărui pacient i s-a atribuit un ID, urmând ca datele acestuia să fie introduse apoi într-o bază de date anonimată, în care nu au fost incluse informații de identificare personală. Pacienții au fost reevaluați prima dată la 3-6 luni, în funcție de controlul glicemic de la prima vizită, și, ulterior, la 12 luni. Vizitele de studiu au fost încorporate în planul standard de îngrijire al pacientului, fără a necesita programări suplimentare dedicate cercetării.

Cercetarea de față se structurează în două componente principale: o evaluare transversală inițială a cohorței de pacienți din perspectivă epidemiologică, clinică și paraclinică (Studiul 1), urmată de trei studii de tip longitudinal, retrospectiv, observațional (Studiile 2, 3 și 4). Această abordare metodologică integrată permite atât caracterizarea detaliată a profilului pacienților la momentul includerii, cât și analiza evoluției parametrilor urmăriți de-a lungul timpului, oferind o imagine completă asupra particularităților DZ1 în populația pediatrică studiată.

4.1.2. Evaluarea pacienților

Evaluarea participanților s-a realizat cu ajutorul unei fișe a pacientului care a cuprins: 1) **date anamnestice** (vârstă, sex, AHC, tipul de naștere, naștere la termen/ prematură, lungime și greutate la naștere, scor APGAR, dacă au fost alăptați sau nu, durata alăptării, istoricul bolii și modul de debut, complicații acute și cronice, patologii autoimune asociate, aspecte ale tratamentului și managementului diabetului: utilizarea CGMS, pompe de insulină, tratamente asociate: vitamina D, levotiroxină, antitirodine de sinteză; 2) **datele examenului clinic**: înălțime, greutate, IMC, circumferința abdominală, circumferința șoldurilor, stadiul pubertar, măsurarea tensiunii arteriale; 3) **analize de laborator** (biochimie generală: hemogramă, profil glicemic, HbA1c, profil lipidic, proteine totale, profil renal, profil hepatic, metabolism fosfo-calcic; evaluare hormonală: TSH, fT4, IGF1, 25-OH - vitamina D; markeri de autoimunitate: anticorpi antitireoglobulină, ATPO, anticorpi anti transglutaminază tisulară IgA; probe de urină: Sumar de urină, Raport urinar albumină-creatinină); 4) **parametrii CGMS** :TIR (70-180 mg/dl); TITR (70-140 mg/dl); TBR (< 70 mg/dl; 54-69 mg/dl; < 54 mg/dl); TAR (>180 mg/dl;

181-250 mg/dl; TAR > 250 mg/dl), CV. În cazul pacienților ce utilizau pompa de insulină conectată la senzorul de glicemie, s-au descărcat suplimentar: doza totală de insulină/24h; frecvența schimbării rezervorului și a setului de infuzie.

4.3. Analiză statistică

Datele au fost colectate folosind Microsoft Office Excel, iar analiza statistică a fost efectuată folosind IBM SPSS versiunea 29.0.1.0. Distribuțiile tuturor parametrilor testați au fost evaluate pentru normalitate prin testul Shapiro-Wilk. Parametrii cu o distribuție normală au fost raportați ca medii cu deviație standard, iar variabilele cu o distribuție non-parametrică au fost raportați ca mediane împreună cu intervalul intercuartilic (IQR). Pentru variabilele categoricale, datele sunt prezentate ca frecvențe și procente. Parametrii care reflectă controlul glicemic la momentul inițial și urmărire au fost prezentați ca medii cu abateri standard și mediane cu IQR. Comparările mediilor grupurilor s-au efectuat utilizând testul t al eșantioanelor pereche, ANOVA sau testul Wilcoxon, în funcție de distribuția datelor. Pentru a analiza asocierea dintre variabile, am aplicat coeficientul de corelație Spearman în cazul variabilelor cu distribuție non-parametrică sau cu valori atipice, respectiv coeficientul Pearson pentru variabilele cu distribuție normală. Intensitatea și direcția acestor asocieri au fost raportate ca rho (ρ) pentru corelațiile Spearman și r pentru corelațiile Pearson, însoțite de nivelul de semnificație statistică corespunzător. Pentru toate testele, o valoare $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

5. Studiul numărul 1: Descriere epidemiologică, aspecte clinice și paraclinice ale cohortei de pacienți studiate

Întrucât pacienții incluși în studiile 2, 3 și 4 au prezentat caracteristici inițiale omogene, fără diferențe semnificative între grupuri, am considerat oportună prezentarea centralizată a datelor epidemiologice, clinice și paraclinice în cadrul studiului 1. Această abordare integrativă a permis o caracterizare comprehensivă a întregii cohorte, evitând informațiile redundante și facilitând o mai bună înțelegere a profilului general al pacienților care au participat la cercetare.

Lotul de pacienți din acest studiu a fost construit pornind de la participanții studiilor 2, 3 și 4. Astfel, au fost incluși 272 copii, repartizați pe sexe fiind egali: 136 fete și 136 băieți. Media vârstei la momentul primei vizite a fost de $11,2 \pm 3,7$ ani, cu o mediană a duratei diabetului de 3,8 ani (IQR 1,6-6,8). Media HbA1c la momentul primei vizite a fost de $7,34 \pm 0,9$ %. Nu au existat diferențe semnificative statistice între fete și băieți în ceea ce privește HbA1c de la prima evaluare (7,36% fete vs. 7,31% băieți, $p = 0,67$). În schimb, s-a remarcat o corelație pozitivă semnificativă statistic între durata diabetului și valorile HbA1c ($\rho = 0,332$, $p < 0,001$). În ceea ce privește vârsta medie la care copiii din lot au fost diagnosticați cu DZ1, aceasta a fost de $6,7 \pm 3,8$ ani. La debut, HbA1c medie a fost $11 \pm 2,8$ %. Am constatat că cei mai mulți copii au fost diagnosticați în anotimpurile reci: iarna (29 %) și toamna (27,9 %), ianuarie fiind luna în care a fost stabilit cel mai des diagnosticul de DZ1 (12,9% din pacienți). Rezultatele obținute sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate, care evidențiază existența unei variații sezoniere în diagnosticul DZ1. Numeroase studii epidemiologice au demonstrat că cele mai multe cazuri de DZ1 sunt diagnosticate în sezonul rece (iarnă și toamnă târzie), cu o incidență maximă în lunile ianuarie, februarie și octombrie-decembrie [12,13]. În ceea ce privește etapa în care DZ1 a fost diagnosticat, cea mai frecventă formă de debut a fost cetoacidoza fără comă, urmată de hiperglicemia simptomatică, iar forma cea mai rară a fost cetoacidoza cu comă.

În ceea ce privește AHC, cei mai mulți copii din studiu (90,9 %) nu aveau părinți cu diabet zaharat. AHC de boli autoimune, altele față de DZ1, erau, însă, prezente la 20,9 % dintre copii, cele mai frecvente fiind patologiile tiroidiene autoimune.

În urma examenului fizic de la evaluarea inițială s-a identificat o medie a înălțimii participanților de 146,9 cm ($+ 0,2$ DS raportat la populația României), iar mediana IMC a fost de 18,4 kg/m². Majoritatea copiilor din studiu erau normoponderali (70 %), 12% supraponderali, 11 % obezi și 7 % subponderali. Se remarcă procentul mare de copii cu DZ1 care prezintă exces ponderal, deși aceasta era în mod tradițional o caracteristică a diabetului zaharat tip 2. Această tendință este în concordanță cu datele din literatura de specialitate, fiind descris fenomenul de "diabet dublu" (double diabetes) [14]. Am comparat valorile medii ale HbA1c între copiii normoponderali/subponderali ($7,28 \pm 0,98\%$) și cei cu suprapondere/obezitate ($7,56 \pm 1,00\%$), utilizând testul t independent. Rezultatele au indicat o

diferență medie de 0,28% între cele două grupuri, aceasta fiind la limita semnificației statistice ($p = 0,050$).

În ceea ce privește stadiul de dezvoltare pubertară, majoritatea copiilor (130, 47,8%) au fost încadrați în stadiul Tanner prepubertar. 65 copii (23,9%) se încadrau în stadiul Tanner II, 17 (6,3%) în stadiul III, 22 (8 % în stadiul IV) și 38 (13,9%) în stadiul V. Pentru evaluarea influenței dezvoltării pubertare asupra controlului glicemic, am efectuat o analiză comparativă a nivelurilor HbA1c între pacienții prepubertari (Tanner I, $n=130$) și cei aflați în diverse stadii pubertare (Tanner II-V, $n=142$). Rezultatele testului t pentru eșantioane independente nu au evidențiat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri (HbA1c Tanner I: $7,28 \pm 0,98$ % vs. Tanner II-V: $7,40 \pm 1,0$ % , $p=0,297$).

În legătură cu patologiiile asociate, aproape o treime dintre pacienți (30,8 %) prezenta asocierea DZ1 cu cel puțin încă o boală autoimună, în majoritatea cazurilor fiind vorba de afecțiuni tiroidiene. Rezultatele analizei statistice au arătat că nu există diferențe semnificative în ceea ce privește valorile HbA1c între pacienții cu DZ1 care prezintă boli autoimune și cei fără boli autoimune asociate. Deși la vizitele inițiale au fost identificați copii cu valori ale TA peste limitele indicate de ghiduri, acestea nu s-au conformat la măsurătorile ulterioare. În ceea ce privește complicațiile cronice ale DZ1, acestea nu au fost, în general, identificate la copiii din studiu, cu următoarele excepții: un copil cu retinopatie diabetică neproliferativă și 3 copii cu boală cronică de rinichi stadiul 1.

Analizele de laborator au indicat faptul ca mai mult de jumătate dintre pacienți (51,8%) prezentau la evaluarea inițială un nivel insuficient de 25(OH)vitamina D (<30 ng/ml), mediana lotului fiind de 29.3 ng/ml (22.8-39.1). Testul de corelație Spearman a indicat o ușoară corelație negativă între nivelul de vitamina D și cel de HbA1c, însă fără semnificație statistică ($p>0,05$). În ceea ce privește nivelul IGF1, majoritatea copiilor din studiu prezenta o valoare aflată în intervalul de normalitate pentru vârsta și sex, media scorului Z fiind -1,2 DS. Am analizat dacă există o corelație între acest scor și nivelul HbA1c, iar testul Spearman a indicat o corelație negativă, însă fără semnificație statistică.

6. Studiul numărul 2 – Impactul pompelor de insulină standard asupra variabilității sezoniere a hemoglobinei glicate

O parte din datele din acest studiu au fost publicate în articolul: “Insulin Pump Therapy Reduces The Seasonal HbA1c Drift In Children With Type 1 Diabetes”, Vol. 129 No. 1 (2025): The Medical-Surgical Journal [15].

În regiunile temperate, HbA1c prezintă variații sezoniere, cu valori mai scăzute în trimestrele 2 și 3 [16–22]. Comparativ cu tratamentul cu MDI, copiii ce utilizează pompe de insulină par a avea un nivel al HbA1c cu aproximativ 0,3% mai mic, procent similar cu diferențele HbA1c induse de variabilitatea sezonieră [16,23]. Astfel, inițierea tratamentului cu pompă în timpul verii ar putea să nu arate beneficii imediate asupra HbA1c din cauza tendinței naturale de creștere a HbA1c din sezonul cald spre cel rece. Acest studiu observațional retrospectiv a comparat controlul metabolic pe termen scurt (6 luni) la copiii cu DZ1 tratați cu pompă standard versus MDI. Obiectivul principal a fost evaluarea impactului pompelor de insulină vs. MDI asupra variabilității sezoniere a HbA1c, iar obiectivele secundare au fost: evaluarea modificărilor dozei totale zilnice de insulină, raportului insulină prandială/bazală și dozei de insulină/kg/24h.

Au fost incluși doar pacienții cu vârsta sub 18 ani, cu durata diabetului peste 1 an și care purtau CGMS. De asemenea, data primei vizite trebuia să fie lunile aprilie-septembrie. În cazul celor care foloseau pompă de insulină au fost excluși cei care aveau mai puțin de 180 de zile de la inițierea acesteia. Studiul acesta s-a concentrat doar pe pacienții care foloseau pompe de insulină standard în combinație cu sisteme CGM, fiind excluși cei care utilizau pompe cu capacitatea de comunicare directă cu sistemele CGM. Cohorta finală a inclus 130 de subiecți (75 băieți și 55 fete), împărțiți într-un grup de pacienți cu pompă de insulină (n=65) și un grup MDI (n=65) în funcție de metoda de administrare a insulinei. Grupul MDI a fost format folosind metoda de potrivire a scorurilor de propensiune ținând cont de vârsta, durata diabetului, HbA1c, IMC și luna calendaristică a primei vizite. Pentru urmărire au fost selectate vizitele care au avut loc la 180 ± 90 zile de la vizita inițială, în perioada octombrie-martie.

Rezultatele au indicat faptul că nivelul HbA1c la vizita de urmărire a rămas stabil în grupul tratat cu pompă de insulină ($7,28 \pm 0,9$ vs. $7,38 \pm 0,8$, $p=0,11$), în timp ce pacienții din grupul MDI au înregistrat o creștere semnificativă a HbA1c la reevaluare ($7,35 \pm 1$ vs. $7,58 \pm$

1%, $p=0,01$). Aceste rezultate au fost confirmate printr-o analiză de sensibilitate extinsă, care a inclus toate vizitele de urmărire disponibile efectuate în intervalul 180 ± 90 zile de la evaluarea inițială. Analiza focalizată exclusiv pe subgrupul de adolescenți a evidențiat același tipar: pacienții tratați prin pompă de insulină au menținut un control glicemic stabil, fără modificări semnificative față de parametrii inițiali ($7,23 \pm 0,9\%$ vs. $7,4 \pm 0,8\%$, $p=0,93$), spre deosebire de adolescenții care au urmat terapia cu MDI, care au prezentat o deteriorare semnificativă a controlului glicemic, cu o creștere notabilă a valorilor HbA1c ($7,32 \pm 1,0\%$ vs. $7,63 \pm 1,1\%$, $p=0,01$). În ceea ce privește obiectivele secundare, doza totală de insulină/zi a crescut semnificativ în ambele grupuri, iar raportul insulină prandială-insulină bazală a rămas relativ constant în ambele grupuri. În ambele grupuri s-a observat o creștere a dozei de insulină/kg, a greutateii și a înălțimii, însă doar în grupul cu pompă au fost înregistrate creșteri semnificative ale IMC.

În concluzie, copiii aflați sub terapie cu MDI au prezentat creșterea sezonieră anticipată a HbA1c, în contrast cu utilizatorii pompelor de insulină, la care nu au fost remarcate modificări semnificative. Aceste observații relevă capacitatea terapiei cu pompă de insulină de a estompa oscilațiile sezoniere ale HbA1c, având în vedere condițiile de urmărire și caracteristici inițiale similare ale celor două grupuri de pacienți.

7. Studiul numărul 3: Impactul pompelor de insulină ce comunică cu senzorul de glicemie (PLGS și HCL) asupra controlului metabolic

O parte din datele din acest studiu au fost publicate în articolul “Enhanced Metabolic Control in a Pediatric Population with Type 1 Diabetes Mellitus Using Hybrid Closed-Loop and Predictive Low-Glucose Suspend Insulin Pump Treatments.” *Pediatric Reports*. 2024; 16(4):1188-1199 [24]

Am realizat un studiu longitudinal retrospectiv în care am inclus copii cu DZ1 care au trecut fie de la tratamentul cu pompă standard, fie de la tratamentul cu MDI, la administrarea insulinei prin pompe cu PLGS sau HCL în perioada 2019-2024. Criteriile de includere au fost: 1) diagnostic de DZ1 de cel puțin 6 luni; 2) vârsta < 18 ani la momentul inițierii pompei; 3) utilizarea CGMS anterior studiului. În studiu au fost incluși 51 de copii, majoritatea de sex feminin (58,8%), cu o vârstă medie de $10,3 \pm 3,7$ ani. Dintre aceștia, 26 de copii au inițiat tratamentul folosind pompa PLGS, iar restul de 25 au beneficiat de pompă cu sistem HCL.

Înainte de a utiliza o pompă integrată cu CGMS, 37,3% dintre pacienți foloseau o pompă de insulină standard, iar 62,7% își administrau insulină prin MDI. Pacienții au fost evaluați la momentul inițierii terapiei cu pompă conectată la senzor și, ulterior, la aproximativ 12 luni de la prima vizită. Obiectivul principal a fost de a evalua modificarea nivelurilor de HbA1c și a parametrilor înregistrați de CGMS: TIR (70 - 180 mg/dl), TITR (70-140 mg/dl), TAR (peste 180 mg/dl, 181-250 mg/dl și peste 250 mg/dl), TBR (sub 70 mg/dl, 54-69 mg/dl și sub 54 mg/dl), CV după inițierea HCL sau PLGS. Obiectivele secundare au inclus evaluarea pentru complicații ale DZ1, pentru alte afecțiuni autoimune și pentru deficitul sau insuficiența vitaminei D, având în vedere prevalența și importanța acestor patologii în rândul persoanelor cu DZ1.

La momentul reevaluării pacienților, toți parametrii de urmărire a controlului glicemic au prezentat îmbunătățiri semnificative. Nivelul mediu al HbA1c a înregistrat o reducere considerabilă ($6,9 \pm 0,7\%$ vs. $6,7 \pm 0,6\%$, $p = 0,023$). TIR a crescut semnificativ ($69,3 \pm 11,2\%$ vs. $76 \pm 9,9\%$, $p < 0,001$), concomitent cu o scădere importantă atât a TBR ($5,6 \pm 2,9\%$ vs. $3,5 \pm 1,9\%$, $p < 0,001$), cât și a TAR ($25 \pm 11,2\%$ vs. $20,4 \pm 9,4\%$, $p = 0,001$). TITR a prezentat, de asemenea, îmbunătățiri, crescând de la $47,4\% \pm 10,9\%$ la $53,7\% \pm 10,7\%$, $p < 0,001$. CV a prezentat și el o reducere substanțială ($37,9 \pm 4,8\%$ vs. $35,6 \pm 4,6\%$, $p = 0,001$). În ceea ce privește compararea subintervalelor TBR și TAR, s-au observat ameliorări semnificative între vizita inițială și cea de urmărire. Aceste rezultate au fost în concordanță cu cele ale altor studii, care au raportat îmbunătățiri ale HbA1c, TIR, TAR, TBR și CV la copii și adolescenți după începerea terapiei cu pompe HCL [25–29]. Un procent mai mare de persoane care au utilizat pompa cu sistem HCL a atins cu succes țintele recomandate de ghiduri în comparație cu copiii care au utilizat sistemele PLGS. Mai mult, s-a constatat că media HbA1c în etapa de urmărire a fost semnificativ mai mică în rândul copiilor care utilizau HCL comparativ cu cei care foloseau PLGS (6,4 vs. 7%, $p = 0,005$). Nu au existat modificări semnificative în ceea ce privește mediana IMC (17,3 vs. 17,7 kg/m², $p = 0,4$) și doza de insulină/kg /zi (0,72 vs. 0,75 UI/kg, $p = 0,8$) între cele două vizite.

Asemănător cu constatările altor studii, a existat o frecvență crescută a asocierii între DZ1 și alte afecțiuni autoimune, în special tiroidiene [30,31]. De asemenea, aproape două treimi dintre copii au avut un nivel insuficient de 25(OH)vitamina D, frecvența acestei tulburări fiind similară sau chiar mai mare decât cea raportată în alte studii [32,33]. Aceste constatări subliniază și reconfirmă necesitatea screeningului periodic pentru aceste afecțiuni asociate DZ1. În

concluzie, acest studiu demonstrează ca pompele cu PLGS și HCL pot îmbunătăți semnificativ controlul glicemic în populația pediatrică cu DZ1. Acest impact pozitiv asupra controlului metabolic poate ameliora și calitatea vieții acestora și poate avea un rol important în reducerea riscului de apariție a complicațiilor pe termen lung asociate cu DZ1.

8. Studiul numărul 4: Evaluarea comparativă a impactului sistemelor hybrid closed loop asupra controlului metabolic la un an de la inițiere versus terapia cu pompă standard sau cea cu injecții zilnice multiple

Am realizat un studiu longitudinal în care am inclus 159 copii, dintre care 53 pacienți la care s-a inițiat terapia cu pompe de insulină cu sistem HCL. Prin metoda de potrivire bazată pe scoruri de propensitate au fost extrași pacienții pentru celelalte două loturi: unul la care s-a inițiat tratamentul cu pompă standard și unul cu pacienții care au continuat tratamentul cu MDI. Fiecare lot a fost alcătuit din 53 pacienți, cu durata DZ1 >6 luni, grupurile fiind similare în ceea ce privește vârsta, repartitia genului și HbA1c de la începutul studiului. Pentru pacienții din grupurile cu pompă HCL și cei cu pompă standard prima vizită a fost cea în care s-a inițiat terapia respectivă. Pacienții au fost evaluați la momentul inițial și, ulterior, la aproximativ 12 luni de la prima vizită.

Obiectivul principal al studiului a fost acela de a analiza efectul inițierii tratamentului cu HCL asupra HbA1c și asupra parametrilor descărcați din platformele CGM: TIR, TITR, TAR (>180, 181-250, >250), TBR (<70, 54-69, <54), CV, având ca loturi de comparație grupurile cu pompă standard și cei cu MDI. Ca și obiective secundare, am analizat influența asocierii altor patologii autoimune cu DZ1, a frecvenței schimbării setului de infuzie și a nivelului 25(OH)vitaminei D asupra controlului metabolic. Pacienții au fost, de asemenea, evaluați pentru prezența complicațiilor cronice sau a altor patologii asociate frecvent cu DZ1. Au fost înregistrate date despre eventualele episoade de hipoglicemie severă sau CAD care au necesitat spitalizare.

Lotul total de pacienți a inclus 159 copii cu DZ 1, cate 53 în fiecare categorie (HCL, pompă standard, MDI). În urma analizării evoluției parametrilor controlului glicemic, se remarcă faptul că în grupul cu HCL au fost ameliorați semnificativ atât HbA1c ($7,31 \pm 1,1$ vs. $6,77 \pm 0,6$, $p < 0,001$), cât și toți parametrii CGMS. În grupul copiilor cu pompă standard parametrii de urmărire ai controlului glicemic nu s-au modificat semnificativ. Deși au fost

înregistrate ameliorări ușoare în ceea ce privește TIR ($63,4 \pm 18,9 \%$ vs. $65,2 \pm 16,4 \%$) și TBR ($4,6 \pm 5,0 \%$ vs. $4,2 \pm 4,8 \%$), rezultatele nu au atins pragul semnificației statistice. În ceea ce privește lotul de copii ce a continuat tratamentul cu MDI, rezultatele arată o deteriorare a controlului glicemic: HbA1c a crescut de la 7,4% la 7,61% ($p < 0,05$), iar parametrii CGM nu s-au modificat semnificativ statistic. Analiza varianței (ANOVA) a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele trei grupuri de tratament în ceea ce privește modificarea valorilor HbA1c după 12 luni ($p < 0,001$). Analiza post-hoc utilizând testul Bonferroni a relevat diferențe semnificative între grupurile de tratament: grupul HCL a obținut o reducere semnificativ mai mare a HbA1c comparativ cu grupul cu MDI, cu o diferență medie de -0,74% ($p < 0,001$) și, de asemenea, și comparativ cu grupul cu pompă standard, cu o diferență medie de -0,57% ($p = 0,002$).

Rezultate pozitive privind impactul inițierii tratamentului cu HCL asupra prametrilor TIR, TAR și TBR au fost raportate pentru 812 pacienți dintr-un studiu multicentric în care au fost incluși pacienți din 9 țări [25]. Totuși, în cadrul acestei cercetări, monitorizarea pacienților s-a desfășurat pe o perioadă relativ scurtă (54 ± 32 zile), iar în locul HbA1c s-a utilizat parametrul GMI (glucose management indicator) extras direct din platforma senzorului, care a înregistrat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativa în urma inițierii HCL. În contrast, studiul nostru a implementat o monitorizare de durată mai lungă, iar efectele benefice asupra TIR, TBR, TAR și HbA1c s-au menținut constant până la evaluarea de la 12 luni.

Amplitudinea răspunsului terapeutic a fost mai mare în cazul pacienților cu control glicemic mai slab, în special în grupul pacienților cu HCL. Acest rezultat a fost raportat și într-un studiu prospectiv, derulat pe o perioadă de 12 luni în Anglia, în care au fost incluși 251 copii și tineri cu DZ1 ce utilizau pompe cu HCL. Astfel, pe lângă îmbunătățirea HbA1c și TIR, rezultatele publicate de autorii studiului indică o relație liniară între scăderea HbA1c obținută după utilizarea sistemului HCL și valoarea inițială a acesteia, sugerând că pacienții cu control glicemic suboptimal beneficiază în mod special de avantajele utilizării acestui sistem, dar că, totodată, și pacienții cu control glicemic deja bun pot avea un real beneficiu prin utilizarea acestui tip de terapie, tradus în special prin reducerea TBR [34].

Pacienții din grupul HCL au obținut o creștere impresionantă a timpului petrecut în normoglicemie strictă. Deși un procent impresionant de pacienți a atins un TIR >70% și un

TITR>50% în urma inițierii terapiei cu HCL (84,3%, respectiv 74,5%), aceste procente sunt mai mici decât cele raportate în studiul publicat de Bahillo-Currieses et al., unde rezultatele arată ca toți pacienții pediatrici au atins aceste ținte [35].

În grupul HCL nu au fost identificate episoade de hipoglicemie severă sau internări pentru CAD, în timp ce în grupul cu pompă standard s-au înregistrat 2 episoade de internare pentru CAD, iar în grupul MDI au fost raportate 7 episoade de hipoglicemii severe. Absența evenimentelor acute în cadrul grupului tratat cu sistemul HCL demonstrează siguranța acestor dispozitive.

Legat de patologiile autoimune asociate, în grupul HCL au fost identificați 9 pacienți ce asociau cel puțin încă o boală autoimună. Nu au fost remarcate rezultate diferite în ceea ce privește HbA1c, TIR și TITR între pacienții care asociau și alte patologii autoimune și cei care aveau doar DZ1 ($p>0,05$).

În cadrul grupului de pacienți la care s-a inițiat terapia cu HCL, am evaluat și frecvența schimbării setului de infuzie. Deși nu am identificat o corelație semnificativă între frecvența schimbării canulei și valorile HbA1c sau TIR, rezultatele au evidențiat o corelație negativă între durata utilizării aceleiași canulei și TITR. Cu alte cuvinte, pacienții care respectă recomandările de schimbare a canulei la mai puțin de 3 zile prezintă valori mai bune ale TITR, în timp ce prelungirea utilizării aceluiași set de infuzie se asociază cu o deteriorare a timpului petrecut în normoglicemie strictă.

Legat de impactul asupra IMC, s-a constatat o creștere a acestuia în grupul de copii unde s-a inițiat terapia cu pompă standard de insulină, fenomen care nu a fost observat în cazul pacienților care au trecut la sistemele cu HCL.

Concluzia principală a celui de-al patrulea studiu este că sistemele HCL au rezultate superioare atât față de pompele standard, cât și față de MDI, atât în ceea ce privește HbA1c, cât și parametri înregistrați de senzorii de glicemie.

9. Concluzii și contribuții personale

DZ1 este o afecțiune autoimună cu prevalență în continuă creștere. În absența unui tratament curativ, cercetările se concentrează pe dezvoltarea unor soluții care să mimeze cât mai fidel funcționarea fiziologică a pancreasului endocrin. Progresele tehnologice recente au scopul

de a sprijini pacienții în obținerea unui control glicemic optim, totodată reducând efortul și timpul dedicat managementului diabetului. Este important de subliniat că, în prezent, nu există un sistem complet automatizat de administrare a insulinei, care să elimine total necesitatea intervenției pacientului, cea mai avansată tehnologie aprobată la nivel mondial fiind „pancreasul bionic”, un dispozitiv care necesită doar ca utilizatorul să semnaleze momentul mesei și dimensiunea acesteia în comparație cu o masă obișnuită, algoritmul preluând restul responsabilităților. Acest dispozitiv nu este încă disponibil pe piața europeană. Astfel, în România, cel mai avansat dispozitiv de administrare a insulinei rămâne pompa cu sistem HCL. Literatura științifică evidențiază un deficit de studii referitoare la utilizarea acestor pompe în rândul populației pediatrice din România, cauza fiind, cel mai probabil, accesibilitatea extrem de redusă a acestor dispozitive avansate, în contextul resurselor financiare limitate ale sistemului de sănătate. Din cercetările bibliografice efectuate la momentul redactării prezentei cercetări, nu am identificat alte studii publicate care să evalueze impactul dispozitivelor cu HCL în populația pediatrică din România.

Cercetarea de față și-a propus realizarea unei analize comprehensive a tuturor sistemelor de administrare a insulinei disponibile în prezent în România: pompe de insulină standard, pompe cu PLGS și pompe cu HCL, incluzând totodată pacienți care urmau tratament cu MDI în loturile martor din studiile 2 și 4. Accentul principal a fost pus pe evaluarea impactului celor mai recente tehnologii disponibile în România, și anume a pompelor cu sistem HCL.

Primul studiu reprezintă o caracterizare comprehensivă a lotului de pacienți care au participat la prezenta cercetare, incluzând 272 copii cu DZ1 evaluați în Departamentul de Diabet Pediatric al Spitalului Elias București în perioada 2018-2024. Repartiția pe sexe a fost egală. Media înălțimii participanților a fost de 146,9 cm (+ 0,2 DS raportat la populația României), iar mediana IMC a fost de 18,4 kg/m². Analiza distribuției pacienților conform centilelor IMC a relevat că, deși majoritatea copiilor se încadrează în categoria normoponderală, se evidențiază un procent semnificativ de copii supraponderali sau obezi. Această tendință crescătoare a prevalenței excesului ponderal în rândul populației pediatrice cu DZ1 este în concordanță cu observațiile din literatura de specialitate, care subliniază că obezitatea, considerată anterior o caracteristică a DZ2, devine tot mai frecventă și la copiii cu DZ1. Această asocieră poate favoriza dezvoltarea insulinorezistenței și apariția unei condiții clinice complexe,

denumită „diabet dublu” (double diabetes). Preponderent, pacienții se aflau în stadiul prepubertar, existând o diferență minoră, dar fără semnificație statistică, între cei care au inițiat procesul de maturare pubertară și cei care nu au intrat încă în această etapă în ceea ce privește nivelul HbA1c de la prima evaluare. Aproximativ o treime dintre pacienți asociau încă o patologie autoimună, iar mai mult de jumătate prezentau niveluri insuficiente de 25-hidroxitamina D.

Al doilea studiu s-a axat pe pompele standard, comparând impactul acestora cu cel al MDI asupra variabilității sezoniere a HbA1c. Rezultatele au indicat faptul că, spre deosebire de copiii cu tratament MDI la care s-a observat creșterea anticipată a HbA1c la trecerea de la sezonul cald la sezonul rece, în cazul copiilor care utilizau pompa de insulină s-a reușit menținerea aceluiași parametri de control glicemic. În ambele grupuri s-a remarcat creșterea dozei de insulină totală zilnică și creșterea numărului de unități de insulină/kg/zi, însă numai în grupul cu pompă de insulină s-a observat și o creștere a IMC. Studiul relevă capacitatea terapiei cu pompă de insulină de a estompa oscilațiile sezoniere ale HbA1c, având în vedere condițiile de urmărire și caracteristicile inițiale similare ale celor două grupuri de pacienți. Studiul subliniază importanța recunoașterii variabilității sezoniere a HbA1c, precum și impactul semnificativ al CGMS și al terapiei cu pompă de insulină asupra acestui fenomen fiziologic complex.

Al treilea studiu a avut în prim plan pompele de insulină capabile să comunice cu CGMS (PLGS și HCL), analizând impactul inițierii acestora asupra parametrilor glicemici. Similar cu rezultatele din literatura de specialitate, la 12 luni de la inițiere s-a obținut o îmbunătățire semnificativă atât a HbA1c, cât și a parametrilor glicemici măsurați de CGMS: TIR, TITR, TAR, TBR, CV. Concluziile studiului demonstrează că pompele cu PLGS și HCL pot îmbunătăți semnificativ controlul glicemic în populația pediatrică cu DZ1, reducând riscul de apariție a complicațiilor pe termen lung asociate cu această afecțiune. Limitările studiului au fost reprezentate de absența unui lot control de pacienți și de includerea atât a pacienților la care s-a inițiat PLGS, cât și a celor la care s-a inițiat HCL, însă a reprezentat o bază solidă de pornire pentru cel de-al patrulea studiu.

Astfel, în cel de-**al patrulea studiu** au fost incluși doar pacienți la care s-a inițiat terapia cu HCL (fără PLGS), deoarece rezultatele obținute în studiul precedent au indicat că este posibil

ca acestea să fi avut o contribuție mai mare la ameliorarea obținută per total de lotul de pacienți. Grupul HCL a fost comparat cu două loturi martor obținute prin metoda de potrivire a scorurilor de propensiune: unul de pacienți la care s-a inițiat terapia cu pompă standard și altul cu pacienți care au continuat terapia cu MDI. La 12 luni de la vizita inițială, în cazul pacienților din grupul HCL s-a remarcat ameliorarea tuturor parametrilor glicemici, în timp ce la grupul cu pompă standard aceștia nu s-au modificat semnificativ, iar în cazul celor cu MDI, HbA1c a crescut semnificativ, fără modificări relevante ale celorlalți parametri. De asemenea, studiul a indicat că eficacitatea tratamentului a variat și în funcție de controlul glicemic inițial al pacienților. Astfel, deși pacienții din grupul cu HCL au obținut îmbunătățiri mai mari indiferent de punctul de plecare al HbA1c, beneficiile cele mai mari au fost observate la cei cu control glicemic inițial mai slab. În schimb, rezultatele obținute în grupul HCL nu au părut să fie influențate de asocierea cu alte patologii autoimune sau de metoda de tratament anterioară inițierii HCL (MDI vs. pompă standard). În cadrul grupului HCL s-a remarcat o corelație negativă între numărul de zile la care pacientul schimbă setul de infuzie și TITR. Rezultatele obținute susțin superioritatea sistemelor HCL, atât asupra pompelor standard de insulină, cât și asupra tratamentului cu MDI, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienții pediatrici cu DZ1.

Concluzii punctuale:

- 1) Sistemele HCL demonstrează eficacitate superioară comparativ cu toate celelalte alternative terapeutice evaluate în ceea ce privește optimizarea controlului glicemic.
- 2) Pompele de insulină standard sau cele cu sistem PLGS ar trebui recomandate doar în anumite circumstanțe, când nu se pot utiliza cele cu sistem HCL, de exemplu: în cazul pacienților pediatrici cu vârsta sub 7 ani, la care tehnologia HCL nu a primit încă aprobare oficială, sau în cazurile în care resursele financiare sunt insuficiente pentru inițierea terapiei cu sisteme HCL
- 3) Pompele de insulină standard și-au demonstrat avantajul clinic față de tratamentul cu MDI, întrucât, deși nu au îmbunătățit semnificativ controlul glicemic, au reușit să-l mențină stabil, în contrast cu terapia MDI, unde s-a observat o deteriorare a parametrilor glicemici.
- 4) Pe parcursul studiului nu au fost înregistrate episoade de hipoglicemie severă, cetoacidoză diabetică sau spitalizări neprogramate pentru episoade de hipo- sau

hiperglicemie la pacienții la care s-a inițiat terapia cu pompă conectată la CGMS, acest aspect sugerând siguranța utilizării acestor dispozitive.

- 5) Deși obezitatea este recunoscută tipic drept o caracteristică a DZ2, studiul nostru evidențiază un procent important (23%) de pacienți cu surplus ponderal și DZ1 (12% supraponderali și 11% obezi), acest rezultat fiind în concordanță cu observațiile din literatura de specialitate recentă.
- 6) S-a constatat o creștere a IMC după inițierea terapiei cu pompe standard de insulină, însă nu în cazul pacienților care au trecut la sistemele PLGS sau la sistemele HCL. Această diferență sugerează că reducerea semnificativă a episoadelor de hipoglicemie, așa cum se întâmplă în cazul tehnologiilor PLGS și HCL, diminuează necesitatea consumului frecvent de carbohidrați cu absorbție rapidă, utilizați pentru corectarea episoadelor hipoglicemice.
- 7) Chiar dacă studiul nostru nu a evidențiat un impact direct asupra controlului glicemic la pacienții cu comorbidități autoimune, asocierea frecventă a DZ1 cu alte patologii autoimune justifică efectuarea unui screening periodic pentru aceste afecțiuni. Detectarea precoce a acestor patologii permite intervenția terapeutică precoce, în cazul în care aceasta este necesară.
- 8) Prevalența ridicată a deficitului de vitamină D în cadrul populației studiate sugerează necesitatea monitorizării regulate a nivelurilor serice și, foarte probabil, continuarea suplimentării și după vârsta de 2 ani la majoritatea pacienților cu DZ1.

Printre punctele forte ale prezentei cercetări se numără următoarele: 1) Includerea unui grup semnificativ de pacienți la care s-a inițiat terapia cu sistem HCL pentru contextul României, unde finanțarea destinată acestor tehnologii avansate este considerabil limitată; 2) Evaluarea TITR, un parametru inovativ recent introdus în practica clinică, pentru care nu există încă obiective standardizate, dar care foarte probabil va fi incorporat în următoarele ghiduri internaționale; 3) Excluderea pacienților cu diagnostic de DZ1 recent, pentru a minimiza posibila influență a perioadei de remisiune tranzitorie asupra rezultatelor; 4) Utilizarea metodei de potrivire a scorurilor de propensiune în studiile 2 și 4, asigurând omogenitatea caracteristicilor inițiale între grupurile comparate în ceea ce privește vârsta, distribuția sexului și HbA1c inițială.

Studiul are, de asemenea, anumite limite, printre acestea numărându-se următoarele: faptul că anumite date au fost colectate și analizate retrospectiv; desfășurarea unicentrică a cercetării; absența evaluării parametrilor de calitate a vieții; faptul că în perioada pandemiei COVID19, din cauza restricțiilor de la momentul respectiv, unii pacienți au fost nevoiți să își amâne vizitele de evaluare periodică

Direcțiile viitoare de cercetare luate în considerare după analizarea rezultatelor prezentei cercetări sunt următoarele: 1) Realizarea unui studiu care să evalueze impactul tratamentului cu pompă de insulină asupra calității vieții pacienților și familiilor acestora, aspect foarte important în managementul DZ1; 2) Evaluarea impactului asupra managementului DZ1 a tehnologiilor de ultimă generație, precum sistemul tip pancreas bionic sau dispozitivele cu administrare duală insulină-glucagon, imediat ce acestea vor deveni disponibile în sistemul medical din România; 3) Extinderea perioadei de urmărire pe termen mai lung (≥ 3 ani) pentru sistemele HCL, cu scopul de a evalua sustenabilitatea beneficiilor terapeutice identificate în studiul actual, care s-a limitat la o perioadă de urmărire de 12 luni.

Bibliografie selectivă

1. Daneman D. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2006 Mar;367(9513):847–58.
2. Zahid M, Dowlatshahi S, Kansara AH, Sadhu AR. The Evolution of Diabetes Technology – Options Toward Personalized Care. *Endocrine Practice*. 2023 Apr;
3. Agrawal P, Welsh JB, Kannard B, Askari S, Yang Q, Kaufman FR. Usage and Effectiveness of the Low Glucose Suspend Feature of the Medtronic Paradigm Veo Insulin Pump. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 Sep 1;5(5):1137–41.
4. Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. *Diabetes Therapy*. 2020 Jun 14;11(6):1251–69.
5. Peacock S, Frizelle I, Hussain S. A Systematic Review of Commercial Hybrid Closed-Loop Automated Insulin Delivery Systems. *Diabetes Therapy*. 2023 May 5;14(5):839–55.
6. Leelarathna L, Choudhary P, Wilmot EG, Lumb A, Street T, Kar P, et al. Hybrid closed-loop therapy: Where are we in 2021? *Diabetes Obes Metab*. 2021 Mar 20;23(3):655–60.
7. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Introduction and Methodology: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Supplement_1):S1–4.
8. de Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. Vol. 23, *Pediatric Diabetes*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 1270–6.

9. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug 1;42(8):1593–603.
10. Committee ADAPP. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Dec 11;47(Supplement_1):S5–10. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc24-SREV>
11. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, et al. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S111–25.
12. Turtinen M, Härkönen T, Ilonen J, Parkkola A, Knip M. Seasonality in the manifestation of type 1 diabetes varies according to age at diagnosis in Finnish children. *Acta Paediatr*. 2022 May 17;111(5):1061–9.
13. Moltchanova E V., Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabetic Medicine*. 2009 Jul 30;26(7):673–8.
14. Cieżki S, Kurpiewska E, Bossowski A, Głowińska-Olszewska B. Multi-Faceted Influence of Obesity on Type 1 Diabetes in Children – From Disease Pathogenesis to Complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 16;13.
15. **Bojoga I**, Malinici E, Ioacara S, Arhire A, Armat R, Fica S. INTERNAL MEDICINE- PEDIATRICS INSULIN PUMP THERAPY REDUCES THE SEASONAL HBA1C DRIFT IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES. *Med Surg J-Rev Med Chir Soc Med Nat* [Internet]. 2025;129(1):16–23. Available from: www.sweet-project.org
16. Hill NR, Peters CJ, Thompson RJ, Matthews DR, Hindmarsh PC. Cyclical variation in hba1c values during the year: Clinical and research implications. Vol. 36, *Diabetes Care*. 2013.
17. Mianowska B, Fendler W, Szadkowska A, Baranowska A, Grzelak-Agaciak E, Sadon J, et al. HbA1c levels in schoolchildren with type 1 diabetes are seasonally variable and dependent on weather conditions. *Diabetologia*. 2011 Apr;54(4):749–56.
18. Sakura H, Tanaka Y, Iwamoto Y. Seasonal fluctuations of glycated hemoglobin levels in Japanese diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Apr;88(1):65–70.
19. Higgins T, Saw S, Sikaris K, Wiley CL, Cembrowski GC, Lyon AW, et al. Seasonal Variation in Hemoglobin A1c: Is It the Same in Both Hemispheres? [Internet]. 2009. Available from: www.journalofdst.org
20. Gerstl EM, Rabl W, Rosenbauer J, Gröbe H, Hofer SE, Krause U, et al. Metabolic control as reflected by HbA1c in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus: combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade. *Eur J Pediatr*. 2008 Apr 9;167(4):447–53.
21. Hathout EH, McClintock T, Sharkey J, Kytsenko D, Hartwick N, Hadley-Scofield M, et al. Glycemic, Auxologic, and Seasonal Aspects of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy in Children and Young Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2003 Apr;5(2):175–81.
22. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Seasonal Variation of HbA1c in Intensive Treatment of Children with Type 1 Diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2000 Jan;13(5).

23. Pereira MTR e. P, Lira D, Bacelar C, Oliveira JC, De Carvalho AC. Seasonal variation of haemoglobin A1c in a Portuguese adult population. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(3):231–5.
24. **Bojoga I**, Ioacara S, Malinici E, Chiper V, Georgescu O, Sirbu AE, et al. Enhanced Metabolic Control in a Pediatric Population with Type 1 Diabetes Mellitus Using Hybrid Closed-Loop and Predictive Low-Glucose Suspend Insulin Pump Treatments. *Pediatr Rep.* 2024 Dec 1;16(4):1188–99.
25. Silva J Da, Lepore G, Battelino T, Arrieta A, Castañeda J, Grossman B, et al. Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users. *Diabetes Technol Ther.* 2022 Feb 1;24(2):113–9.
26. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane W V., Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017 Mar;19(3):155–63.
27. Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist DR, Shulman DI, Bailey TS, Bode BW, et al. Safety Evaluation of the MiniMed 670G System in Children 7–13 Years of Age with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019 Jan;21(1):11–9.
28. Petrovski G, Al Khalaf F, Campbell J, Umer F, Almajaly D, Hamdan M, et al. One-year experience of hybrid closed-loop system in children and adolescents with type 1 diabetes previously treated with multiple daily injections: drivers to successful outcomes. *Acta Diabetol.* 2021 Feb 12;58(2):207–13.
29. Ng SM, Wright NP, Yardley D, Campbell F, Randell T, Trevelyan N, et al. Real world use of hybrid-closed loop in children and young people with type 1 diabetes mellitus—a National Health Service pilot initiative in England. *Diabetic Medicine.* 2023 Feb 4;40(2).
30. Mäkimattila S, Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH. Every Fifth Individual With Type 1 Diabetes Suffers From an Additional Autoimmune Disease: A Finnish Nationwide Study. *Diabetes Care.* 2020 May 1;43(5):1041–7.
31. 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.* 2023 Feb 26;13(3):422.
32. Carakushansky M, Patel P, Ben Khallouq BA, Gurnurkar S. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2020 Apr 26;
33. Yang X, Chai M, Lin M. Proportion of vitamin D deficiency in children/adolescents with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2024 Mar 16;24(1):192.
34. Ng SM, Wright NP, Yardley D, Campbell F, Randell T, Trevelyan N, et al. Long-term assessment of the NHS hybrid closed-loop real-world study on glycaemic outcomes, time-in-range, and quality of life in children and young people with type 1 diabetes. *BMC Med.* 2024 Dec 1;22(1).
35. Bahillo-Curieses P, Fernández Velasco P, Pérez-López P, Vidueira Martínez AM, Nieto de la Marca M de la O, Díaz-Soto G. Utility of time in tight range (TITR) in evaluating metabolic control in pediatric and adult patients with type 1 diabetes in treatment with advanced hybrid closed-loop systems. *Endocrine.* 2024 May 30;86(2):539–45.