

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANTA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2024

IMPLICAȚIILE METABOLICE ALE ASOCIERII BOLILOR AUTOIMUNE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1 LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat :
Prof. Univ. Dr . **Claudia Simona Cambrea**

Doctorand : **Tatiana Ceafcu (Chisnoiu)**

CONSTANȚA

INTRODUCERE	12
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	14
1. DIABETUL ZAHARAT	16
1.1. Definiție.....	16
1.2. Clasificare.....	16
1.3. Date epidemiologice.....	19
13.1. Incidența Diabetului Zaharat de tip 1.....	20
13.2. Incidența Diabetului Zaharat de tip 2.....	21
1.4. Mecanisme declanșatoare ale autoimunității.....	21
14.1. Autoimunitatea și Diabetului Zaharat de tip 1	22
14.1.1 ARGUMENTE HISTOLOGICE	23
14.1.2 ARGUMENTE CLINICE	24
14.1.3 AUTOIMUNITATEA MEDIATĂ UMORAL ȘI CELULAR.....	24
2. BOLILE AUTOIMUNE ASOCIATE DIABETULUI ZAHARAT TIP 1.....	30
2.1. TIROIDITA AUTOIMUNĂ	30
2.1.1. Etiologie.....	30
2.1.2. Patogenie	33
2.1.3	34
2.1.4. Diagnosticul pozitiv.....	36
2.1.5. Anticorpii antitirodieni.....	36
2.1.6. Tratamentul tiroiditei autoimune.....	39
2.2. BOALA CELIACĂ.....	41
2.2.1. Fiziopatologie	41
2.2.2. Epidemiologie.....	42
2.2.3. Manifestări clinice.....	44
2.2.4. Screening-ul și diagnosticul celiachiei.....	44
2.2.5 Atitudine terapeutică.....	47
2.3. BOALA ADDISON	50
2.3.1. Forme clinice de insuficiență suprarenaliană	51
2.3.1.1. Insuficiența suprarenaliană primară.....	51
2.3.1.2. Insuficiența suprarenaliană secundară.....	52
2.3.2. Diagnostic pozitiv.....	53
2.3.3. Tratament	54
2.4. VITILIGO.....	55
2.4.1. Etiopatogenie	56
2.4.2. Componenta genetică.....	57
2.4.3. Boli autoimune asociate	57
2.4.4. Tratament	58
2.5. GASTRITA AUTOIMUNĂ.....	58
2.6. SINDROMUL POLIGLANDULAR AUTOIMUN.....	59
3. VITAMINA D.....	62
3.1. Date generale.....	62
3.2. Deficitul de Vitamina D și Diabetul Zaharat tip 1.....	63
3.3. Surse de Vitamina D.....	64
3.4. Suplimentarea cu Vitamina D.....	65

4. NOUȚATEA SECOLULUI XXI – SISTEMELE DE MONITORIZARE CONTINUĂ A GLICEMIILOR	68
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	72
1. Ipoteza de lucru/obiective.....	74
2. Metodologia generală	77
3. Caracterizarea pacientului pediatric diagnosticat cu Diabet zaharat de tip 1.....	81
3.1 . <i>Profilul pacientului pediatric diagnosticat cu Diabet zaharat de tip 1 – aspect demografice, clinice</i> 81	
3.1.1. Introducere	81
3.1.2. Ipoteza/Obiective.....	81
3.1.3. Material și metodă	82
3.1.4. Rezultate si Discutii.....	83
3.1.5. Concluzii.....	112
3.2 . <i>Corelatia dintre deficitul de Vitamina D si Diabetul zaharat tip 1 la copii</i>	<i>113</i>
3.2.1. Introducere	113
3.2.2. Ipoteza/Obiective.....	114
3.2.3. Material și metodă	114
3.2.4. Rezultate si discuții	115
3.2.5. Concluzii.....	125
4. Bolile autoimune asociate diabetului de tip 1.....	127
4.1 <i>Perspectiva bolii celiace in cadrul diabetului zaharat de tip 1 la copii.....</i>	<i>127</i>
4.1.1. Introducere	127
4.1.2. Ipoteză/ Obiective	129
4.1.3. Material și metodă	129
4.1.4. Rezultate	130
4.1.5. Discutii.....	141
4.1.6. Concluzii.....	143
4.2 <i>Perspectiva tiroiditei autoimune la pacientii cu diabet zaharat tip 1.....</i>	<i>144</i>
4.2.1 Ipoteza și obiective	144
4.2.2. Material și metodă	145
4.2.3 Rezultate	145
4.2.4. Concluzii	166
4.3. <i>Cazuri clinice.....</i>	<i>167</i>
4.3.1 CAZ CLINIC nr. 1.....	167
4.3.2 CAZ CLINIC nr. 2.....	169
4.3.3. CAZ CLINIC nr. 3.....	171
4.3.4. CAZ CLINIC nr. 4.....	173
4.3.5. CAZ CLINIC nr.5	177
5. Consecințele dezechilibrului metabolic la copiii și adolescenții cu Diabet zaharat tip 1	179
5.1. <i>Evaluarea factorilor de risc pentru cetoacidoza recurenta la copiii cu diabet zaharat de tip 1.....</i>	<i>179</i>
5.1.1. Introducere	179
5.1.2. Ipoteza/Obiective.....	189
5.1.3. Material și metodă	191
5.1.4. Rezultate	192
5.1.5. Discuții.....	213
5.1.6. Concluzii	214
5.2. <i>Utilitatea senzorilor de monitorizare continuă a glicemiilor in Diabetul zaharat neonatal tranzitoriu....</i>	<i>216</i>
5.2.1. Introducere	216
5.2.2. Ipoteza/obiective	217

5.2.3	Material și metodă.....	219
5.2.4.	Rezultate	219
5.2.5.	Discuții.....	223
5.2.6.	Concluzii	232
6.	Concluzii.....	233
7.	Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei.....	238
	REFERINTE.....	243
	LISTA DE PUBLICAȚII.....	274

Introducere

Diabetul zaharat de tip 1 (DZ1) este o afecțiune cronică autoimună care afectează capacitatea organismului de a produce insulină, hormon esențial pentru reglarea nivelului de glucoză din sânge. Caracterizată prin distrugerea celulelor beta ale pancreasului, această afecțiune necesită administrarea zilnică de insulină și monitorizarea constantă a glicemiei.

De-a lungul timpului, s-a observat că persoanele cu DZ1 sunt susceptibile la o serie de alte boli autoimune, ceea ce sugerează o predispoziție genetică și imunologică comună. Impactul bolilor autoimune asupra pacienților cu diabet de tip 1 este un domeniu de cercetare de o importanță deosebită, datorită complicațiilor suplimentare și a complexității managementului medical pe care aceste comorbidități le introduc.

Bolile autoimune asociate cu DZ1, cum ar fi tiroidita Hashimoto, boala celiacă și boala Addison, pot agrava starea de sănătate generală a pacientului și pot complica tratamentul diabetului.

Această teză își propune să exploreze impactul bolilor autoimune asupra pacienților cu diabet de tip 1, examinând atât mecanismele patogenetice comune, cât și efectele clinice și terapeutice ale acestei coexistențe.

Voi analiza incidența și prevalența acestor boli în rândul pacienților cu DZ1, precum și modul în care acestea influențează controlul glicemic, riscul de complicații acute și cronice și calitatea vieții.

Cercetarea se va concentra, de asemenea, pe identificarea factorilor de risc care predispun la dezvoltarea simultană a DZ1 și a altor boli autoimune, oferind astfel perspective asupra mecanismelor de bază și posibile direcții pentru intervenții terapeutice viitoare.

Înțelegerea acestor interacțiuni complexe este esențială pentru dezvoltarea unor strategii de management mai eficiente și personalizate, care să îmbunătățească prognosticul și calitatea vieții pacienților cu diabet de tip 1 și comorbidități autoimune.

Lucrarea este structurată în două părți: Partea generală, teoretică- Stadiul actual al cunoașterii și Partea specială – Contributia personala

Partea generală include 4 capitole (71 de pagini):

- **Capitolul 1** cuprinde noțiuni despre Diabetul zaharat parcurgând date despre definiție, clasificare, date epidemiologice actuale, incidenta Diabetului zaharat de tip 1 la nivel mondial, cat si in România, subliniind mecanismele declansatoare ale autoimunitatii in diabetul zaharat de tip 1, pornind de la argumente clinice, histologice, la autoimunitatea mediata umoral si celular
- **Capitolul 2** cuprinde noțiuni legate de Bolile autoimune asociate Diabetului zaharat de tip 1. Cele mai frecvente comorbidități asociate diabetului zaharat de tip I sunt boala tiroidiană autoimună și boala celiacă. Alte patologii, mai puțin frecvent asociate sunt: boala Addison,

Vitiligo, Gastrită autoimună, iar în alte situații Diabetul Zaharat poate fi o componentă a Sindromului poliglandular autoimun. Am realizat o sinteză a principalelor noțiuni epidemiologice legate de asocierea bolilor autoimune în diabetul zaharat de tip 1, precum și menționarea mecanismelor etiopatogenice implicate. Ținând cont de importanța asocierii bolilor autoimune în Diabetul zaharat de tip 1, în acest capitol am efectuat o analiză succintă a mecanismelor implicate în apariția acestora. Totodată acest capitol oferă o oglindă a datelor legate de tabloul clinic al bolilor autoimune ce se pot asocia în DZ1.

- **Capitolul 3** cuprinde o imagine de ansamblu asupra impactului Vitaminei D, ce joacă un rol esențial în reglarea metabolismului calciu-fosfor dar și cu rol în așa-numitele acțiuni extrascheletale în special în populația pediatrică. Deși există un acord global suficient în a considera 400 UI/zi ca valoare de referință alimentară pentru vitamina D în timpul primului an de viață, valorile de referință recomandate pentru copii și adolescenți (1-18 ani) diferă ușor între organizații și societăți, reflectând abordări diferite și metode aplicate pentru calcularea acestora. Cu toate acestea, diferite valori de referință dietetice pentru vitamina D sunt utile pentru a ghida strategiile locale pentru suplimentarea cu vitamina D, dar nu sunt direct comparabile.
- **Capitolul 4** cuprinde noțiuni de actualitate cu privire la Noutatea secolului XXI- Sistemele de monitorizare continuă a glicemiei. Deoarece prevalența diabetului este în continuă creștere, este nevoie de un management mai bun pentru a realiza controlul glicemiei, pentru a preveni complicațiile și a reduce povara acestei boli. Sistemele de monitorizare continuă a glicemiei au revoluționat gestionarea diabetului zaharat, în special pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Evitarea variabilității glicemice și menținerea controlului glicemic optim este crucială pentru evoluția pacienților cu diabet zaharat de tip 1.

Partea specială include 7 capitole (171 de pagini) - Contribuția personală cuprinde studiul observațional, descriptiv, de tip longitudinal care a inclus 182 pacienți cu vârsta 0-18 ani înrolați din cadrul Secției de Pediatrie, Compartiment Diabet, Nutritie și Boli Metabolice, a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Apostol Andrei”, Constanța, în perioada 2011-2021.

În această parte a tezei informația a fost structurată în 7 capitole:

- **Capitolul 1** – Ipoteza de lucru și obiectivele generale
- **Capitolul 2** – Metodologia generală a cercetării
- **Capitolul 3** – Caracterizarea pacientului pediatric diagnosticat cu Diabet zaharat de tip 1
- **Capitolul 4** – Bolile autoimune asociate Diabetului zaharat de tip 1
- **Capitolul 5** – Consecințele dezechilibrului metabolic la copiii și adolescenții cu Diabet zaharat de tip 1

- **Capitolul 6** – Concluzii
- **Capitolul 7** – Originalitatea si contributiile inovative ale tezei

1. Ipoteza de lucru/obiective

Tema: Implicatiile metabolice ale asocierii bolilor autoimune in Diabetul zaharat tip 1 la copii si adolescenti

Ipoteza de lucru:

Asocierile dintre bolile autoimune și diabetul de tip 1 la copii au implicații metabolice semnificative. Diabetul de tip 1 este în sine rezultatul unei reacții autoimune în care sistemul imunitar atacă și distruge celulele beta din pancreas care produc insulină. În cazul în care un copil are și alte boli autoimune în afara diabetului de tip 1, cum ar fi tiroidita autoimună sau boala celiacă, acest lucru poate influența controlul glicemic și metabolismul general în mai multe moduri:

- ***Complexitatea managementului:*** Copiii cu diabet de tip 1 și boli autoimune concomitente pot avea un management terapeutic mai complex. De exemplu, necesitatea de a gestiona diete specifice pentru boala celiacă sau ajustările de dozare a insulinei în cazul complicațiilor tiroidiene.
- ***Interacțiuni imune:*** Existența mai multor boli autoimune poate sugera o predispoziție imunologică complexă. Acest lucru poate influența răspunsul la tratamentele specifice diabetului de tip 1 sau la alte intervenții terapeutice.
- ***Riscul de complicații:*** Unele boli autoimune pot fi asociate cu un risc crescut de complicații metabolice sau vasculare în diabetul de tip 1. De exemplu, tiroidita autoimună netratată sau necompensată poate afecta controlul glicemic sau poate influența metabolismul lipidic.
- ***Monitorizarea și screeningul:*** Copiii cu diabet de tip 1 ar trebui monitorizați și evaluați periodic pentru alte boli autoimune, pentru a interveni precoce în cazul în care apar simptome sau modificări metabolice semnificative.

În contextul discuției despre implicațiile metabolice ale asocierii bolilor autoimune în diabetul de tip 1 la copii, o ipoteză de lucru ar putea fi: Prezența concomitentă a altor boli autoimune în copiii cu diabet de tip 1 poate influența metabolismul glucozei și managementul glicemic într-un mod complex și variabil.

Asocierea bolilor autoimune cu diabetul de tip 1 la copii poate avea implicații profunde asupra

managementului clinic și al stilului de viață, necesitând o abordare integrată și coordonată din partea echipei medicale pentru a asigura cel mai bun control metabolic și calitatea vieții a copiilor afectați.

Obiective generale:

Scopul acestui studiu este de a investiga implicațiile metabolice ale coexistenței bolilor autoimune în diabetul de tip 1 la copii. Mai precis, studiul urmărește :

- Evaluarea impactului asocierii bolilor autoimune asupra controlului glicemic: Studierea modului în care prezența altor boli autoimune afectează nivelurile de glucoză și necesitățile de insulină în diabetul de tip 1.
- Evaluarea Prevalenței Bolilor Autoimune Asociate: Determinarea prevalenței bolilor autoimune asociate în rândul copiilor și adolescenților cu diabet zaharat tip 1.
- Identificarea tipurilor de boli autoimune cel mai frecvent întâlnite în această populație.
- Analiza Impactului Metabolic: Investigarea efectelor metabolice ale bolilor autoimune asociate asupra pacienților cu diabet zaharat tip 1.
- Compararea parametrilor metabolici (HbA1c, glicemie medie, necesarul de insulină, etc.) între pacienții cu și fără boli autoimune asociate.
- Studiul Managementului Clinic: Evaluarea modificărilor necesare în managementul diabetului zaharat tip 1 la pacienții cu boli autoimune asociate.
- Analiza strategiilor de tratament și monitorizare pentru optimizarea controlului glicemic în prezența bolilor autoimune.
- Evaluarea Complicațiilor: Investigarea incidenței și severității complicațiilor acute și cronice ale diabetului zaharat tip 1 în prezența bolilor autoimune asociate.
- Analiza complicațiilor metabolice și vasculare: Investigarea riscului crescut de complicații asociate cu diabetul de tip 1 în prezența altor boli autoimune, cum ar fi disfuncțiile tiroidiene sau tulburările metabolice.
- Studiul impactului bolilor autoimune asupra riscului de apariție a complicațiilor diabetului.
- Analiza Calității Vieții: Evaluarea impactului combinării bolilor autoimune și diabetului zaharat tip 1 asupra calității vieții copiilor și adolescenților.

- Elaborarea Recomandărilor Clinice: Formularea unor recomandări clinice pentru monitorizarea și tratamentul copiilor și adolescenților cu diabet zaharat tip 1 și boli autoimune asociate, pentru a îmbunătăți gestionarea holistică a sănătății
- Cercetarea factorilor de risc care ar putea prezice dezvoltarea și progresia altor boli autoimune în rândul copiilor cu diabet de tip 1.
- Studierea eficacității tratamentelor și strategiilor de management combinate pentru a optimiza controlul metabolic în această populație particulară. Identificarea factorilor predictivi și markerilor de prognostic
- Identificarea unor măsuri preventive pentru reducerea impactului negativ al bolilor autoimune asupra diabetului zaharat tip 1.

Prin atingerea acestor obiective, lucrarea își propune să ofere o imagine clară asupra implicațiilor metabolice ale asocierii bolilor autoimune în diabetul zaharat tip 1 la copii și adolescenți și să contribuie la îmbunătățirea managementului clinic și calității vieții a acestor pacienți afectați de condiții complexe.

Tema de cercetare este extrem de actuală și importantă. Aceasta reflectă tendințele și preocupările actuale din domeniul sănătății pediatrice și endocrinologice, având în vedere următoarele motive:

- Creșterea Incidenței Bolilor Autoimune: Există o creștere semnificativă a incidenței bolilor autoimune la nivel global, inclusiv la copii. Înțelegerea modului în care aceste afecțiuni interacționează cu diabetul de tip 1 este crucială pentru managementul holistic al pacienților.
- Complexitatea Managementului: Copiii cu diabet de tip 1 și boli autoimune asociate necesită un management medical complex. Studierea implicațiilor metabolice ajută la optimizarea tratamentului și la prevenirea complicațiilor.
- Îmbunătățirea Calității Vieții: Prin investigarea impactului bolilor autoimune asupra metabolismului în diabetul de tip 1, se pot dezvolta strategii mai eficiente pentru îmbunătățirea calității vieții acestor pacienți.
- Avansuri în Cercetare: Tehnologiile moderne și descoperirile recente în domeniul geneticii și imunologiei oferă noi perspective pentru înțelegerea și tratarea acestor condiții. Acest context face tema cercetării deosebit de relevantă și oportună.

Astfel, studiul asupra implicațiilor metabolice ale asocierii bolilor autoimune în diabetul de tip 1 la copii este nu doar de actualitate, dar și esențial pentru progresul în domeniul medical.

2. Metodologia generală

Cercetarea doctorală actuală a obținut avizul Comisie de Etică a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Apostol Andrei”, Constanța nr. 8600/06.02.2023.

Cercetarea de față reprezintă un studiu observațional descriptiv. În acest studiu am inclus 182 pacienți diagnosticați cu diabet zaharat de tip 1, din Secția de Pediatrie, Compartiment Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Apostol Andrei”, Constanța, în perioada 2011-2021

Participarea la studiu a fost voluntară.

Pentru selecția pacienților au fost aplicate următoarele criterii:

Criterii de includere:

- Grupul țintă: Copii cu vârsta sub 18 ani diagnosticați cu diabet de tip 1
- Confirmarea diagnosticului: Diabetul de tip 1 confirmat prin criterii standard, cum ar fi prezența anticorpilor specifici pentru pancreas (de exemplu, anticorpi anti-insulină, anti-GAD).
- Existența altor boli autoimune: Prezența confirmată a altor boli autoimune în afara diabetului de tip 1 (de exemplu, tiroidită autoimună, boala celiacă).
- Acordul părinților sau tutorei legale: Consimțământul informat al părinților sau tutorei legale al copilului pentru participarea la studiu.

Criterii de excludere:

- Absența confirmării diagnosticului de diabet de tip 1: Copiii la care nu s-a confirmat diagnosticul de diabet de tip 1.
- Incapacitatea de a participa la studiu: Copiii cu condiții de sănătate sau alte circumstanțe care împiedică participarea la evaluările necesare pentru studiu.
- Sindroame genetice/boli neoplazice

Aceste criterii vor asigura o selecție corespunzătoare a participanților și vor contribui la obținerea datelor relevante și consistente în cadrul studiului observațional descriptiv despre implicațiile metabolice ale asocierii bolilor autoimune în diabetul de tip 1 la copii.

Protocol de investigații:

- Glicemie (valori de referință: normal 60-99 mg/dL; glicemie bazală modificată 100-125 mg/dL; diabet zaharat ≥ 126 mg/dL);
- HbA1c (limită de detecție=0.2 g/dL; valori de referință: normal 4.8-5.6%; risc crescut de a dezvolta diabet 5.7-6.4%; diabet zaharat $\geq 6.5\%$);
- Peptid C (limită de detecție = 0.05 ng/mL; valori de referință: 0.81-3.85 ng/mL);
- HCO₃–seric (limită de detecție = 1.5mmol/L; valori de referință: 22-29 mmol/L);
- Anticorpi anti-GAD (valori de referință: <10 IE/mL);
- Anticorpi anti-IA2 (valori de referință: <10 IE/mL);
- Anticorpi anti-insulina (valori de referință: titru <1/104);
- TSH (limită de detecție = 0.005 μ UI/mL; valori de referință: 3 luni-1 an -0.73-8.35 μ UI/mL; 1-6 ani -0.7-5.97 μ UI/mL; 6-11 ani -0.6-4.84 μ UI/mL; 11-18 ani -0.51-4.30 μ UI/mL);
- fT4 (limită de detecție = 0.023 ng/dL; valori de referință: 3 luni-1 an -0.92-1.99 ng/dL; 1-6 ani -0.96-1.77 ng/dL; 6-11 ani -0.97-1.67 ng/dL; 11-18 ani -0.98-1.63 ng/dL);
- ATPO (valori de referință: <34 UI/mL);
- Ac IgA anti-TG (valori de referință: <10 U/mL);
- Tipaj HLA-DQ2, HLA-DQ8;
- albuminurie / 24 de ore (limită de detecție = 3 mg/L; valori de referință: A1 <30 mg/g; A2 30-300 mg/g; A3 >300 mg/g);
- 25 (OH)-vitamina D serică (limită de detecție = 4 ng/mL; valori de referință: carență <10 ng/mL; nivel insuficient 10-30 ng/mL; nivel optim 30-100 ng/mL).

Colectarea datelor a fost efectuată pe baza foilor de observație de clinica generala (FOCG) de la internările anterioare pe Secția Pediatrie – Compartiment Diabet, Nutritie și Boli de metabolism, realizate prin anamneză, examen clinic, investigații paraclinice, a fișelor de supraveghere pe care Compartimentul de Diabet le deține pentru fiecare pacient aflat în evidență precum și prin consultarea altor documente medicale de la alte internări și consulturi de specialitate. Din toate aceste surse s-au extras următoarele informații:

- Date demografice: vârstă, sex, mediu de proveniență;
- Antecedente personale fiziologice: tipul nașterii (naturală/cezariană), alimentație în primele luni de viață (alimentație la sân/artificială/mixtă), momentul diversificării alimentației la sugar;
- Antecedente personale patologice: infecții virale, boli autoimune

- Antecedente heredo-colaterale: diabet, boli autoimune;
- Istoricul bolii: vârsta la diagnosticul diabetului de tip 1, tipul debutului (cu cetoacidoză/fără) și evoluția bolii;
- Valoarea HbA1c la debut și în evoluție;
- Analize biochimie serică;
- Analize biochimie urinară;
- Markerii pentru boli autoimune: anticorpi specifici anti-GAD, anti-IA2, ICA, Ac IgA/IgG anti-TG, Ac anti endomysium, ATPO;
- Markerii tiroidieni: TSH, fT4, ATPO;
- Teste de biologie moleculară: tipaj HLA.

Analiza și prelucrarea statistică:

Datele au fost introduse electronic într-un tabel creat în Microsoft Excel, cuprinzând toate variabilele urmărite. Datele au fost validate și verificate atât prin utilizarea metodelor automate (de exemplu calculul unor indicatori pe baza unor date introduse, realizarea unor grupuri de analiză pe baza valorilor brute măsurate prin utilizarea formulelor de calcul sau manual.

Pentru analizarea datelor și aplicarea testelor statistice, am folosit IBM SPSS Statistics și aplicația R. Aceste aplicații permit aplicarea testelor statistice în funcție de obiectivul urmărit și tipul variabilelor analizate.

În cadrul analizei statistice descriptive, am calculat indicatori esențiali pentru înțelegerea distribuției datelor. Acești indicatori au inclus media aritmetică, deviația standard, mediana, valorile minimă și maximă. Aceste statistici descriptive sunt permit obținerea unei imagini de ansamblu a datelor și pentru a identifica eventualele anomalii sau tendințe. În cazul variabilelor calitative, am prezentat datele sub forma numărului de cazuri și a procentelor.

Pentru compararea datelor, am utilizat teste statistice adecvate în funcție de tipul datelor și de distribuția acestora.

În cazul variabilelor continue, dacă datele aveau o distribuție normală, am aplicat testul t pentru a compara două categorii sau testul ANOVA pentru a compara mai mult de două categorii. Testul ANOVA a fost însoțit de analize post-hoc atunci când rezultatele au fost semnificative statistic, pentru a identifica diferențele specifice între grupuri.

În situațiile în care distribuția valorilor nu a fost normală, am recurs la teste neparametrice, cum ar fi testul Mann-Whitney U sau testul Kruskal-Wallis (în funcție de numărul grupurilor

comparate). Testele neparametrice sunt utile deoarece nu fac presupuneri stricte despre distribuția datelor, fiind astfel aplicabile într-o varietate de situații. Pentru a evalua dacă o distribuție poate fi considerată normală, am aplicat testul Shapiro-Wilk și am realizat o analiză vizuală a histogramei. Aceste evaluări au permis selectarea tipului testelor statistice potrivite pentru a fi utilizate în analiză.

Pentru testarea asocierii între variabilele calitative, am utilizat tabele de contingență și testul Chi-pătrat. Testul Chi-pătrat ne-a permis să evaluăm dacă există o asociere semnificativă statistic între variabilele calitative. În situațiile în care condițiile pentru aplicarea testului Chi-pătrat nu au fost îndeplinite (de exemplu, atunci când frecvențele așteptate erau prea mici), am utilizat testul Fisher, care este mai adecvat pentru tabele de contingență de tip 2x2, sau raportul de verosimilitate (Likelihood Ratio), care oferă o alternativă robustă atunci când testul Chi-pătrat nu este aplicabil în cazul tabelelor în care cel puțin una dintre variabile avea mai mult de două categorii.

În toate analizele am considerat un rezultat ca fiind semnificativ statistic la un nivel de $p < 0,05$.

3. Studiul numărul 1: Caracterizarea pacientului pediatric diagnosticat cu Diabet zaharat de tip 1

3.1 Profilul pacientului pediatric diagnosticat cu Diabet zaharat de tip 1 - aspect demografice, clinice

Distribuția pacienților este una neuniformă având mediana de 8 ani cu o distribuție bimodală – un vârf la 9-10 ani și un al doilea vârf la 7-8 ani, urmat de o scădere a incidenței începând cu vârsta de 4 ani.

În studiul efectuat, din cei 182 de copii din lot, numai 6 pacienți au fost diagnosticați până la vârsta de 1 an. Sexul masculin a fost reprezentat de 99 de băieți (54,4%), în timp ce sexul feminin a fost reprezentat de 83 fete (45,6%). 74,2% au fost născuți la termen (38-40 săptămâni gestaționale) și au dezvoltat de-a lungul vieții Diabet Zaharat tip 1. Din pacienții diagnosticați cu diabet zaharat, doar 5,4% au fost născuți înainte de vârsta de 38 săptămâni, ceea ce demonstrează faptul că autoimunitatea se poate declanșa indiferent de vârsta gestațională la care a fost născut copilul, fără a oferi o predispoziție în plus pacientului.

Incidența cea mai mare a diabetului este înregistrată maxim la un câștig ponderal cuprins între 15-20 kg înregistrând un procent de 30.8%.

În ceea ce privește mediul de proveniență poate fi remarcat numărul mare de pacienți proveniți din mediul urban (75.8%, respectiv 138 de indivizi).

Nu au existat asocieri între introducerea timpurie sau târzie a oricăror alimente solide și dezvoltarea autoimunității insulare sau a diabetului de tip 1.

În ceea ce privește modalitatea de debut a afecțiunii, în momentul diagnosticului, din cei 182 de pacienți, 110 pacienți au prezentat cetoacidoză diabetică, dintre aceștia 103 pacienți (56.6%) cu cetoacidoză moderată.

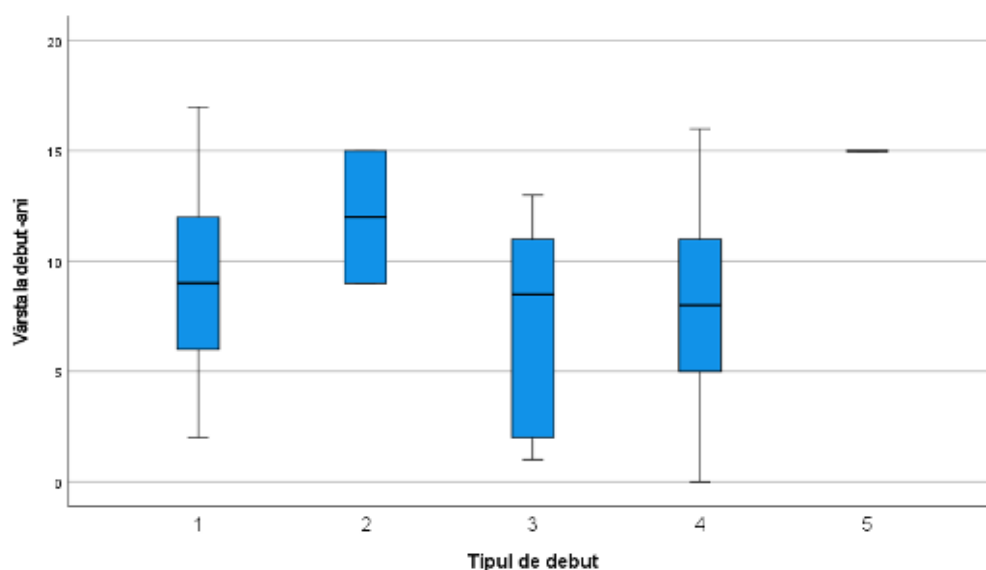


Figura 10. Corelația dintre vârsta la debut și tipul de debut

Proporția copiilor cu cel puțin o rudă cu diabet zaharat de tip 1 a fost mare, 102 pacienți (45%) dintre care 59 pacienți (32%) prezintă o rudă diagnosticată cu patologie autoimună. În ceea ce privește antecedentele heredo-colaterale de boli autoimune s-a demonstrat faptul că în lotul studiat nu există o relație de acest gen, vârsta la debutul diabetului variază din perioada de sugar și până în jurul vârstei de 16 ani.

În toate grupele de vârstă, pacienții diabetici au avut un IMC la debut cuprins între 15-20 kg/m² într-un procent de 52,5%.

Anticorpilor specifici diabetului au putut fi determinați pentru toți pacienții din cadrul lotului studiat, aceștia fiind pozitivi, ceea ce reprezintă o dovadă a unui proces autoimun care precede apariția clinică a diabetului zaharat de tip 1.

Valoarea medie a HbA_{1c} la debut a fost de 12,02%. Între valorile hemoglobinei A₁, determinată la debut și gradul dezechilibrului metabolic (stadiul CAD) din momentul

diagnosticării DZ1, se constată faptul că media hemoglobinei glicozilate crește pe măsură ce se agravează gradul dezechilibrului metabolic.

Tabel XXIV. Valoarea hemoglobinei glicozilate la debut
HbA1C la debut

N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
182	12.02%	2.66%	11.90%	6.30%	19.90%

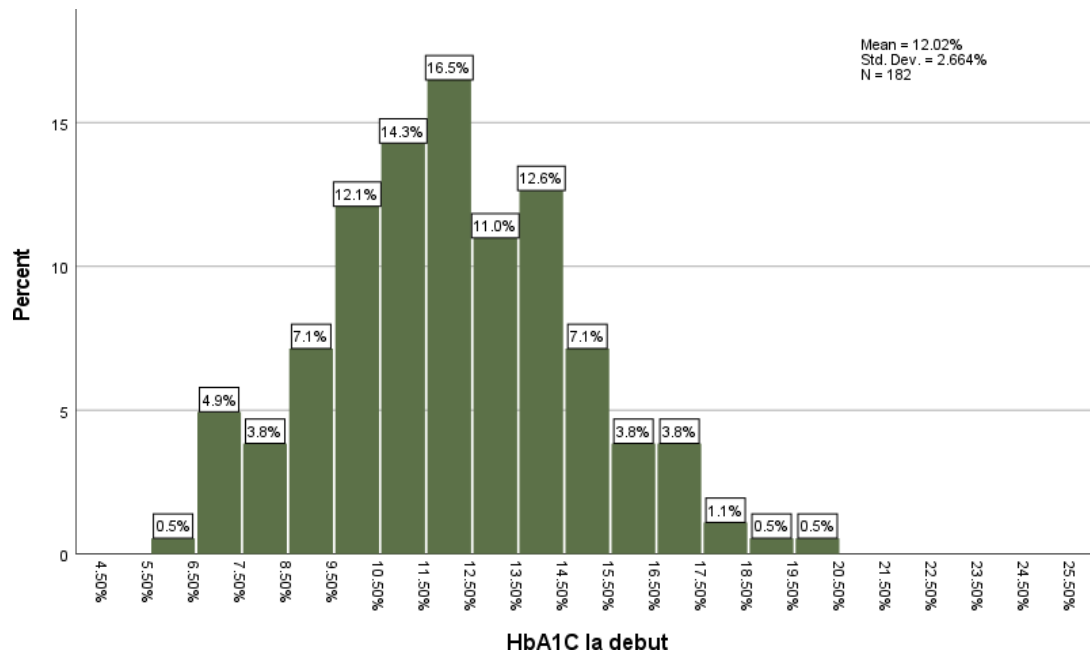


Figura 24. Valoarea hemoglobinei glicozilate la debutul diabetului

Durata alăptării nu a determinat modificări semnificative între cei care au dezvoltat diabet de tip 1 și cei care nu au avut. Cu toate acestea, un risc mai mic de a dezvolta diabet de tip 1 a fost prezis de orice alăptare timp de 12 luni sau mai mult, în comparație cu orice alăptare pentru mai puțin de 12 luni.

Această analiză bazată pe copiii cu diabet zaharat de tip 1 și familiile lor demonstrează că diabetul de tip 1 și alte boli autoimune nu numai că se întâlnesc în rândul părinților și fraților copiilor, dar apar și mai des în rândul rudelor de gradul II și III.

Un risc mai mic de a dezvolta diabet de tip 1 a fost prezis de orice alăptare timp de 12 luni sau mai mult, în comparație cu orice alăptare pentru mai puțin de 12 luni.

Această analiză bazată pe copiii cu diabet zaharat de tip 1 și familiile lor demonstrează că diabetul de tip 1 și alte boli autoimune nu numai că se întâlnesc în rândul părinților și fraților copiilor, dar apar și mai des în rândul rudelor de gradul II și III.

În ciuda progreselor în managementul medical, diabetul de tip 1 rămâne o boală

împovărătoare, cu provocări zilnice și costuri medicale substanțiale. Majoritatea tinerilor cu diabet zaharat de tip 1 nu îndeplinesc recomandările Asociației Americane de Diabet pentru controlul glicemic și prezintă morbiditate excesivă și mortalitate prematură.

3.2. Corelatia dintre deficitul de Vitamina D si Diabetul zaharat tip 1 la copii

În 2012 și 2013, 2 cazuri de diabet zaharat de tip 1 au fost înregistrate, echivalentul a 5%. În 2016, 2017 și 2021 au fost confirmate 4 cazuri anual, echivalent cu 10%. În 2018, 8 cazuri au fost înregistrate (20% cazuri), iar în 2019, a fost stabilit un record, identificând 16 subiecți (40% cazuri) (Tabelul 1). Numărul de subiecți cu diabet zaharat de tip 1 ce a asociat un nivel scăzut de vitamina D a variat anual.

Un istoric semnificativ de boli autoimune, inclusiv tiroidita autoimună și boala celiacă, a fost observat în familiile pacienților diagnosticați. În 70% dintre cazuri, au existat anticorpi anti-GAD, anticorpi anti-IA-2 și anticorpi anti-insulină, conform dozelor de anticorpi specifici. Aceste constatări confirmă etiologia autoimună a bolii și rolul factorilor genetici în mecanismul patogen.

Diagnosticul a fost confirmat în principal în perioadele de iarnă și primăvară. Copiii prezintă frecvent valori serice scăzute ale 25-hidroxivitamina D în această perioadă, din cauza expunerii la radiații ultraviolete reduse.

În momentul în care diabetul zaharat de tip 1 a fost diagnosticat, 83% dintre cazuri au avut o valoare serică scăzută a 25-hidroxivitamina D sub nivelul recomandat. Valorile de 25-hidroxivitamina D au scăzut în 79% dintre cazuri pe parcursul bolii.

Tabel XXXIX. 25-OH-Vitamina D la debut

25-hidroxivitamina D	Număr pacienți
Nivel optim	7
Nivel insuficient	25
Carență	8

Prin măsurarea hemoglobinei glicozilate și a 25-hidroxivitamina D, s-a observat în evoluție că un control glicemic inadecvat a fost asociat cu un nivel insuficient de vitamina D

în 70% dintre cazuri și un deficit în 30% dintre cazuri. În 38% dintre subiecții cu un control glicemic bun, au existat niveluri insuficiente, 13% au avut un deficit și 49% au avut un nivel ideal de 25-hidroxivitamina D.

4. Studiul numărul 2: Bolile autoimune asociate diabetului de tip 1

Sindroamele poliglandulare autoimune au frecvent afectarea endocrină multiplă, care afectează evoluția clinică a diabetului pe termen lung. Programele de screening sunt esențiale pentru monitorizarea pacienților diabetici, deoarece pot interveni prin tratamente substitutive pentru hipotiroidie, insuficiența adrenală și regimurile de excludere a glutenului în celiachie. Genul masculin a prezentat o ușoară prevalență față de sexul feminin, cu un procent de 60%. Cetoacidoza la debut a fost întâlnită în 73% din cazuri, iar vârsta la care apare tinde să fie mai tânără (<10 ani).

Asocierea dintre diabetul zaharat și o altă boală autoimună este întâlnită într-un procent relativ ridicat. Acest lucru are o valoare semnificativă pentru gestionarea diabetului de tip 1. Aceste afecțiuni suplimentare necesită regimuri de tratament specifice, medicamente sau modificări ale dietei care trebuie integrate în planul general de management al diabetului. Niveluri mai crescute ale hemoglobinei glicozilate la debutul diabetului de tip 1 au fost asociate cu un risc crescut de complicații pe termen lung, cum ar fi retinopatia, nefropatia și neuropatia.

La momentul apariției diabetului de tip 1, 16 pacienți fuseseră, de asemenea, diagnosticați cu boală celiacă. Gestionarea afecțiunilor autoimune multiple poate fi o provocare atât pentru copii, cât și pentru familiile acestora, necesitând o colaborare strânsă cu echipa medicală și psihologică.

4.1 Perspectiva bolii celiace în cadrul diabetului zaharat de tip 1 la copii

După cum s-a menționat anterior, boala celiaca este principala boală autoimună asociată cu diabetul de tip 1, dar și cu lupusul eritematos sistemic. Este o enteropatie caracterizată prin producerea de anticorpi, care duce la manifestări sistemice și clinice. Predispoziția sa este influențată atât de factori genetici, cât și de mediu. Principala contribuție genetică este reprezentată de antigenul leucocitar uman, HLA, ai cărui reprezentanți principali sunt HLA DQ2 și DQ8, care conferă cea mai mare susceptibilitate. Conform studiilor efectuate în ultimul deceniu, s-a demonstrat că există o prevalență crescută a bolii celiace în rândul persoanelor care suferă de diabet de tip 1, de la 3,3% la 10,6%. Sindroamele poliglandulare autoimune au frecvent afectarea endocrină multiplă, care afectează evoluția clinică a diabetului pe termen lung. Programele de screening sunt esențiale pentru monitorizarea pacienților diabetici, deoarece pot interveni prin tratamente substitutive pentru hipotiroidie, insuficiența adrenală și regimurile de excludere a glutenului în celiachie

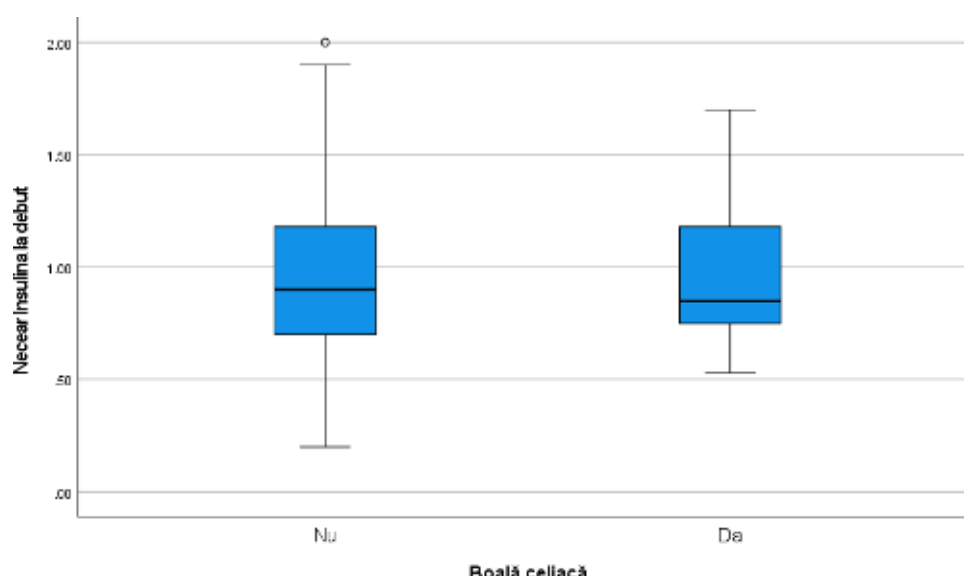


Figura 50. Corelația dintre necesarul de insulină la debut și asocierea cu boala celiacă

4.2 Perspectiva tiroiditei autoimune la pacienții cu diabet zaharat tip 1

Tiroidita autoimună apare la 17% până la 30% dintre pacienții cu diabet de tip 1. Relația strânsă dintre aceste condiții este explicată în mare măsură prin împărtășirea unui fond genetic comun. Antigenele HLA DQ2 (DQA1*0501-DQB1*0201) și DQ8 (DQA1*0301- DQB1*0302), strâns legate de DR3 și DR4, sunt factorii predispozanți comuni.

Copiii cu DZ1 au o prevalență crescută a Tiroiditei autoimune (TA) comparativ cu populația generală.

Este recomandat un screening regulat pentru TA la copiii cu DZ1, de obicei prin măsurarea anticorpilor tiroidieni (anti-TPO, anti-TG) și monitorizarea funcției tiroidiene (TSH

si FT4). Detectarea precoce este esentiala pentru managementul adecvat al ambelor afectiuni. Hipotiroidismul poate afecta controlul glicemic si necesita ajustari in tratamentul insulinic. Copiii cu DZ1 si TA sunt de asemenea predispusi ,la alte afectiuni autoimune, precum boala celiaca. Monitorizarea pentru alte conditii autoimune este prin urmare importanta cu diagnostic precoce si tratament adecvat, copiii cu DZ1 si TA pot avea o calitate a vietii buna si pot evita complicatiile pe termen lung. Totusi necesita o supraveghere medicala atenta si continua.

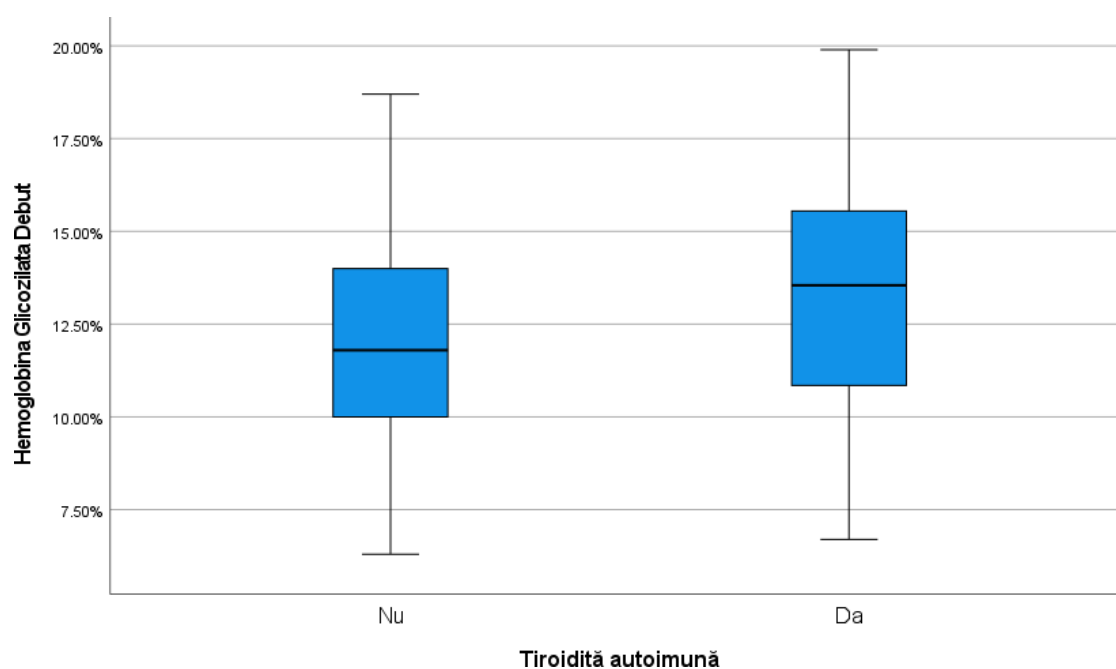


Figura 55. Asocierea între tiroidita autoimună și valoarea HbA1C la debut

Se observă că la pacienții la care a existat afectare tiroidiană, valoarea LDL este mai mică față de pacienții la care nu a existat afectare tiroidiană, efectul fiind semnificativ statistic.

Factorii predictori pentru afectarea tiroidiana

- Valoarea HbA1c, o creștere cu 1 unitate a acesteia fiind asociată cu o creștere cu 30% a probabilității de afectare tiroidiană, efectul fiind cu semnificație statistică (valoarea $p < 0.05$, 95%CI nu conține 1)
- Valoarea peptidului C, o creștere a acestuia cu 1 unitate fiind asociată cu o scădere cu 90% a probabilității de afectare tiroidiană, efectul fiind semnificativ statistic (deși valoarea p este marginal nesemnificativă – $p = 0.062$, 95%CI nu conține 1)
- Valoarea BMI, o creștere a acestuia cu 1 unitate fiind asociată cu o scădere cu 16% a probabilității de afectare tiroidiană, efectul fiind semnificativ statistic (deși valoarea p este marginal nesemnificativă – $p = 0.067$, 95%CI nu conține 1)
- Valoarea LDL, o creștere a acesteia cu 1 unitate fiind asociată cu o scădere cu 2% a probabilității de afectare tiroidiană, efectul fiind semnificativ statistic (deși valoarea p este marginal nesemnificativă – $p = 0.061$, 95%CI nu conține 1)

Am investigat dacă există vreo asociație între valoarea TSH, și valorile care caracterizează DZ (glicemie, HbA1c și peptidul C), fiind calculați coeficienții de corelație r Pearson :

- Pentru asociația glicemie – TSH, indicele de corelație r Pearson = -0.12, valoarea $p = 0.226$, cele două variabile fiind independente
- Pentru asociația HbA1c – TSH, indicele de corelație r Pearson = 0.16, valoarea $p = 0.091$ cele două variabile fiind independente
- Pentru asociația Peptid C – TSH, indicele de corelație r Pearson = -0.06, valoarea $p = 0.650$ cele două variabile fiind independente

5. Studiul numărul 3: Consecințele dezechilibrului metabolic la copiii și adolescenții cu Diabet zaharat tip 1

5.1 Evaluarea factorilor de risc pentru cetoacidoza recurentă la copiii cu diabet zaharat de tip 1

Complicațiile vasculare continuă să fie un factor cheie în mortalitatea prematură la tinerii cu debut al diabetului în perioada copilăriei. Un control glicemic bun, efectuarea screeningurilor periodice, educația pacienților pot întârzia apariția complicațiilor pe termen lung ale DZ1.

Datorită creșterii evidente a incidenței DZ1 în rândul populației pediatrice, la vârste din ce în ce mai mici, se urmărește elaborarea unor noi strategii pentru îmbunătățirea calității vieții și a prognosticului pe termen lung al copiilor și adolescenților cu DZ1.

Pandemia de COVID-19 ne-a schimbat semnificativ cultura și este posibil să fi avut un impact puternic asupra epidemiologiei mai multor boli, dar mai ales luând în considerare debutul diabetului de tip 1.

După ce OMS a declarat COVID-19 pandemie din 2020-2021, studiul nostru a raportat o creștere a numărului de cazuri de diabet de tip 1 nou diagnosticate cu cetoacidoză ca principală formă de debut. Acest lucru a fost accentuat în principal în rândul pacienților sub 14 ani.

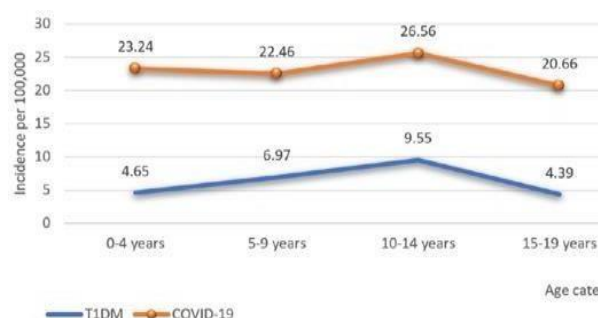


Figura 80. Incidența specifică vârstei a DZ1 și COVID-19 în 2020–2021

În ceea ce privește reapariția episoadelor de cetoacidoză, nerespectarea dietei s-a demonstrat a fi principalul factor.

În perioada 2020–2021, nu au existat variații în severitate. Acest lucru contrastează cu constatările altor studii din Germania, Italia, Australia și Canada care au raportat o creștere a formelor moderate și severe de CAD în primele luni de la debutul pandemiei COVID-19 [32-35].

Analiza incidenței episoadelor CAD repetate din ianuarie 2017 până în iulie 2022 arată că majoritatea cazurilor au fost diagnosticate în 2020.

Frecvența episoadelor de cetoacidoză a fost corelată cu originea rurală, nivelul de educație scăzut al părinților și veniturile sub medie.

A existat o antecedente familiale de diabet zaharat de tip 1 la 64% dintre pacienții internați cu CAD. Triada poliurie, polidipsie și polifagie a fost prezentă la aproape toți pacienții (n=99).

Aproape jumătate (53%) dintre cei diagnosticați cu CAD au avut un episod de cetoacidoză cu simptome moderate, 34% au avut simptome severe și 13% au avut simptome ușoare la prezentare. Rezultatele metodei Astrup confirmă acest lucru. Aproape jumătate din cazurile studiate (51%) au prezentat două episoade de cetoacidoză, în timp ce o cincime din cazurile studiate (21%) au prezentat un singur episod, iar doar 21% au prezentat trei sau mai multe episoade de CAD.

Aproximativ 37% dintre motivele pentru recurența episoadelor de CAD sunt cauzate

de abaterea de la regim, 28% dintre acestea sunt patologii infecțioase, 26% dintre acestea sunt erori în administrarea insulinei, 6% dintre acestea sunt traume și doar 3% sunt asociate cu sindrom Mauriac.

Lipsa complianței la tratament este cea mai frecventă eroare la administrarea insulinei. Aceasta apare la 40% dintre cazuri, urmată de neadaptarea dozelor la nevoile organismului (20% dintre cazuri) și apatie (17% din cazuri).

Data arată că gastroenteritele provoacă cele mai multe episoade de CAD precipitate de un factor infecțios. Pneumopatiile și plăgile infectate sunt pe locul doi și al treilea.

Au existat corelații între nivelurile de glicemie aleatorii cuprinse între 250 și 500 mg/dl, precum și nivelurile de HbA1c mai mare de 9. Lipodistrofia a fost prezentă în 64% din cazuri, în timp ce doar 36% (n=41) nu au observat-o.

5.1.1 Sindromul Mauriac

Deși pacienții cu diabet de tip 1 au acces nediscriminatoriu la cele mai bune tipuri de insulina, teste de automonitorizare, sisteme de monitorizare continua a glicemiilor, pompe de insulina diagnosticam (inca) sindromul Mauriac. Controlul slab al glicemiei este doar una dintre cauze, atâta timp cât există pacienți cu control glicemic nesatisfăcător care nu dezvoltă această complicație

Tabel LXXX. Sindrom Mauriac

	C.M. Sex F	B.A.I. Sex M	T.P.N. Sex M
Vârsta la debut	8 ani 11 luni	7 ani	7 ani
Vârsta apariției Sindromului Mauriac	11 ani	14 ani si 7 luni	13 ani si 6 luni
HbA1c	16.8 %	15.8 %	15.5 %
Neuropatie diabetică	DA	DA	DA
Nefropatie diabetică	NU	NU	NU

Retinopatie diabetică	NU	NU	DA, Stadiul II, retinopatie neproliferativa severa
Hipertensiune arterială	NU	DA	DA
Statură mică	DA	DA	DA
Hepatomegalie	DA, la 7 cm sub rebordul costal	DA, la 6 cm sub rebordul costal	DA
Pubertate intarziată	DA	DA,	DA
Alte boli autoimune asociate	NU	DA, TIROIDITA AUTOIMUNA	NU
Necrobioza lipoidica	NU	DA	DA
TGO/TGP	505 U/L/360 U/L	79 U/L / 88 U/L	134 U/L / 125 U/L
GGT	440 U/L	55 U/L	60 U/L
FOSFATAZA ALCALINA	349 U/L	1262	480
COLESTEROL TOTAL	380 mg/dl	265 mg/dl	221 mg/dl
TRIGLICERIDE	450 mg/dl	323 mg/dl	330 mg/dl
hGH	1.59	7	10
IGF-1	100.5	70	79.83
LACTAT SERIC (ASTRUP)	7.8 mmol/l	4.2 mmol/l	5.4 mmol/l

Timp de protrombina	12.3 sec	15.1 sec	15.9 sec
Microalbuminurie	60 mg	45 mg/l	40 mg/l
Raport albumina/creatinine	34.45	42.2	26.74
25-OH-Vitamina D	8 ng/ml	11.5 ng/ml	11.6 ng/ml
Markeri pentru hepatita autoimuna*	Negativi	Negativi	Negativi
Markeri pentru hepatite virale*	Negativi	Negativi	Negativi
Ecografie abdominală	Hepatomegalie. Ecogenitate crescuta Diametrul APLDH 210 mm	Hepatomegalie Diametrul APLDH 165 mm	Hepatomegalie Diametrul APLDH 150 mm
Biopsie hepatică	Glicogenoză hepatică Steatoză macroveziculară	Glicogenoză hepatică	Glicogenoză hepatică Steatoză focală
RMN Hipofiză	Normal	Normal	Normal
Radiografie pumn (VO)	Vârsta osoasă corespunzătoare vârstei de 7 ani	Vârsta osoasă corespunzătoare vârstei de 8 ani	Vârsta osoasă corespunzătoare vârstei de 10 ani
Necesar insulinic	2.1 UI/kg/zi	1.5 UI/kg/zi	1.9 UI/kg/zi
Stadiul Tanner	I-prepubertar	I – prepubertar	I – prepubertar

Viteza de conducere nervoasa	Polineuropatie diabetica predominant senzitivă simetrică distală	Polineuropatie axonala senzitiva ușoară	Polineuropatie diabetica predominant senzitiva simetrica distala

5.2 Utilitatea senzorilor de monitorizare continua a glicemiilor in Diabetul zaharat neonatal tranzitoriu

Din punct de vedere clinic, terapeutic și genetic, diabetul neonatal continuă să fie un lucru dificil de tratat. Nu există recomandări pentru gestionarea diabetului în timpul primelor câteva luni de la naștere; cu toate acestea, aceste două puncte sunt recomandări incontestabile:

- Disponibilitatea rezultatelor genetice (în câteva săptămâni) a modificat semnificativ managementul pe termen scurt și lung al acestor sugari.
- Acești copii au nevoie de insulină cu un aport caloric adecvat sau ridicat pentru a se asigura satisfăcător creșterea în greutate. Administrarea insulinei poate acum mima parțial fiziologia pancreasului.

Tabel LXXXI. Caracteristici clinice și rezultatele de laborator ale pacienților

Pacient	Caz 1	Caz 2
Sex	F	F
Vârstă	Prima zi de viață	Prima zi de viață
Greutate la naștere	1480 g-37 săptămâni de gestație. RCIU severa	2100 g-35 săptămâni de gestație. RCIU(olihohydramnios)
Lungime	43 cm	44 cm
Perimetrul cranian	29 cm	31 cm

Tip de alimentație	Formulă de lapte până la 13 zile de viață, ulterior alimentație naturală	Alimentație mixtă din prima zi de viață
Caracteristici clinice	Dismorfism facial. Epicantus. Hernie ombilicală	Dismorfism facial. Epicantus. Macroglisie. Pectus excavatum. Hernie ombilicală. Hallux scurt
Nivelul glicemiei la diagnostic	275 mg/dl	350 mg/dl
Test genetic	Disomie uniparentală la locusul 6q24	Disomie uniparentală la locusul 6q24
Tratament	Insulina Lispro a fost începută continuu cu un ritm între 0,1-0,3 ml/h (0,01–0,03 unități/kg/h) în primele zile și în mod constant 0,1 ml/h după aceea (0,43 unități/24 h); La 2 luni — pompă de insulină cu o doză de 0,05 unități/h	
Evoluție	Externare după 2 luni și 2 săptămâni	Externare la 2 luni când tratamentul cu insulină Lispro a fost întrerupt;

Un diagnostic genetic molecular este recomandat pentru toți pacienții cu NDM. Acești nou-născuți cu restricții de creștere moderată sau severă necesită o identificare precoce și terapie medicală (infuzie constantă de insulină și aport caloric ridicat) pentru a preveni problemele metabolice catastrofale și să permită creșterea corespunzătoare în greutate și dezvoltarea creierului.

Urmărirea regulată este recomandată cu insistență, mai ales în primii ani ai copilăriei, deoarece bolile comune pot produce hipoglicemie simptomatică sau hiperglicemie recurentă. CGM a adus un beneficiu în acest caz pentru că a putea evita evenimentele de hipoglicemie și acționează prin scăderea ratei de administrare a insulinei.

6. Concluzii

Există o asociere puternică între prezența bolilor autoimune și incidența diabetului de tip 1 la copii. Factorii genetici joacă un rol crucial în dezvoltarea ambelor condiții.

Distribuția pacienților este una neuniformă având mediana de 8 ani cu o distribuție bimodală – un vârf la 9-10 ani și un al doilea vârf la 7-8 ani, urmat de o scădere a incidenței începând cu vârsta de 4 ani.

În studiul efectuat, din cei 182 de copii din lot, numai 6 pacienți au fost diagnosticați până la vârsta de 1 an. Sexul masculin a fost reprezentat de 99 de băieți (54,4%), în timp ce sexul feminin a fost reprezentat de 83 fete (45,6%).

74,2% au fost născuți la termen (38-40 săptămâni gestaționale) și au dezvoltat de-a lungul vieții Diabet Zaharat tip 1. Din pacienții diagnosticați cu diabet zaharat, doar 5,4% au fost născuți înainte de vârsta de 38 săptămâni, ceea ce demonstrează faptul că autoimunitatea se poate declanșa indiferent de vârsta gestațională la care a fost născut copilul, fără a oferi o predispoziție în plus pacientului.

Incidența cea mai mare a diabetului este înregistrată maxim la un câștig ponderal cuprins între 15-20 kg înregistrând un procent de 30.8%.

Nu au existat asocieri între introducerea timpurie sau târzie a oricăror alimente solide și dezvoltarea autoimunității insulare sau a diabetului de tip 1.

În ceea ce privește modalitatea de debut a afecțiunii, în momentul diagnosticului, din cei 182 de pacienți, 110 pacienți au prezentat cetoacidoză diabetică, dintre aceștia 103 pacienți (56.6%) cu cetoacidoză moderată. În ceea ce privește antecedentele heredo-colaterale de boli autoimune s-a demonstrat faptul că în lotul studiat nu există o relație de acest gen, vârsta la debutul diabetului variază din perioada de sugar și până în jurul vârstei de 16 ani.

Anticorpii specifici diabetului au putut fi determinați pentru toți pacienții din cadrul lotului studiat, aceștia fiind pozitivi, ceea ce reprezintă o dovadă a unui proces autoimun care precede apariția clinică a diabetului zaharat de tip 1.

Valoarea medie a HbA1c la debut a fost de 12,02%. Între valorile hemoglobinei A1, determinată la debut și gradul dezechilibrului metabolic (stadiul CAD) din momentul diagnosticării DZ1, se constată faptul că media hemoglobinei glicozilate crește pe măsură ce se agravează gradul dezechilibrului metabolic.

Durata alăptării nu a determinat modificări semnificative între cei care au dezvoltat diabet de tip 1 și cei care nu au avut. Cu toate acestea, un risc mai mic de a dezvolta diabet de tip 1 a fost prezis de orice alăptare timp de 12 luni sau mai mult, în comparație cu orice alăptare pentru mai puțin de 12 luni.

Această analiză bazată pe copiii cu diabet zaharat de tip 1 și familiile lor demonstrează că diabetul de tip 1 și alte boli autoimune nu numai că se întâlnesc în rândul părinților și fraților copiilor, dar apar și mai des în rândul rudelor de gradul II și III.

Diagnosticul de DZ1 a fost confirmat în principal în perioadele de iarnă și primăvară. Copiii prezintă frecvent valori serice scăzute ale 25-hidroxitamina D în această perioadă, din cauza expunerii la radiații ultraviolete reduse.

În momentul în care diabetul zaharat de tip 1 a fost diagnosticat, 83% dintre cazuri au avut o valoare serică scăzută a 25-hidroxitamina D sub nivelul recomandat. Valorile de 25-hidroxitamina D au scăzut în 79% dintre cazuri pe parcursul bolii.

Prin măsurarea hemoglobinei glicozilate și a 25-hidroxitamina D, s-a observat în evoluție că un control glicemic inadecvat a fost asociat cu un nivel insuficient de vitamina D în 70% dintre cazuri și un deficit în 30% dintre cazuri. În 38% dintre subiecții cu un control glicemic bun, au existat niveluri insuficiente, 13% au avut un deficit și 49% au avut un nivel ideal de 25-hidroxitamina D.

Copiii cu diabet de tip 1 și boli autoimune asociate prezintă un profil metabolic distinct. Anomaliile metabolice includ dezechilibre ale glicemiei, variații ale nivelurilor hormonilor tiroidieni și posibile deficiențe nutriționale. Inflamația cronică, specifică bolilor autoimune, contribuie la deteriorarea funcției celulelor beta pancreatice și exacerbează disfuncția metabolică. Acest lucru subliniază importanța monitorizării și gestionării inflamației în tratamentul diabetului de tip 1.

Asocierea dintre diabetul zaharat și o altă boală autoimună este întâlnită într-un procent relativ ridicat: boala celiaca – 8,79%, tiroidita autoimuna - Acest lucru are o valoare semnificativă pentru gestionarea diabetului de tip 1. Aceste afecțiuni suplimentare necesită regimuri de tratament specifice, medicamente sau modificări ale dietei care trebuie integrate în planul general de management al diabetului.

Abordările terapeutice care vizează atât controlul glicemiei cât și gestionarea bolilor autoimune sunt esențiale. Monitorizarea continuă a markerilor autoimuni și a parametrilor metabolici este crucială pentru prevenirea complicațiilor pe termen lung. Intervențiile timpurii pot îmbunătăți prognosticul și calitatea vieții pacienților pediatrici. Rezultatele sugerează necesitatea unei abordări multidisciplinare în gestionarea copiilor cu diabet de tip 1 și boli

autoimune asociate. Colaborarea între endocrinologi, gastroenterologi și dieteticieni este esențială pentru oferirea unui tratament cuprinzător.

Pacienții cu Boala Celiacă și DZ1 din lotul studiat, au avut un profil metabolic mai afectat decât cei care au fost diagnosticați doar cu DZ1.

În ceea ce privește necesarul de insulină la debutul diabetului, s-a observat că o dietă bazată pe excluderea glutenului a dus la o îmbunătățire semnificativă a creșterii și a influențat controlul diabetului (pacienții cu boală celiacă au avut un necesar mai mare insulină în comparație cu grupul control (pacienți cu diabet zaharat de tip 1, fără boală celiacă).

Pierderea în greutate a fost semnificativ mai răspândită în rândul pacienților celiaci din studiul nostru; pacienții din grupul diabet + boală celiacă au avut de peste patru ori mai multe șanse de a prezenta scădere în greutate.

În timp ce, numai la pacienții cu boală celiacă, a fost ridicată îngrijorarea cu privire la creșterea în greutate atunci când dieta este bazată pe excluderea glutenului din alimentație, datele recente arată modele de creștere normale la copiii și adolescenții cu diabet zaharat de tip 1 și boala celiacă, cu indice de masă corporală și abaterea standard a înălțimii are scoruri doar marginal, dar nu semnificativ mai mari la grupul de control (non-celiac) decât grupul de studiu și similar subiecților cu boală celiacă, cu aderență bună.

Restricția glutenului adăugată unui regim alimentar pentru diabetici impune limitări practice și duce la restricții considerabile în stilul de viață al unui copil sau adolescent, o dietă corectă este una dintre piatra de temelie a managementului la pacienții cu DZ1. Intervenția alimentară urmărește atingerea și menținerea glicemiei în intervalul normal și atingerea unui profil lipidic normal, dar și a unei greutate corporale normale

Deoarece pentru testul Shapiro-Wilk rezultatul este nesemnificativ statistic, distribuția pacienților în funcție de valorile hemoglobinei glicozilate nu diferă semnificativ statistic de distribuția normală. Astfel, pentru comparație se poate utiliza testul T. Testul t – diferența medie de 1.49% (cu interval de încredere 95% de 0.358 – 2.62) este semnificativă statistic între cei cu și fără tiroidită autoimună, cei fără tiroidită având valori medii mai scăzute ale Hb glicozilate la debut.

Se observă că la pacienții la care a existat afectare tiroidiană, valoarea LDL este mai mică față de pacienții la care nu a existat afectare tiroidiană, efectul fiind semnificativ statistic.

Factorii predictori pentru afectarea tiroidiană

- Valoarea HbA1c, o crestere cu 1 unitate a acesteia fiind asociata cu o crestere cu 30% a probabilitatii de afectare tiroidiana, efectul fiind cu semnificatie statistica (valoarea $p < 0.05$, 95%CI nu contine 1)
- Valoarea peptidului C, o crestere a acestuia cu 1 unitate fiind asociata cu o scadere cu 90% a probabilitatii de afectare tiroidiana, efectul fiind semnificativ statistic (desi valoarea p este marginal nesemnificativa – $p = 0.062$, 95%CI nu contine 1)
- Valoarea BMI, o crestere a acestuia cu 1 unitate fiind asociata cu o scadere cu 16% a probabilitatii de afectare tiroidiana, efectul fiind semnificativ statistic (desi valoarea p este marginal nesemnificativa – $p = 0.067$, 95%CI nu contine 1)
- Valoarea LDL, o crestere a acesteia cu 1 unitate fiind asociata cu o scadere cu 2% a probabilitatii de afectare tiroidiana, efectul fiind semnificativ statistic (desi valoarea p este marginal nesemnificativa – $p = 0.061$, 95%CI nu contine 1)

Am investigat daca exista vreo asociatie intre valoarea TSH, si valorile care caracterizeaza DZ (glicemie, HbA1c si peptidul C), fiind calculati coeficientii de corelatie r Pearson :

- Pentru asociatia glicemie – TSH, indicele de corelatie r Pearson = -0.12, valoarea $p = 0.226$, cele doua variabile fiind independente
- Pentru asociatia HbA1c – TSH, indicele de corelatie r Pearson = 0.16, valoarea $p = 0.091$ cele doua variabile fiind independente
- Pentru asociatia Peptid C – TSH, indicele de corelatie r Pearson = -0.06, valoarea $p = 0.650$ cele doua variabile fiind independente

Am investigat daca exista vreo asociatie intre valoarea FT4, si valorile care caracterizeaza DZ (glicemie, HbA1c si peptidul C), fiind calculati coeficientii de corelatie r Pearson:

- Pentru asociatia glicemie – FT4, indicele de corelatie r Pearson = -0.41, valoarea $p < 0.01$, fiind evidentiata o corelatie medie, negativa si cu semnificatie statistica intre cele doua variabile
- Pentru asociatia Peptid C – FT4, indicele de corelatie r Pearson = 0.26, valoarea $p = 0.05$, fiind evidentiata o corelatie slaba, pozitiva la limita semnificatiei statistice intre cele doua variabile

Este recomandat un screening regulat pentru TA la copiii cu DZ1, de obicei prin măsurarea anticorpilor tiroidieni (anti-TPO, anti-TG) și monitorizarea funcției tiroidiene (TSH și FT4). Detectarea precoce este esențială pentru managementul adecvat al ambelor afecțiuni.

Studiile viitoare ar trebui să se concentreze pe identificarea mecanismelor moleculare care leagă bolile autoimune de diabetul de tip 1, precum și pe dezvoltarea de noi terapii care să abordeze aceste mecanisme.

În ceea ce privește reapariția episoadelor de cetoacidoză, nerespectarea dietei s-a demonstrat a fi principalul factor.

Frecvența episoadelor de cetoacidoză a fost corelată cu originea rurală, nivelul de educație scăzut al părinților și veniturile sub medie.

A existat o antecedente familiale de diabet zaharat de tip 1 la 64% dintre pacienții internați cu CAD. Triada poliurie, polidipsie și polifagie a fost prezentă la aproape toți pacienții (n=99).

Aproape jumătate (53%) dintre cei diagnosticați cu CAD au avut un episod de cetoacidoză cu simptome moderate, 34% au avut simptome severe și 13% au avut simptome ușoare la prezentare. Rezultatele metodei Astrup confirmă acest lucru. Aproape jumătate din cazurile studiate (51%) au prezentat două episoade de cetoacidoză, în timp ce o cincime din cazurile studiate (21%) au prezentat un singur episod, iar doar 21% au prezentat trei sau mai multe episoade de CAD.

Aproximativ 37% dintre motivele pentru recurența episoadelor de CAD sunt cauzate de abaterea de la regim, 28% dintre acestea sunt patologii infecțioase, 26% dintre acestea sunt erori în administrarea insulinei, 6% dintre acestea sunt traume și doar 3% sunt asociate cu sindrom Mauriac.

Lipsa complianței la tratament este cea mai frecventă eroare la administrarea insulinei. Aceasta apare la 40% dintre cazuri, urmată de neadaptarea dozelor la nevoile organismului (20% dintre cazuri).

Urmărirea pe CGM a acestor pacienți este esențială, aducând un beneficiu în obținerea unui control metabolic bun, putând fi folosit încă din prima luna de viață.

Aceste concluzii reflectă complexitatea interacțiunilor dintre bolile autoimune și diabetul de tip 1 la copii și subliniază necesitatea unui management integrat și personalizat pentru optimizarea rezultatelor clinice.

7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Tema tezei de doctorat despre "Implicațiile metabolice ale asocierii bolilor autoimune în diabetul de tip 1 la copii" este una extrem de interesantă și relevantă în contextul medical actual, care nu a mai fost abordată până acum în România.

Abordarea acestei teme ar putea să ofere o contribuție semnificativă în înțelegerea modului în care bolile autoimune asociate pot influența evoluția și managementul diabetului de tip 1 la copii. Originalitatea acestei teze constă în explorarea detaliată a interacțiunilor metabolice specifice între aceste boli, impactul asupra tratamentului și prognosticului, precum și posibilele intervenții personalizate bazate pe aceste cunoștințe.

Pentru a aduce o contribuție originală în studiul complicațiilor diabetului la copii în România, am explorat următoarele direcții de cercetare:

- Factori de mediu și socio-economici: Analiza impactului specific al factorilor de mediu și socio-economici din Sud-Estul României asupra dezvoltării și gestionării complicațiilor diabetului la copii. Aceasta ar putea include accesul la tratament, educație medicală, suport familial și nivelul de trai.
- Variații regionale și etnice: Studiul variațiilor regionale și etnice în prevalența și severitatea complicațiilor diabetului la copii în diferite regiuni ale României, cu accent pe posibilele diferențe genetice, culturale și socio-economice.
- Intervenții personalizate și prevenție: Evaluarea eficacității intervențiilor personalizate în prevenirea și gestionarea complicațiilor diabetului la copii în România, cu accent pe metode inovatoare de monitorizare și tratament adaptate
- Calitatea vieții și impactul psihosocial: Investigarea impactului psihosocial al complicațiilor diabetului la copii asupra calității vieții lor și a familiilor acestora în contextul cultural și social românesc.
- Colaborare interdisciplinară și educație: Promovarea colaborării interdisciplinare între profesioniștii din domeniul sănătății și educației în România pentru a dezvolta programe integrate de management al complicațiilor diabetului la copii, incluzând educația continuă a profesioniștilor din domeniul sănătății și a comunității
- Un plus de originalitate îl reprezintă descrierea a mai multor cazuri de Sindrom Mauriac, în regiunea de Sud-Est a României, o situație complexă, cu legături interdisciplinare puternice, la care am efectuat intervenții terapeutice adecvate. O parte din aceste rezultate au fost subiectul unui capitol de carte, respectiv: "Uncontrolled diabetes complicated by glycogenic hepatopathy in Mauriac Syndrome" pag 87-97, PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

AND DIABETES 2022 UPDATE, Iulian P. Velea, Corina Paul, Stuart Brink, Editura Mirton, Timișoara, ISBN 978-973-52-2033-41;

Aceste direcții de cercetare nu doar că aduc o contribuție originală în domeniul complicațiilor diabetului la copii, dar ar putea și îmbunătăți înțelegerea specifică a factorilor care influențează aceste complicații în contextul cultural și social al României.

Am efectuat pentru regiunea de Sud-Est din România, este o abordare originală în legătură cu vitamina D și diabetul de tip 1 la copii, cu ajutorul studiului epidemiologic regional în care am evaluat nivelurile de vitamina D în populația pediatrică din regiunea de Sud-Est a României și corelarea acestora cu incidența diabetului de tip 1. Aceasta ar putea evidenția posibile variații geografice și impactul factorilor locali asupra riscului de dezvoltare a diabetului. Am explorat mecanismele imunologice, modul în care vitamina D influențează sistemul imunitar în contextul autoimunității specifice diabetului de tip 1 la copii din România. O parte din rezultatele studiului au fost publicate într-un articol din revista Romanian Journal of Oral Rehabilitation, revista indexată ISI, Web Of Science (WOS), cu factor de impact 0,6. Acceptarea articolului pentru publicare reprezintă o confirmare a originalității și importanței studiului. Articolul a fost citat până în prezent de autori a 5 articole publicate de asemenea în reviste de specialitate, indexate ISI, WOS.

Noi perspective pe care doresc să le urmez ar fi dezvoltarea unor programe educaționale pentru părinți, medici și profesori în România despre rolul vitaminei D în prevenția și gestionarea diabetului de tip 1 la copii, pentru a promova adoptarea unor practici sănătoase în comunitate. Aceste direcții de cercetare ar putea contribui la înțelegerea mai profundă a interacțiunii complexe dintre vitamina D și diabetul de tip 1 în contextul specific al populației pediatrică din România și ar putea oferi noi perspective asupra strategiilor de prevenire și tratament.

Perspectiva bolii celiace în contextul diabetului la copii în România a putut fi abordată în această teză într-un mod original prin explorarea următoarelor aspecte:

- Prevalența: Studiul prevalenței bolii celiace în rândul copiilor diagnosticați cu diabet în regiunea de Sud-Est a României și identificarea factorilor de risc specifici pentru această asociație.
- Impactul clinic și metabolic: Evaluarea impactului bolii celiace asupra controlului glicemic și a managementului diabetului la copii în regiunea de Sud-Est din România, inclusiv impactul asupra nutriției și stării generale de sănătate.

- Diagnostic precoce și screening: Dezvoltarea și evaluarea eficacității unor protocoale de screening pentru depistarea bolii celiace în rândul copiilor cu diabet în România, cu accent pe diagnosticul precoce și intervenții timpurii.
- Management integrat: Investigarea strategiilor de management integrat al bolii celiace și diabetului la copii în România, inclusiv coordonarea între medicii specialiști în gastroenterologie și diabetologie pentru optimizarea tratamentului.
- Aspecte psihosociale și calitatea vieții: Evaluarea impactului diagnosticului dublu (diabet și boală celiacă) asupra calității vieții copiilor și familiilor acestora în contextul cultural și social specific al regiunii Dobrogea.

Impactul bolilor autoimune în cadrul Sindromului poliglandular din diabetul de tip 1 la copii a fost studiat în această teză, cu publicarea a o parte din rezultate în capitolul Sindromul Poliglandular Autoimun- tipul 4 – Implicații clinice la copii cu diabet, pag 40-55, Concepte actuale în practica pediatrică, Ingrith Miron, Iuliana Magdalena Stârcea, Editura Gr T Popa, Iași, 2023, ISBN 978-606-544-899-5.

Aceste direcții de cercetare nu doar că aduc o perspectivă originală asupra interacțiunii dintre boala celiacă și diabetul la copii în România, dar contribuie și la îmbunătățirea managementului clinic și a calității vieții pentru acești pacienți vulnerabili. O parte din rezultatele studiului au fost publicate într-un articol din revista Romanian Journal of Oral Rehabilitation, revista indexată ISI, Web Of Science (WOS), cu factor de impact 0,6. Acceptarea articolului pentru publicare reprezintă o confirmare a originalității și importanței studiului.

Am adus o contribuție originală și în domeniul utilizării senzorilor de glicemie în îmbunătățirea controlului metabolic, în special în contextul diabetului sau al altor condiții medicale care necesită monitorizare continuă a glicemiei. Pentru prima dată în țara noastră a fost descrisă utilizarea CGM la nou-născuți cu rezultate bune în adaptarea dozelor și în obținerea unui control metabolic optim:

- Adaptarea tehnologiei pentru nou-născuți: Dezvoltarea și evaluarea senzorilor de glicemie care sunt specific adaptați pentru a fi utilizați la nou-născuți, luând în considerare dimensiunea mică a corpului și nevoile metabolice specifice ale acestora.
- Monitorizare non-invazivă: Explorarea și dezvoltarea tehnologiilor non-invazive sau minim invazive pentru monitorizarea continuă a glicemiei la nou-născuți, pentru a minimiza disconfortul și riscurile asociate cu metodele tradiționale de măsurare.

- Algoritmi de predicție și intervenție precoce: Utilizarea inteligenței artificiale și a algoritmilor avansați pentru predicția fluctuațiilor glicemiei la nou-născuți și pentru a permite intervenții precoce și personalizate în managementul glicemic.
- Integrarea cu tehnologii existente: Integrarea senzorilor de glicemie cu alte tehnologii medicale sau dispozitive de suport vital utilizate la nou-născuți, pentru a optimiza managementul clinic și a reduce riscurile complicațiilor.
- Evaluarea impactului pe termen lung: Studiarea impactului utilizării senzorilor de glicemie în termen lung asupra controlului metabolic și a rezultatelor clinice la nou-născuți, inclusiv efectele asupra creșterii, dezvoltării și calității vieții.

Această inovație asupra utilizării senzorilor de monitorizare continuă a glicemiilor la nou-născuții din România, a fost publicată într-un articol din revista *Diagnostics*, indexată ISI, WOS, cu factor de impact 3.6, fiind citată de asemenea apoi de autori a 4 articole indexate ISI, WOS.

Aceste direcții de cercetare pot contribui la îmbunătățirea practicilor clinice și la optimizarea managementului glicemic la nou-născuți, având potențialul de a reduce morbiditatea și de a îmbunătăți prognosticul pentru această populație vulnerabilă.

Mi-am propus dezvoltarea unor algoritmi de învățare automată pentru a prezice nivelurile de glucoză, a optimiza dozarea insulinei sau a identifica modele în controlul metabolic care pot fi vizate pentru intervenție.

Referitor la telemedicină și monitorizarea de la distanță mi-am propus investigarea eficacității și a rezultatelor soluțiilor de telemedicină și monitorizarea la distanță în gestionarea diabetului de tip 1 la copii, în special în zonele rurale sau defavorizate.

Intervențiile la nivel școlar pe care m-am gândit împreună cu colegii mei să le dezvoltăm au fost cu privire la proiectarea și evaluarea programelor școlare care au ca scop îmbunătățirea controlului metabolic, inclusiv formarea personalului școlii, inițiative de sprijin de la egal la egal și modificări ale politicilor școlare. Un alt aspect de parcurs în viitor ar fi dezvoltarea de programe educaționale inovatoare pentru a îmbunătăți cunoștințele în domeniul sănătății în rândul copiilor cu diabet zaharat de tip 1 și al persoanelor care îi îngrijesc, concentrându-se pe controlul metabolic și pe autogestionare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, Schober E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989 -2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009
2. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: A systematic review. *BMC Public Health*. 2015;
3. Tanvig M, Wehberg S, Vinter CA, et al. Pregestational body mass index is related to neonatal abdominal circumference at birth—a Danish population-based study. *BJOG* 2013;120:320–330
4. Channon SJ, Huws-Thomas MV, Rollnick S, Hood K, Cannings-John RL, Rogers C, et al A multicenter randomized controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes *Diabetes Care*. 2007;30:1390 –5
5. Pound N, Sturrock ND, Jeffcoate WJ. Age related changes in glycated haemoglobin in patients with insulin-dependent diabetes mellitus *Diabet Med*. 1996;13:510 –3
6. Musha I, Mochizuki M, Kikuchi T, Akatsuka J, Ohtake A, Kobayashi K, et al Estimation of glycaemic control in the past month using ratio of glycated albumin to HbA1c *Diabet Med*. 2018;35:855–61
7. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Akerblom HK (2005) Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes* 54(Suppl 2):S125–S136
8. David R, Leslie RD, Elliott RB (1994) Early environmental events as a cause of IDDM. Evidence and implications. *Diabetes* 43:843– 850
9. Rewers M, Ludvigsson J (2016) Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 387:2340–2348
10. Wagener DK, Sacks JM, LaPorte RE, MacGregor JM: The Pittsburgh study of insulin-dependent diabetes mellitus. Risk for diabetes among relatives of IDDM. *Diabetes* 1982;31:136–144
11. Veijola R, Reijonen H, Vähäsalo P, Sabbah E, Kulmala P, Ilonen J, Åkerblom HK, Knip M: HLA-DQB1-defined genetic susceptibility, beta cell autoimmunity, and metabolic characteristics in familial and nonfamilial insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *J Clin Invest* 1996;98:2489–2495
12. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-

- dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *Obstet Gynecol Surv.* 1985
13. Group Eurodiab Ace Study. Familial risk of type I diabetes in European children. *Diabetologia.* 1998;41(10):1151–6
 14. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics.* 2009 Nov;124(5):1404-10. doi: 10.1542/peds.2008-2041. Erratum in: *Pediatrics.* 2009 Dec;124(6):1709. PMID: 19951983; PMCID: PMC3765249
 15. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics.* 2009 Nov;124(5):1404-10. doi: 10.1542/peds.2008-2041. Erratum in: *Pediatrics.* 2009 Dec;124(6):1709. PMID: 19951983; PMCID: PMC3765249.
 16. Greer RM, Rogers MA, Bowling FG, Buntain HM, Harris M, Leong GM, Cotterill AM. Australian children and adolescents with type 1 diabetes have low vitamin D levels. *Med J Aust.* 2007 Jul 2;187(1):59-60. doi: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01130.x. PMID: 17605716.
 17. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989 - 2013: a multicen prospective registration study. *Diabetologia.* 2019 Mar;62(3):408 - 417. Doi:10.1007/s00125 - 018 - 4763
 18. Mobasser M., Shirmohammadi M., Amiri T., Vahed N., Fard H.H., Ghojatzadeh M. Prevalence and Incidence of Type 1 Diabetes in the World: A Systematic Review and Meta - Analysis. *Health Promot. Perspect.* 2020 Mar 30;10(2): 98 – 115. Doi: 10.34172/hpp.2020.18
 19. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ.* 2004 Mar 27; 328(7442): 750 – 754. Doi: 10.1136/bmj.328.7442.750
 20. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, Paparo F, Gasperi V, Limongelli MG, Cotichini R, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut.* 2002 May;50(5):624 – 8
 21. Lupu VV, Miron IC, Raileanu AA, Starcea IM, Lupu A, Tarca E, Mocanu A, Buga AML, Lupu V, Fotea S. Difficulties in adaptation of the mother and newborn via cesarean section versus natural birth – a narrative review. *Life.* 2023; 13(2):300.
 22. Pantazi AC, Kassim MAK, Nori W, Mihai CM, Chisnoiu T, Bălașa AL, Mihai L, Frecuș CE, Ungureanu A, Cuzic V, Pînzaru AD, Cambrea SC . Interplay between intestinal microbiota and risk factors in the first three years of life . *Romanian Journal*

- of Oral Rehabilitation. 2023; 15 (3): 345 - 353
23. Hamilton - Williams, E.E.; Lorca, G.L.; Norris, J.M.; Dunne, J.L. A Triple Threat? The Role of Diet, Nutrition, and the Microbiota in T1D Pathogenesis. *Front. Nutr.* 2021;8:600756
 24. Chung ST, Haymond MW. Minimizing morbidity of hypoglycemia in diabetes: a review of mini-dose glucagon. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(1):44-51
 25. Chisnoiu, T.; Balasa, A.L.; Mihai, L.; Lupu, A.; Frecus, C.E.; Ion, I.; Andrusca, A.; Pantazi, A.C.; Nicolae, M.; Lupu, V.V.; Ionescu, C.; Mihai, C.M.; Cambrea, S.C. Continuous Glucose Monitoring in Transient Neonatal Diabetes Mellitus-2 Case Reports and Literature Review. *Diagnostics* 2023, 13(13), 2271; doi.org/10.3390/diagnostics13132271.
 26. Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, Chan AK, Donaghue KC. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes Care.* 2011;34(11):2368-2373. doi:10.2337/dc11-0102
 27. Grulich-Henn, J.; Wagner, V.; Thon, A.; Schober, E.; Marg, W.; Kapellen, T.M.; Haberland, H.; Raile, K.; Ellard, S.; Flanagan, S.E.; et al. Entities and frequency of neonatal diabetes: Data from the diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabet. Med.* **2010**, 27, 709–712. [[CrossRef](#)]
 28. Garin, I.; Edghill, E.L.; Akerman, I.; Rubio-Cabezas, O.; Rica, I.; Locke, J.M.; Maestro, M.A.; Alshaikh, A.; Bundak, R.; del Castillo, G.; et al. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, 107, 3105–3110. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 29. Arima, T.; Drewell, R.A.; Arney, K.L.; Inoue, J.; Makita, Y.; Hata, A.; Oshimura, M.; Wake, N.; Surani, M.A. A conserved imprinting control region at the HYMAI/ZAC domain is implicated in transient neonatal diabetes mellitus. *Hum. Mol. Genet.* **2001**, 10, 1475–1483. [[CrossRef](#)]
 30. Mihai, D.A.; Stefan, D.S.; Stegaru, D.; Bernea, G.E.; Vacaroiu, I.A.; Papacoea, T.; Lupusoru, M.O.D.; Nica, A.E.; Stiru, O.; Dragos, D.; et al. Continuous glucose monitoring devices: A brief presentation (Review). *Exp. Ther. Med.* **2021**, 23, 174. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 31. McKinlay, C.J.D.; Chase, J.G.; Dickson, J.; Harris, D.L.; Alsweiler, J.M.; Harding, J.E. Continuous glucose monitoring in neonates: A review. *Matern. Health Neonatol. Perinatol.* **2017**, 3, 18. [[CrossRef](#)]

LISTA DE PUBLICAȚII

Articole publicate in extenso ca rezultat al cercetării doctorale

1. **Tatiana Chisnoiu**, Cristina Maria Mihai*, Adriana Luminita Bălașa, Alexandru Cosmin Pantazi1,*Antonio Andrusca, Bianca Maria Constantin, Andreea Dalila Nedelcu, Simona Claudia Cambrea - Correlation between vitamin d deficiency and type 1 diabetes in children, **Romanian Journal of Oral Rehabilitation**, Vol. 15, No.2 April-June 2023. **IF 0.6** [CORRELATION-BETWEEN-VITAMIN-D-DEFICIENCY-AND-TYPE-1-DIABETES-IN-CHILDREN.pdf \(rjor.ro\)](https://rjor.ro/CORRELATION-BETWEEN-VITAMIN-D-DEFICIENCY-AND-TYPE-1-DIABETES-IN-CHILDREN.pdf)
2. **Chisnoiu T**, Balasa AL, Mihai L, Lupu A, Frecus CE, Ion I, Andrusca A, Pantazi AC, Nicolae M, Lupu VV, Ionescu C, Mihai C.M., Cambrea S.C., Continuous Glucose Monitoring in Transient Neonatal Diabetes Mellitus—2 Case Reports and Literature Review. *Diagnostics*. 2023; 13(13):2271, **IF 3.6** <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132271>
3. **Chisnoiu, T (Chisnoiu, Tatiana)** ; Mihai, CM (Mihai, Cristina Maria) ; Pantazi, AC (Pantazi, Alexandru Cosmin) ; Balasa, AL (Balasa, Adriana Luminita) ; Ioniuc, I (Ioniuc, Ileana) ; Constantin, BM (Constantin, Bianca Maria) ; Andrusca, A (Andrusca, Antonio) ; Marius-Daniel, R (Marius-Daniel, Radu) ; Starcea, IM (Starcea, Iuliana Magdalena) ; Pinzaru, AD (Pinzaru, Anca Daniela) ; Cambrea, SC (Cambrea, Simona Claudia), Evaluation of risk factors for recurrent diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes, **Romanian Journal of oral Rehabilitation**, Volume15 Issue3, Jul-Sep 2023, Page 152-159 **IF 0.6** [EVALUATION OF RISK FACTORS FOR RECURRENT DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES – Romanian Journal of Oral Rehabilitation \(rjor.ro\)](https://rjor.ro/EVALUATION-OF-RISK-FACTORS-FOR-RECURRENT-DIABETIC-KETOACIDOSIS-IN-CHILDREN-WITH-TYPE-1-DIABETES-Romanian-Journal-of-Oral-Rehabilitation.pdf)
4. **Tatiana Chisnoiu**, Cristina Maria Mihai*, Alexandru Cosmin Pantazi , Adriana Luminița Balasa, Larisia Mihai, Corina Elena Frecus, Bianca Maria Constantin, Antonio Andrusca, Ancuta Lupu,*, Sergiu Chirila, Iuliana Magdalena Starcea, Ileana Ioniuc, Adriana Mocanu, Lorenza Forna, Simona Claudia Cambrea, An overview of celiac disease in childhood type 1 diabetes - a single center experience from south east romania, **Romanian Journal of oral Rehabilitation**, Volume16 Issue1, Jan-Mar 2024, Page 307-317 **IF 0.6**
DOI : 10.6261/RJOR.2024.1.16.28 [AN-OVERVIEW-OF-CELIAC-DISEASE-IN-CHILDHOOD-TYPE-1-DIABETES-A-SINGLE-CENTER-EXPERIENCE-FROM-SOUTH-EAST-ROMANIA.pdf \(rjor.ro\)](https://rjor.ro/AN-OVERVIEW-OF-CELIAC-DISEASE-IN-CHILDHOOD-TYPE-1-DIABETES-A-SINGLE-CENTER-EXPERIENCE-FROM-SOUTH-EAST-ROMANIA.pdf)
5. Pinzaru, AD (Pinzaru, Anca Daniela) ; Mihai, CM (Mihai, Cristina Maria) ; **Chisnoiu, T (Chisnoiu, Tatiana)** ; Pantazi, AC (Pantazi, Alexandru Cosmin) ; Grosan, E (Grosan, Elena) ; Cambrea, SC (Cambrea, Simona Claudia) ; Ion, I (Ion, Ileana), Correlation between metabolic control and oxidative stress in type 1 diabetes: malondialdehyde as a protective factor, **Romanian Journal of oral Rehabilitation**, Volume15 Issue3, Jul-Sep

6. Silvia Fotea; Cristina Mihaela Ghiciuc; Gabriela Stefanescu; Anca Lavinia Cianga; Cristina Maria Mihai; Ancuta Lupu; Lacramioara Ionela Butnariu; Iuliana Magdalena Starcea; Delia Lidia Salaru; Adriana Mocanu; **Tatiana Chisnoiu**; Aye Aung Thet; Lucian Miron; Vasile Valeriu Lupu - Pediatric COVID-19 and Diabetes: An Investigation into the Intersection of Two Pandemics, **Diagnostics** 2023, Volume 13, Issue 14, 2436, **IF 3.992** (contributie egala cu primul autor) <https://doi.org/10.3390/diagnostics13142436>

Capitole de carte:

1. **Tatiana Chisnoiu**, Cristina Maria Mihai -Chapter: *UNCONTROLLED DIABETES COMPLICATED BY GLICOGENIC HEPATOPATHY IN MAURIAC SYNDROME* pag 87-97, *PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY AND DIABETES 2022 UPDATE*, Iulian P. Velea, Corina Paul, Stuart Brink, Editura Mirton, Timișoara, ISBN 978-973-52-2033-41;
2. **Tatiana Chisnoiu**, Cristina Maria Mihai -Chapter: *OXIDATIVE STRESS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES: IMPLICATIONS FOR VASCULAR AND OTHER COMPLICATIONS* pag 107-119, *PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY AND DIABETES 2023 UPDATE*, Iulian P. Velea, Corina Paul, Stuart Brink, Editura Mirton, Timișoara, ISBN 978-973-52-2069-3;
3. **Tatiana Chisnoiu**, Cristina-Maria Mihai, Bianca-Maria Constantin, Larisia Mihai, Claudia Simona Cambrea, *SINDROMUL POLIGLANDULAR AUTOIMUN- TIPUL 4 – IMPLICAȚII CLINICE LA COPII CU DIABET*, pag 40-55, *Concepte actuale în practica pediatrică*, Ingrith Miron, Iuliana Magdalena Stârcea, Editura Gr T Popa, Iași, 2023, ISBN 978-606-544-899-5.

Premiu

Premiul acordat de Societate Romana de Diabet, Nutritie si Endocrinologie Pediatrica (ENDOPED) in cadrul Congresului de Diabet, Nutritie si Endocrinologie Pediatrica (ENDOPED 2024) – *Premiul pentru tineret – pentru rezultate deosebite in cercetarea stiintifica efectuata in domeniul endocrinologiei si diabetologiei pediatrice* , Timisoara 17 aprilie 2024

Lucrari sustinute la conferinte si congrese internationale

1. Cristina Maria Mihai, **Tatiana Chisnoiu** - Hypertriglyceridemia in children and adolescents with onset of type 1 diabetes in the pandemic COVID-19, Congresul ISPAD 13-15 octombrie 2021 - Eposter
2. Cristina Maria Mihai, **Tatiana Chisnoiu** Concomitant presence of COVID-19 infection and inaugural diabetic ketoacidosis in children and adolescents, Congresul ISPAD 13 -15 octombrie 2021 -Eposter
3. **Tatiana Chisnoiu**, Cristina Maria Mihai - VITAMIN D DEFICIENCY AND GLYCEMIC STATUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES, Al 8-lea Congres International Nutrition and Growth 26-28 August 2021 - Eposter
4. **Tatiana Chisnoiu**, Cristina Maria Mihai, Adriana Luminita Balasa, Cosmin Alexandru Pantazi - Autoimmunity in type 1 diabetes, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2022- Eposter
5. **Tatiana Chisnoiu**, Cristina Maria Mihai , Continuous glucose monitoring in the management of Transient Neonatal Diabetes Mellitus, 41st UMEMPS Congress Union of Middle Eastern and Mediterranean Pediatric Societies, 22 -24 septembrie 2022 – prezentarea orală – Prezentare orală

Lucrari sustinute la conferinte si congrese nationale

1. Cristina Maria Mihai, Oana Laura Nicola, Georgiana Cocona, Gilda Danilov, Emanuela Nita, **Tatiana Chisnoiu**, EVALUAREA CONTROLULUI GLICEMIC LA COPIII CU DIABET ZAHARAT TIP 1 IN TIMPUL PANDEMIEI COVID-19, Al XV-lea Congres Național de Pediatrie, 15-18 septembrie 2021 – Prezentare orală
2. Cristina Maria Mihai, **Tatiana Chisnoiu**, Influența bolilor autoimune asociate diabetului zaharat insulino-dependent (tip 1) în controlul metabolic, Al XV-lea Congres Național de Pediatrie, 15-18 septembrie 2021- Prezentare orală
3. Cristina Maria Mihai, **Tatiana Chisnoiu**- Impactul infecției cu virusul SARS COV 2 asupra diabetului de tip 1 la debut la copii și adolescenți, Congresul FRDNBM 2021 online – Prezentare orală
4. Cristina Maria Mihai, **Tatiana Chisnoiu** - SINGLE ROMANIAN SOUTH EASTERN REGIONAL FINDINGS IN NEWLY ONSET TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN DURING COVID-19 PANDEMIC, Congres ENDOPED 4-9 octombrie 2021 – Prezentare orală
5. Cristina Maria Mihai, **Tatiana Chisnoiu**, Anca Daniela Pinzaru - Vitamin D deficiency in children with type 1 diabetes, Al 47-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutritie și Boli Metabolice, 19-25 mai 2021 - Eposter

6. Mihai Cristina Maria, **Tatiana Chisnoiu** - SINDROMUL MAURIAC O COMPLICATIE A DIABETULUI ZAHARAT LA COPIL CONSIDERATII PE BAZA UNOR CAZURI CLINICE, Conferinta Nationala Zilele Pediatriei Iesene, 15-18 iunie 2022 – Prezentare orală
7. Cristina Maria Mihai, **Tatiana Chisnoiu**, UNCONTROLLED DIABETES COMPLICATED BY GLYCOGENIC HEPATOPATHY IN MAURIAC SYNDROME, The 9 th National Congress of Diabetes, Nutrition and Pediatric Endocrinology - with international participation 2-5 noiembrie 2022 – Prezentare orală
8. **Tatiana Chisnoiu**, Cristina Maria Mihai, EVALUATION OF RISK FACTORS FOR RECURRENT EPISODES OF KETOACIDOSIS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES, The 9 th National Congress of Diabetes, Nutrition and Pediatric Endocrinology - with international participation 2-5 noiembrie 2022 – Eposter
9. **Chisnoiu Tatiana**, Balasa Adriana, Nicolae Ana-Maria, Mihai Larisia, Cuzic Viviana, Pantazi C.A., Frecus Corina, Ion Irina, Mihai Cristina Maria, CARACTERISTICI IN BOALA CELIACA SI DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1 LA COPIL - 10 ANI DE EXPERIENTA CLINICA, Congresul National De Gastroenterologie, Hepatologie si Nutritie Pediatrica 12-14 octombrie 2023, Cluj- Eposter
10. Cristina Maria Mihai, **Tatiana Chisnoiu** Consecintele dezechilibrului metabolic la copiii si adolescentii cu Diabet zaharat tip 1, Al XVI-lea Congres National de Pediatrie cu participare internationala, 28-30.09.2023, Sinaia – Prezentare orală
11. **Tatiana Chisnoiu**, Cristina Maria Mihai, OXIDATIVE STRESS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES: IMPLICATIONS FOR VASCULAR AND OTHER COMPLICATIONS, Al 10-lea Congres National de Diabet, Nutritie si Endocrinologie Pediatrica cu Participare Internationala, 7-10 iunie 2023, Timisoara – Prezentare orală
12. **Tatiana Chisnoiu**, Mihaela Pistalu, Oana Nicola, Gilda Elena Danilov, Adriana Luminita Balasa, Cristina Maria Mihai, IMPACT OF METABOLIC CONTROL OF DIABETES DURING PREGNANCY AND HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN INFANTS, Al 10-lea Congres National de Diabet, Nutritie si Endocrinologie Pediatrica cu Participare Internationala, 7-10 iunie 2023, Timisoara- Eposter
13. **Tatiana Chisnoiu**, Doina Catrinoiu, Nejla Dervis, Cristina Maria Mihai, Diabetul zaharat tip 1 și sindromul poliglandular autoimun la copii, Al 49 -lea Congres National al Societatii Romane de Diabet, Nutritie si Boli Metabolice, 21-24 mai 2023, Poiana Brasov – Prezentare orală
14. **Tatiana Chisnoiu**, Cristina Maria Mihai, Bianca-Maria Constantin, Larisia Mihai, Claudia Simona Cambrea, Sindromul poliglandular autoimun -tipul 4- Implicații clinice la copiii cu diabet, Zilele Pediatriei Iesene “ N.N. Trifan”, Editia a XXXV-a, 22-24 iunie 2023, Iasi – Prezentare orală
15. **Tatiana Chisnoiu**, Bianca Constantin, Georgiana Cocona, Gilda Elena Danilov, Cristina Maria Mihai, The utility of genetic tests in the diagnosis of neonatal diabetes, Al 10-lea Congres National de Diabet, Nutritie si Endocrinologie Pediatrica cu Participare Internationala, 7-10 iunie 2023, Timisoara – E-poster – comunicari scurte

16. **Tatiana Chisnoiu**, Mihaela Pistalu, Oana Nicola, Gilda Elena Danilov, Adriana Luminita Balasa, Cristina Maria Mihai, Impact Of Metabolic Control Of Diabetes During Pregnacny And Hypertrophic Cardiomyopathy In Infants Al 10-lea Congres National de Diabet, Nutritie si Endocrinologie Pediatrica cu Participare Internationala, 7 -10 iunie 2023, Timisoara – E-poster – comunicari scurte

17. **Tatiana Chisnoiu**, Cristina Maria Mihai, SEVERE ACUTE RENAL FAILURE IN DIABETIC KETOACIDOSIS AT ONSET IN A PATIENT WITH X FRAGILE CHROMOSOME SYNDROME, The 9 th National Congress of Diabetes, Nutrition and Pediatric Endocrinology - with international participation 2-5 noiembrie 2022– Prezentare orala

Subinvestigator in studii clinice multicentrice internationale:

- **NN9924-4437-902 Pioneer** Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo both in combination with metformin and/or basal insulin in children and adolescents with type 2 diabetes (PI Mihai Cristina Maria, **SI Chisnoiu Tatiana**)

- **Studiul MSD MK0341-083**: Studiu clinic de faza III, multicentric, dublu orb, randomizat, controlat prin placebo și metformină, pentru evaluarea siguranței și eficacității tratamentului cu sitagliptină în cazul pacienților pediatrici cu diabet zaharat de tip 2 cu control necorespunzător al nivelului glicemiei (2013-2018); (PI Mihai Cristina Maria, **SI Chisnoiu Tatiana**)

- **Studiul MSD MK0341-170**: Studiu clinic de faza III, multicentric, dublu orb, randomizat, controlat prin placebo pentru evaluarea siguranței și eficacității MK-0341A (doza fixă a combinației dintre Sitagliptin și Metformin) în cazul pacienților pediatrici cu diabet zaharat de tip 2 (2013-2018); (PI Mihai Cristina Maria, **SI Chisnoiu Tatiana**)

- **Studiul Novonordisk NN2211-3659**: Eficacitatea și siguranța liraglutid în asociere cu metformin comparativ cu metformin în monoterapie asupra controlului glicemic la copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 2 (2015-2019); Studiu multicentric (PI Mihai Cristina Maria, **SI Chisnoiu Tatiana**)

- **Studiul Sanofi Edition Junior EFC13957**: Studiu multicentric, randomizat, în regim deschis, cu două brațe, cu grupuri paralele, cu durata de 6 luni, pentru compararea eficacității și siguranței unei noi formulări de insulină glargin și a Lantus injectate o dată pe zi la copii și adolescenți cu vârsta de 6-17 ani cu diabet zaharat de tip 1, cu o perioadă

de extindere privind siguranța, cu durata de 6 luni (2017-2019); (PI Mihai Cristina Maria, SI Chisnoiu Tatiana)

Cursuri absolvite:

- International Diabetes Center Time in Range Academy:
Using Continuous Glucose Monitoring to improve Type 2
Diabetes Management, University of Minnesota Medical
School, March-October 2023, Certificate No 5007004

Programe in derulare

- Medic rezident la a doua specialitate: Diabet, Nutritie si Boli de Metabolism , anul 3
- Atestat in diabetologie pediatrica – Modulul 1