

Școala Doctorala: Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

MEMORIU ȘTIINȚIFIC
Privind teza de doctorat cu titlul
„EVALUATION OF GLYCEMIC VARIABILITY AS A PREDICTIVE BIOMARKER
OF RISK IN TYPE 1 DIABETES”

Conducător de doctorat
Prof. Univ. Dr. TIMAR ROMULUS – BOGDAN

I. MOTIVAREA CERCETĂRII

Diabetul zaharat de tip 1 (DZT1) este o patologie cronică autoimună caracterizată prin distrugerea celulelor beta pancreatice, care generează un deficit absolut de insulină și necesitatea tratamentului substitutiv pe tot parcursul vieții.

Deși în ultimele decenii s-au înregistrat progrese în ceea ce privește monitorizarea valorilor glicemice respectiv a terapiilor cu insulină, complicațiile microvasculare și macrovasculare continuă să aibă o prevalență semnificativă în rândul pacienților cu DZT1, complicații care au o strânsă asociere cu controlul glicemic.

Indicatorii tradiționali ai monitorizării valorilor glicemice, precum HbA1c, care deși este considerat standardul de aur pentru evaluarea controlului metabolic pe termen lung, nu surprinde fluctuațiile glicemice zilnice, frecvența episoadelor de hipoglicemie sau hiperglicemie, și nici nu reflectă variabilitatea glicemică (VG), care are un rol esențial în apariția complicațiilor acute și cronice.

VG este recunoscută tot mai frecvent ca un marker independent de risc, cu valoare predictivă pentru evenimentele adverse cardiovasculare, stres oxidativ, inflamație și afectare neuronală. Astfel, VG este un element cheie în înțelegerea controlului glicemic real al pacientului.

Odată cu creșterea accesibilității și utilizării pe scară largă a sistemelor de monitorizare glicemică continuă (SMGC), modul de evaluare a controlului glicemic a fost redefinit. Având în vedere că SMGC permite înregistrarea în timp real a valorilor glicemice, au fost introduși în practica medicală noi indicatori, precum deviația standard (DS), coeficientul de variație (CV), timpul petrecut în intervalul țintă (time in range - TIR), dar și estimarea HbA1c, printr-un marker surrogat - Glucose Management Indicator (GMI).

Prin analiza acestor indicatori, prezenta lucrare propune o reevaluare a paradigmei actuale de management a DZT1. Acest studiu își propune să demonstreze faptul că integrarea indicatorilor VG în practica clinică poate îmbunătăți semnificativ calitatea îngrijirii, oferind un control mai amplu și o predicție mai exactă a riscurilor asociate.

Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timisoara, Cod 300041, Romania
Tel: +40256204250, int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro



În plus, rezultatele obținute sugerează o corelație semnificativă între VG și factori personali precum vârsta pacientului, durata evoluției diabetului, tipul terapiei cu insulină (pompă de insulină vs. injecții multiple), precum și parametrii tradiționali de control (HbA1c).

Prin urmare, motivația cercetării are ca scop pe de o parte, să aducă un plus de cunoaștere în cuantificarea și înțelegerea impactului VG în DZT1 și pe de altă parte, să ofere un suport clinic concret în definirea unor strategii terapeutice personalizate, în care obiectivele de tratament să nu se limiteze doar la HbA1c, ci să includă și valorile optime pentru indicatorii derivați ai VG precum CV, DS, TIR și GMI.

II. STRUCTURA TEZEI DE DOCTORAT

Teza de doctorat intitulată este structurată în două mari părți – Partea Generală și Partea Specială – însumând șapte capitole, urmate de Discuții, Concluzii, Bibliografie și Anexe.

Partea Generală oferă fundamentul teoretic al temei cercetate și este organizată în 4 capitole:

Capitolul 1. Diabetes Mellitus: A Global Healthcare Issue – prezintă impactul global al diabetului zaharat, cu accent pe povara socio-economică și implicațiile sistemice.

Capitolul 2. Type 1 Diabetes Mellitus – abordează etiopatogenia, epidemiologia și particularitățile clinice ale diabetului zaharat de tip 1.

Capitolul 3. Reducing the Burden of Type 1 Diabetes: Focus on Glycemic Control – tratează strategiile de tratament în DZ1, cu accent pe obiectivele terapeutice, monitorizarea glicemică (inclusiv CGM) și variabilitatea glicemică. Sunt detaliate principalele metrici de GV: SD, CV, TIR, MAGE, MODD, CONGA, ADRR, LBG1 și HBG1.

Capitolul 4. The Aim of the Research – definește obiectivele și ipotezele cercetării.
Partea Specială (Capitolele 5–7)

Partea Specială este dedicată cercetării propriu-zise, structurată astfel:

Capitolul 5. Experimental Part – descrie scopul studiului, designul de cercetare, criteriile de selecție a participanților, metodele utilizate și analiza statistică.

Capitolul 6. Results – prezintă detaliat rezultatele obținute, împărțite în: caracteristicile de bază ale populației studiate (vârstă, sex, IMC, tip de tratament, durata diabetului),

analiza influenței tipului de tratament asupra GV,
corelații între GV (prin SD, CV, TIR) și alți parametri (HbA1c, BMI, durata DZ1, vârstă),
modele de regresie logistică și multiplă care evaluează capacitatea predictivă a GV.

Capitolul Discuții include interpretarea critică a rezultatelor obținute, raportarea la literatura de specialitate și analiza limitărilor studiului.

Iar Capitolul de Concluzii și contribuții personale sintetizează concluziile principale ale cercetării și evidențiază contribuțiile personale aduse prin această teză.

III. CONTRIBUȚII ȘTIINȚIFICE

Prezenta teză de doctorat își aduce contribuția într-un domeniu de frontieră al diabetologiei, concentrându-se pe rolul variabilității glicemice ca biomarker predictiv al riscului DZT1. Într-o epocă în care controlul metabolic nu mai este definit doar prin valoarea medie a glicemiei sau a hemoglobinei glicate, cercetarea de față a încercat să răspundă unei nevoi stringente: identificarea unor indicatori dinamici care să reflecte mai fidel riscurile metabolice și prognosticul pacientului cu DZ1.

O contribuție importantă constă în investigarea comparativă a parametrilor de variabilitate glicemică – în special SD, CV și TIR – în funcție de tipul de tratament utilizat, insulină bazal-bolus vs. pompă de insulină (CSII). Rezultatele obținute evidențiază superioritatea terapiilor avansate în obținerea unor profile glicemice mai stabile, reflectate în valori mai bune ale CV și TIR, dar și într-o probabilitate mai mare de atingere a țintelor terapeutice recomandate de ghiduri.

Un aspect inovator al cercetării a fost explorarea relației dintre GV și diverși factori demografici și clinici precum vârsta, sexul, indicele de masă corporală, durata diabetului și valoarea HbA1c. S-a demonstrat astfel că GV este influențată semnificativ de vârstă și durata bolii, oferind indicii privind necesitatea individualizării obiectivelor terapeutice, în special la pacienții tineri sau la cei cu o durată mai mare a bolii. Mai mult, s-au conturat corelații robuste între valorile scăzute ale SD și CV și atingerea unui TIR optim, întărind ipoteza că o variabilitate glicemică scăzută este un indicator de control metabolic bun, independent de valoarea medie a HbA1c.

Prin utilizarea analizelor de regresie logistică și multiplă, s-a reușit modelarea relației dintre GV și controlul metabolic, identificându-se CV și TIR drept predictorii semnificativi pentru atingerea unor praguri de risc. Această abordare analitică riguroasă oferă un cadru concret pentru integrarea GV în practica clinică și în algoritmi decizionali.

Teza contribuie de asemenea la consolidarea rolului SMGC în evaluarea comprehensivă a controlului metabolic, evidențiind faptul că metrici precum SD, CV și TIR depășesc limitările evaluării unidimensionale prin HbA1c și pot deveni standarde complementare în practica diabetologică modernă. În acest sens, lucrarea susține tranziția de la o abordare axată pe media glicemică la una orientată pe profilul glicemic detaliat și riscurile asociate acestuia.

În ansamblu, contribuțiile științifice ale tezei se reflectă în validarea GV ca marker predictiv de risc, în identificarea factorilor clinici care o influențează și în demonstrarea superiorității anumitor tipuri de tratament în obținerea unui profil glicemic optim. Prin aceste elemente, cercetarea aduce o valoare adăugată importantă în domeniul managementului DZ1 și deschide perspective pentru personalizarea tratamentului pe baza metricilor de variabilitate glicemică.

IV. LISTA DE LUCRĂRI

Activitatea de cercetare care a stat la baza tezei de doctorat intitulată *Evaluation of Glycemic Variability as a Predictive Biomarker of Risk in Type 1 Diabetes* a fost desfășurată în paralel cu formarea profesională medicală și a fost diseminată exclusiv prin articolele științifice de specialitate indexate ISI, publicate în reviste de impact.

Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timisoara, Cod 300041, Romania

Tel: +40256204250, int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro

Rezultatele cercetării au fost prezentate prin patru lucrări, toate publicate în perioada 2024–2025, ce au adus doctorandei un factor de impact cumulat de 13,3. Aceste articole reflectă contribuția directă și integrală a doctorandei la proiectarea tezei de doctorat, analiza statistică și interpretarea rezultatelor. Toate lucrările sunt direct incluse în structura tezei de doctorat, iar tematica acestora reflectă abordări diferite, dar complementare, ale variabilității glicemice și relației sale cu biomarkerii clasici ai controlului metabolic în diabetul zaharat de tip 1:

1. Lazar, S.; Reurean-Pintilei, D.-V.; Ionita, I.; Avram V.-F.; Herascu, A.; Timar, B. Glycemic variability and its association with traditional glycemic control biomarkers in patients with Type 1 Diabetes: a cross-sectional, multicenter study. 14(7): 2434. J Clin Med. 2025, <https://doi.org/10.3390/jcm14072434>. IF=3.
2. Lazar, S.; Potre, O.; Ionita, I.; Reurean-Pintilei, D.-V.; Timar, R.; Herascu, A.; Avram, V.F.; Timar, B. The Usefulness of the Glucose Management Indicator in Evaluating the Quality of Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring Sensors: A Cross-Sectional, Multicenter Study. Biosensors. 2025, 15(3): 190. <https://doi.org/10.3390/bios15030190>. IF=4,9.
3. Lazar, S.; Ionita, I.; Reurean-Pintilei, D.; Timar, R.; Luca, S.A.; Timar, B. To What Extent Is HbA1c Associated with Glycemic Variability in Patients with Type 1 Diabetes? A Retrospective Noninterventional Study. J Clin Med. 2024, 13, 450. <https://doi.org/10.3390/jcm13020450>. IF=3.
4. Lazar, S.; Ionita, I.; Reurean-Pintilei, D.; Timar, B. How to Measure Glycemic Variability? A Literature Review. Medicina. 2024, 60(1): 61. <https://doi.org/10.3390/medicina6001006>. IF=2,4.

V. COMENTARIU CRITIC

Realizarea acestei teze de doctorat a implicat un efort susținut de documentare, selecție a literaturii de specialitate, precum și proiectare riguroasă a unui studiu observațional care să răspundă unei întrebări clinice tot mai relevante: poate fi variabilitatea glicemică utilizată ca biomarker predictiv al riscului metabolic în diabetul zaharat de tip 1? În acest context, consider că lucrarea aduce un aport semnificativ în direcția consolidării conceptului de „profil glicemic individualizat” în practica clinică.

Un punct forte major al tezei îl constituie abordarea multidimensională a variabilității glicemice, prin utilizarea unei game largi de indicatori (SD, CV, TIR), dar și prin integrarea acestora într-un cadru statistic complex. În plus, corelarea GV cu o serie de variabile demografice și clinice – precum vârsta, sexul, IMC, durata diabetului sau tipul de tratament – oferă o imagine nuanțată asupra factorilor care influențează controlul metabolic dincolo de simpla valoare a HbA1c.

Totuși, o limitare notabilă a cercetării constă în natura observațională a studiului și în faptul că lotul analizat, deși statistic relevant, este prelevat dintr-o singură arie geografică și nu

este reprezentativ la nivel internațional. Acest aspect poate reduce gradul de generalizare a concluziilor, motiv pentru care se impune validarea ulterioară a rezultatelor în cohorte mai extinse cu o mai mare diversitate etnică și socio-economică. De asemenea, nu au fost incluși parametri psihosociali care, conform literaturii recente, pot influența semnificativ variabilitatea glicemică (precum nivelul de stres, aderența la tratament sau suportul familial).

În ceea ce privește analiza statistică, aceasta a fost concepută cu rigoare, dar limitele inerente ale datelor observaționale au impus evitarea unor concluzii cauzale ferme. În pofida acestui fapt, modelele de regresie logistică și multiplă aplicate au permis identificarea unor relații semnificative și susținute între GV și parametri de risc metabolic, oferind direcții de investigație valoroase pentru cercetările viitoare.

În ansamblu, consider că această teză reușește să se integreze în contextul actual al cercetării diabetologice, aducând clarificări importante asupra unui subiect de actualitate majoră. În același timp, rămân deschise perspective de aprofundare a temei prin studii prospective, intervenționale sau longitudinale care să exploreze potențialul GV ca predictor al complicațiilor micro- și macrovasculare pe termen lung.

VI. CONCLUZII ȘI PERSPECTIVE DE VIITOR

Datele obținute în cadrul acestei cercetări deschid direcții promițătoare pentru aprofundarea rolului VG în optimizarea controlului metabolic la pacienții cu DZT1. Extinderea studiului către cohorte mai largi sau către populații cu patologii asociate – în special afecțiuni cardiovasculare, hematologice sau oncologice – ar putea oferi informații suplimentare privind impactul VG în contexte clinice complexe. De asemenea, integrarea metricilor SMCG într-un cadru analitic susținut de algoritmi de inteligență artificială și modele predictive ar putea contribui la dezvoltarea unor instrumente decizionale avansate, cu aplicabilitate în medicina personalizată. În acest sens, tema de cercetare rămâne deschisă către dezvoltări ulterioare, cu potențial de transfer direct în practica clinică, în vederea reducerii riscului de complicații și a îmbunătățirii prognosticului pe termen lung în DZT1.

Data,
26.06.2025

Student doctorant,
LAZĂR SANDRA - MONICA

Conducător de doctorat,

PROF. UNIV. DR. TIMAR ROMULUS – BOGDAN



Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timisoara, Cod 300041, Romania
Tel: +40256204250, int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro