

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM  
TIMIȘOARA**

**FACULTY OF MEDICINE**

**DEPARTMENT VII: INTERNAL MEDICINE II**

**LAZĂR, SANDRA - MONICA**



# **PhD THESIS**

**EVALUATION OF GLYCEMIC VARIABILITY AS A PREDICTIVE  
BIOMARKER OF RISK IN TYPE 1 DIABETES**

## **A B S T R A C T**

Scientific Coordinator:

**PROF. UNIV. DR. TIMAR, ROMULUS - BOGDAN**

**Timișoara**

**2025**

## ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a complex group of chronic metabolic disorders characterized by the body's inability to effectively regulate blood glucose (BG) levels. This condition has become a significant global public health concern, imposing a substantial burden on healthcare systems worldwide due to the rising prevalence, associated medical costs, and the significant morbidity and mortality rates linked to this disease. Individuals living with DM often experience a decreased life expectancy compared to the general population, primarily due to the increased risk of developing various debilitating associated complications, that can severely impact the quality of life and lead to increased healthcare utilization and healthcare expenditures. Effectively addressing the complexities of DM management requires a comprehensive, patient-centred approach that combines tight glycemic control, lifestyle interventions, and timely medical interventions to mitigate the risk and improve overall health outcomes for these patients.

According to the 2021 report from the International Diabetes Federation, there are an estimated 537 million adults aged 20-79 years living with diabetes, representing 10.5% of the adult population globally. This staggering figure is projected to grow exponentially in the coming years, potentially reaching 783 million by 2045. This dramatic increase underscores the growing burden of diabetes and the critical need for enhanced prevention, early detection, and comprehensive management strategies to address this global public health challenge.

Latest data from the Romanian Society of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases suggest that the prevalence of DM in Romania is on par with the global average. Approximately 11.6% of the adult population in Romania, which equates to a sizable portion of the country's total population, are estimated to be affected by DM.

The World Health Organization classification - 1998 and the American Diabetes Association - 2003 encompass the main types of DM, including Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), as well as other conditions that can lead to increased BG levels, such as gestational diabetes, impaired fasting glucose, decreased glucose tolerance, or prediabetes. However, causes underlying the development of DM are not fully understood and often depend on the specific type of DM.

T1DM accounts for approximately 5% of all DM cases, with a prevalence exceeding 1 million cases worldwide among patients under 18 years of age.

T1DM represents a complex, chronic autoimmune pathology characterized by the selective destruction of pancreatic beta cells, resulting in an absolute insulin deficiency. The etiopathogenesis of T1DM is multifactorial and not yet fully understood, with a combination of genetic predisposition, autoimmune processes, and environmental triggers all playing crucial and interrelated roles in the development of the disease. The genetic component of T1DM is well-established, with certain human leukocyte antigen genotypes conferring a higher risk of developing the condition. These genetic factors influence the immune system's ability to recognize and destroy the body's own insulin-producing cells. Additionally, other genetic loci have been identified that contribute to the autoimmune pathogenesis of T1DM.

Environmental factors, such as viral infections, dietary components, and exposure to certain chemicals, have also been implicated in the triggering of the autoimmune response that leads to the destruction of pancreatic beta cells. The exact mechanisms by which these environmental factors interact with the genetic predisposition to cause T1DM are still under investigation, but research suggests complex gene-environment interactions play a crucial role in the disease's ethology.

However, there are currently no known preventive measures to stop the onset of T1DM. This autoimmune condition typically develops early in life, with the majority of cases being diagnosed in young patients aged 4-10 years and 10-14 years. Given the early disease onset, most T1DM patients reach adulthood having lived with the condition for over a decade. This prolonged disease duration places them at a significantly increased risk of developing various complications associated with DM, particularly serious cardiovascular, renal, neurological, or ophthalmological complications, despite their best efforts to manage their BG levels through rigorous self-management strategies.

In addition, acute complications of DM, such as episodes of hypo- or hyperglycemia, can lead to further increases in morbidity and mortality. These acute metabolic disturbances not only directly impact patient health but also contribute to an elevated risk of developing associated chronic complications. Additionally, other pathologies such as infections may arise more frequently due to the dysregulated glucose homeostasis.

Moreover, this increased variability in BG levels, which is more pronounced in T1DM compared to T2DM, heightens the vulnerability to these acute complications. Patients with T1DM face a greater risk of experiencing potentially life-threatening hypo- or hyperglycemic episodes, which can have debilitating short-term and long-term consequences if not properly managed.

In recent decades, a diverse array of novel therapies, administration devices, and glycemic monitoring tools have emerged. These advancements have been pivotal in the management of DM, particularly T1DM. Historically, glycated hemoglobin A1c (HbA1c) was the established gold standard for evaluating glycemic control. However, the introduction of continuous glucose monitoring systems (CGMS) has fundamentally transformed this paradigm. CGMS provides real-time, dynamic data on glucose fluctuations, offering a more comprehensive assessment of glycemic patterns and empowering healthcare providers and patients to make more informed treatment decisions.

CGMS devices measure glucose concentrations in the interstitial fluid at regular intervals, transmitting the data to a receiver. This allows for the visualization of daily glucose trends, including postprandial peaks and hypo-/hyperglycemic events. The advantages of CGMS include fewer finger pricks and the ability to rapidly intervene in response to out-of-range glucose levels.

With the wider adoption of CGMS in clinical practice, key metrics for evaluating glycemic control have emerged - glycemic variability (GV) and time in range (TIR).

GV refers to the oscillations in BG levels over a given time period. GV encompasses both postprandial glucose excursions and hypo-/hyperglycemic episodes. The magnitude of GV is assessed using various indicators derived from CGMS data such as standard deviation (SD), which quantifies the spread of glucose values, and the coefficient of variation (CV), which provides a normalized measure of the dispersion. More advanced indicators include the mean amplitude of glycemic excursions (MAGE), which captures the magnitude of glucose fluctuations, the continuous overall net glycemic action (CONGA), which integrates both the frequency and amplitude of excursions, and the average daily risk range (ADRR), which assesses the risk associated with GV. Together, this set of indicators offers a comprehensive evaluation of the amplitude and dynamics of GV, providing crucial insights for optimizing diabetes management.

TIR is a recently defined parameter used in medical practice to provide a more comprehensive assessment of glycemic control in individuals with DM. It represents the percentage of time in which BG levels are within the target range, which is an individualized interval established by the healthcare provider based on the patient's specific characteristics and clinical factors. This personalized target range aims to be achieved in a safe scenario that minimizes the risk of adverse glycemic excursions.

For most patients with DM, optimal glycemic self-management is considered achieved when the following parameter values are met: TIR - More than 70% of the measured BG

values are within the established target range, typically between 70-180 mg/dL. This indicates that the patient is spending the majority of their time in the desired glycemic zone; Time below range (TBR) - Less than 4% of the 24-hour period is spent with glucose levels below the target range, usually below 70 mg/dL; Time Above Range (TAR) - The time spent with glucose levels above the target range is minimized as much as possible; CV - A value below or equal to 36% with minimal SD, which reflects stable glycemic control with reduced GV throughout the day; HbA1c - A level below 7%, achieved in a safe scenario.

Moreover, widespread use of CGMS has enabled the development of a derived glucose indicator, the Glucose Management Indicator (GMI). GMI serves as a surrogate marker for HbA1c, representing an estimated HbA1c value calculated based on the CGMS-recorded glucose profile. GMI is expressed as a percentage using a specific mathematical formula derived from a regression analysis correlating HbA1c values with mean sensor-derived glycemic readings. Compared to relying solely on HbA1c, GMI provides an HbA1c estimate that is independent of factors influencing erythrocyte lifespan, which can potentially interfere with HbA1c. This eliminates limitations associated with HbA1c testing alone and offers a more comprehensive and accurate representation of an individual's glycemic status, capturing both the mean glucose level and the degree of GV over time.

While HbA1c remains a widely used and reliable indicator for the management of DM, it has several important limitations. By providing only the average of glycemic values over a 2-3 month period, without capturing the day-to-day fluctuations in GV, the use of HbA1c alone may lack crucial information about comprehensive glycemic management. This is particularly relevant, as increased GV has been associated with a higher risk of developing both acute and chronic complications of DM, even in individuals who maintain an optimal HbA1c level. Additionally, HbA1c may not accurately reflect glycemic control in certain populations, such as those with anemia, hemoglobin variants, along with renal or hepatic pathologies, further underscoring the need for a more comprehensive assessment of glycemic status beyond just HbA1c.

The primary objectives of this comprehensive study aim to provide a deeper understanding of GV and its clinical implications in individuals with T1DM in Romania. Firstly, a thorough evaluation of GV patterns and dynamics within this patient population will be conducted. This will involve a detailed analysis of the fluctuations in BG levels observed over time, including the frequency, amplitude, and duration of glycemic excursions.

Secondly, potential associations between GV and a range of clinical and biological parameters, such as patient demographics, disease duration or treatment regimens, will be

investigated. By identifying the factors that may contribute to or influence the degree of GV, important insights into the underlying mechanisms and identify potential targets for personalized management strategies can be gained.

Furthermore, a key focus of this study will be the assessment of valid and reliable biomarkers that can be used to accurately quantify and monitor GV in the clinical setting. The identification of robust biomarkers could significantly enhance our understanding and management of glycemic control in T1DM, ultimately leading to improved patient outcomes.

Additionally, will be performed a comprehensive comparative analysis to evaluate the usefulness and applicability of different GV indicators across diverse clinical scenarios encountered in the management of T1DM. This will help to inform clinical decision-making and optimize the selection of appropriate glycemic control strategies for individual patients.

Finally, this study will evaluate the reliability and validity of glucose management indicators, such as TIR or GMI, as effective measures of overall glycemic control in patients with T1DM. This investigation will contribute to the ongoing efforts to refine and improve the assessment of glycemic control in this patient population, with the ultimate goal of enhancing disease management and reducing the risk of associated complications.

In order to accomplish the study objectives, a comprehensive, cross-sectional, non-interventional approach was employed to analyze data gathered from 147 individuals previously diagnosed with T1DM. These participants were recruited from two diabetes clinics located in Romania. The participant selection process was meticulously executed, utilizing consecutive-case population-based criteria to ensure that the study sample was representative of the broader diabetic population. This rigorous methodology was crucial for providing a thorough and accurate assessment of the research aims.

All patients were required to wear a CGMS for at least 80% of the 90-day study period to ensure thorough glycemic monitoring. The data collected during this time was compiled in a database and used for analysis. The CGMS devices included the Medtronic Guardian 3 for standalone use or the Medtronic Guardian Link for sensor-augmented insulin pumps, both utilizing the same Medtronic glycemic sensor. HbA1c was measured in certified labs using a standardized immunoturbidimetric assay on samples collected after a 12-hour fast, within 2 days of the 90-day study visit. Detailed patient data, such as sex, diabetes duration, age, BMI, and insulin regimen, were also collected.

From the total of 147 participants, 48.80% were men. The median age of the participants was 32 years, and they had a median body mass index (BMI) of 24.66. The participants had been living with T1DM for a median diabetes duration of 7 years, and their

median HbA1c) value was 7%, indicating relatively well-controlled glycemic levels. All patients in the study were treated solely with insulin regimens. Specifically, the majority, 57.10% utilized a basal-bolus insulin regimen, where they administered both a long-acting basal insulin and short-acting bolus insulin at mealtimes. The remaining 42.90% of patients had an insulin pump regimen, which provided a more continuous and customizable insulin delivery.

The results regarding anthropometric measures revealed interesting insights. Individuals with a higher BMI tended to exhibit slightly greater SD in their BG levels, potentially indicating more fluctuations in their glycemic control. Interestingly, those with a longer duration of T1DM displayed slightly lower SD and greater CV in their BG levels.

Gender differences were also observed, with men exhibiting greater variance in SD compared to women. Conversely, the CV was found to be 1.46% higher in men than in women, implying potential physiological differences in glycemic control between the sexes. These findings highlight the complex interplay between various factors, such as body composition, disease duration, and biological sex, in influencing GV in individuals with T1DM.

The type of treatment employed did not have a statistically significant impact on the majority of the measured parameters. Nonetheless, an intriguing finding emerged - patients utilizing an insulin pump demonstrated a lower TBR, indicating a potential advantage of insulin pump therapy in reducing the frequency and duration of hypoglycemic events experienced by individuals with T1DM. This suggests that the use of an insulin pump may offer improved glycemic control and a reduced risk of potentially dangerous low blood sugar levels compared to alternative treatment modalities.

A strong and highly significant positive correlation was observed between average glycemic values and SD, whereas an inverse correlation was noted with the CV. These findings emphasize the importance of managing average glucose levels to mitigate GV.

Furthermore, the data showed that individuals with HbA1c levels exceeding the target range of 7% exhibited significantly greater SD compared to those within the target range. This reinforces the close relationship between long-term glycemic control and the degree of glucose fluctuations, emphasizing the need for comprehensive management strategies that address both average glycemic levels and GV.

The analysis of the relationship between TIR and average glucose levels revealed a strong, statistically significant association. The data demonstrated that for each incremental unit increase in average glucose concentration, TIR decreased by approximately 0.4743 units. This inverse relationship suggests that higher average glucose levels are correlated with a reduced proportion of time spent within the target glycemic range, highlighting the importance

of maintaining stable and well-controlled glucose levels to optimize TIR for individuals with T1DM.

Other key predictors of TIR were identified as both HbA1c and CV. A lower HbA1c was strongly associated with achieving the target TIR ( $P < 0.0001$ ), indicating that as HbA1c decreases, the likelihood of meeting the TIR target increases. Additionally, lower GV, represented by CV, was also predictive of higher odds of reaching the target TIR ( $P = 0.0020$ ).

Analyzing the relationship between CV and TIR using least-squares regression revealed a significant inverse association, where every 1% increase in CV corresponded to a 1.21 percentage point decrease in TIR. This underscores the impact of GV on the ability to maintain glucose levels within the recommended range.

A stepwise multiple regression analysis was performed to further identify significant predictors of TIR. The SD of glycemic values, a key measure of glycemic dispersion, was found to be a significant predictor of TIR ( $P < 0.0001$ ). This suggests that increased GV, as indicated by higher SD, is associated with poorer glycemic control and reduced time spent in the target glucose range.

The two distinct measures of average glycemic control were analyzed, namely GMI and HbA1c, revealing that the median GMI was 0.1 percentage points higher than the median HbA1c value. Although this difference may not hold direct clinical significance, it was statistically significant ( $P = 0.007$ ). While GMI and HbA1c are highly correlated, they are not always perfectly aligned. Since GMI is derived from CGMS data, slight deviations from lab-measured HbA1c values can occur. These discrepancies may be attributed to individual variations such as differences in red blood cell lifespan and glycation rates, which affect the relationship between BG levels and HbA1c formation. Therefore, a combined approach incorporating both GMI and HbA1c is often necessary to achieve the most accurate assessment of glycemic control in individuals with DM.

This study's findings highlight the importance of using comprehensive glycemic metrics, beyond just HbA1c, to assess and manage T1DM.

Key insights:

- GV measures offer critical insights into day-to-day and within-day glucose fluctuations that cannot be captured by HbA1c alone.
- Insulin pump therapy is associated with lower time in hypoglycemia and better overall glycemic stability compared to other insulin delivery methods.
- Higher SD indicates greater GV, which is positively correlated with average glucose levels but negatively correlated with age and diabetes duration.



- Higher TIR is linked to better metabolic control and lower rates of diabetes complications, and is predicted by lower HbA1c, CV, and SD.
- GV, as measured by the CV, is a crucial indicator of glycemic stability. A CV below 36% is associated with better glycemic control and reduced risk of hypoglycemic and hyperglycemic episodes.
- TIR is strongly correlated with improved clinical outcomes in T1DM. Factors like higher HbA1c, greater CV, and increased standard deviation are linked to lower TIR.
- GMI has proven to be a valuable indicator of glycemic control in individuals with DM. However, while GMI and HbA1c are closely related, they may not always align perfectly due to individual variations in red blood cell lifespan and glycation rates.
- Targeting a CV <36%, TIR >70%, and minimizing SD should be prioritized in clinical practice to enhance metabolic outcomes and reduce the burden of diabetes management. Using GMI, especially in certain pathological conditions, can provide a more comprehensive understanding of glycemic values.

Establishing standardized GV targets and integrating them into clinical guidelines could provide a more comprehensive framework for optimizing diabetes management. Additionally, developing interventions to reduce glucose fluctuations may improve outcomes for individuals with T1DM.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**  
**“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA**  
**FACULTATEA DE MEDICINĂ**  
**Departamentul VII: MEDICINĂ INTERNĂ II**

**LAZĂR, SANDRA - MONICA**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**EVALUAREA VARIABILITĂȚII GLICEMICE CA BIOMARKER  
PREDICTIV AL RISCULUI ÎN DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1**

## **R E Z U M A T**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. TIMAR, ROMULUS - BOGDAN**

**Timișoara**

**2025**

## REZUMAT

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă un grup eterogen de afecțiuni cronice metabolice caracterizate prin incapacitatea organismului de a regla eficient nivelurile glicemiei. Această afecțiune reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, impunând o povară semnificativă asupra sistemelor de sănătate din întreaga lume din cauza prevalenței în continuă creștere, a costurilor medicale asociate și a ratei ridicate de morbiditate și mortalitate legate de această patologie. Persoanele diagnosticate cu DZ pot să asocieze o speranță redusă de viață comparativ cu populația generală, în principal din cauza riscului crescut de a dezvolta complicații debilitante care pot afecta grav calitatea vieții și pot duce la o utilizare crescută a resurselor medicale. Managementul eficient al DZ necesită o abordare complexă, centrată pe pacient, care îmbină controlul glicemic riguros, modificări ale stilului de viață și intervenții medicale, pentru a atenua riscul și pentru a îmbunătăți rezultatele generale de sănătate pentru acești pacienți.

Conform rapoartelor din 2021 a International Diabetes Federation, se estimează că 537 de milioane de adulți cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 de ani trăiesc cu DZ, reprezentând 10,5% din populația adultă la nivel global. Această cifră alarmantă este preconizată să crească exponențial, ajungând la 783 de milioane până în 2045, subliniind astfel necesitatea unor strategii îmbunătățite de prevenție, depistare precoce și management complex al DZ. De asemenea, ultimele date ale Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice sugerează că prevalența DZ în România este comparabilă cu media globală, aproximativ 11,6% din populația adultă fiind diagnosticată cu această afecțiune.

Clasificările Organizației Mondiale a Sănătății (1998) și Asociației Americane de Diabet (2003) includ principalele tipuri de DZ: diabetul zaharat de tip 1 (DZ1) și diabetul zaharat de tip 2 (DZ2), precum și alte condiții care pot duce la creșterea glicemiei, cum ar fi diabetul gestațional, glicemia a jeun alterată, toleranța scăzută la glucoză și prediabetul. Totuși, cauzele care stau la baza dezvoltării diabetului nu sunt pe deplin înțelese și depind adesea de tipul specific al bolii.

DZ1 reprezintă aproximativ 5% din totalul cazurilor de diabet, cu o prevalență de peste 1 milion de cazuri la pacienți cu vârsta sub 18 ani. Este o patologie autoimună cronică caracterizată prin distrugerea selectivă a celulelor beta pancreatice, ceea ce duce la un deficit absolut de insulină. Etiopatogenia DZ1 este multifactorială și nu este pe deplin elucidată, implicând o combinație de predispoziție genetică, procese autoimune și factori de mediu care joacă un rol crucial în dezvoltarea bolii.

Factorii de mediu, precum infecțiile virale, alimentația și expunerea la diverse substanțe toxice, au fost, de asemenea, implicați în declanșarea răspunsului autoimun care duce la distrugerea celulelor beta pancreatice. Mecanismele exacte prin care acești factori de mediu interacționează cu predispoziția genetică de a provoca DZ1 sunt încă în curs de investigare, dar cercetările sugerează că interacțiunile complexe între materialul genetic și factorii înconjurători joacă un rol crucial în etologia bolii.

În prezent nu există măsuri cunoscute care să prevină debutul DZ1. Această afecțiune autoimună apare, de obicei, la vârste fragede, majoritatea cazurilor fiind diagnosticate la copii cu vârste între 4-10 ani și 10-14 ani. Datorită debutului timpuriu al bolii, majoritatea pacienților cu DZ1 ajung la vârsta adultă având o evoluție îndelungată a acestei patologii, ceea ce îi expune unui risc crescut de a prezenta multiple complicații asociate DZ.

Complicațiile acute ale DZ, cum ar fi episoadele de hipo- sau hiperglicemie, pot duce la creșterea suplimentară a morbidității și mortalității la acești pacienți. Aceste tulburări metabolice acute nu numai că au un impact direct asupra sănătății pacientului, dar contribuie și la un risc crescut de apariție a complicațiilor cronice asociate. În plus, alte patologii, cum ar fi infecțiile, pot apărea mai frecvent din cauza tulburărilor homeostaziei glicemice.

Variabilitatea crescută a nivelurilor glicemice, care este mai pronunțată în DZ1 comparativ cu DZ2, sporește vulnerabilitatea acestor complicații acute. Pacienții cu DZ1 se confruntă cu un risc mai mare de apariție a episoadelor hipoglicemice sau hiperglicemice, care pot avea consecințe debilitante pe termen scurt și lung dacă nu sunt gestionate corespunzător.

În ultimele decenii, a apărut o varietate largă de noi terapii, dispozitive de administrare a insulinei și instrumente de monitorizare a glicemiei. Aceste progrese terapeutice au fost esențiale în gestionarea DZ, în special DZ1. Din punct de vedere istoric, hemoglobina A1c (HbA1c) a fost standardul de aur stabilit pentru evaluarea controlului glicemic. Cu toate acestea, introducerea în practica medicală a sistemelor de monitorizare glicemică continuă (CGMS) a transformat fundamental această paradigmă. CGMS oferă date dinamice în timp real despre fluctuațiile glicemiei, oferind o evaluare mai amplă a tiparelor glicemice și oferă informații care pot ajuta atât pacienții cât și medicii în luarea deciziilor terapeutice.

Dispozitivele CGMS măsoară valorile glicemice într-o manieră continuă de la nivelul lichidului interstițial la intervale regulate de timp, transmițând astfel datele către un receptor. Acest lucru permite vizualizarea tendințelor zilnice ale glicemiei, inclusiv vârfurile postprandiale și evenimentele hipo-/hiperglicemice. Există numeroase avantaje în ceea ce privește utilizarea CGMS, de menționat fiind numărul mai scăzut de înțepături, avantajul vizualizării trendului

glicemic zilnic, a vârfurilor post-prandiale și avantajul unei intervenții imediate în cazul hipo-/hiperglicemiei.

Adoptarea pe scară mai largă a CGMS în practica clinică, a generat apariția de noi indicatori emergenți pentru evaluarea controlului glicemic - variabilitatea glicemică (VG) și Time in range (TIR).

VG se referă la oscilațiile nivelului glicemic într-o anumită perioadă de timp. VG cuprinde atât excursiile postprandiale glicemice, cât și episoadele hipo-/hiperglicemice. Magnitudinea VG este evaluată utilizând diverși indicatori derivați din datele CGMS, cum ar fi deviația standard (SD), care cuantifică dispersia valorilor glucozei, și coeficientul de variație (CV), care oferă o măsură normalizată a dispersiei. Printre indicatorii mai avansați se numără amplitudinea medie a excursiilor glicemice (MAGE), care surprinde amploarea fluctuațiilor glicemice, acțiunea glicemică netă globală continuă (CONGA), care integrează atât frecvența, cât și amplitudinea excursiilor, și intervalul de risc mediu zilnic (ADRR), care evaluează riscul asociat cu VG. Împreună, acest set de indicatori oferă o evaluare complexă a amplitudinii și dinamicii VG, oferind informații esențiale pentru optimizarea gestionării diabetului.

TIR este un parametru definit și utilizat recent în practica medicală pentru a oferi o evaluare mai amplă a controlului glicemic la persoanele cu DZ. Acesta reprezintă procentul de timp în care nivelul glicemiei se află în intervalul țintă, interval care se stabilește de către medic pe baza caracteristicilor pacientului (de regulă intervalul glicemic țintă se situează între 70-180 mg/dl), personalizat pe parcursul celor 24 de ore și care poate fi atins într-un scenariu sigur.

Pentru majoritatea pacienților cu DZ, un autocontrol optim glicemic optim este considerat a fi atins atunci când sunt îndeplinite următoarele valori: TIR - Peste 70% din valorile măsurate ale glicemiei sunt în intervalul țintă stabilit, de obicei între 70-180 mg/dL. Aceasta indică faptul că pacientul își petrece cea mai mare parte a timpului într-un interval glicemic optim; Time below range (TBR) - valori situate sub intervalul țintă în sub 4% din cele 24 de ore, respectiv Time above range (TAR) - minimizarea timpului în care valorile glicemice se situează de-asupra intervalului țintă; CV - O valoare mai scăzută sau egală cu 36% cu SD minimă, reflectă un control glicemic stabil cu VG redusă pe parcursul zilei; HbA1c - Un nivel sub 7%, atins într-un scenariu sigur.

Mai mult, utilizarea pe scară largă a CGMS a permis dezvoltarea unui indicator derivat al glucozei, Glucose Management Indicator (GMI). GMI servește ca un marker surogat pentru HbA1c, reprezentând o valoare estimată a HbA1c calculată pe baza profilului de glucoză înregistrat de CGMS.

GMI este exprimat ca procent folosind o formulă matematică specifică derivată dintr-o analiză de regresie care corelează valorile HbA1c cu înregistrările glicemice medii derivate din senzor. În comparație cu utilizarea exclusivă a HbA1c, GMI oferă o estimare a HbA1c care este independentă de factorii care influențează durata de viață a eritrocitelor, care pot interfera potențial valoarea HbA1c. Astfel, sunt eliminate limitările asociate cu testarea singulară a HbA1c și oferă o reprezentare mai cuprinzătoare și mai precisă a statusului glicemic a unui individ, capturând atât nivelul mediu de glucoză, cât și gradul de VG în timp.

În timp ce HbA1c rămâne un indicator utilizat pe scară largă și de încredere pentru gestionarea DZ, prezintă câteva limitări importante. Oferind doar media valorilor glicemice pe o perioadă de 2-3 luni, fără a surprinde fluctuațiile zilnice ale VG, utilizarea singulară a HbA1c poate să nu aibă informații complete despre profilul glicemic complet. Acest lucru este deosebit de important, deoarece creșterea VG a fost asociată cu un risc crescut de a dezvolta complicații atât acute, cât și cronice asociate DZ, chiar și la persoanele care mențin un nivel optim al HbA1c. În plus, HbA1c poate să nu reflecte cu acuratețe controlul glicemic în anumite populații, cum ar fi pacienții care suferă de sindrom anemic, respectiv pacienți cu variante ale hemoglobinei, dar și pacienți diagnosticați cu patologii renale sau hepatice, subliniind și mai mult necesitatea unei evaluări mai complexe a statusului glicemic.

Obiectivele principale ale acestui studiu urmăresc să ofere o înțelegere mai profundă a VG și a implicațiilor sale clinice la persoanele cu DZ1 din România. În primul rând, va fi efectuată o evaluare amănunțită a modelelor și dinamicii VG în cadrul acestei populații de pacienți. Aceasta va implica o analiză detaliată a fluctuațiilor nivelurilor de glicemie observate în timp, inclusiv frecvența, amplitudinea și durata excursiilor glicemice.

În al doilea rând, vor fi investigate potențialele asocieri între VG și o serie de parametri clinici și biologici, cum ar fi demografia pacientului, durata bolii sau regimurile de tratament. Prin identificarea factorilor care pot contribui la sau influența gradul VG, pot fi obținute informații importante asupra mecanismelor care stau la baza controlului glicemic și identificarea potențialelor ținte pentru strategiile de management personalizate.

Mai mult, un obiectiv cheie al acestui studiu va fi evaluarea biomarkerilor valizi și fiabili care pot fi utilizați pentru a cuantifica și monitoriza cu precizie VG în cadrul clinic. Identificarea unor biomarkeri robuști ar putea îmbunătăți în mod semnificativ înțelegerea și gestionarea controlului glicemic în DZ1.

În plus, va fi efectuată o analiză comparativă pentru a evalua utilitatea și aplicabilitatea diferiților indicatori VG în diverse scenarii clinice întâlnite în managementul DZ1. Acest lucru

va ajuta la informarea luării deciziilor clinice și la optimizarea selecției strategiilor adecvate de control glicemic pentru fiecare pacient.

În cele din urmă, acest studiu va evalua fiabilitatea și validitatea indicatorilor de management al glicemiei, cum ar fi TIR sau GMI, ca măsuri eficiente de control glicemic global la pacienții cu DZ1.

Rezultatele obținute pot facilita identificarea necesității de intervenție precum și definirea în context populațional a rezultatelor.

Pentru a îndeplini obiectivele studiului, a fost efectuat un studiu transversal, non-intervențional, pentru a analiza datele colectate de la 147 de pacienți diagnosticați anterior cu DZ1. Pacienții au fost înrolați din două clinici de diabet situate în România. Procesul de selecție a participanților a fost executat cu meticulozitate, utilizând criterii consecutiv populaționale pentru a asigura că eșantionul de studiu a fost reprezentativ pentru populația cu DZ. Această metodologie riguroasă a fost crucială pentru a oferi o evaluare amănunțită și precisă a obiectivelor cercetării.

Pentru toți pacienții a fost necesară utilizarea unui CGMS pentru cel puțin 80% din perioada de studiu de 90 de zile pentru a asigura o monitorizare glicemică completă.

Datele colectate în acest timp au fost compilate într-o bază de date și utilizate pentru analiză. Dispozitivele CGMS au inclus Medtronic Guardian 3 pentru utilizarea independentă, respectiv Medtronic Guardian Link pentru pompe de insulină augmentate cu senzori de glicemie, ambele utilizând același senzor glicemic Medtronic. HbA1c a fost măsurat în laboratoare certificate folosind o metodă imunoturbidimetrică standardizată pe probele colectate după un repaus alimentar de 12 ore, în decurs de 2 zile de la vizita de studiu de 90 de zile. De asemenea, au fost colectate date detaliate despre pacient, cum ar fi sexul, durata diabetului, vârsta, IMC și regimul de insulină.

Din totalul de 147 de participanți, 48,80% erau bărbați. Mediana vârstei pacienților incluși a fost de 32 de ani și o mediană a indicelui de masă corporală (IMC) de 24,66.

Participanții au avut o mediană de 7 ani în ceea ce privește evoluția DZ1, iar valoarea mediană a HbA1c a fost de 7%, indicând niveluri glicemice relativ bine controlate. Toți pacienții din studiu au fost tratați exclusiv cu insulină. Mai exact, majoritatea, 57,10% au utilizat un regim de insulină tip bazal-bolus, în care s-a administrat atât o insulină bazală cu durată de acțiune lungă, cât și insulină bolus cu durată acțiune scurtă, administrate la momentul meselor. Restul de 42,90% dintre pacienți au fost tratați cu pompă de insulină, care are rolul de a furniza o administrare de insulină într-o manieră continuă și personalizată.

Rezultatele privind măsurile antropometrice au generat perspective interesante.

Persoanele cu un IMC mai mare au avut tendința de a prezenta o valoare SD mai mare a nivelurilor glicemice, indicând potențial fluctuații crescute asociate controlului glicemic. În plus, pacienții cu o durată de evoluție mai lungă a DZ1 au afișat un SD ușor mai scăzut și un CV mai mare a nivelurilor glicemice.

Au fost observate și diferențe de gen, indivizii de sex masculin prezentând o variație mai mare a SD comparativ cu indivizii de sex feminin. În schimb, s-a constatat că CV-ul este cu 1,46% mai mare la bărbați decât la femei, ceea ce implică potențiale diferențe fiziologice în controlul glicemic între sexe. Aceste descoperiri evidențiază interacțiunea complexă dintre diverși factori, cum ar fi compoziția corporală, durata bolii și sexul biologic, în influențarea variabilității glicemice la persoanele cu DZ1.

Tipul de tratament utilizat nu a avut un impact semnificativ statistic asupra majorității parametrilor măsurați. Cu toate acestea, pacienții care utilizează pompă de insulină au demonstrat un TBR mai scăzut, indicând un avantaj potențial al terapiei cu pompă de insulină în reducerea frecvenței și duratei evenimentelor hipoglicemice experimentate de persoanele cu DZ1. Acest lucru sugerează că utilizarea unei pompe de insulină poate oferi un control glicemic îmbunătățit și un risc hipoglicemic redus în comparație cu modalitățile alternative de tratament.

S-a observat o corelație pozitivă puternică și foarte semnificativă statistic la analiza dintre media valorilor glicemice și SD, însă s-a observat corelație inversă cu valoarea CV. Aceste constatări subliniază importanța gestionării valorilor glicemice pentru a minimiza VG.

De asemenea, datele au arătat că pacienții care au avut un nivel HbA1c care depășește intervalul țintă de 7% au prezentat SD semnificativ mai mare în comparație cu cei cu valori situate în intervalul țintă. Acest lucru întărește relația strânsă dintre controlul glicemic pe termen lung și gradul de fluctuații glicemice, subliniind necesitatea unor strategii cuprinzătoare de autogestionare care să abordeze atât valorile glicemice medii, cât și VG.

Inter-relația dintre TIR și media valorilor glicemice a relevat o asociere puternică și semnificativă statistic. Datele au demonstrat că pentru fiecare creștere incrementală a concentrației medii a glicemiei, TIR a scăzut cu aproximativ 0,4743 unități. Această relație inversă sugerează că media valorilor glicemice crescută este corelată cu o proporție redusă de timp petrecut în intervalul glicemic țintă, subliniind importanța menținerii unor niveluri stabile și bine controlate ale glicemiei pentru a optimiza TIR pentru persoanele cu DZ1.

Alți indicatori cheie ai TIR au fost identificați, precum HbA1c, respectiv CV. O HbA1c mai scăzută a fost puternic asociată cu atingerea țintei TIR ( $P < 0,0001$ ), ceea ce indică faptul



că, pe măsură ce HbA1c scade, probabilitatea de a îndeplini ținta TIR crește. În plus, VG mai scăzut, reprezentat de CV, a fost, de asemenea, predictiv pentru șanse mai mari de a atinge valoarea TIR țintă ( $P = 0,0020$ ).

Analizând relația dintre CV și TIR folosind regresia cu cele mai mici pătrate a evidențiat o asociere inversă semnificativă, în care fiecare creștere de 1% a CV corespundea unei scăderi de 1,21 puncte procentuale a TIR. Acest lucru subliniază impactul GV asupra capacității de a menține nivelurile de glucoză în intervalul recomandat.

A fost efectuată o analiză de regresie multiplă în etape pentru a identifica suplimentar predictorii semnificativi ai TIR. SD-ul valorilor glicemice, o măsură cheie a dispersiei glicemice, s-a dovedit a fi un predictor semnificativ al TIR ( $P < 0,0001$ ). Acest lucru sugerează că creșterea VG, așa cum este indicată de o valoare SD mai mare, este asociată cu un control glicemic mai slab și cu un timp redus în care nivelul glicemic se află în intervalul țintă.

Au fost analizate cele două măsuri distincte ale controlului glicemic, anume GMI și HbA1c, sugerând că mediana GMI a fost cu 0,1 puncte procentuale mai mare decât valoarea mediană a HbA1c. Deși această diferență poate să nu aibă o semnificație clinică directă, a fost semnificativă statistic ( $P = 0,007$ ). Deși s-a demonstrat o corelație puternică între cei doi indicatori, aceștia nu sunt întotdeauna perfect aliniați. Deoarece GMI este derivat din datele CGMS, pot apărea ușoare abateri de la valorile HbA1c măsurate în laborator. Aceste discrepanțe pot fi atribuite variațiilor individuale, cum ar fi diferențele dintre durata de viață a globulelor roșii și ratele de glicare, care afectează relația dintre nivelurile glicemiei și formarea HbA1c. Prin urmare, o abordare sinergică care încorporează atât GMI, cât și HbA1c este adesea necesară pentru a obține cea mai precisă evaluare a controlului glicemic la persoanele cu DZ.

Concluziile acestui studiu subliniază importanța utilizării indicatorilor VG, dincolo de HbA1c, pentru a evalua și gestiona DZ1.

Concluziile cheie:

- Indicatorii VG oferă perspective esențiale asupra fluctuațiilor glicemiei zilnice, care nu pot fi captate de HbA1c.
- Terapia cu pompă de insulină este asociată cu reducerea riscului de episoade hipoglicemice și cu o mai bună stabilitate glicemică globală în comparație cu alte metode de administrare a insulinei.
- SD mai mare indică VG mai mare și este corelat pozitiv cu media valorilor glicemice, dar corelat negativ cu vârsta și durata DZ.

- CV este un indicator crucial al stabilității glicemice. Atingerea țintei CV <36% este asociată cu reducerea riscului de apariție a episoadelor hipo- și hiperglicemice.

- TIR mai mare este legat de un control metabolic mai bun și de risc mai scăzut ale complicațiilor asociate diabetului și valoarea sa poate fi prezisă de HbA1c, CV și SD. În plus TIR este strâns corelat cu rezultate clinice îmbunătățite în DZ1. Factori precum valori crescute ale HbA1c, ale CV și ale SD sunt asociați cu o reducere a TIR.

- GMI sa dovedit a fi un indicator valoros al controlului glicemic la persoanele cu DZ. Cu toate acestea, în timp ce GMI și HbA1c sunt strâns corelate, este posibil să nu se alinieze întotdeauna perfect din cauza variațiilor individuale ale duratei de viață ale globulelor roșii și ale ratelor de glicare a hemoglobinei.

- În practica clinică, țintirea unui CV <36%, TIR >70% și minimizarea SD ar trebui să fie prioritare pentru a îmbunătăți rezultatele metabolice și pentru a reduce gestionarea DZ. Utilizarea GMI, în special în anumite condiții patologice, poate oferi o înțelegere mai amplă a valorilor glicemice.

Stabilirea țăntelor standardizate de VG și integrarea acestora în ghidurile clinice ar putea oferi un cadru complex pentru optimizarea autocontrolului DZ. În plus, dezvoltarea intervențiilor pentru a reduce fluctuațiile glicemice poate îmbunătăți rezultatele pentru persoanele cu DZ1.