

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA  
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZA DE ABILITARE**

---

**Bolile cardiovasculare – de la factori de risc la disfuncția  
cardiacă**

**Aspecte fiziopatologice, clinico-biologice și psihosociale**

**Șef de lucrări Dr. ANCA DANIELA FARCAȘ**

---

**Cluj-Napoca**

**2019**

## Rezumatul activității de cercetare

Această teză prezintă activitatea mea de cercetare în domeniul bolilor cardiovasculare după obținerea titlului de doctor în medicină în 2011 în cadrul Facultății de Medicină a Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, sub coordonarea științifică a domnului prof. univ. dr. Nour Olinic.

Combinând calitățile de medic clinician, cercetător și psiholog (licență obținută în 2000) în cadrul tezei mele de doctorat „Raportul între indicii de performanță ventriculară, indicii psihologici de adaptare la boală și indicii de calitate a vieții în evoluția pacienților cu insuficiență cardiacă”, am realizat o abordare complexă și cât mai completă a pacientului cu insuficiență cardiacă, combinând metodele de evaluare a performanței cardiace cu cele de identificare și cuantificare a reacțiilor emoționale și a calității vieții.

De fapt, preocupările mele pentru cercetare au început în timpul facultății, cu un studiu experimental pe șobolani, continuând cu activitatea de cercetare din cadrul doctoratului și cea din perioada postdoctorală. În ultimii 21 de ani am fost implicată atât în studii clinice cât și în proiecte de cercetare personale sau ale colegiilor, în domeniul prevenției și tratamentului bolilor cardiovasculare.

Activitatea postdoctorală de cercetare clinică este prezentată în a 2-a secțiune a tezei și include proiectele de cercetare finalizate sau în curs de finalizare, materializate prin publicații (articole sau cărți) și diseminarea rezultatelor în cadrul manifestărilor științifice - congrese internaționale și naționale.

În primul subcapitol, al acestei părți am descris principalele rezultate obținute prin continuarea cercetării doctorale referitoare la impactul aspectelor clinico - biologice și psiho - sociale asupra evoluției și prognosticului pacienților cu insuficiență cardiacă, una din principalele mele preocupări în domeniul cercetării științifice. Rezultatele unui prim studiu, ne-au arătat că unii biomarkeri ai inflamației (formulei leucocitare și a raportului limfocite/neutrofile la internare) au valoare predictivă pentru apariția evenimentelor cardiovasculare în perioada vulnerabilă post - externare (6 luni). Astfel, aceste metode simple, accesibile și cost-eficiente pot predicționa intervalul liber până la reinternare la pacienții cu IC ischemică.

Pornind de la aceste rezultate, în studiul următor am analizat impactul selectivității betablocațelor asupra răspunsului inflamator în insuficiența cardiacă, cunoscut fiind faptul că secreția de catecolamine, prin legarea de adrenoreceptori de la nivelul subpopulațiilor leucocitare determină o redistribuire semnificativă a acestora. Rezultatele cercetării (acceptate spre publicare) au arătat faptul că, în funcție de doză și de selectivitate BB au efecte diferite asupra numărului leucocitelor, a distribuției lor și a raportului limfocite/neutrofile.

Într-un alt studiu am evidențiat faptul că nivelul stresului oxidativ este crescut în insuficiența cardiacă, indiferent de tipul acesteia (acută sau cronică), de gradul de compensare sau de medicația neurohormonală administrată, dar semnificativ mai ridicat la

cei care prezintă elemente structurale și biochimice de severitate, valoarea lui prognostică urmând să fie demonstrată.

Am continuat teza cu expunerea rezultatelor obținute în studiul unei domeniului nou - cel al insuficienței cardiace cu funcție sistolică ușor redusă, tip fizio-patologic introdus recent (în ghidul european din 2016) în clasificarea insuficienței cardiace și despre care nu existau informații în literatură.

Rezultatele obținute în acest domeniu au fost comunicate la două congrese europene și urmează a fi publicate: într-un prim studiu am evidențiat existența unor diferențe clinice și ecocardiografice la această categorie de pacienți, precum și faptul că beneficiază doar de „optimizări minore” ale terapiei pe parcursul internării comparativ cu cei cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată sau redusă. În cel de al doilea studiu, am constatat că o fracție de ejeție <46% este asociată cu prognostic sever și mortalitate crescută, ceea ce sugerează că majoritatea pacienților cu fracție de ejeție ușor redusă au același prognostic cu cei cu fracție de ejeție redusă. Totodată o parte din cercetările privind aspecte psihosociale ale insuficienței cardiace au relevat date importante pentru managementul pacienților, care au fost comunicate la Congrese europene și urează să fie publicate.

Insuficiența cardiacă, evoluția posibilă a oricărei boli cardiace este o cauză majoră de invaliditate, respitalizare și mortalitate, cu importante costuri individuale și sociale, ceea ce face imperios necesară abordarea multidisciplinară. Ea reprezintă manifestarea clinică a unei afectări cardiace, ce poate cuprinde un spectru larg de situații, de la subiecți doar cu factori de risc cardiovascular, până la cei cu afectare structurală și disfuncție cardiacă în pofida tratamentului. Decodarea și înțelegerea proceselor fiziopatologice implicate în continuum cardiovascular de la factori de risc la afectarea structurală (subclinică și clinică) și până la manifestările clinice ar reprezenta un beneficiu semnificativ, cu important impact în prevenția și tratamentul bolilor cardiovasculare. De aceea în ultima parte a secțiunii 2-a a tezei am prezentat studii realizate asupra relației dintre riscul cardiovascular, determinat de factorii de risc cardiovasculari sau de sindromul metabolic și afectarea cardiovasculară subclinică sau clinică.

Un prim studiu publicat, în care am analizat riscul cardiovascular al obezității asociată sau nu cu factori de risc metabolici, a evidențiat faptul că gradul aterosclerozei subclinice și steatoza hepatică variază în funcție de fenotipurile de obezitate și că evaluarea grosimii intimă-medie la nivelul bulbului, a steatozei hepatice și a raportului ApoB/ApoA1 (chiar și la cei cu LDL normal) sunt extrem de utile în identificarea precoce a riscului la obezi sănătoși metabolic.

Într-un alt studiu, am constatat că, la pacienții diabetici acumularea hepatică de grăsimi nu se dovedește a fi un mediator direct a aterosclerozei precoce, în timp ce acumularea viscerală de grăsimi și hemoglobina glicozilată da, ceea ce sugerează că scăderea în greutate și controlul glicemic ar putea reduce riscul aterosclerotic crescut a acestor pacienți.

Intr-o cercetare mai recentă am constatat că forma homozigotă și cea heterozigotă a polimorfismul *G894T* a genei eNOS se asociază cu un risc crescut de SMet, cu toate că nu a influențat semnificativ valorile parametrilor arteriali. Pacienții care prezintă alele T sunt mai susceptibili de a dezvolta componentele SMet și chiar SMet ca entitate.

Printr-o abordare originală, într-un alt studiu am analizat relația dintre factorii de risc cardiovasculari și inflamație în sindromul metabolic și am constatat că există diferențe

între comportamentul celor două molecule de adeziune sICAM1 și sVCAM1 în funcție de sexul și vârsta pacienților, așadar cea mai bună capacitate predictivă a avut-o sICAM1 la bărbații tineri sub 55 de ani.

Am continuat cu evaluarea capacității unor biomarkeri de a predicționa prezența disfuncției cardiace. Conform rezultatelor obținute, ST2 ar putea fi folosit în diagnosticul disfuncției diastolice moderate (tip pseudonormal), chiar și în lipsa unei explorări ecocardiografice, fiind extrem de util în diagnosticul diferențial al acestui stadiu de patternul normal de funcție diastolică. Într-o altă cercetare am evidențiat faptul că nivelele serice crescute de leptină ar putea fii implicate în remodelarea cardiacă la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă fără infarct miocardic acut sau vechi.

În prezent cercetările mele s-au îndreptat spre un domeniu "tânăr" al cardiologiei - cardio-oncologia, dar a cărui pondere este în creștere, datorită patologiei cardiovasculare indusă de preparate chimioterapice mai vechi și mai noi. În prezent conduc un proiect de cercetare care are ca scop identificarea și evaluarea de noi biomarkeri și parametrii imagistici utili în diagnosticul precoce, monitorizarea și predicția evoluției cardiotoxicității postchimioterapie, iar o parte din date sunt în curs de prelucrare și publicare. Un alt proiect, realizat în colaborare cu 6 parteneri naționali și internaționali, în care am fost responsabilul de proiect din partea UMF (încheiat în prezent) s-a ocupat de studierea impactului unor aspectele psihosociale și de comunicare în îngrijirea pacienților.

Rezultatele activității mele de cercetare și educaționale s-au constituit în publicarea a 12 capitole singur autor în tratate în edituri naționale; 2 capitole coautor în tratate în edituri internaționale, 2 cărți autor unic în edituri naționale, 2 cărți coautor în edituri naționale, 41 articole dintre care 22 articole în reviste cotate ISI (19 ca autor principal- 3 premiate de UEFSCDI/CNCSIS, 4 publicate în reviste situate în Q2) și numeroase prezentări orale sau postere (cel puțin 25 din care minim 9 rezumate publicate în reviste cotate ISI, 2 premii obținute). De asemenea, am contribuit ca recenzor pentru publicații de prestigiu, indexate ISI (European Journal of Internal Medicine, Medical Ultrasound, etc). Am participat în mod activ în proiecte de cercetare fie ca director de proiect, implicându-mă în scrierea și gestionarea desfășurării lor, fie ca membru (tutore, cercetător, etc).

În a treia parte a tezei este prezentat planul de dezvoltare al carierei mele academice, profesionale și de cercetare. Pe termen scurt, în plan științific, îmi propun să finalizez proiectul de cercetare aflat în desfășurare care vizează cardiotoxicitatea și să continui cercetările în cadrul unor noi proiecte referitor la patologia cardiovasculară indusă de chimioterapie, dar nu numai. Pe termen mediu și lung, doresc să-mi consolidez echipa de cercetători implicați în proiectele de cercetare, să - mi extind activitatea de cercetare și să-mi cresc vizibilitatea internațională a rezultatelor cercetărilor și nivelului publicațiilor științifice. Cunoștințele dobândite și abilitățile dezvoltate în cercetarea doctorală și postdoctorală le voi utiliza pentru a valorifica și finaliza proiectele de cercetare câștigate, pentru a depune noi proiecte naționale și europene în domeniul bolilor cardiovasculare și pentru a ajuta la formarea unei noi generații de cercetători din rândul studenților și tinerilor medicilor rezidenți sau specialiști. De altfel, i-am implicat pe aceștia în toate studiile mele anterioare, ei regăsindu-se printre autorii articolelor publicate. Totodată voi continua coordonarea lucrărilor de licență și să ajut studenți, dar și rezidenții în activitatea lor de cercetare, precum și în ceea de comunicare la congrese și publicare în reviste ISI a rezultatelor cercetărilor proprii. De altfel, în prezent, două dintre cercetările realizate în colaborare cu tinerii (doi studenți și un rezident) au fost premiate (3

premierii) și publicate, iar una dintre cercetări (făcută în colaborare cu un tânăr doctorand) este în curs de publicare.

În plan didactic, voi continua să desfășor activitate conform funcțiilor ocupate –la Catedra Clinica Medicală I- Medicină internă, Cardiologie și Gastroenterologie - lucrări practice și cursuri pentru studenții anului V ai Facultății de Medicină. Alegerea studentilor de a urma cursul opțional dezvoltat, propus și susținut de mine “Cardiologie practică - sinteze clinice și terapeutice pentru licență și rezidențiat” pentru studenții din anul VI mă onorează și mă obligă să continui la standarde cât mai înalte . De perspectivă, voi continua să promovez un învățământ activ și modern, prin implicarea și responsabilizarea studenților și a rezidenților, aliniat standardelor europene prin aderarea și utilizarea metodelor de tip “problem-based learning” și “OSCE- Objective Structured Clinical Examination”. În acest sens am fost membru în echipa de implementare a trei proiecte educaționale ale Universității noastre, unde am contribuit la susținerea și implementarea unor noi soluții/metode pedagogice și la redactarea materialelor educaționale necesare, dar și la activități de tutoriat. Această activitate mi-a fost recompensată cu două premii pentru excelență didactică din partea Universității. Am contribuit la înființarea cercului științific studentesc și am condus lucrări de diplomă a absolvenților finalizate cu nota maximă și cu publicarea de articole în reviste de specialitate, activitate pe care-mi propun să o continui și în viitor. Voi continua să promovez calitatea didactică prin cursuri interactive, cu suport multi-media pentru studenți și rezidenți și medici specialiști /primary (postuniversitare)

În plan clinic, voi continua să dobândesc abilitățile necesare unei activități medicale de calitate și utilizării de mijloacele imagistice cardio-vasculare și tehnici de vârf, care să-mi permit susținerea la cele mai înalte standarde a activității didactice și de cercetare.

Consider că obținerea abilității de a conduce lucrări de doctorat reprezintă un pas important al carierei mele ce-mi va permite continuarea, diversificarea și aprofundarea activității de cercetare, prin formarea unor echipe cu tinerii cercetători, a căror performanțe să crească semnificativ vizibilitatea universității noastre în plan național și internațional.

## **Research summary**

This thesis describes my research in the field of cardiovascular diseases after receiving the Ph.D. in medicine in 2011. Using my abilities and expertise as a clinician, researcher and psychologist (license obtained in 2000) in my Ph.D. thesis I have accomplished a complex and thorough approach to the heart failure patients by combining methods directed for assessing cardiac performance with those for identifying and quantifying of emotional reactions and quality of life.

As a matter of fact, my research interest has begun when I was a medical student with an experimental study on rats and continued during my postgraduate years as a Ph.D. student and postdoctoral studies. For the last 21 years I have been involved in clinical trials and research projects led by myself or my research fellows in the field of cardiovascular diseases prevention and treatment.

Postdoctoral clinical research is described in the second section of the thesis and includes completed and undergoing research that were published.

The first chapter of this section shows the main results achieved by continuing the Ph.D. research on clinical, biological and psychosocial impact of prognosis and outcome of patients with heart failure – one of my main topics of interest in research. An initial study focused on the predictive value of inflammation biomarkers in the 6-months post-discharge vulnerable period for cardiovascular events and rehospitalization in patients with ischemic and non-ischemic heart failure. The results showed that WBC differential and lymphocyte-to-neutrophils ratio at admission is a simple, available and cost-effective method that predicts the event-free interval to rehospitalization in patients with ischemic heart failure.

Following these results, the next study analyzed the impact of beta-blockers selectivity on inflammatory response in heart failure, because catecholamine secretion causes a significant redistribution of adrenoreceptors in leucocyte subpopulations. The results (accepted for publication) showed that, depending on dose and selectivity, beta-blockers have different effects on leucocyte number and distribution and on the lymphocyte-to-neutrophils ratio. However, their effect on outcome and the need for rehospitalization did not significantly differ, possibly due to the beneficial effect of other particular features.

Another study showed the level of oxidative stress is increased in heart failure, regardless of its type (acute or chronic), degree of compensation or the neurohormonal medication, but significantly higher in patients with markers of structural and biochemical severity. The predictive value of the level of oxidative stress still needs to be proven.

The thesis then shows the results from a new field – heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) – a pathophysiological term introduced in the 2016 European Society of Cardiology Heart Failure Guidelines – that had no published results.

These results were presented at two European congresses and will be published: the first study showed this population has clinical and echocardiographic differences and it only benefits by “minor optimizations” of therapy during hospitalization compared with patients with preserved or reduced ejection fraction. The second study found that an ejection fraction below 46% is associated with worse prognosis and higher mortality, suggesting that most patients with HFmrEF have the same prognosis as those with reduced EF. Research on psychosocial aspects of heart failure provided relevant results for the clinical management of the patients that were presented at European congresses and are pending publication.

Heart failure – a possible outcome of every cardiac disease – is a major cause of invalidity, rehospitalization and mortality that bears significant individual and societal costs. It is the clinical expression of a cardiac impairment that encompasses a wide continuum – from people with only risk factors to those with structural impairment and cardiac dysfunction despite receiving treatment. Decoding and understanding the pathophysiological pathways involved in this cardiovascular continuum (from risk factors to structural impairment – subclinical and clinical – and all the way to clinical symptoms) would mean a significant benefit with a significant impact on cardiovascular diseases prevention and treatment. It is the reason why the last part of chapter 2 shows studies on the relationship between cardiovascular risk (caused by cardiovascular risk factors or metabolic syndrome) and cardiovascular impairment (whether subclinical or clinical).

An initial published study analyzed the cardiovascular risk of obesity with or without metabolic risk factors and showed the level of subclinical atherosclerosis and fatty liver disease depend on obesity phenotypes and that carotid bulb intima-media thickness measurement, fatty liver disease and ApoB/ApoA1 ratio (even in people with normal LDL-cholesterol levels) are very useful in early risk prediction in metabolically healthy obese patients.

Another study showed that, in diabetic patients, liver fat accumulation did not prove to be a direct mediator of early atherosclerosis, unlike visceral fat accumulation and glycated haemoglobin, this suggesting that weight loss and glycaemic control might lower the high atherosclerotic risk of these patients.

A recent research showed the homozygote and heterozygote form of G894T polymorphism of eNOS gene is associated with an increased risk of metabolic syndrome, although it didn't significantly influence the values of arterial parameters. Patients with the T allele are more susceptible to develop metabolic syndrome components and even metabolic syndrome.

Another research used an original approach to the relationship between cardiovascular risk factors and inflammation in metabolic syndrome and found there are differences between sICAM1 and sVCAM1 adhesion molecules depending on the patients' gender and age, the best predictive value was found to be sICAM1 in men under 55 years.

Another research evaluated the predictive value of biomarkers for diastolic cardiac dysfunction. The results showed that ST2 (Suppression of tumorigenicity 2 (ST2) - the interleukin (IL)-1 receptor) could be used for the diagnosis of moderate diastolic dysfunction (pseudonormalization pattern), even in the absence of an echocardiographic evaluation. Also, increased serum leptin levels could be involved in cardiac remodelling in patients with ischaemic heart disease but without acute or older infarction.

Currently my research has focused on an "early" field in cardiology – cardiologic oncology – whose impact is rising because of cardiovascular disease induced by chemotherapy agents old and new alike. I am currently leading a project that aims to identify and evaluate new biomarkers and imaging parameters useful in the early diagnosis, monitoring and prediction of post-chemotherapy cardiotoxicity evaluation. Preliminary data is still being studied and published. Another project that I led and is now completed focused on psychosocial aspects of oncologic patients.

The results of my research were disseminated by publishing 3 book chapters in national textbooks and 2 book chapters in international textbooks, 24 published papers (as first author) in ISI- or BDI-indexed journals (4 as co-author), 3 awards from the UEFISCDI/CNCSIS, 4 awards from national societies and 25 communications in national and international conferences. I have also been a reviewer for ISI-indexed journals (European Journal of Internal Medicine, Medical Ultrasound etc.). I was project manager or research team member in 4 projects.

My short-term plans for the future aim to finish the current research project on chemotherapy-induced cardiotoxicity and to apply for a new related project in the same field to continue my research on cardiovascular disease induced by chemotherapy. My mid-term and long-term plans aim to strengthen my research team, to expand my research and increase the international visibility of my research results.

The third part of the thesis shows the development plan of my academic, professional and research career. My short-term plans in science aim to complete the ongoing research project on

cardiotoxicity and continue research in the novel field of chemotherapy-induced cardiovascular disease and other fields. Medium- and long-term plans are focused on strengthening my research team, expanding the research fields and increasing the international visibility of my research results and also the level of scientific papers.

I will utilize the knowledge gained and the abilities developed in my doctoral and postdoctoral research to capitalize on and finish the undergoing research grants that I've won, to apply for new national and European research grants in the field of cardiovascular diseases and to contribute growing a new generation of researchers coming from students and young resident and specialist doctors. They have already been involved in all my previous research and are some of the authors of the published papers from my research. I will also continue to coordinate graduation papers and guide students and residents in their research and also – regarding my own research - doing congress presentation and publishing papers in ISI-indexed journals. Besides, two of the current collaborative research papers done with two students and a resident have won awards (3 awards) and have been published and another one (written in collaboration with a young Ph.D. student) is pending publication.

My academic career plans will continue my work in the First Medical Department – Internal Medicine, Cardiology and Gastroenterology – clinical evaluation and teaching courses to the 5th year medical students. Having many 6th year medical students choose to take the optional course I have been developing, offering and teaching – “Practical cardiology – clinical and therapeutical digest for graduation and residency exam” is honoring me and also binding me to carry on keeping a high academic standard.

I will continue to promote an active and modern type of teaching, in line with European standards and using problem-based learning and OSCE (Objective Structured Clinical Examination) by involving and empowering students and residents. I have been a member in the implementation team in three educational projects of our University, where I have contributed to promoting and implementing novel teaching solutions and writing the educational paperwork and was also involved in tutoring. This work has been rewarded with two awards for teaching excellency from our University. I have contributed to setting up the Students' Scientific Circle and have coordinated graduation papers which received top grades and were published in scientific journals. I intend to fully continue this aspect of my academic career in the forthcoming future.

My clinical development plans aim to acquire, expand and improve my abilities needed for providing quality medical care and using cardiovascular imaging and top-level techniques to allow me to perform top level teaching and research.

I believe that becoming habilitated to coordinate doctoral studies is a major step forward in my career that will allow me to continue, expand and deepen my research - by creating research teams that include young researchers whose performance would significantly increase the national and international visibility of our University.