

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA

ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE ABILITARE

Diabetul zaharat și patologiile asociate- de la epidemiologie la biomarkeri

Rezumat

Candidat **Cornelia Bala**

CLUJ-NAPOCA 2019



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

Teza de abilitare cu titlul *Diabetul zaharat și patologiile asociate- de la epidemiologie la biomarkeri* este structurată în 3 secțiuni: Secțiunea 1. Realizările științifice, profesionale și academice; Secțiunea 2. Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei profesionale, științifice și academice; Secțiunea 3. Referințe bibliografice

Conținutul primei secțiuni reflectă principalele realizări în cele trei domenii de activitate- științifică, profesională și academică pe care le-am obținut după anul 2007 când mi-am susținut teza de doctorat cu titlul *Diabetul zaharat și insuficiența cardiacă*, avându-l ca și coordonator pe Domnul Prof. Dr. Nicolae Hâncu și care a fost realizată la Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca.

Din perspectiva activității științifice, am considerat că proiecte de cercetare riguroase în domeniul epidemiologiei obezității, diabetului și hipertensiunii arteriale la nivelul populației din România pot aduce contribuții la descrierea magnitudinii problemelor de sănătate publică reprezentate de aceste patologii. În același timp, am continuat dezvoltarea de direcții de cercetare din domeniul patologiei cardio-metabolice pe care le-am început în domeniul tezei de doctorat, în special prin studierea rolului pe care diverși biomarkeri îl pot avea atât în clarificarea unor aspecte de patogeneză, cât și a răspunsului terapeutic la diverse tratamente din domeniul diabetului și complicațiilor acestuia.

În domeniul cercetării epidemiologice am participat la Proiectul SEPHAR (Studiul Epidemiologic asupra Prevalenței Hipertensiunii Arteriale și a Riscului cardiovascular în România), un proiect al Societății Române de Hipertensiune fiind implicată în faza de stabilire a design-ului și protocolului de studiu referitor la evaluarea factorilor metabolici (diabet/prediabet, dislipidemii, obezitate/suprapondere) și ulterior în membru în echipa de coordonare a echipelor de investigatori din regiunea Nord-Vest. Conform planului de valorificare și diseminare a rezultatelor, am coordonat și pregătit pentru publicare o analiză secundară referitoare la profilul metabolic al subiecților cu HTA vizând insulinorezistența (IR) și asocierea acesteia cu prezența HTA. Articolul a fost publicat în revista *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2019, doi.org/10.1089/met.2018.0122, factor de impact 1.597. Ipoteza analizei a fost că diverșii indicatori-surogat ai insulinorezistenței- raportul trigliceride/HDL colesterol (TG/HDL-C), Indexul Trigliceride Glucoză (TyG) Index, Indexul adipozității viscerale- Visceral adiposity index (VAI), Produsul de acumulare a lipidelor- Lipid accumulation product (LAP), precum și doi indecși derivați din TyG- TyG-Body mass index (TyG-BMI) și TyG-Waist circumference (TyG-WC) ar putea fi superiori față de componentele lor și pot avea abilități diferite în identificarea persoanelor cu HTA. Principalul rezultat obținut în această analiză demonstrează faptul că, deși toți cei șase indici-surogat de IR sunt semnificativ asociați cu prezența HTA, niciunul dintre ei nu este superior IMC și CA ca predictor al HTA. Originalitatea acestei analize constă în faptul că, față de studiile publicate anterior, metoda statistică Goodness-of-fit a permis ajustarea completă a covariatelor care intervin în determinismul HTA- vârstă, gen, fumat, consum de alcool, sedentarism, RFGe, sodiu urinar, raport albumină:creatinină urinară și utilizarea de medicamente care influențează IR (inhibitori de enzimă de conversie, blocați de receptori de angiotensină, diuretice tiazidice și tiazid-like, betabocante, statine).

Tot în domeniul epidemiologic am participat la Studiul *Obezitatea în România (ORO)*, un proiect de cercetare al Asociației Române pentru Studiul Obezității desfășurat în perioada ianuarie-august 2014, condus de Prof. Dr. Gabriela Roman ca investigator principal și finanțat printr-un grant nerestricționat al Fundației Coca Cola. În acest proiect am contribuit la stabilirea obiectivelor și design-ul studiului, colectarea de date în calitate de investigator și la valorificarea rezultatelor cercetării prin analiza și publicarea de articole pe baza datelor generate de studiul ORO. Principalele analize din studiul ORO au fost următoarele:

Raportarea prevalenței obezității și a factorilor de risc în populația adultă din România publicată în anul 2015 în Acta Endo (Buc) 2015;11:64-72. IF: 0,268, contribuția mea fiind de coautor. Rezultatele din această primă analiză a studiului ORO a confirmat faptul că în România există o prevalență mare a supraponderiei și obezității (>50% din populația adultă), oferind de asemenea date complexe legate de caracteristicile socio-demografice și legate de diverse aspecte ale stilului de viață la persoanele cu suprapondere/obezitate.

Interrelația între obiceiurile alimentare, activitatea fizică și factorii demografici la populația din studiul ORO, un raport publicat în Acta Endo (Buc) 2016; 12:47-51, contribuția mea fiind de coautor și care arată o frecvență crescută a unor comportamente alimentare nesănătoase la populația tânără, fapt remarcat și în alte studii atât din România cât și din Finlanda. De asemenea, am confirmat că și în populația noastră un nivel de educație superior este asociat în general cu comportamente mai sănătoase, la fel cum nefumătorii au mai frecvent și un stil alimentar sănătos.

Relația între durata somnului și indicele de masă corporală- interacțiuni cu stresul și vârsta. Rezultatele au fost publicate recent în Eating and Weight Disorders (2019). <https://doi.org/10.1007/s40519-019-00665-0>, IF 2,730, contribuția mea fiind de autor corespondent. Am arătat că în determinismul unei anumite valori a IMC acești trei factori nu acționează complet independent unul de altul, ci există un efect de mediere.

Pattern-urile alimentare și relația cu obezitatea. Au fost identificate 3 pattern-uri alimentare, dintre care dieta de tip High meat/high fat a fost semnificativ asociată cu prezența obezității (OR 1,2; 95% CI 1,1-1,4), iar cea de tip prudent a fost asociată cu risc scăzut de obezitate (OR 0,8; 95% CI 0,7-0,9). În mod oarecum surprinzător, dieta de tip vestic nu a fost asociată semnificativ cu risc crescut de obezitate, o posibilă explicație fiind că ea este adoptată de către grupele de vârstă mai tinere care au o expunere mai scurtă la acest tip de dietă, dar și prin faptul că această grupă de vârstă declară efectuarea mai frecventă de activități fizice moderate și intense. Aceste date au fost publicate în Acta Endocrinol (Buchar). 2019;5(1):86-95, contribuția mea fiind de autor principal (ultim autor).

Un alt proiect în domeniul epidemiologiei a fost studiul *PREvalence of DiAbeTes mellitus, prediabetes, overweight, Obesity, dyslipidemia, hyperuricemia and chRonic kidney disease in Romania (PREDATORR)* din care până în prezent au fost publicate cinci articole, toate în reviste ISI cu factor de impact și în care au fost raportat date de prevalență a diabetului și prediabetului în România și factori de risc asociați, prevalența bolii cronice de rinichi în România și asocierea cu factori de risc cardiometabolici, prevalența fenotipurilor cardiometabolice ale obezității, asocierea între fumat și profilul cardiometabolic și renal, evaluarea riscului cardiovascular prin scorul *World Health Organization/ International Society of Hypertension (WHO/ISH)* în populația adultă din România.

Un alt domeniu abordat este cel al cercetării din domeniul biomarkerilor, cu aplicații în evaluarea riscului de complicații și urmărirea efectelor terapeutice la pacienții cu diabet zaharat. Unul din proiecte a fost *Efectele tratamentului cu fenofibrat asupra funcției endoteliale și mieloperoxidazei*, un proiect care s-a derulat în anul 2012, contribuția mea fiind de co-investigator principal. În acest studiu intervențional deschis au fost incluși douăzeci și șapte de pacienți (14 bărbați și 13 femei) cu DZ2 tratat cu monoterapie, fără utilizarea anterioară a medicamentelor pentru scăderea lipidelor și care au fost tratați cu fenofibrat 160 mg timp de 8 săptămâni. Prin acest studiu am arătat pentru prima dată într-o cercetare pe subiecți umani că fenofibratul a îmbunătățit disfuncția endotelială evaluată prin dilatația mediată de flux și sE-selectină la pacienții cu DZ2 care nu utilizau anterior medicamente de reducere a lipidelor și că această îmbunătățire nu a fost legată de modificările profilului lipidic. De asemenea, am arătat că fenofibratul reduce concentrațiile de mieloperoxidază (MPO) plasmatică. Studiul a fost publicat în *Diabetology & metabolic syndrome* 2014; 6(1), 30, IF 2.5.

Stresul metabolic indus de hiperinsulinizarea exogenă în diabetul zaharat tip 2 a fost un proiect derulat în perioada 2016-2017 în cadrul unui grant intern obținut prin competiție oferit de Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca [4994/3/08.03.2016]. Obiectivul principal al proiectului a fost examinarea asocierii între doza de insulină și proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate (hsCRP), nitrotirozină și pentraxină 3 la pacienții cu diabet de tip 2 (DZ2) tratat cu insulină timp de > 6 luni. Obiectivul secundar a fost obținerea profilului complet de aminoacizi prin metoda metabolomicii țintite și analizarea acestuia în funcție de doza de insulină.

Până în prezent, au fost publicate datele legate de relația între markerii inflamatori și doza de insulină în revista *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2018, 14:955-963. IF:1.995. În analiza comparativă, nu am găsit niveluri statistice diferite de hsCRP, nitrotirozină și pentraxină 3 în tertile de doză de insulină exprimate ca UI / kg, cu excepția unui nivel semnificativ mai mare de hsCRP în tertila 3 comparativ cu tertila 1. În analiza de regresie liniară, s-a găsit o asociere pozitivă semnificativă statistic între doza de insulină și nivelurile de hsCRP după ajustarea pentru vârstă, sex, fumat, IMC, HbA1c, peptid C, metformin, antiplachetare și statină. Nu a fost găsită nicio asociere între nivelurile de nitrotirozină și pentraxină 3 și doza de insulină. Studiul nostru se adaugă la cunoștințele anterioare referitoare la relația dintre doza de insulină și precursorii bolii aterosclerotice, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a caracteriza pe deplin această relație, care este de un interes clar pentru îngrijirea de rutină a pacienților cu diabet.

Polimorfisme genetice în retinopatia diabetică (RD)- gena Vascular endothelial growth factor (VEGF), Nitric oxide sintetazei (NOS), Adiponectinei (ADP) și Toll-Like Receptor 4 (TLR 4) a reprezentat o colaborare în cadrul unui alt grant intern cu colegi de la Disciplina Medicală II și Departamentul de Științe Moleculare, materializat prin publicarea a două articole- din care la unul am fost autor principal iar la al doilea coautor publicate în *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015:11 1743-1748 IF: 1,903 și *Acta Endo (Buc)* 2019, 15 (1): 32-38 IF 0,2. Rezultatele studiului plasează polimorfismele VEGF + 936C / T printre factorii de risc genetic pentru DZ2, în timp ce polimorfismele NOS2A -954G / C acționează ca un factor individual protector pentru retinopatia neproliferativă. Am demonstrat de asemenea o asociere între polimorfismele Asp299Gly și Thr399Ile ale genei TLR4 și protecția pentru RD, în timp ce polimorfismul genetic al APN nu este asociat cu DZ2.

Asocierea între hemoglobina glicată A1c și parametrii respiratori la pacienții cu DZ tip 2 și sindrom de apnee în somn (SAS) a fost o cercetare la care contribuția mea a fost la prelucrarea și analiza datelor și la submiterea unui manuscris în calitate de autor corespondent, care a fost publicat în *Journal of Diabetes* 2017; 9(6): 555-561. IF: 3.213. Analiza regresiei liniare univariate a fost efectuată cu HbA1c ca variabilă dependentă și parametri evaluați în timpul studiului de somn ca variabile independente. O asociere pozitivă semnificativă statistic a fost găsit între HbA1c și oxygen desaturation index (ODI), iar o asociere negativă semnificativă statistic a fost observată între HbA1c și saturația medie a oxigenului arterial precum și între HbA1c și cea mai mică saturație de oxigen arterial. Acest studiu se adaugă la cele publicate anterior în ceea ce privește relația între SAS și controlul glicemic la pacienții cu DZ2 și care arată corelații între diverși parametri măsurați în timpul somnului și HbA1c, nerezumându-se la examinarea în funcție de prezența/absența SAS.

Variația unor biomarkeri predictori de supraviețuire post stop cardiorespirator resuscitat a fost un proiect derulat în colaborare cu Disciplina de Medicină de Urgență cu scopul de a disemina rezultatele obținute într-un grant intern al UMF Cluj. Obiectivul acestei cercetări a fost să descrie evoluția mai multor biomarkeri post-reluare a circulației spontane (return of spontaneous circulation - ROSC) în urma unui stop cardiac în afara spitalului (out-of-hospital cardiac arrest- OHCA), biomarkeri despre care studiile anterioare au oferit date că ar putea fi indicatori de supraviețuire. Contribuția mea a fost de autor principal la articolul publicat în *Revista Română de Medicină de Laborator* 2017; 25(3):245-254. IF: 0.4. Glicemia, lactatul și CRP au arătat modele diferite de evoluție la supraviețuitori și ne-supraviețuitori și ar trebui studiați

În continuare ca potențiali predictorii ai supraviețuirii după ROSC, o situație clinică asociată cu o mortalitate importantă. Variația NfH a fost bi-modală, cu vârfuri la 12 și 48 ore. Interpretarea NfH a fost limitată de numărul mare de eșantioane în afara limitei de detecție. Sindromul post stop cardiac, ce include leziuni cerebrale anoxice, disfuncție miocardică și ischemie sistemică /răspuns de reperfuzie, ca și consecință a ischemiei generalizate din timpul stopului cardiac, rămâne o cauză majoră a mortalității, cu mici schimbări în rata de supraviețuite în ultimii 50 de ani, în ciuda progreselor majore în tratamentul stopului cardiac.

Atribuțiile profesionale după anul 2007 au constat în oferirea de îngrijiri medicale pentru pacienții spitalizați în cadrul secției, spitalizări de zi pentru evaluarea pacientului cu diabet zaharat tip 1 și tip 2, obezitate, dislipidemii, precum și consulturi interclinice pentru pacienți cu diabet sau alte patologii nutriționale și metabolice internați pe alte secții ale spitalelor din Cluj-Napoca. În interacțiunile cu pacienții, am încercat permanent să aplic cele mai înalte standarde de diagnostic și tratament prevăzute de către ghidurile de practică din domeniu, atât cele internaționale cât și cele locale, urmărind pe tot parcursul activității să cunosc și să aplic cele mai noi cunoștințe în domeniu. Am fost de asemenea preocupată să îmi dezvolt permanent abilități de comunicare cu pacienții și de empatie în fața problemelor medicale și psiho-sociale cu care aceștia s-au adresat clinicii noastre.

M-am implicat în viața societăților profesionale din domeniul metabólico-nutrițional și domeii conexe. Sunt membru al Societății Române de Diabet, Nutriție, Boli metabolice (din anul 2015- membru în Comitetul Director), al Federației Române de Diabet, Nutriție, Boli metabolice (Secretar general 2010-2012, din 2012- vicepreședinte), al Asociației Române de Educație în Diabet (președinte din 2012), Societății Române de Hipertensiune (membru în Comitetul Director și președinte al Grupului de lucru pentru epidemiologia hipertensiunii arteriale în 2014-2018, din 2018- vicepreședinte), al Asociației Române pentru Studiul Obezității, și Societății de Nutriție din România. De asemenea, începând cu anul 2017 sunt membru în Comisia consultativă a Ministerului Sănătății în specialitatea Diabet, nutriție și boli metabolice.

Activitatea academică pe care o desfășor constă în susținerea de cursuri și lucrări practice pentru liniile de studiu în cadrul Facultății de Medicină. În calitate de titular de curs, am colaborat cu ceilalți membri ai disciplinei pentru elaborarea obiectivelor educaționale, a conținutului cursurilor și a materialelor didactice utilizate ca suport. Nu în ultimul rând, activitatea didactică prin susținerea de cursuri, prezentări și îndrumarea activității clinice a rezidenților din specialitatea noastră dar și de alte specialități a reprezentat o parte importantă din activitate.

De asemenea, participarea la publicarea de monografii și tratate de specialitate, alături de ceilalți membri ai colectivului dar și în colective din alte centre universitare sau alte specialități a reprezentat o preocupare pentru mine în toată activitatea academică. În anul 2008 a fost publicată la Editura Echinox Cluj-Napoca lucrarea *Farmacoterapia diabetului zaharat*, ISBN 978-606-512-003-7, coordonatori N. Hâncu, Gabriela Roman, I.A. Vereșiu la care am fost prim-autor sau unic autor al unui număr de 5 capitole. La lucrarea *Diabetul zaharat, Nutriția și Bolile metabolice – Tratat – vol 1 și 2*, Editura Echinox Cluj-Napoca, 2010, ISBN 978-606-512-026-6, coordonatori N. Hâncu, Gabriela Roman, I.A. Vereșiu am contribuit cu 7 capitole ca prim-autor sau unic autor și încă 3 capitole ca și coautor. Tot în anul 2010 am contribuit cu 2 capitole (unic autor) la cartea *Maria Moța (ed). Ghidul Educatorului pentru educația terapeutică a pacientului cu diabet*, Ilex București, ISBN 978-973-7928-52-8 iar în 2011 cu 3 capitole din care 2 ca autor unic la *Tratat Român de Boli Metabolice, vol 2*, Editura Brumar Timișoara, ISBN 978-973-602-554-9. În anul 2017 am fost prim-autor al capitolului Bala C, Hâncu N. Hipoglicemiile și coma hipoglicemică la pacientul cu diabet în lucrarea *Urgențe Medicale*, Maria Dorobanțu (sub redacția), Editura Medicală, ISBN 973-39-0830-2. De asemenea, am fost unul din autorii monografiei *Maria Moța, Eugen Moța, Cornelia Bala, Gabriela Roman- Dieta pacientului cu diabet zaharat și boală cronică de rinichi*. Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" 2018, ISBN 978-973-693-864-1. În anul 2019 am fost onorată să fiu autorul capitolului Non-

pharmacological Treatment în lucrarea *Hypertension and Heart Failure- Epidemiology, Mechanisms and Treatment*, Dorobantu M, Mancia G, Grassi G, Voicu V (Editori) publicată de prestigioasa editura Springer.

Până în prezent, am fost director la grantul intern *Stresul metabolic indus de hiperinsulinizarea exogenă în diabetul zaharat tip 2 (contract 4944/5/08.03.2016)*, în perioada martie 2016-martie 2018, valoare 35700,8 RON și la grantul Fondul de Relații Bilaterale al Programului RO14 Nr 8 BIL/14.11.2016- *Nutriția în timpul sarcinii- efecte asupra sănătății mamei și fătului*, în perioada 14.11.2016-30.07.2017, valoare 14241,6 RON. Am mai participat în calitate de membru într-un grant CNCSIS director Prof. Dr. Gabriela Roman, în perioada martie 2007- 2008, valoare 100.000 RON.

A doua secțiune a Tezei de abilitare se referă la **Planurile de evoluție și dezvoltare a carierei profesionale, științifice și academice**. Mi-am propus creșterea continuă a nivelului de cunoștințe medicale din domeniul specialității noastre, precum și a calității activității didactice pe care o voi desfășura în continuare.

Consider că pentru a progresa în domeniul activității științifice este nevoie de îndeplinirea câtorva condiții esențiale: identificarea unor domenii de interes științific actuale pe plan internațional și/sau național; identificarea resurselor de infrastructură necesare- existente sau care pot fi potențial obținute; identificarea resursei umane pentru stabilirea unor colective de cercetare; identificarea resurselor financiare care să susțină programele de cercetare; colaborări cu colective cu expertiză în domeniu.

Domeniile de cercetare pe care doresc să le abordez pe termen scurt și mediu sunt: **Biomarkerii în patologia și riscul cardiovascular din bolile metabolico- nutriționale; Epidemiologia hipertensiunii arteriale și factorilor de risc metabolici asociați; Nutriția în sarcină; Aplicarea inteligenței artificiale în analiza și interpretarea de date clinice și biologice**. Pentru realizarea acestor obiective mi-am stabilit planuri de atragere a resursei umane, atragerea unor colabărări din țară și străinătate și nu în ultimul rând submiterea de propuneri de granturi la competițiile viitoare.

Secțiunea a treia conține **Referințele bibliografice**, în număr de 160 și care au fost selectate ca suport în prezentarea stadiului cunoașterii domeniilor în care am avut contribuții științifice, precum și pentru raportarea rezultatelor obținute în contextul cercetării proprii din domeniile respective pentru a sublinia eventualele elemente de noutate și originalitate generate în urma proiectelor pe care le-am condus sau la care am participat.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA

ȘCOALA DOCTORALĂ

HABILITATION THESIS

Diabetes mellitus and associated conditions- from epidemiology to biomarkers

Abstract

Candidate **Cornelia Bala**

CLUJ-NAPOCA 2019



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

The Habilitation thesis entitled Diabetes and associated conditions - from epidemiology to biomarkers is structured in 3 sections: Section 1. Scientific, professional and academic achievements; Section 2. Plans for the evolution and development of the professional, scientific and academic career; Section 3. References.

The content of the first section reflects the main achievements in the three fields of activity - scientific, professional and academic that I obtained after 2007 when I presented my doctoral thesis entitled Diabetes and heart failure, having as coordinator Prof. Dr. Nicolae Hâncu and that was realized at the University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca. From the perspective of the scientific activity, I considered that rigorous research projects in the field of the epidemiology of obesity, diabetes and high blood pressure in the population of Romania can contribute to the description of the magnitude of the public health problems represented by these pathologies. At the same time, I continued to develop research directions in the field of cardio-metabolic pathology that was started in the field of doctoral thesis, especially by studying the role that various biomarkers can play in clarifying some aspects of pathogenesis, as well as the therapeutic response to various treatments in the field of diabetes and its complications.

In the field of epidemiological research I participated in the SEPHAR Project (Epidemiological Study on the Prevalence of Arterial Hypertension and Cardiovascular Risk in Romania), a project of the Romanian Hypertension Society being involved in the design and study protocol phase regarding the evaluation of metabolic factors (diabetes / prediabetes, dyslipidemias, obesity / overweight) and later in the team coordinating investigators the North West region. According to the results recovery and dissemination plan, I coordinated and prepared for publication a secondary analysis regarding the metabolic profile of the subjects with hypertension (HTN) targeting insulin resistance (IR) and its association with the presence of HTN. The article was published in the journal *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2019, doi.org/10.1089/met.2018.0122, impact factor 1.597. The hypothesis of the analysis was that the various surrogate-indexes for insulin resistance - the triglyceride / HDL cholesterol (TG / HDL-C) ratio, the Triglyceride Glucose Index (TyG) Index, the Visceral adiposity index (VAI), the Lipid accumulation product (LAP) as well as two indexes derived from TyG- TyG-Body mass index (TyG-BMI) and TyG-Waist circumference (TyG-WC) may be superior to their components and may have different abilities in identifying people with HTN. The main results obtained in this analysis demonstrate that, although all six IR surrogate indices are significantly associated with the presence of HTN, none of them is superior to BMI and WC as a predictor of HTN. The originality of this analysis lies in the fact that, compared to the previously published studies, the statistical method Goodness-of-fit allowed the complete adjustment of the covariates involved in the determinism of HTN- age, gender, smoking, alcohol consumption, sedentarism, eGFR, urinary sodium, albumin ratio: urinary creatinine and the use of drugs that influence IR (conversion enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, thiazide and thiazide-like diuretics, beta-blockers, statins).

Also in the epidemiological field, I participated in the Obesity Study in Romania (ORO), a research project of the Romanian Association for the Study of Obesity, conducted during January-August 2014, led by Prof. Dr. Gabriela Roman as principal investigator and funded by an unrestricted grant of the Coca Cola Foundation. In this project I contributed to establishing the objectives and design of the study, collecting data as an investigator and capitalizing on the research results by analyzing and publishing articles based on the data generated by the ORO study. The main analyzes in the ORO study were the following:

Reporting the prevalence of obesity and risk factors in the adult population in Romania published in 2015 in Acta Endo (Buc) 2015; 11: 64-72. IF: 0.268, my contribution being co-author. The results of this first analysis of the ORO study confirmed that in Romania there is a high prevalence of overweight and obesity (> 50% of the adult population), also offering complex data related to socio-demographic characteristics and to various aspects of the lifestyle characteristics in people with overweight/obesity.

The interrelation between eating habits, physical activity and demographic factors in the population from the ORO study, a report published in Acta Endo (Buc) 2016; 12: 47-51, my contribution being of co-author and showing an increased frequency of unhealthy eating behaviors in the young population, a fact noted in other studies in both Romania and Finland. We also confirmed that in our population a higher level of education is generally associated with healthier behaviors, as non-smokers have more frequently a healthy eating style. *The relationship between sleep duration and body mass index - interactions with stress and age*. The results were recently published in Eating and Weight Disorders (2019). <https://doi.org/10.1007/s40519-019-00665-0>, IF 2.730, my contribution being of correspondent author. We have shown that in the determinism of a certain BMI value these three factors do not act completely independently of each other, but there is a mediating effect.

Food patterns and the relationship with obesity. Three food patterns were identified, of which the High meat / high fat diet was significantly associated with the presence of obesity (OR 1.2; 95% CI 1.1-1.4), and the prudent type was associated with a low risk of obesity (OR 0.8; 95% CI 0.7-0.9). Somewhat surprisingly, the western diet was not significantly associated with increased risk of obesity, a possible explanation being that it is adopted by the younger age groups that have a shorter exposure to this type of diet, but also by the fact that this age group declares more frequently moderate and intense physical activity. These data were published in Acta Endocrinol (Buchar). 2019; 5 (1): 86-95, my contribution being the main author (last author).

Another project in the field of epidemiology was the study PREvalence of DiABeTes mellitus, prediabetes, overweight, Obesity, dyslipidemia, hyperuricemia and chRonic kidney disease in Romania (PREDATORR) out of which up to now five articles have been published, all in ISI journals with impact factor in which were reported data on prevalence of diabetes and prediabetes in Romania and associated risk factors, prevalence of chronic kidney disease in Romania and association with cardiometabolic risk factors, prevalence of cardiometabolic phenotypes of obesity, association between smoking and cardiometabolic and renal profile, cardiovascular risk assessment by World Health Organization / International Society of

Hypertension (WHO / ISH) score in the adult population of Romania.

Another area addressed is biomarker research, with applications in assessing the risk of complications and monitoring the therapeutic effects in patients with diabetes. One of the projects was the effects of fenofibrate treatment on endothelial function and myeloperoxidase, a project that was carried out in 2012, my contribution being of main co-investigator. Twenty-seven patients (14 men and 13 women) with T2D treated with metformin alone, without prior use of lipid lowering drugs and who were treated with fenofibrate 160 mg for 8 weeks were included in this open intervention study. In this study we showed for the first time in a human study that fenofibrate improved endothelial dysfunction assessed by flow-mediated dilation and sE-selectin in patients with T2D who had not previously used lipid-lowering drugs and that this improvement has not been linked to changes in lipid profile. We also showed that fenofibrate reduces plasma myeloperoxidase (MPO) concentrations. The study was published in *Diabetology & metabolic syndrome* 2014; 6 (1), 30, IF 2.5.

The metabolic stress induced by exogenous hyperinsulinisation in type 2 diabetes was a project carried out during 2016-2017 within an internal grant obtained through competition offered by the University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca [4994/3 / 08.03.2016] . The main objective of the project was to examine the association between insulin dose and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), nitrotyrosine and pentraxin 3 in patients with type 2 diabetes (T2D) treated with insulin for > 6 months. The secondary objective was to obtain the complete amino acid profile by the targeted metabolomics method and the analysis according to the insulin dose. To date, data on the relationship between inflammatory markers and insulin dose have been published in the journal *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2018, 14: 955-963. IF: 1.995. In the comparative analysis, we did not find statistically different levels of hsCRP, nitrotyrosine and pentraxin 3 in the 3 groups of insulin dose expressed as IU / kg, except for a significantly higher level of hsCRP in tertile 3 compared to tertile 1. In the regression analysis, a statistically significant positive association was found between insulin dose and hsCRP levels after adjustment for age, sex, smoking, BMI, HbA1c, C-peptide, metformin, antiplatelet, and statin. No association was found between nitrotyrosine and pentraxin 3 levels and insulin dose. Our study adds to previous knowledge regarding the relationship between insulin dose and atherosclerotic disease precursors, but further studies are needed to fully characterize this relationship, which is of clear interest for routine care of patients with diabetes.

Genetic polymorphisms in diabetic retinopathy (DR) - Vascular endothelial growth factor (VEGF), Nitric oxide synthase (NOS), Adiponectin (ADP) and Toll-Like Receptor 4 (TLR 4) have been a collaboration in another internal grant with colleagues from the Discipline Medicala II and the Department of Molecular Sciences, materialized by the publication of two articles - one of which I was the main author and the second co-author published in *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015: 11 1743-1748 IF: 1.903 and *Acta Endo (Buc)* 2019, 15 (1): 32-38 IF 0.2. The results of the study place the VEGF + 936C / T polymorphisms among the genetic risk factors for T2D, while the NOS2A -954G / C polymorphisms act as an individual protective factor for non-proliferative retinopathy. We also demonstrated an

association between the Asp299Gly and Thr399I polymorphisms of the TLR4 gene and protection for DR, whereas the genetic polymorphism of APN is not associated with T2D.

The association between glycated hemoglobin A1c and respiratory parameters in patients with type 2 DM and sleep apnea syndrome (SAS) was a research in which my contribution was to data processing and analysis and to submitting the manuscript as a corresponding author, which was published in the *Journal of Diabetes* 2017; 9 (6): 555-561. IF: 3.213. Univariate linear regression analysis was performed with HbA1c as a dependent variable and parameters evaluated during the sleep study as independent variables. A statistically significant positive association was found between HbA1c and oxygen desaturation index (ODI), and a statistically significant negative association was observed between HbA1c and mean arterial oxygen saturation as well as between HbA1c and the lowest arterial oxygen saturation. This study is an addition to those previously published regarding the relationship between SAS and glycemic control in patients with T2D and showing correlations between various parameters measured during sleep and HbA1c, and not only according to the presence / absence of SAS.

The variation of some biomarkers predicting the survival of resuscitated cardio respiratory arrest was a project carried out in collaboration with the Emergency Medicine Department in order to disseminate the results obtained in an internal grant from UMF Cluj. The purpose of this research was to describe the evolution of several post-return to spontaneous circulation (ROSC) biomarkers following out-of-hospital cardiac arrest (OHCA), biomarkers that previous studies provided data that could be indicators of survival. My contribution as the main author of the article published in the *Romanian Journal of Laboratory Medicine* 2017; 25 (3): 245-254. IF: 0.4. Blood glucose, lactate and CRP have shown different patterns of evolution in survivors and non-survivors and should be studied hereafter as potential predictors of survival after ROSC, a clinical situation associated with significant mortality. The NfH variation was bi-modal, with peaks at 12 and 48 hours. The interpretation of NfH was limited by the large number of samples outside the detection limit. Post-cardiac arrest syndrome, which includes anoxic brain injury, myocardial dysfunction, and systemic ischemia / reperfusion response, as a consequence of generalized ischemia during cardiac arrest, remains a major cause of mortality, with small changes in the survival rate over the past 50 years, despite major advances in the treatment of cardiac arrest.

The professional assignments after 2007 consisted of providing medical care for the patients hospitalized in our inpatient department, day hospitalizations for the evaluation of the patient with type 1 and type 2 diabetes, obesity, dyslipidaemia, as well as inter-clinical consultations for patients with diabetes or other nutritional pathologies hospitalized in other departments of hospitals in Cluj-Napoca. In the interactions with patients, I have constantly tried to apply the highest standards of diagnosis and treatment provided by the practice guides in the field, both international and local ones, pursuing throughout the activity to know and apply the latest knowledge in the field. I was also concerned to constantly develop my communication skills with patients and empathy in the face of the medical and psycho-social problems with which they addressed our clinic. I have been involved in the life of professional societies in the metabolic-nutritional and related fields. I am a member of the Romanian Society of Diabetes, Nutrition,

Metabolic diseases (since 2015 - member of the Directorate Committee), of the Romanian Federation of Diabetes, Nutrition, Metabolic diseases (General Secretary 2010-2012, from 2012 - vice-president), of the Romanian Association of Education in Diabetes (president since 2012), Romanian Society of Hypertension (member of the Directorate Committee and chair of the Working Group for the epidemiology of high blood pressure in 2014-2018, from 2018 - vice-president), of the Romanian Association for the Study of Obesity, and of the Nutrition Society from Romania. Also, starting with 2017, I am a member of the Advisory Commission of the Ministry of Health in the specialty of Diabetes, nutrition and metabolic diseases.

The academic activity that I carry out consists of giving courses and practical works for the lines of study within the Faculty of Medicine. As a course holder, I collaborated with the other members of the discipline to elaborate the educational objectives, the content of the courses and the teaching materials used as a support. Last but not least, the didactic activity by giving courses, presentations and guiding the clinical activity of the residents of our specialty but also of other specialties represented an important part of the activity.

Also, the participation in the publication of monographs and specialized textbooks, along with the other members of the collective as well as in groups from other university centers or other specialties has been a concern for me in all the academic activity. In 2008, the work Pharmacotherapy of diabetes mellitus, was published in Echinox Publishing House Cluj-Napoca, ISBN 978-606-512-003-7, coordinators N. Hâncu, Gabriela Roman, I.A. I was a first author or only author of a number of 5 chapters. At the paper Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases - Textbook - vol 1 and 2, Echinox Publishing House Cluj-Napoca, 2010, ISBN 978-606-512-026-6, coordinators N. Hâncu, Gabriela Roman, I.A. Vereşiu I contributed with 7 chapters as first author or sole author and another 3 chapters as co-author. Also in 2010 I contributed with 2 chapters (single author) to the book Maria Moța (ed). The Educator's Guide for the therapeutic education of the patient with diabetes, Ilex Bucharest, ISBN 978-973-7928-52-8 and in 2011 with 3 chapters of which 2 as sole author at the Romanian Textbook on Metabolic Diseases, vol 2, Brumar Timisoara Publishing House, ISBN 978-973-602-554-9. In 2017 I was the first author of the chapter Bala C, Hâncu N. Hypoglycemia and hypoglycemic coma in the patient with diabetes in the book Medical Emergencies, Maria Dorobanțu (coord), Medical Publishing House, ISBN 973-39-0830-2. I was also one of the authors of the monograph Maria Moța, Eugen Moța, Cornelia Bala, Gabriela Roman- Diet of the patient with diabetes and chronic kidney disease., "Iuliu Hațieganu" University Medical Publishing House 2018, ISBN 978-973-693-864-1. In 2019 I was honored to be the author of the chapter Non- pharmacological Treatment in the work Hypertension and Heart Failure - Epidemiology, Mechanisms and Treatment, Dorobantu M, Mancica G, Grassi G, Voicu V (Editors) published by the prestigious Springer publishing house.

So far, I have been director at the internal grant Metabolic stress induced by exogenous hyperinsulinization in type 2 diabetes (contract 4944/5 / 08.03.2016), between March 2016-March 2018, amounting to RON 35700.8 and at the grant of Bilateral Relations Fund of the RO14 Program No. 8 BIL / 14.11.2016- Nutrition during pregnancy - effects on the health of the mother and the fetus, during the

period 14.11.2016-30.07.2017, value 14241.6 RON. I also participated as a member in a grant CNCSIS, director Prof. Dr. Gabriela Roman, between March 2007 and 2008, value 100,000 RON.

The second section of the thesis refers to the **Plans for the evolution and development of the professional, scientific and academic career**. I intend the continuous increase of the level of medical knowledge in our field of specialty, as well as of the quality of the teaching activity that I will continue to carry out.

I believe that in order to progress in the field of scientific activity, it is necessary to fulfill several essential conditions: to identify some areas of current scientific interest at international and / or national level; identifying the necessary infrastructure resources - existing or potentially obtainable; identifying the human resource for establishing research groups; identification of financial resources to support research programs; collaborations with groups with expertise in the field.

The research fields that I want to approach in the short and medium term are: Biomarkers in the pathology and cardiovascular risk of metabolic and nutritional diseases; Epidemiology of hypertension and associated metabolic risk factors; Pregnancy and nutrition; The application of artificial intelligence in the analysis and interpretation of clinical and biological data. In order to achieve these objectives I have established plans for attracting human resources, attracting partnerships from home and abroad, and not least submitting grant proposals for future competitions.

The third section contains the bibliographic references, in number of 160, which were selected as a support in presenting the state of knowledge in the fields in which I had scientific contributions, as well as for reporting the results obtained in the context of the own research in the respective fields in order to underline the possible elements of novelty and originality generated by the projects I have led or participated in.