

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

TEZA DE ABILITARE

**Rigiditatea arterială și
afectarea vasculară preclinică
– evaluarea unor noi
biomarkeri vasculari**

Conf. Dr. Adriana Albu

Cluj-Napoca, 2020



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

Rezumat

Teza de abilitare intitulată "*Rigiditatea arterială și afectarea vasculară preclinică – evaluarea unor noi biomarkeri vasculari*" sintetizează activitățile științifice, didactice și profesionale pe care le-am desfășurat după obținerea titlului de Doctor în Medicină și, de asemenea, principalele proiecte de viitor care urmăresc cele trei direcții menționate.

Teza este structurată în trei secțiuni.

Prima secțiune, care cuprinde două capitole, prezintă principalele rezultate obținute în activitatea de cercetare științifică, după obținerea titlului de doctor în medicină, precum și principalele realizări ale activităților didactice și profesionale. În *secțiunea a doua* am inclus direcțiile de viitor, în activitatea didactică, profesională și de cercetare. *Secțiunea a treia* a tezei include referințele bibliografice.

Principalele cercetări din perioada postdoctorală au avut ca scop evaluarea unor biomarkeri noi vasculari, imagistici și serologici, cu rol în depistarea afectării vasculare preclinice. Rezultatele obținute sunt prezentate în capitolul **I.1**. Activitatea de cercetare s-a derulat pe o perioadă de peste zece ani și a inclus un număr mare de subiecți. Dintre markerii noi, au fost determinați, în special, parametrii de rigiditate arterială și hemodinamică centrală, folosind mijloace noninvasive. Valoarea clinică și prognostică a acestor biomarkeri precum și mecanismele patogenetice implicate în modificările structurale și funcționale arteriale constituie, în prezent, subiectul a numeroase studii.

În **subcapitolul I.1.1**, sunt cuprinse cercetările care s-au desfășurat în cadrul proiectului "*Osteoporoza și ateroscleroza – de la observația clinică, evaluarea markerilor de laborator și imagistici, la studiul genetic*", din a cărui echipă am făcut parte, mie revenindu-mi investigarea relației dintre modificările structurale și funcționale preclinice arteriale și markerii metabolismului osos, grupul studiat fiind alcătuit din femei în postmenopauză. Rolul markerilor turnover-ului osos este complex, dar deocamdată incomplet cunoscut, fiind implicați atât în osteoporoză cât și în afectarea vasculară. Într-un prim studiu, am evaluat relația dintre rigiditatea arterială și trei dintre markerii metabolismului osos, osteoprotegerina, osteopontina și matrix Gla proteina. Am constatat o corelație semnificativă și independentă a osteoprotegerinei cu rigiditatea arterială, în timp ce osteopontina și matrix Gla proteina nu s-au asociat cu modificările vasculare. Osteoprotegerina este implicată în osteoclastogeneză, interferând cu complexul RANK/RANKL, dar și în procesul de calcifiere vasculară. Rezultatele noastre se constituie ca argumente pentru rolul osteoprotegerinei de posibil marker al alterării distensibilității arteriale.

Într-un alt studiu am evaluat relația dintre osteoprotegerină și modificările carotidiene preclinice evidențiate ultrasonografic. Rezultatele obținute sugerează

implicarea osteoprotegerinei în remodelarea peretelui vascular evaluată în studiul nostru prin grosimea intimă-medie carotidiană.

Totodată, la femeile în postmenopauză, am studiat asocierea dintre rigiditatea aortică și parametrii funcției diastolice a ventriculului stâng. Velocitatea undei de puls aortice a fost semnificativ asociată cu alterarea funcției diastolice a ventriculului stâng, ceea ce indică un posibil rol al rigidității arteriale, independent de factorii clasici de risc cardiovascular, în apariția disfuncției inimii stângi, frecvent constatată la femei, odată cu înaintarea în vârstă.

Rezultatele studiilor menționate au fost publicate în reviste de prestigiu, dintre care menționez European Journal of Internal Medicine și Maturitas.

O altă direcție a cercetărilor mele a urmărit evaluarea unor markeri vasculari în boli care nu interesează direct aparatul cardiovascular, dar expun pacientul unui risc cardiovascular crescut. Rezultatele acestor studii au fost incluse în **subcapitolul I.1.2**. La pacienți cu bronhopneumopatie cronică obstructivă am constatat creșterea parametrilor de rigiditate carotidiană comparativ cu lotul martor, independent de prezența factorilor clasici de risc cardiovascular și agravarea lor odată cu progresia bolii pulmonare. Este primul studiu publicat în literatură în care sistemul „echo-tracking” a fost aplicat la pacienți cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, pentru măsurători carotidiene. Alterarea concomitentă a funcției pulmonare și a structurii arteriale sugerează existența unor factori etiopatogenetici comuni, care acționează simultan, la nivel pulmonar și vascular.

Am examinat, de asemenea, pacienți tineri infectați cu virusul imunodeficienței umane, cărora le-am determinat parametrii arteriali centrali, aortici dar și periferici, brahiali. Am constatat alterarea precoce a distensibilității arteriale la pacienți comparativ cu lotul de control, posibil în contextul inflamației sistemice și a perturbărilor metabolice induse de terapia antiretrovirală.

În al treilea studiu, la pacienți cu poliartrită reumatoidă, modificările vasculare aortice au fost corelate cu parametrii obezității viscerale, indicând rolul posibil al acestui tip de obezitate, frecvent asociat poliartritei reumatoide, în reducerea distensibilității arteriale. Este primul studiu publicat în literatură care sugerează că grosimea startului adipos epicardic ar putea fi implicată în creșterea rigidității aortice în poliartrita reumatoidă.

În capitolul **I.1.3**, am inclus cercetările care au investigat legătura dintre efortul fizic și modificările structurale și funcționale arteriale. Dacă exercițiul fizic moderat s-a dovedit a avea efect vascular benefic, efortul intens și susținut are consecințe încă necunoscute. De asemenea, mecanismele care intervin în medierea efectului efortului fizic nu sunt pe deplin elucidate.

Într-unul din studii, am evaluat experimental, pe șobolani, efectul efortului fizic aerob asupra sturcturii peretelui aortic și a balanței oxidanți/antioxidanți atât la nivel tisular cât și sanguin. Rezultatele au indicat transformarea fenotipului celulei musculare netede și a morfologiei fibrelor elastice din peretele arterial,

care au dobândit caracteristici favorabile creșterii distensibilității arteriale. S-a constatat, concomitent, o reducere a stresului oxidativ sistemic și creșterea activității antioxidante. Un al doilea studiu a inclus un lot de adolescenți, handbaliști de performanță, cărora li s-au determinat non-invaziv presiunile arteriale centrale. Am constatat creșterea amplificării periferice a unde de presiune și reducerea presiunii de augmentare sistolice centrale la sportivi comparativ cu lotul martor, ceea ce sugerează posibilitatea adaptării la efort a sistemului arterial, la sportivii de performanță.

În **capitolul 1.2** al primei secțiuni sunt sintetizate principalele realizări științifice, didactice și profesionale.

Rezultatele obținute în proiectele de cercetare la care am participat în întreaga mea activitate s-au concretizat prin publicare a peste 70 articole (dintre care 31 în reviste cotate/indexate ISI, 18 ca autor principal). Corespunzător citărilor publicațiilor mele, am un indice Hirsch (Web of Science) =9. Pentru cinci din articolele publicate am primit premii CNCSIS, iar un studiu a fost premiat la o conferință internațională.

Sunt autor sau coordonator a șase cărți de specialitate și a șapte capitole de carte, dintre care trei publicate la edituri internaționale.

Am început activitatea didactică universitară în 1994 ca asistent la Disciplina de Semiologie medicală a Facultății de Medicină, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, iar din 2008 sunt conferențiar.

În ultimii 17 ani am coordonat activitatea secției de limbă franceză (cursuri și stagii clinice de semiologie). Mi-am putut valorifica astfel experiența pe care am acumulat-o în perioada septembrie 1999- octombrie 2000, când am făcut parte, ca asistent universitar asociat, din colectivul departamentului de Semiologie medicală al Facultății de medicină din Amiens, Franța.

Am participat la implemetarea metodei de "Învățare prin probleme" în programul didactic al studenților de limbă franceză din facultatea noastră. Am coordonat peste 40 de lucrări de licență, stimulându-i pe studenți să participe la manifestări științifice.

Activitatea didactică a cuprins totodată și pregătirea rezidenților de medicină internă, dar și din alte specialități aflați în stagiul de medicină internă. Perfecționarea abilităților practice, dobândirea independenței în luarea deciziilor medicale și dezvoltarea spiritului critic au fost unele din principalele obiective urmărite în pregătirea tinerilor medici.

Mi-am început activitatea profesională în Clinica Medicală II a Spitalului Județean Universitar de Urgență Cluj-Napoca, în 1990 ca medic rezident de medicină internă. Din 1993 sunt medic internist (din 1998 medic primar) și, pe lângă activitatea clinică de medicină internă, efectuez ecocardiografiile transtoracice și ecografiile vasculare.

În *secțiunea a doua a tezei* am inclus planurile de perspectivă privind activitatea de cercetare, didactică și profesională.

Direcțiile mele de cercetare vor continua studiul modificărilor vasculare preclinice, al unor markeri non-traditionali de risc cardiovascular, inclusiv studii genetice și studii cu design prospectiv. O parte din aceste proiecte sunt în derulare.

În activitatea didactică voi continua să introduc metode noi și moderne de predare, folosind tehnicile de simulare, extrem de utile pentru deprinderea abilităților practice și variate scenarii clinice pentru dezvoltarea gândirii clinice a studenții din anul trei.

Eforturile continue de perfecționare profesională vor continua pentru a garanta o asistență medicală de înaltă calitate pacienților noștri.

În *secțiunea a treia* a tezei sunt incluse referințele bibliografice folosite în redactarea tezei.