

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



TEZĂ DE ABILITARE

CERCETARE CLINICĂ INTEGRATIVĂ ȘI TRANSLAȚIONALĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT: ÎNTRE EPIDEMIOLOGIE, IMPACT ȘI INTERVENȚIE

R E Z U M A T

Conf. Univ. Dr. ALEXANDRA-CHRISTA SIMA

Departament VII – Medicină Internă II

Disciplina de Medicală Internă III – Diabet, Nutriție și Boli Metabolice

**Timișoara
2022**

CUPRINS

Rezumatul Tezei în Română	5
Rezumatul Tezei în Engleză	14
1. Realizări academice, profesionale și medicale.....	23
1.1. Premisele activității de cercetare	23
2. Realizări științifice	26
2.1. Epidemiologia diabetul zaharat tip 1	26
2.2. Asocieri morbide ale diabetului zaharat	64
2.3. Noutăți în ceea ce privește tratamentul insuficienței cardiace în diabetul zaharat tip 2	87
2.4. Intervenții terapeutice nutriționale în bolile metabolice	107
3. Realizări academice	125
4. Realizări profesionale	127
5. Planul de dezvoltare și de evoluție a carierei	128
5.1. Perspective științifice	128
5.2. Perspective academice	132
5.3. Perspective profesionale	134
BIBLIOGRAFIE	135
LISTA CU CELE 10 LUCRĂRI REPREZENTATIVE	149

REZUMAT

Teza de abilitare conține cele mai importante realizări profesionale, efectuate după obținerea titlului de doctor în științe medicale în 2004, cu teza intitulată “Aspecte clinice, nosologice, evolutive și terapeutice în diabetul zaharat tip 2”, care a fost atribuit după susținerea publică a tezei.

Această teză este structurată în trei părți principale: în prima secțiune sunt prezentate cele mai importante realizări academice, profesionale (medicale) și științifice, a doua secțiune expune pe scurt perspectivele de viitor din punct de vedere academic, profesional (medical) și științific, ultima secțiune cuprinde referințele bibliografice utilizate pentru munca de cercetare și de documentare prezentată în primele două secțiuni.

Cercetarea mea postdoctorală și carieră profesională medicală au fost în permanență interrelație și au corespuns funcțiilor pe care le-am deținut: medic primar de diabet, nutriție și boli metabolice și de medicină internă, respectiv conferențiar universitar la Disciplina de Medicină Internă – Diabet, Nutriție, Boli Metabolice și Reumatologie Sistemică. Am avut șansa de a face parte din mai multe echipe multidisciplinare, astfel încât am reușit să extind cercetările mele dincolo de câmpul diabetului zaharat, la o arie mult mai largă. Ca urmare, împreună cu echipele cu care am colaborat, am găsit unele corelații între diabetul zaharat și bolile hepatice, între obiceiurile alimentare și nivelul seric al unor metaboliți etc. Echipele au fost alcătuite din clinicieni (diabetologi, nefrologi, gastroenterologi, psihiatri) și din specialiști în cercetarea fundamentală (fiziologi). Echipele de cercetare au avut ca temă principal diabetul zaharat, complicațiile și comorbiditățile acestuia, dar și aspecte legate de alimentație. Importanța acestor cercetări este evidentă în contextul problemei globale de sănătate publică generate de diabet, o boală care afectează în prezent aproximativ 537 de milioane de adulți, având în continuare o tendință îngrijorătoare de creștere a incidenței. Aceste aspecte explică impactul major al diabetului zaharat atât asupra stării de sănătate a fiecărui individ în parte, cât și asupra sistemelor de sănătate publică.

În momentul conceperii acestei teze, rezultatele cercetării mele științifice au fost diseminate prin 45 de articole indexate în *Clarivate's Web of Science* (27 de

articole *in extenso* și 18 rezumate la manifestări științifice), care au obținut un total de 180 de citări de la 174 de articole diferite indexate în *Web of Science*. În Septembrie 2022 am avut un indice *Hirsch* de 9 în *Web of Science*, respectiv de 10 în *Google Scholar*.

Rezultatele cercetării mele au fost publicate în reviste științifice de mare impact asupra comunității cercetătorilor.

Pe scurt, rezultatele cercetărilor mele au fost transmise prin următoarele publicații:

- 14 articole *in extenso* indexate în *Clarivate's Web of Science* ca autor principal
- 13 articole *in extenso* indexate în *Clarivate's Web of Science* ca și co-autor
- 6 articole *in extenso* indexate în baze de date științifice internaționale, ca autor principal
- 15 articole *in extenso* indexate în baze de date științifice internaționale ca și co-autor
- 18 rezumate la conferințe științifice, publicate în volumele de rezumate ale acestor conferințe, în suplimente ale unor reviste indexate în *Clarivate's Web of Science*, ca autor principal sau co-autor
- 129 de rezumate la conferințe științifice, publicate în volumele de rezumate ale acestor conferințe, în suplimente ale unor reviste recunoscute pe plan internațional

O parte a cercetărilor mele a fost finanțată prin două granturi științifice internaționale și unul național, toate câștigate prin competiție. În cadrul acestor granturi am fost director de proiect local sau membru. Am fost implicată în proiecte globale de tip „*state of the art*” în cercetarea medicală, fiind un participant activ în studii clinice majore în domeniul diabetului zaharat, în calitate de investigator principal sau co-investigator în mai multe studii clinice.

De asemenea, am participat la publicarea a 24 de cărți la care am fost autor, co-autor sau co-autor la capitole.

În această teză, principalele mele realizări științifice sunt exemplificate prin prezentarea rezultatelor a 11 dintre cele mai importante studii la care am participat.

Primul subiect important asupra căruia m-am concentrat este epidemiologia diabetului zaharat tip 1.

1. Evoluția în timp a incidenței diabetului zaharat tip 1 în România.

Scopul acestui articol a fost de a analiza tendința evoluției incidenței diabetului zaharat tip 1 între anii 1996 și 2015, la copii cu vârsta între 0 și 14 ani, evaluând eventualele diferențe între diversele grupe de vârstă, de sex, geografice și de anotimp. Rezultatele arată o creștere mai importantă a incidenței față de cea înregistrată în lume, la ambele sexe și la toate grupele de vârstă, o creștere care, dacă se menține, va duce la o dublare a incidenței acestei afecțiuni la fiecare 14 ani. Diferențe semnificative în diagnosticul diabetului zaharat în funcție de zonele geografice și de anotimpuri au fost observate la toate grupele de vârstă cu excepția grupei de 0-4 ani.

2. Diabetul zaharat tip 1 în România: o potențială problemă de sănătate publică la copiii din România.

Scopul acestui studiu a fost de a extinde cercetarea la un interval de vârstă mai mare (0-17 ani) și de a studia variația incidenței diabetului zaharat tip 1 în această populație pediatrică între anii 2002 și 2011. Acesta este primul studiu care evaluează variația în timp a incidenței diabetului zaharat tip 1 la copiii din România (cu vârsta de 0-17 ani) și care cuprinde întreaga țară. Incidența totală a prezentat o creștere semnificativă în timpul perioadei de urmărire, în special la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 14 ani. O explicație posibilă este și scăderea vârstei la diagnostic.

3. Incidența diabetului zaharat tip 1 în condiții epidemiologice special: pandemia de COVID-19.

Există o relație bine cunoscută între diabetul zaharat tip 1 și COVID-19, cele două afecțiuni influențându-se reciproc: pacienții cu diabet zaharat fac forme mai agresive de COVID-19, iar evoluția diabetului este mai severă la cei cu infecție cu SARS-CoV-2. Mai mult decât atât, s-a observat o creștere a cazurilor de cetoacidoză diabetică, frecvente fiind cetoacidozele inaugurale. Până în acest moment, încă nu există numeroase date publicate referitoare la incidența diabetului zaharat tip 1 în contextul acestei pandemii, implicațiile imunologice ale

infecției virale făcând foarte probabilă creșterea cazurilor de diabet zaharat tip 1. Organizația Română pentru Protecția Copiilor și Adolescenților cu Diabet (ONROCAD) reprezintă sistemul centralizat din România prin care copiii cu diabet din România primesc îngrijiri medicale. ONROCAD a realizat Registrul Național Român de Diabet în 1996, un registru care a fost reînnoit anual ulterior. Acest registru se bazează pe date provenite de la medicii care tratează copiii cu diabet zaharat tip 1. ONROCAD a continuat să colecteze informații referitoare la incidența diabetului zaharat tip 1 la copii și după publicarea ultimelor date despre copiii din România cu vârsta cuprinsă între 0 și 14 ani, în 2015. Datele despre incidența diabetului zaharat tip 1 care au fost colectate în ultima perioadă sugerează că SARS-CoV-2 ar putea avea un rol în declanșarea acestei afecțiuni.

- 4. Particularități ale biomarkerilor la copiii cu diabet zaharat tip 1 din România.** Scopul acestui studiu a fost de a caracteriza un grup de copii cu diabet zaharat tip 1 din România din punctul de vedere al autoimunității pancreatice (evaluată prin pozitivitatea autoanticorpilor pancreatici) și prin secreția endogenă de insulină (estimată prin peptidul C bazal). În mod specific, intenția a fost de a evalua procentul de copii cu diabet zaharat tip 1 care au autoanticorpi pancreatici pozitivi și nivelul lor de secreție a insulinei (peptid C scăzut sau normal) în relație cu vârsta, sexul și afecțiunile copilului, precum și influența secreției endogene de insulină asupra controlului glicemic (estimată prin valoarea HbA1c) și a dozei zilnice de insulină. Un alt punct de interes a fost reprezentat de corelația dintre pozitivitatea autoanticorpilor pancreatici și peptidul C bazal. Intenția studiului a fost de a contribui la efortul global de descifrare a mecanismelor patogenice implicate în diabetul zaharat tip 1, cu scopul de a dezvolta un algoritm care să permită un proces mai eficient de prevenție. Concluziile acestui studii sunt următoarele: în majoritatea cazurilor, autoanticorpii pancreatici serici sunt absenți, autoanticorpii prezenți cel mai frecvent sunt cei antiinsulinici (IA-2A), cea mai eficientă metodă de diagnostic tardiv al autoimunității pancreatice este reprezentată de determinarea anticorpilor anti decarboxilază a acidului glutamic (GADA) și, mai ales, a IA-2A, dată fiind persistența lor mai îndelungată în serul

pacienților, în timp de pozitivitatea anticorpilor anti celule insulare (ICA) scade după doi ani de la diagnostic. În majoritatea cazurilor, nivelul peptidului C bazal este scăzut. O distrucție mai importantă a celulelor β și o secreție pancreatică mai redusă de insulină se întâlnesc la cei cu vârstă mai mică, din cauza unui proces autoimun pancreatic mai evident. La un an după diagnostic, nivelul peptidului C bazal scade. Un control glicemic mai bun, obținut cu o doză mai mică de insulină, se observă în cazurile în care se mai menține o secreție endogenă de insulină.

Al doilea subiect important al cercetărilor mele a fost reprezentat de afecțiunile asociate cu diabetul zaharat tip 2.

5. Ficatul gras non alcoolic în diabetul zaharat tip 2. Ficatul gras non alcoolic (NAFLD) este o afecțiune caracterizată de acumularea excesivă de grăsime în ficat, sub formă de trigliceride (steatoză). NAFLD apare la pacienți fără istoric de abuz de alcool (<10 g de alcool pur pe zi, la femei, și <20 g pe zi, la bărbați). NAFLD se definește ca steatoză hepatică de cel puțin 5%, fără lezarea celulelor hepatice și fără fibroză. Scopul studiului a fost de a determina prevalența ficatului gras la un grup de pacienți cu diabet zaharat tip 2 și de a evalua influența obezității asupra prezenței NAFLD la acești pacienți. Prezența ficatului gras a fost evaluat prin ecografie abdominală. Studiul a arătat că steatoza hepatică este o afecțiune foarte frecventă la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și că prevalența acesteia crește în prezența obezității. În viitor, în România, având în vedere prevalența în creștere a obezității, este posibil ca NAFLD să devină cea mai importantă cauză de afecțiuni hepatice, în special acum, când există tratament eficient pentru hepatitele cronice virale. Frecvența ridicată a NAFLD nu a prezentat diferențe semnificative între femei și bărbați. Indicele de masă corporală, circumferința abdominală și trigliceridele serice au un impact asupra dezvoltării NAFLD și am observat că apariția steatozei hepatice nu este influențată de valoarea HbA1c. În grupul nostru, 23,9% dintre cazurile cu NAFLD au avut transaminaze crescute, ceea ce înseamnă acești pacienți prezintă deja o afectare a funcției hepatice, ceea ce conferă și un risc crescut de progresie spre ciroză hepatică.

- 6. Metode de diagnostic a steatozei și fibrozei hepatice la pacienții cu diabet zaharat tip 2.** În mod uzual, pacienții cu diabet zaharat tip 2 sunt supraponderali sau obezi și au un nivel crescut al trigliceridelor serice. Acești trei factori sunt factori de risc pentru fibroză semnificativă și severă. Scopul acestui studiu a fost de a evalua un grup de pacienți cu diabet zaharat referitor la severitatea steatozei hepatice prin ecografie și referitor la severitatea fibrozei printr-o metodă neinvazivă – TE. Frecvent, pacienții cu diabet zaharat tip 2 prezintă și steatoză hepatică, diagnosticată prin ecografie. Examinarea ecografică a arătat că peste jumătate dintre pacienții din grupul studiat au prezentat steatoză moderată sau severă. La peste 30% dintre acești pacienți am observat o creștere semnificativă a rigidității ficatului. Aplicabilitatea practică a acestui studiu este că ar trebui să efectuăm în mod regulat evaluarea rigidității hepatice la pacienții cu diabet zaharat tip 2 pentru a îi identifica pe cei cu fibroză semnificativă.
- 7. Grăsimea epicardică și funcția cardiacă după tratamentul cu inhibitori de SGLT2 la pacienții cu diabet zaharat tip 2.** În ultimii ani, grăsimea epicardică a suscitat interes ca marker al disfuncției cardiovasculare, dar și ca țintă terapeutică. Scopul acestui studiu a fost de a evalua dinamica grăsimii epicardice și a funcției cardiace după un an de tratament cu un inhibitor al transportorului 2 de sodiu și glucoză (SGLT2) la un grup de pacienți cu diabet zaharat tip 2 și de a estima relația dintre grăsimea epicardică, disfuncția diastolică tip 1, indicii de obezitate și evoluția metabolică. Rezultatele noastre arată efectul benefic al dapagliflozin asupra disfuncției diastolice tip 1, în asocierie cu o reducere a țesutului adipos epicardic la pacienții cu diabet zaharat tip 2, independent de controlul glicemic.
- 8. Predictorii remisiunii disfuncției diastolice după tratamentul cu inhibitori de SGLT2 la pacienți cu diabet zaharat.** Disfuncția diastolică a ventriculului stâng este o condiție patologică existentă înainte de insuficiența cardiacă, caracterizată prin afectarea relaxării și a complianței miocardului ventriculului stâng. În disfuncția diastolică, afectarea relaxării ventriculului stâng este reversibilă. Scopul acestui studiu a fost de a

evalua predictorii potențiali asociați cu remisiunea disfuncției diastolice tip 1 la pacienți cu diabet zaharat tip 2, după un an de tratament cu dapagliflozin. Cu toate că mecanismele prin care această moleculă îmbunătățește disfuncția diastolică nu sunt complet elucidate, studiul nostru arată o asociere semnificativă între remisiunea disfuncției diastolice tip 1 și ameliorarea rigidității hepatice, creșterea ratei de filtrare glomerulară estimată, creșterea HbA1c și a volumului țesutului adipos epicardic, fără asociere cu vârsta, indicele de masă corporală sau obezitatea abdominală viscerală.

Al treilea subiect important pe care l-am abordat în cercetările mele a fost reprezentate de intervenția medicală nutrițională în bolile metabolice.

9. Evaluarea aportului energetic uzual la pacienții cu obezitate. Acest studiu a avut scopul de a stabili dacă persoanele cu obezitate, tratate de către profesioniști în domeniul sănătății pentru bolile lor metabolice au un aport adecvat de macro- și micronutrienți, în concordanță cu cantitatea recomandată (*recommended dietary allowance – RDA*) de către Ministerul de Agricultură din SUA (*United States Department of Agriculture – USDA*) sau de către Autoritatea Europeană de Siguranță a Alimentelor (*European Food Safety Authority – EFSA*), în absența unei evaluări nutriționale complete privitoare la aportul nutrienților, a unor recomandări de dietă structurate și unei dispensarizări regulate în perioada în care aceste persoane au urmat programul de scădere în greutate. Studiul a arătat că, la o populație din România, în mod specific la persoanele cu obezitate care urmează o dietă hipocalorică, există diferite deficite ale micronutrienților și un aport neechilibrat de acizi grași. Pacienții din studiu au fost dispensarizați din punct de vedere medical pentru afecțiuni asociate cu obezitatea, dar nu au primit consiliere nutrițională și nu au fost urmăriți de un dietetician specializat.

10. Opinii referitoare la dieta *low carb* ca terapie nutrițională. Nutriția a devenit un subiect de cercetare de mare interes, nu doar în scopul scăderii în greutate, ci și în scopul de a obține o stare de bine prin adoptarea unui stil de viață sănătos. Dificultatea referitoare la adoptarea unei diete

sănătoase nu constă doar în existența unui număr mare de tendințe în ceea ce privește opțiunile de dietă, ci și în multitudinea de informații care sunt publicate atât în literatura de specialitate, cât și în articole destinate populației generale prin social media. De aceea, există o serie de controverse referitoare la dieta optimă, dar un lucru este sigur, și anume că nu există o compoziție general valabilă a dietei, adecvată pentru întreaga populație. Pentru adoptarea unei diete sănătoase este necesar ca aceasta să fie personalizată, efectuată cu ajutorul unui dietetician specializat. Una dintre tipurile de dietă mult dezbătută este dieta *low carb*, cu toate subtipurile acesteia. Numeroase publicații (articole, studii, review-uri, metaanalize) arată că limitarea aportului de glucide în dietă s-a dovedit a avea efecte benefice, dar trebuie să fim conștienți de faptul că reducerea procentului unui macronutrient energogenic duce la creșterea procentului celorlalte și acest lucru poate ridica alte probleme. Cu toate acestea, dieta *low carb* poate fi o abordare benefică pentru reducerea insulinrezistenței.

11. Alimentația sănătoasă – este posibilă? Probabil cea mai importantă legătură între alimentație și boală este obezitatea, dar mai există o serie de alte afecțiuni care sunt influențate de stilul de viață. De când a fost dovedit că stilul de viață este o parte foarte importantă a managementului bolilor, există o cercetare permanentă de a găsi cea mai bună soluție, cea mai bună dietă, cea mai bună recomandare pentru managementul nonfarmacologic. Iar urmarea acestor cercetări este elaborarea a numeroase ghiduri. După parcurgerea tuturor acestor ghiduri, se poate concluziona că nu există o distribuție optimă a macronutrienților și, de aceea, un plan alimentar ar trebui să țină cont de obiceiurile și preferințele alimentare individuale. Recomandările de a include cantități mari de fructe, legume, produse din cereale integrale și fibre este în continuare valabilă. Merită menționat că un aspect foarte important este și cantitatea alimentelor și că, în prezent, nu se mai acordă atenție indicelui glicemic, ci mai degrabă încărcăturii glicemice, o măsură mai adecvată a efectului unei mese.

Partea a doua a tezei de abilitare prezintă planurile mele de viitor din punct de vedere academic, profesional și științific. Din punct de vedere academic, îmi propun să mă dezvolt în ceea ce privește cunoștințele referitoare la diabet, boli metabolice și nutriție, astfel încât să fiu permanent la curent cu noutățile. Voi pregăti cursuri noi pentru studenții la Medicină, la Nutriție și Dietetică și la programul de studiu masteral Nutriție Clinică și Comunitară, lărgind spectrul subiectelor abordate până acum și integrând activitatea didactică și cu cea de cercetare medicală.

Din punctul de vedere al cercetării științifice, voi continua activitatea în domeniile abordate până în prezent și voi implica studenții doctoranzi în aceste teme, dar voi aborda și direcții noi. Cercetarea în domeniile prezentate va fi perpetuată, în special în ceea ce privește: epidemiologia și patogenia diabetului zaharat, explorarea unor complicații și comorbidități mai puțin cunoscute ale diabetului zaharat.

Desigur, nu pot cuprinde acum toate planurile de viitor în ceea ce privește cercetarea științifică, având în vedere că noile descoperiri în domeniul medicinei și al nutriției vor deschide noi arii de cercetare și noi perspective referitoare la bolile metabolice și la nutriție.

În final, pornind de la premisele experienței și cunoștințelor mele și cunoscând planurile mele de viitor, sper că prin atingerea acestor ținte să fiu un cadru didactic și de cercetare de nădejde al universității care m-a format, și anume Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara.

LISTA CU CELE 10 LUCRĂRI REPREZENTATIVE

1. Vlad, A.; Serban, V.; Timar, R.; **Sima A** (autor corespondent); Botea, V.; Albai, O.; Timar, B.; Vlad, M. Increased Incidence of Type 1 Diabetes during the COVID-19 Pandemic in Romanian Children. *Medicina* 2021, 57, 973. EISSN 1648-9144, IF = 2,948 <https://doi.org/10.3390/medicina57090973>, <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/9/973>
2. Vlad, V. Serban, A. Green, S. Moller, M. Vlad, B. Timar, **A. Sima**. Time trends, regional variability and seasonality regarding the incidence of type 1 diabetes mellitus in Romanian children aged 0-14 years, between 1996 and 2015. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2018; 10(2): 92-99. ISSN:1308-5727, IF = 1,285 doi: 10.4274/jcrpe.5456, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5985393/>
3. Viorel Serban, Stuart Brink, Bogdan Timar, **Alexandra Sima**, Mihaela Vlad, Romulus Timar and Adrian Vlad for the ONROCAD Study Group. An increasing incidence of type 1 diabetes mellitus in Romanian children aged 0 to 17 years. *J Pediatr Endocr Met* 2015; 28 (3-4): 293-298. ISSN 2191-0251, IF = 0,912. DOI 10.1515/jpem-2014-0364, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581747/>
4. Șerban V., Vlad A., Roșu Mihaela, Roșca Adriana, Timar R., **Sima Alexandra**. Decrease of pancreatic antibodies and fasting C peptide levels in Romanian children with type 1 diabetes mellitus is related to disease duration. *Acta Endocrinologica* 2008; 4 (4): 367-381 https://www.researchgate.net/publication/228625659_DECREASE_OF_PANCREATIC_ANTIBODIES_AND_FASTING_C_PEPTIDE_LEVELS_IN_ROMANIAN_CHILDREN_WITH_TYPE_I_DIABETES_MELLITUS_IS_RELATED
5. **Alexandra Sima**, Romulus Timar, Adrian Vlad, Bogdan Timar, Mihaela Rosu, Isabel Dan, Roxana Sirli, Alina Popescu, Ioan Sporea. Nonalcoholic fatty liver disease: a frequent condition in type 2 diabetic patients. *Wiener Klinische*

Wochenschrift 2014; 126 (11-12): 335-340. ISSN 0043-5325, IF = 0,791 doi: 10.1007/s00508-014-0530-8. <https://ur.art1lib.com/book/28185453/e88ea7>

6. I Sporea, R Mare, R Lupusoru, **A. Sima**, R Sirli, A Popescu, R Timar. Liver Stiffness Evaluation by Transient Elastography in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ultrasound-proven Steatosis. J Gastrointest Liver Dis 2016; 25 (2), 167-174. ISSN 1841-8724, IF = 1,837. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.lsf. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27308647/>

7. Braha A, Albai A, Timar R, Diaconu L, Vasiluță L, Cipu D, Timar B, **Sima A**. Factors Associated with the Remission of Type 1 Diastolic Dysfunction after Dapagliflozin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. J Clin. Med 2020; 9, 3779. EISSN 2077-0383, IF = 4,242 doi:10.3390/jcm9113779 <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/11/3779>

8. Adina Braha, Bogdan Timar, Laura Diaconu, Raluca Lupusoru, Lucian Vasiluta, **Alexandra Sima**, Adrian Vlad, Mircea Munteanu, Alin Albai, Daniela Cipu, Romulus Timar. Dynamics of Epicardiac Fat and Heart Function in Type 2 Diabetic Patients Initiated with SGLT-2 Inhibitors. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2019; 12: 2559-2566. ISSN: 1178-7007, IF = 3,319. doi: 10.2147/DMSO.S223629 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31824184/>

9. Costela Lacrimioara Serban, **Alexandra Sima** (autor corespondent), Corina Marcela Hoge, Adela Chirita-Emandi, Iulia Teodora Perva, Adrian Vlad, Alin Albai, Georgiana Nicolae, Salomeia Putnoky, Romulus Timar, Mihai Dinu Niculescu, Maria Puiu. Assessment of Nutritional Intakes in Individuals with Obesity under Medical Supervision. A Cross-Sectional Study. Int. J. Environ. Res. Public Health 2019; 16: 3036. ISSN 1661-7827, IF = 2,468. doi: 10.3390/ijerph16173036 <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/17/3036>

10. Martin D, Lange K, **Sima A**, Kownatka D, Skovlund S, Danne T, Robert JJ, the SWEET group. Recommendations for age-appropriate education of children and adolescents with diabetes and their parents in the European Union. Pediatric Diabetes 2012; 13 (Suppl 16): 20-28. ISSN: 1399-543X, IF = 2,23. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00909.x. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22931221/>