

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



TEZA DE ABILITARE

O ABORDARE HOLISTICĂ A CONTINUUMUL-UI CARDIO-RENO-METABOLIC, DIN PERSPECTIVA NEFROLOGULUI

R E Z U M A T

Conf. Univ. Dr. ADELINA MIHĂESCU
Departamentul VII – Medicină Internă II
Disciplina de Nefrologie

**Timișoara
2023**

REZUMAT

Am ales specialitatea de nefrologie pornind de la convingerea, dezvoltată în timpul facultății, că este o ramură esențială a medicinei interne, care se află în vârful piramidei cunoștințelor medicale, necesitând cunoașterea amănunțită a principiilor fiziopatologice de funcționare a organelor umane și a teoriei medicale pentru o integrare practică a acestora în cazul patologiilor diverse.

Debutul carierei universitare a însemnat pentru mine șansa de a mă dezvolta complex în această specialitate, combinând cercetarea științifică cu abilitățile didactice și cu dezvoltarea simțului clinic.

După susținerea tezei de doctorat cu titlul **"Boala aterosclerotică și boala cronică de rinichi: corelații clinico-biologice"** coordonată de Prof Dr Gaiță Dan, în noiembrie 2013 cu calificativul "Summa Cum Laudae", a urmat o perioadă prolifică pentru mine din punct de vedere personal și profesional, cu reușite importante pe plan academic și recunoașterea rezultatelor eforturilor de cercetare prin invitații în calitate de lector la conferințe și congrese prestigioase și prin publicarea de articole în reviste cu factor de impact crescut. Sigur că de toate aceste rezultate m-am bucurat împreună cu echipa cu care am realizat studiile și în colaborare cu care am publicat rezultatele.

Pe parcursul carierei mele academice și profesionale am continuat să fiu preocupată și să studiez legătura dintre BCR și patologia cardiovasculară, atât la pacienții dializați cât și la cei cu BCR în stadii predializă. Activitatea științifică, cuprinzând studii clinice pe diverse categorii de pacienți, cu patologii multiple, cercetări sistematice și revizuirii ale literaturii de specialitate s-a concretizat în rezultate științifice pe care le-am diseminat sub formă de cărți, capitole de cărți și articole publicate în reviste științifice prestigioase.

La data de 19 august 2023, statisticile publicațiilor mele științifice, conform Clarivate-Web of Knowledge sunt următoarele: **indicele Hirsch 10**, un număr total **de publicații indexate de 51** cu un total de **citări de 251**, publicate în **11 subdomenii, factor cumulat de impact autor principal (FCIAP) de 31,104**.

Teza de abilitare se dorește a fi o sinteză a activității mele profesionale, academice și științifice, fiind elaborată conform recomandărilor Ministerului Educației, ale Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU), respectând Ghidul de Întocmire și Redactare a Tezei de

Abilitare, aprobat de Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat al Universității de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” Timișoara.

Capitolul 1 – intitulat **Activitatea științifică** cuprinde cele mai importante rezultate obținute prin cercetare științifică din perioada postdoctorală și până în prezent, întinzându-se pe o durată de 10 ani. Am sintetizat cele mai importante trei direcții de cercetare pe care m-am axat, în 3 subcapitole:

1.1. Patologia pacienților cu BCR stadiul G1-G5 pre-dializă: analizarea unor aspecte particulare din punct de vedere epidemiologic, al diagnosticului, progresiei și tratamentului la pacienții cu BCR.

- Am detaliat cercetarea întreprinsă pentru a evalua prevalența, particularitățile și prognosticul pacienților cu BCR și boli neoplazice.
- Am adresat problema prevenției și tratamentului infecției cu *Clostridioides difficile* la pacienții cu BCR sub forma unei revizui sistematice a literaturii relevante.
- Am făcut o evaluare sistematică a dovezilor obținute prin studii clinice relevante asupra intervențiilor de ameliorare a statusului nutrițional la pacienții vârstnici (peste 65 de ani) cu BCR.
- Am diagnosticat precoce, o pacientă cu sindromului Gitelman, utilizând, pentru prima dată în activitatea clinicii de nefrologie, tehnici de ultimă generație pentru diagnostic genetic de mare acuratețe aplicate pacientei și surorilor ei, în colaborare cu colegii de la disciplina de genetică, astfel încât s-au putut preveni complicații precum insuficiența renală și dezechilibrele electrolitice
- Am evaluat nivelul de s-Klotho la pacienții cu boală renală diabetică (BRD), în relație cu ritmul de declin al funcției renale prin studierea relației dintre s-Klotho și markerii de leziune tubulară și markerii de fibroză interstițială (KIM-1, CTGF)
- Am cercetat comunicarea bidirecțională dintre rinichi și ficat (cross-talk-ul rinichi ficat) prin analizarea relației dintre boala cronică de rinichi și MAFLD utilizând elastografia tranzitorie cu parametru de atenuare controlată

1.2. Patologia pacienților cu BCR stadiul G5 dializă: evaluarea prognosticului, a complicațiilor, a comorbidităților și a impactului anumitor intervenții terapeutice asupra calității și duratei de viață a pacienților cu insuficiență renală aflați în program de hemodializă cronică.

- am evalua tendințele comorbidităților și a mortalității la pacienții români aflați în program cronic de hemodializă care au arătat o creștere a supraviețuirii pacienților diabetici cu BCR până la stadiul inițierii hemodializei la vârste mai înaintate și menținerea patologiei cardiovasculare ca și cauză principală a decesului la dializați
- am analizat modificările de structură și funcție ale ventriculului stâng la pacienții hemodializați, prin intermediul ecocardiografiei și am dovedit că boala cardiovasculară progresează în timp la pacienții dializați, iar insuficiența cardiacă, deși foarte frecventă la acest gen de pacienți este corelată cu mortalitatea doar dacă fracția de ejeție scade sub 50%.
- am adresat problematica infecției cu virusuri hepatitice B și C la pacienții dializați cronic atât printr-un studiu de evaluare a situației infecției cu VHB și VHC 10 ani de măsuri de prevenție a infecției (cele mai eficiente măsuri s-au dovedit cele fizice de intensificare a măsurilor de asepsie, dedicarea de aparate separate pacienților pozitivi, instruirea personalului despre regulile de prevenție și scăderea utilizării trasfuziilor sangvine pentru corectarea anemiei, alături de măsurile naționale de testare a sângelui transfuzat) cât printr-un studiu de reevaluare a prevalenței infecțiilor cu virusurile hepatitei după 5 ani de terapie cu antivirale cu acțiune directă (după 15 ani de program național de prevenire a infecțiilor cu virusurile hepatitice și 5 ani de tratament cu DAA în România, prevalența infecțiilor cu virusul C a scăzut semnificativ în centrele de hemodializă).
- am cercetat deficitul de vitamină D la pacienții dializați cronic ridicând ipoteza de lucru dacă este marker de prognostic sau factor de risc pentru mortalitate și dovedind printr-un studiu prospectiv că deficitul sever de vitamină D (niveluri de bază ale vitaminei D de < 12 ng/ml) prezice un risc crescut de mortalitate de orice cauză la pacienții cu diabet zaharat aflați în program de hemodializă cronică; extinzând cercetarea ulterior am dovedit că nivelurile de 25(OH)D sub 10 ng/mL sunt asociate independent cu

mortalitatea de orice cauză în rândul pacienților aflați în dializă numai în modelele statistice neajustate, și nu în modelele ajustate în totalitate, spre deosebire de populația generală.

- am evaluat efectul a 3 luni de exerciții fizice intradialitice de 3 ori pe săptămână asupra parametrilor cardiovasculari și de compoziție corporală a pacienților hemodializați cronic, dovedind că, chiar și într-o populație cu un risc cardiovascular foarte mare, antrenamentul fizic poate îmbunătăți rigiditatea arterei aortice și poate fi o metodă eficientă ne-farmacologică de reducere a tensiunii arteriale sistolice; exercițiul fizic are un efect pozitiv asupra masei musculare și forței fizice a unei populații sedentare și asupra activității fizice zilnice și, implicit, asupra calității vieții acestui grup aparte de pacienți.

1.3. Boala cardiovasculară aterosclerotică la pacientul cu afectare renală acută sau cronică – aspecte particulare ale afecțiunilor aterosclerotice de la diferite niveluri (vase periferice, cerebrale, cord) la pacientul cu leziune renală

- am evaluat impactul leziunii acute de rinichi și a BCR la pacienții cu boală arterială periferică și am găsit o asociere semnificativă între LAR și mortalitate, respectiv evenimentele cardiovasculare majore la un an după chirurgie
- am analizat legătura dintre leziunea renală și boala cerebrovasculară prin două studii observaționale, unul prospectiv care a evaluat prevalența și impactul leziunii acute de rinichi (LAR) la pacienții cu AVC tratați prin tromboliză , și un studiu retrospectiv care a evaluat influența LAR asupra unei cohorte mai largi de pacienți cu AVC internați în decursul unui an în Clinica de Neurologie dovedind că prezența LAR sau a BCR crește semnificativ mortalitatea la 30 de zile după AVC, iar dezvoltarea LAR după tromboliză crește semnificativ mortalitatea intraspitalicească.
- am studiat relația bidirecțională dintre boala cardiovasculară și BCR: există o prevalență crescută a BCR la pacienții cu BCR, cu o creștere exponențială a acesteia pe măsura avansării degradării renale, astfel încât pacientul cu BCR are risc mai mare de deces decât de a ajunge la inițierea terapiei de substituție renală; afectarea cardiacă cea mai

frecventă la pacienții cu BCR este insuficiența cardiacă, în special cea de tip diastolic, datorată modificărilor microcirculatorii miocardice și a rarefierii capilare, calcificările mediei arterelor coronare și fibrilația atrială, toate fiind cauzate de congruența dintre factorii clasici de risc ai BCR și factorii de risc specifici BCR.

Capitolul 2 – intitulat **Activitatea academică** cuprinde o cronologie a parcursului meu academic. În anul 2013, fiind student doctorand, mi-am început cariera de asistent universitar pe perioadă determinată conform metodologiei UMFVBT, fiind deja medic specialist nefrolog din anul 2009. După susținerea tezei de doctorat în 2013 am susținut și am promovat concursul pe postul de asistent universitar pe perioadă nedeterminată în 2014 la disciplina de Nefrologie a Universității de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” Timișoara. În anul 2020 am promovat concursul pentru poziția de Șef de lucrări, iar din anul 2022 am promovat prin concurs și activez în calitate de Conferențiar Universitar la aceeași disciplină.

În această perioadă de 10 ani de când sunt cadru didactic la disciplina de Nefrologie mi-am îmbunătățit constant abilitățile pedagogice prin participarea la cursuri specializate de pregătire didactică: am absolvit nivelul I și II al modulelor de pregătire pedagogică postuniversitară a personalului didactic echivalentul aproximativ al unui master în pedagogie; am obținut Certificat de competență lingvistică pentru limba engleză (nivel C1) și limba franceză (nivel C1), reevaluate la 2 ani; am participat la cursuri de formare a abilităților științifice și academice organizate de Societatea Română de Nefrologie și de Societatea Europeană de Nefrologie.

Activitatea didactică mi-am axat-o pe 2 direcții: cea universitară și cea postuniversitară. **Activitatea universitară** cu studenții cuprinde predarea de cursuri și susținerea de stagii practice atât la seriile de studenți cu predare în limba română cât și la seriile de predare în limba engleză, coordonarea de studii de cercetare finalizate prin lucrări de licență. **Activitatea postuniversitară** cuprinde coordonarea de tip mentorat a rezidenților, cu organizarea de prezentări de caz și recenzii ale unor subiecte medicale și științifice importante; cuprinde participări la cursuri, conferințe, mese rotunde și congrese științifice de specialitate și dezbaterile interdisciplinare în calitate de lector sau de moderator; organizarea, în calitate de

director de curs, a cursului postuniversitar "Comunicare medic-pacient" extrem de apreciat de către participanți.

Capitolul 3 – intitulat **Activitatea profesională** face o sinteză a parcursului meu în profesia de medic. Am absolvit Facultatea de Medicină din cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara în 2003 și în același an, în urma promovării examenului național de rezidențiat am devenit medic rezident de anestezie și terapie intensivă la Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara. În anul 2004 am solicitat schimbarea specializării de rezidențiat și, conform metodologiei în vigoare, am devenit medic rezident nefrolog între anii 2004 și 2009.

În perioada rezidențiatului am avut șansa de a efectua un stagiu de pregătire de 6 luni la Londra într-unul din cele mai mari centre de nefrologie din Europa – Imperial Renal and Transplant Centre in Hammersmith Hospital, Imperial College London în perioada februarie – iulie 2008, în calitate de bursier-observator (fellow) al International Society of Nephrology.

Am devenit medic specialist nefrolog ca urmare a susținerii examenului de specialitate în martie 2009 și am profesat în clinica de Nefrologie a Spitalului Județean Timișoara, în cabinete ambulatorii de nefrologie ale spitalului și private precum și în două centre private de dializă (în orașele Arad și Timișoara). În anul 2009 am promovat examenul de Competență în Ecografie Generală.

Din 2015 și până în prezent îmi continui activitatea ca și medic primar nefrolog, în urma promovării examenului de primariat, în cadrul aceleiași Clinici de Nefrologie și în alte cabinete private de nefrologie și într-un centru privat de dializă din Timișoara.

Am urmat al doilea rezidențiat, cu plată, de medicină internă în Centrul Universitar Timișoara iar din 2022 sunt medic specialist medicină internă în urma promovării examenului de specialitate.

În perioada 03.2020 – 06.2021 am fost numită **coordonator medical cu atribuții de șef de secție** al Secției temporar înființate : Zona Roșie COVID non-critici, unde am fost implicată în activități de management medical și organizațional pentru o secție de 50 de paturi cu pacienți cu patologii multiple și severe și forme medii și grave de COVID.

Capitolul 4 – intitulat **Perspective Academice și Științifice** conține o sinteză a planului personal de dezvoltare academică.

În ce privește proiectele de cercetare științifică, intenționez să continui colaborările cu Clinica de Diabet pentru evaluarea posibilităților de prevenție a apariției bolii cronice de rinichi în lumina noilor terapii precum și tipul de traiectorie pe care o poate urma boala renală diabetică după introducerea tratamentelor nefroprotectoare prin studii ale markerilor de progresie a BCR de tip glomerular (albuminurie/proteinurie) dar și tubular (TGFalfa, KIM1, NGAL, NAG, etc) . De asemenea doresc să dezvolt cercetările asupra bolii renale diabetice nonproteinurice prin determinări de proteomică și/sau genomică. Voi continua studiile asupra calcificărilor vasculare la pacienții cu BCR prin evaluarea unui test de măsurare a predispoziției la calcificare a serului (serum calcium propensity) numit T50 în corelație cu markeri de calcificare biologici, clinici, imagistici, în colaborare cu colegii cardiologi și cu colegii din preclinic.

Un alt proiect cu colaborare națională vizează evaluarea impactului imunosupresiei la pacienții renali (fie transplantați, fie cu boli imunologice active sistemice sau izolate renal, ca de exemplu glomerulonefrite primitive) asupra microbiomului intestinal, derulat împreună cu alte prestigioase clinici de nefrologie din țară.

Intenționez să continui studierea cross-talk-ului ficat-rinichi prin depistarea și măsurarea unor markeri biologici care să evalueze mai în detaliu căile umorale prin care ficatul și rinichiul se influențează reciproc.

Îmi propun să inițiez un proiect de cercetare împreună cu colegii oncologi care să evalueze impactul noilor terapii antineoplazice asupra rinichiului.

Din punct de vedere academic propunerile centrale vizează îmbunătățirea metodelor de predare cu implicarea eficientă a noilor tehnologii recent apărute, crearea unui "caiet de stagiu de nefro" care să crească impactul stagiilor practice asupra pregătirii studenților, cooptarea colaborativă a studenților și rezidenților de nefrologie în "cercuri de nefro" cu abordare interdisciplinară și mixtă (teoretică și practică) a unor subiecte medicale.

Proiectele de dezvoltare a carierei profesionale medicale includ participarea la conferințe și congrese naționale și internaționale, organizarea și participarea la mese rotunde inter-specialități, păstrând calitatea de membru al societăților de nefrologie (Societatea Națională de Nefrologie, European Renal Association, International

Society of Nephrology), urmărirea și contribuția activă la publicarea și revizuirea ghidurilor nefrologice ale acestor asociații științifice. Consider că este extrem de important pentru mine să mă aflu constant în mijlocul unei echipe de cercetare formată din colegii mei nefrologi și colegi de alte specialități din Timișoara și din alte centre universitare, la care să contribui cu abilitățile profesionale, academice și organizatorice în permanent proces de îmbunătățire.

Lista de referințe bibliografice completează Teza de Abilitare, care la final conține și lista cu cele mai semnificative lucrări științifice publicate în perioada de după susținerea Tezei de Doctorat.

LISTA CELOR 10 LUCRĂRI REPREZENTATIVE

1. Chisavu, Lazar; **Mihaescu, Adelina**; Bob, Flaviu; Motofelea, Alexandru; Schiller, Oana; Marc, Luciana; Dragota-Pascota, Razvan; Chisavu, Flavia; Schiller, Adalbert - Trends in mortality and comorbidities in hemodialysis patients between 2012 and 2017 in an East-European Country: a retrospective study, INTERNATIONAL UROLOGY AND NEPHROLOGY, 2023, doi:10.1007/s11255-023-03549-6 **(FI 2)** <https://rdcu.be/djXsf>
2. Marc, Luciana; **Mihaescu, Adelina**; Lupusoru, Raluca; Schiller, Oana; Bob, Flaviu; Chisavu, Lazar; Bende, Felix; Sirli, Roxana; Schiller, Adalbert - Hepatitis C and hepatitis B virus infection in hemodialysis patients after nationwide direct antiviral agents therapy-experience of 10 Romanian HD centers, INTERNATIONAL UROLOGY AND NEPHROLOGY, 2023, doi 10.1007/s11255-023-03587-0 **(FI 2)** <https://rdcu.be/djXrP>
3. Marc, Luciana; **Mihaescu, Adelina**; Lupusoru, Raluca; Grosu, Iulia; Gadalean, Florica; Bob, Flaviu; Chisavu, Lazar; Olariu, Nicu; Tucicovschi, Vlad; Timar, Bogdan; Sporea, Ioan; Timar, Romulus; Schiller, Adalbert - Liver Steatosis: Better Predictor of CKD in MAFLD Than Liver Fibrosis as Determined by Transient Elastography With Controlled Attenuation Parameter, FRONTIERS IN MEDICINE, 2022, 8:788881. doi: 10.3389/fmed.2021.788881 **(FI 5,058)** <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.788881>
4. Ciorcan, Mircea; Chisavu, Lazar; **Mihaescu, Adelina**; Gadalean, Florica; Bob, Flaviu Raul; Negru, Serban; Marina Schiller, Oana; Dana Grosu, Iulia; Marc, Luciana; Chisavu, Flavia; Dragota Pascota, Razvan; Apostol, Adrian; Ivan, Viviana; Schiller, Adalbert - Chronic kidney disease in cancer patients, the analysis of a large oncology database from Eastern Europe, PlosOne, 2022, 17(6), 10.1371/journal.pone.0265930 **(FI 3,752)** <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265930>
5. **Mihaescu, Adelina**; Augustine, Arlyn Maria; Khokhar, Hassan Tahir; Zafran, Mohammed; Masood, Syed Shah Mohammed Emmad; Gilca-Blanariu, Georgiana-Emmanuela; Covic, Adrian; Nistor, Ionut - Clostridioides difficile Infection in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review,

BIOMED RESEARCH INTERNATIONAL, 2021, DOI:10.1155/2021/5466656;
WOS:000700336000001 (**FI 3,411**) <https://doi.org/10.1155/2021/5466656>

6. **Mihaescu, Adelina**; Masood, Emmad; Zafran, Mohammed; Khokhar, Hassan Tahir; Augustine, Arlyn Maria; Filippo, Aucella; Van Biesen, Wim; Farrington, Ken; Carrero, Juan Jesus; Covic, Adrian; Nistor, Ionut - Nutritional status improvement in elderly CKD patients: a systematic review, INTERNATIONAL UROLOGY AND NEPHROLOGY, 2021, 53(8): 1603-1621; DOI 10.1007/s11255-020-02775-6 (**FI 2,37**) <https://rdcu.be/djXuP>

7. Chisavu, Lazar A.; Apostol, Adrian; Pop, Gheorghe N.; Ivan, Viviana; Schiller, Oana; Bob, Flaviu; Marc, Luciana; **Mihaescu, Adelina**; Gadalean, Florica; Grosu, Iulia; Timar, Bogdan; Schiller, Adalbert - Exploring the relation between mortality and left ventricular structure and function in stable hemodialysis treated patients, a longitudinal multicenter cohort study, SCIENTIFIC REPORTS, 2021; 11 (1); DOI:10.1038/s41598-021-91431-9 (**FI 4,38**) <https://rdcu.be/djXuI>

8. Gug, Cristina; **Mihaescu, Adelina**; Mozos, Ioana - Two mutations in the thiazide-sensitive NaCl co-transporter gene in a Romanian Gitelman syndrome patient: case report, THERAPEUTICS AND CLINICAL RISK MANAGEMENT, 2018;14:149-155; DOI10.2147/TCRM.S150483 (**FI 1,82**) <https://doi.org/10.2147/TCRM.S150483>

9. Schiller, Adalbert; Gadalean, Florica; Schiller, Oana; Timar, Romulus; Bob, Flaviu; Munteanu, Mircea; Stoian, Dana; **Mihaescu, Adelina**; Timar, Bogdan - Vitamin D Deficiency-Prognostic Marker or Mortality Risk Factor in End Stage Renal Disease Patients with Diabetes Mellitus Treated with Hemodialysis-A Prospective Multicenter Study, PLOS ONE; 2015; 10(5):e0126586. doi: 10.1371/journal.pone.0126586. eCollection **201** (**FI 4,41**) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126586>

10. Gaita, Dan; Gaita, Laura; **Mihaescu, Adelina** - Non-HDL cholesterol series: PCSK9 inhibitor new season! EUROPEAN JOURNAL OF PREVENTIVE CARDIOLOGY; 2020;27(15):1661-1662; ISSN2047-4873, DOI10.1177/2047487320913375 (**FI 7,804**) <https://doi.org/10.1177/2047487320913375>