

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



# **TEZĂ DE ABILITARE**

## **PREVENIREA ȘI INTERVENȚII PRECOCE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL BOLILOR ENDOCRINE ȘI METABOLICE PEDIATRICE**

**R E Z U M A T**

**CONF. UNIV. DR. CORINA PAUL**

Departamentul XI – Pediatrie  
Disciplina de Pediatrie II

**Timișoara  
2023**

## REZUMAT

Pentru a obține rezultate academice în școala medicală este nevoie de perseverență și de dorința de educare și formare continuă, pentru a ține pasul cu cele mai recente descoperiri în domeniu și cu direcțiile de cercetare actuale. Cea mai mare provocare pentru un cadru didactic din învățământul superior medical, o reprezintă îmbinarea cu succes a responsabilităților academice, profesionale, științifice și de cercetare.

Am avut șansa să îmi desăvârșesc pregătirea medicală într-o clinică universitară cu preocupări în afecțiuni endocrino-metabolice la copil, fapt care mi-a stimulat curiozitatea și dorința de a cunoaște mai mult în acest domeniu, astfel încât, de la intrarea mea în Disciplina II Pediatrie, UMFT, în 1997, am demarat activitatea de cercetare în cadrul studiilor doctorale, vizând insuficiența anterohipofizară la copil. După finalizarea și susținerea tezei de doctorat în 2004, am continuat activitatea de cercetare, preocupată fiind și de alte subiecte din domeniul menționat. În perioada post-doctorală, activitatea mea științifică s-a axat pe studiul patologiei endocrino-metabolice la copil, vizând, în principal, obezitatea copilului, genetica obezității, metode de diagnostic și management al obezității pediatrice, și, o a doua direcție de cercetare, care a urmărit metodele de diagnostic imagistic în afecțiunile tiroidiene la copil.

Data fiind activitatea mea de mai bine de 25 de ani în cadrul UMFTVB, am decis că este oportun să redactez o teză de abilitare, care să descrie întreaga mea activitate profesională, academică și științifică postdoctorală.

Teza intitulată ““Prevention and early interventions in the diagnosis and treatment of pediatric endocrine - metabolic diseases” este elaborată conform recomandărilor Ministerului Educației și Cercetării (Ordinul Ministrului Educației și Cercetării nr. 3121/27.01.2015) precum și a Ghidului de Întocmire și Redactare a Tezei de Abilitare în Cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara, elaborat pe baza recomandărilor Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU), aprobat prin H.S. Nr.201/18470/18.12.2020.

Teza de abilitare prezintă rezultatele activității științifice, academice și medicale începând cu anul 2004, după conferirea titlului de Doctor în Medicină (Ord. MS nr 5237/2004).

Lucrarea este organizată în patru părți: (i) prima parte este dedicată activității științifice, (ii) a doua parte prezintă activitatea academică (iii) a treia parte este dedicată activității profesionale și (iv) ultima parte cuprinde planurile de viitor privind dezvoltare a carierei academice. Teza de abilitare se încheie cu lista de referințe bibliografice.

Am obținut diploma de licență în Medicină în 1996, absolvind Facultatea de Medicină, Specializarea Medicina Generala, din cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara. Am ales ca specialitate medicală Pediatria și am avut oportunitatea de a începe o carieră didactică în cadrul UMFT, încă din 1997, ca Preparator Universitar la Disciplina Pediatrie II, în urma unui examen promovat prin concurs în Februarie 1997. În același timp mi-am desăvârșit pregătirea profesională, ca medic rezident în cadrul Clinicii II Pediatrie, Spital Clinic Județean de Urgență, Timișoara.

În Octombrie 1997, am început studiile doctorale în cadrul UMFT, într-un domeniu care m-a pasionat încă de pe băncile facultății, Endocrinologia Pediatrică, cu tema insuficiența antero-hipofizară la copil, vizând, în principal, managementul copilului cu deficit de hormon de creștere. Am finalizat munca de cercetare în cadrul doctoratului, în 2004, susținând teza de doctorat care mi-a adus titlul de Doctor în Medicină.

Având în vedere pregătirea mea în cele două specialități, Pediatrie și Endocrinologie, activitatea mea de cercetare științifică, postdoctorală, a vizat, preponderent, subiecte din domeniul endocrinologiei pediatrice: creșterea și pubertatea, obezitatea copilului și complicațiile ei, diagnosticul și managementul afecțiunilor tiroidiene la copil, rahitismul și deficitul de vitamina D la copil etc. Abordarea multidisciplinară a acestor patologii ale copilului, prin colaborarea cu colegi din cadrul UMFTVB și, nu numai, inclusiv în cadrul unor granturi de cercetare, a stat la baza rezultatelor obținute și fructificarea acestora în publicații cu factor de impact. Am participat în calitate de membru la două granturi de cercetare naționale CNCSIS, și la un grant internațional, la acesta din urmă, având atribuția de responsabil recrutare lot copii.

Cele trei direcții principale ale activității mele de cercetare postdoctorală au vizat obezitatea copilului și afecțiunile tiroidiene la copii. În concluzie, teza de abilitare prezintă cele 3 domenii principale de studiu

1. Contribuții la studiul obezității la copil –genetica și nutrigenetica în obezitatea copilului. Metode simple de evaluare a copilului obez.
2. Metode de diagnostic precoce și prevenția instalării complicațiilor obezității.
3. Diagnostic imagistic în afecțiunile tiroidiene la copil

În cadrul grantului de cercetare la care am fost co-optată, în 2015, *Utilizarea modelelor nutrigenomice pentru personalizarea tratamentelor dietetice în obezitate (NUTRIGEN)* am participat la elaborarea mai multor articole, dintre care unul, ca autor principal, publicat în *Applied Sciences*, în 2021, *"Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes modulate the association of FADS2 gene polymorphism rs526126 with plasma free docosahexaenoic acid levels in overweight children"*.

În acest studiu am urmărit asocierea între variantele genei FADS2 și nivelele serice de acizi grași liberi polinesaturați (PUFA) la un lot de 200 copii supraponderali și obezi, luând în considerare aportul lor alimentar. Rezultatele studiului au arătat că polimorfismul genic FADS influențează nivelul seric al n-3 PUFA și că prezenta alelei rs526126 la nivelul genei FADS2 este asociată cu nivele mai crescute de DHA liber, diferențele fiind mai evidente atunci când aportul de n-3 PUFA este scăzut.

În cel de-al doilea studiu ne-am propus să analizăm utilitatea metodei ultrasonografice de măsurare a grosimii țesutului adipos subcutanat, la copilul supraponderal și obez. Rezultatele ne-au arătat că metoda este utilă, atât în scopuri clinice cât și pentru cercetare, dacă măsurătorile se fac la nivel tricipital și supraspinal, iar articolul *"A novel method for measuring subcutaneous adipose tissue using ultrasound in children – interobserver consistency"* a fost publicat în *Jurnalul Român de Morfologie*, în 2017.

Ulterior, cercetarea privind obezitatea pediatrică s-a concentrat pe metodele de evaluare a sănătății vasculare, în speță grosimea intima-medie carotidiană (CIMT) pentru ateroscleroza subclinică și markerii surogat precum viteza undei pulsului, indicii de augmentare și nivelurile tensiunii arteriale periferice și centrale pentru rigiditatea arterială. Cercetarea a explorat sinergia acestor metode, a

investigat rolul rezistenței la insulină în afectarea vasculară și a examinat rolul trimetilaminei N-oxid serice (TMAO) ca biomarker potențial în cazul copiilor obezi. Această cercetare a fost structurată în 3 direcții de cercetare.

Prima direcție de cercetare s-a concentrat pe investigarea factorilor de risc relevanți, care afectează progresia aterosclerozei subclinice și rigiditatea arterială la copiii obezi. Cercetarea a condus la publicarea a trei articole originale.

Studiul observațional intitulat *„Subclinical Atherosclerosis Progression in Obese Children with Relevant Cardiometabolic Risk Factors Can Be Assessed through Carotid Intima Media Thickness”* a fost publicat în jurnalul Applied Sciences. Studiul a fost realizat în perioada ianuarie-mai 2021 și a implicat 60 de copii cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani. Acest studiu s-a concentrat pe factorii de risc cardiometabolic utilizând evaluările clinice și anamneza țintită a pacientului. Ne-am concentrat pe factori recunoscuți pentru influența lor asupra sănătății vasculare a adulților, dar care nu au fost explorați extensiv în populația pediatrică. Acești factori au inclus vârsta, sexul, dezvoltarea pubertară, indicele de masă corporală, circumferința taliei și tensiunea arterială, toți corelați cu CIMT. În plus, am analizat riscurile asociate sarcinii, greutății la naștere, nutriției postnatale, istoricului familial al afecțiunilor cardiometabolice, comportamentului sedentar și expunerii la fum. Scopul nostru a fost să furnizăm dovezi științifice suplimentare privind impactul obezității infantile și a altor factori de risc asupra progresiei aterosclerozei subclinice.

Cercetarea privind rigiditatea arterială a avut un design similar, investigând factori de risc adiționali la copiii obezi, și a avut loc în perioada ianuarie - iunie 2022. Au fost publicate două articole originale, unul în The Journal of Clinical Medicine - *“The Oscillometric Pulse Wave Analysis Is Useful in Evaluating the Arterial Stiffness of Obese Children with Relevant Cardiometabolic Risks”*, și unul în jurnalul Children - *“Evaluating the Arterial Stiffness as a Useful Tool in the Management of Obese Children”*. Studiul observațional a implicat 60 de copii, cu vârste cuprinse între 6 și 18 ani. Analiza undelor pulsului a fost efectuată la fiecare subiect utilizând un dispozitiv de arteriografie oscilometrică, furnizând markeri surrogat pentru rigiditatea arterială (viteza undei pulsului, indicele de augmentare și nivelurile tensiunii arteriale periferice și centrale). Aceiași factori de risc cardiometabolic ușor identificabili au fost examinați prin evaluări clinice și interviuri țintite. Impactul somnului nesănătos a fost investigat în plus față de riscurile menționate anterior.

Având confirmate conexiunile dintre acești biomarkeri vasculari și excesul ponderal la copii, precum și identificarea celor mai evidenți factori de risc cardiometabolic pentru progresia leziunilor vasculare, a doua direcție de cercetare a fost concepută pentru a analiza sinergia dintre aceste două abordări de evaluare, CIMT și Analiza Undelor Pulsului. Articolul original a fost publicat în Biomedicines sub titlul „Unveiling the Silent Danger of Childhood Obesity: Non-Invasive Biomarkers Such as Carotid Intima-Media Thickness, Arterial Stiffness Surrogate Markers, and Blood Pressure Are Useful in Detecting Early Vascular Alterations in Obese Children”. Studiul a implicat 84 de copii cu vârste cuprinse între 6 și 18 ani și a fost realizat în perioada iunie - decembrie 2022. Au fost examinați parametri clinici precum indicele de masă corporală, circumferința taliei, raportul talie-înălțime, dezvoltarea pubertară, prezența acantozei nigricans și cicluri menstruale neregulate la adolescente. Au fost luate în considerare și teste de sânge pentru investigarea modificărilor metabolice și hormonale. Studiul s-a concentrat și pe determinarea impactului rezistenței la insulină asupra acestor tulburări vasculare timpurii, investigând conexiunile dintre obezitate, HOMA-IR și biomarkerii vasculari.

A treia direcție de cercetare s-a concentrat pe examinarea valorii unui metabolit derivat din flora intestinală, anterior asociat cu multiple tulburări în populația adultă, inclusiv modificări cardiovasculare și metabolice: trimetilamina N-oxid serică. Studiul a fost publicat în Frontiers in Endocrinology și a fost intitulat „Connections between serum trimethylamine N-Oxide (TMAO) a gut-derived metabolite vascular biomarkers evaluating arterial stiffness subclinical atherosclerosis in children with obesity”. Rolul TMAO în obezitatea infantilă nu a fost stabilit, iar conexiunile sale cu biomarkeri non-invazivi ai sănătății vasculare, precum CIMT, PWV, Alx și nivelurile tensiunii arteriale periferice și centrale, nu au fost studiate anterior la copii. Prin urmare, studiul s-a concentrat pe stabilirea gradului conexiunilor dintre TMAO, ateroscleroza subclinică și rigiditatea arterială la copiii obezi. Șaptezeci de copii cu vârste cuprinse între 4 și 18 ani au fost implicați în cercetare în perioada noiembrie 2022 - mai 2023.

Un alt domeniu de preocupări a vizat metodele imagistice de diagnostic în afecțiunile tiroidiene la copil. Inițial cercetarea noastră a urmărit utilitatea elastografiei de tip Strain în evaluarea tiroiditei cronice autoimune (TCA) la adult și copil

Scopul acestui studiu a vizat evaluarea eficacitatii elastografiei strain ca metodă suplimentară, asociată ecografiei clasice, în detectarea TCA. Studiul a implicat 250 de pacienți, dintre care 180 au fost diagnosticați cu TCA iar 70 de persoane sănătoase au reprezentat grupul de control. S-a evidențiat că o valoare medie a SR (strain ratio) peste 1,64 prezice prezența TCA. Mai mult, pacienții cu TCA au valori medii semnificativ mai mari ale SR în comparație cu grupul de control. Rezultatele ne-au permis să concluzionăm că elastografia strain oferă informații utile pentru evaluarea ultrasonografică a pacienților cu tiroidită cronică autoimună. (*The value of strain elastography in predicting autoimmune thyroiditis*. Diagnostics, 2020)

Am continuat cercetarea noastră urmărind utilitatea elastografiei strain în detectarea tiroiditei cronice autoimune, la copii. Scopul studiului a fost compararea caracteristicilor elastografice ale parenchimului tiroidian la copii cu și fără TCA. Lotul de studiu a inclus 52 de copii cu diagnostic de TCA și 22 de copii fără patologie tiroidiană. Cu o sensibilitate de 84,62%, o specificitate de 95,45%, o valoare predictivă pozitivă de 97,8%, o valoare predictivă negativă de 72,4%, și un AUROC de 0,9, s-a determinat că o valoare medie peste 0,9 prezice prezenta TCA. Rezultatele noastre susțin rezultatele studiilor anterioare, la populația adultă, confirmând utilitatea elastografiei strain în evaluarea copiilor cu TCA. (*Is Strain Elastography Useful in Diagnosing Chronic Autoimmune Thyroiditis in Children?*, Applied Sciences. 2022).

Următoarea direcție de cercetare a vizat utilitatea elastografiei shear-wave (SWE) în evaluarea tiroiditei autoimune cronice la copil. Grupul de studiu a inclus 50 de copii cu diagnostic de TCA care au fost evaluați comparativ cu un lot de 50 copii sănătoși și un lot de 50 pacienți adulți cu TCA.

Rezultatele au arătat valori medii ale elasticității tiroidiene semnificativ mai mari la copii cu TCA comparativ cu copii sănătoși de aceeași vârstă, și, mai mici decât ale adulților cu TCA. SWE s-a dovedit a fi o metodă cu mare potențial pentru evaluarea copiilor cu boala tiroidiană autoimună iar articolul *Shear-wave elastography-diagnostic value in children with chronic autoimmune thyroiditis*. a fost publicat în Diagnostics, în 2021.

Cercetarea privind rolul imagisticii în diagnosticul afecțiunilor tiroidiene a continuat cu un studiu ce a urmărit abordarea diagnostică sistematică, prin utilizarea ultrasonografiei multiparametrice, în diagnosticul bolii tiroidiene difuze (DTD) cu hipertiroidie. Acest studiu retrospectiv (iunie 2021- iunie 2023) a inclus 218 pacienți

cu hipertiroidie clinică, confirmată prin investigații biochimice, care au fost grupați, în funcție de patologia subiacentă (tirodita subacută, boala Graves', tirodita Hashimoto, tirodita silentioasă, hipertiroidie iatrogenă, și, pacienți sănătoși, reprezentând grupul de control). Cu ajutorul unui ecograf Mach 30 Aixplorer, s-au efectuat examinări în modul B, Color Doppler, Spectral Doppler și, în final, elastografie Shear Wave (SWE). Rezultatele studiului ne permit stabilirea unui algoritm de evaluare step-by-step în diagnosticul DTD cu o valoare diagnostică foarte bună (Multiparametric Ultrasound-Based Assessment of Overt Hyperthyroid Diffuse Thyroid Disease, Frontiers in Endocrinology 2023)

Sumarul realizărilor mele științifice, include elaborarea unui total de 38 de articole indexate ISI Web of Science (10 ca autor principal, 15 co-autor) cu un total de 153 de citări și un Indice Hirsch 6 și un factor cumulat de impact ca autor principal de FCIAP=36.

Al doilea capitol al tezei de abilitare include **realizările academice**, în care sunt prezentate realizările pe care le-am avut pe parcursul carierei mele didactice, de la preparator universitar până la conferențiar universitar. Activitatea didactică, de la lucrările practice și cursurile pentru studenți, coordonarea de lucrări de licență până la alte activități educaționale și cursuri postuniversitare este relatată în acest capitol. Am menționat aici și materialele de studiu pentru studenți și medici rezidenți, la a căror colaborare am participat, dar și monografiile și tratate de specialitate la a căror realizare am contribuit. Tot în contextul activității mele academice, includ și participarea mea ca recenzor la articole pentru reviste indexate în Web of Science

În paralel cu activitatea academică, îmi desfășor **activitatea profesională** ca medic primar Pediatrie/ medic specialist Endocrinologie în cadrul Clinicii de Pediatrie a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu” Timișoara, având atestat de studii complementare în Diabet, Nutriție și Boli Endocrine la copil și Competență în Ecografie Generală.

În ultimul capitol sunt prezentate **proiectele de viitor pentru dezvoltarea academică și științifică**. Având în vedere pregătirea mea profesională și academică, dar și experiența dobândită în peste 25 de ani de activitate didactică, medicală și de cercetare în cadrul UMFTVB, îmi propun pentru viitor, o creștere continuă, pe toate planurile.

Un obiectiv îl reprezintă dezvoltarea disciplinei și specialității de Pediatrie și, în special, a specializării Endocrinologie Pediatrică, atât de necesară în țara noastră.



Îmi propun să reușim, să dezvoltăm o școală Timișoreană de Excelență în Endocrinologie Pediatrică.

Pe termen lung, urmează să continui activitatea academică, de cercetare și științifică în domeniul meu de preocupări, dezvoltând colaborări interdisciplinare care să permită dezvoltarea pe mai multe direcții.

Implicarea multidisciplinară și a tinerilor cercetători este esențială pentru dezvoltarea academică. Împreună cu studenți și tineri medici rezidenți de Pediatrie și Endocrinologie, dar și prin colaborarea cu colegii din alte specialități, am reușit să construim o echipă cu rezultate foarte bune, concretizate prin lucrări la congrese în țară și în străinătate, dar și prin publicații în reviste cu factor de impact. Sper ca, o parte dintre aceștia să fie cooptați într-o echipă viitoare de doctoranzi și viitori medici specialiști, membri ai comunității academice ai UMFTVB, pe care îmi doresc să-i îndrum în domeniul Pediatriei, dar și în cel al Endocrinologiei Pediatrică.

## LISTA CELOR 10 LUCRĂRI REPREZENTATIVE

1. Chiriță Emandi A., Papa M.C., Abdrudan .L, Dobrescu M.A., Puiu M., Velea I.P., Paul C. - A novel method for measuring subcutaneous adipose tissue using ultrasound in children – interobserver consistency. *Rom. J. Morphol. Embryol* 2017, 58(1): 115-123. ISSN print – 1220-0522, ISSN online - 2066-9279, IF: 1,033
2. Mișuța M.S., Paul C., Ciulpan A., Dacca F, Velea I.P., Mozos I., Stoian D. - Subclinical Atherosclerosis Progression in Obese Children with Relevant Cardiometabolic Risk Factors Can Be Assessed through Carotid Intima Media Thickness. *Applied Sciences* 2021;11(22):10721 ISSN:2076-3417 IF:2,7 <https://doi.org/10.3390/app112210721> WOS:000726023900001
3. Mișuța, M.S., Paul C., Borlea A., Cepeha C.M., Velea I.P., Mozos I., Stoian D. - The Oscillometric Pulse Wave Analysis Is Useful in Evaluating the Arterial Stiffness of Obese Children with Relevant Cardiometabolic Risks. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 5078 ISSN: 2077-0383 IF:4,9 <https://doi.org/10.3390/jcm11175078> WOS 000852832200001, PubMedID: 36079009.
4. Mișuța, M.S., Stoian D., Borlea A., Roi C.M., Velea-Barta O.-A., Mozos I., Paul C. - Evaluating the Arterial Stiffness as a Useful Tool in the Management of Obese Children. *Children* 2023, 10, 183. ISSN: 2227-9067 IF:2,4 <https://doi.org/10.3390/children10020183> WOS:000938349400001; PubMedID: 36832311.
5. Mișuța, M.S., Paul C., Borlea A., Roi C.M., Velea-Barta O.-A., Mozos I., Stoian D. - Unveiling the Silent Danger of Childhood Obesity: Non-Invasive Biomarkers Such as Carotid Intima-Media Thickness, Arterial Stiffness Surrogate Markers, and Blood Pressure Are Useful in Detecting Early Vascular Alterations in Obese Children. *Biomedicines* 2023, 11,1841. ISSN: 2227-9059; IF 4,7; <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071841> WOS:001034965300001; PubMedID: 37509481.

6. Mihața M.S., Paul C., Borlea A., Roi C.M., Pescari D., Velea-Barta O.-A., Mozos I. and Stoian D. - Connections between serum Trimethylamine N-Oxide (TMAO), a gut-derived metabolite, and vascular biomarkers evaluating arterial stiffness and subclinical atherosclerosis in children with obesity. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1253584 ISSN: 1664-2392, IF 5.2; <http://doi:10.3389/fendo.2023.1253584> WOS 001082885100001; PubMedID: 37850094
  
7. Cepeha C.M., Paul C., Borlea A., Borcan F., Fofiu R., Dehelean C.A., Stoian D. - The value of strain elastography in predicting autoimmune thyroiditis. *Diagnostics*, 2020, 10,874; (eISSN: 2075-4418) IF: 3,607 doi:10.3390/diagnostics10110874
  
8. Cepeha C.M., Paul C., Borlea A., Fofiu R., Borcan F., Dehelean C.A., Ivan V., Stoian D. - Shear-wave elastography-diagnostic value in children with chronic autoimmune thyroiditis. *Diagnostics*, 2021, 11, 248. (eISSN: 2075-4418) IF: 3,607 <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020248>
  
9. Cepeha C.M., Paul C., Borlea A., Bende R., Mihața M.S., Stoian D. - Is Strain Elastography Useful in Diagnosing Chronic Autoimmune Thyroiditis in Children? *Appl. Sci.* 2022, 12, 8881. (IF: 2,838) DOI 10.3390/app12178881
  
10. Stoian D., Borlea A., Moisa-Luca L. and Paul C. - Multiparametric ultrasound-based assessment of overt hyperthyroid diffuse thyroid disease. *Front. Endocrinol.* 2023,14:1300447.(IF 5,2) <https://doi:10.3389/fendo.2023.1300447>