

MEMORIU DE ȘTIINȚIFIC

1. Date generale și cadrul instituțional

Subsemnatul, drd. CIOCA Flavius, doctorand în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, Facultatea de Medicină, prezint prin acest memoriu de activitate parcursul științific desfășurat în perioada studiilor doctorale și rezultatele obținute în cadrul tezei de doctorat (Timișoara, 2025), realizată sub coordonarea Prof. univ. dr. habil. Timar Romulus-Zorin.

Memoriul sintetizează rațiunea științifică a demersului doctoral, obiectivele formulate, metodologia aplicată, principalele rezultate și contribuții personale, precum și modul de valorificare a activității prin publicații și comunicări științifice. Accentul este pus pe activitatea efectivă legată de teză: construcția studiilor, procesarea și analiza datelor, integrarea rezultatelor și transpunerea lor în concluzii aplicabile clinic.

Cercetarea doctorală s-a desfășurat în proximitatea activității clinice din domeniul bolilor infecțioase și al îngrijirilor critice, în care pandemia COVID-19 a reprezentat un catalizator pentru întrebări clinice cu relevanță imediată. Intersecția dintre diabetul zaharat, disfuncția metabolică și răspunsul inflamator în infecția SARS-CoV-2 impune o abordare integrată, interdisciplinară, care să permită atât descrierea diferențelor de risc între subgrupe de pacienți, cât și dezvoltarea unor instrumente de predicție ușor de folosit în clinică. În această logică, teza mea urmărește să completeze expertiza instituțională locală și să contribuie la standardizarea triajului și monitorizării persoanelor cu afecțiuni cardiometabolice și COVID-19.

2. Motivația și relevanța temei de cercetare

Motivația principală a demersului doctoral a fost generată de observațiile repetate din practica medicală, conform cărora pacienții cu hiperglicemie (diabet zaharat preexistent sau hiperglicemie de stres) prezentau un risc crescut de deteriorare rapidă și de necesar de suport de organ. În mod particular, la patul bolnavului s-a observat că dezechilibrul glicemic se corela adesea cu răspuns inflamator intens, degradarea funcției respiratorii și necesitatea escaladării îngrijirilor, inclusiv transferul în terapie intensivă.

Diabetul zaharat reprezintă o comorbiditate cu efecte sistemice: alterează răspunsul imun, crește stresul oxidativ și întreține o stare pro-inflamatorie cronică, cu impact asupra endoteliului și microcirculației. În infecțiile virale severe, aceste mecanisme pot favoriza insuficiența respiratorie, tromboza, disfuncția multiplă de organ și complicațiile metabolice (de exemplu, cetoacidoza diabetică sau decompensarea hiperosmolară). În același timp, pacienții cu diabet tip 2 prezintă frecvent o încărcătură mare de comorbidități (obezitate, hipertensiune, dislipidemie, boală cardiovasculară, boală renală cronică), iar eterogenitatea

fenotipurilor metabolice îngreunează estimarea riscului doar pe baza diagnosticului de „diabet”.

Provocarea practică rămâne identificarea precoce a pacienților care au nevoie de monitorizare intensivă sau de intervenții rapide. În multe servicii, deciziile inițiale se bazează pe scoruri clinice generale și pe biomarkeri clasici. Totuși, aceste instrumente nu au fost proiectate specific pentru populații cu disfuncție metabolică semnificativă și pot subestima sau supraestima riscul în subgrupe particulare. În acest sens, teza mea abordează o nevoie clară: adaptarea evaluării severității în COVID-19 pentru pacienții cu diabet, folosind variabile accesibile (analize uzuale, scoruri standard, parametri glicemici) și o evaluare dinamică în timp.

De aceea, teza a urmărit să treacă de la constatări clinice generale la modele și repere cuantificabile:

1. compararea evoluției COVID-19 între diabet zaharat tip 1 și tip 2;
2. validarea unor biomarkeri imun-inflamatori ușor de calculat, cu aplicabilitate imediată;
3. testarea și recalibrarea scorurilor consacrate prin integrarea variabilelor metabolice, cu scopul de a construi un triaj mai precis în primele zile de boală.

3. Obiectivele științifice și ipotezele de lucru

Obiectivele științifice ale tezei au urmărit atât componenta descriptivă, cât și cea de validare și optimizare prognostică:

- (1) Profilarea comparativă a riscului: delimitarea traiectoriilor clinice diferențiale în COVID-19 la pacienții cu diabet tip 1 versus tip 2 și cuantificarea impactului dependenței de insulină, al rezistenței la insulină și al comorbidităților asupra severității și mortalității pe termen scurt.
- (2) Validarea biomarkerilor: evaluarea performanței prognostice a patru indici imun-inflamatori (dNLR, ALRI, APRI și SII) în cohortele cu diabet, atât independent, cât și integrați în modele compozite.
- (3) Optimizarea scorurilor de severitate: testarea acurateții predictive a APACHE II, CURB-65, SOFA și NEWS2 la internare și în ziua 5 de spitalizare și determinarea dacă includerea variabilelor glicemice/metabolice (glicemie a jeun, HbA1c, HOMA-IR) îmbunătățește discriminarea evenimentelor adverse.

Ipoteza generală a fost că diabetul zaharat nu este o etichetă unitară, ci un continuum de fenotipuri metabolice și inflamatorii. În consecință, integrarea variabilelor glicemice și a indicilor inflamatori în scorurile standard ar trebui să crească valoarea prognostică, în special pentru evenimente precum escaladarea către terapie intensivă, ventilația mecanică și mortalitatea la 28 de zile. O ipoteză secundară a vizat componenta temporală:

reevaluarea la un interval fix (ziua 5 de la debut) poate surprinde mai fidel dinamica bolii decât o singură evaluare la internare.

4. Structura tezei și logica internă a demersului

Teza de doctorat este structurată în două părți principale: o parte generală și o parte specială (studiile originale), urmate de concluzii finale și perspective. Partea generală sintetizează: impactul global al COVID-19, particularitățile clinice ale diabetului zaharat ca afecțiune asociată, mecanismele de dereglare imună în infecția SARS-CoV-2 și indicatorii/biomarkerii utilizați pentru estimarea severității. Această secțiune a creat fundalul conceptual necesar pentru interpretarea rezultatelor și pentru motivarea alegerii biomarkerilor și a scorurilor analizate.

Partea specială cuprinde trei studii originale, construite progresiv. Studiul 1 pornește de la întrebarea de clasificare clinică „Tipul de diabet zaharat contează pentru evoluția COVID-19?” și explorează diferențe între diabetul zaharat de tip 1 și tip 2 într-un cadru retrospectiv, pe mai mulți ani. Studiul 2 se concentrează pe biomarkeri calculați din analize uzuale, cu potențial de aplicare rapidă și cost redus, și include comparații care să diferențieze efectul infecției acute de particularitățile diabetului zaharat. Studiul 3 urmărește instrumentele standard de evaluare a severității (APACHE II, CURB-65, SOFA, NEWS2), introduce ideea recalibrării prin variabile metabolice și testează performanța la două momente temporale (internare și ziua 5), pentru a reflecta dinamica bolii.

Concluziile finale și perspectiva de viitor sintetizează implicațiile clinice ale rezultatelor și propun direcții de implementare, inclusiv integrarea algoritmilor în fluxuri clinice și dezvoltarea unor soluții de management glicemic asistat de telemedicină pentru pacienții cu risc înalt.

5. Metodologia generală și cadrul etic

Demersul doctoral a utilizat o abordare mixtă: extracție retrospectivă din foile de observație electronice și recoltări prospective de biomarkeri, derulate în trei spitale terțiare. Această combinație a permis atât o dimensiune de „real-world data” (reprezentativă pentru practica clinică), cât și o componentă orientată spre standardizarea unor măsurători biologice și clinice. În plus, abordarea multicentrică a susținut generalizarea internă a concluziilor în cadrul regiunii.

Pentru a gestiona coliniaritatea variabilelor (de exemplu, suprapunerea dintre comorbidități, parametri inflamatori și severitatea clinică), au fost utilizate tehnici multivariate robuste, inclusiv regularizare de tip elastic-net și analize de supraviețuire cu risc competitiv. Validarea internă a modelelor a fost realizată prin bootstrap, utilizând corecția de optimism 0.632+, pentru a obține estimări mai stabile ale performanței predictive și pentru a reduce riscul de supra-potrivire (overfitting).

Pe parcurs, s-a acordat o importanță majoră cadrului etic: aprobări instituționale în toate centrele participante, anonimizarea datelor și respectarea principiilor Declarației de la Helsinki și a bunelor practici clinice europene. Au fost incluși doar pacienți adulți, cu diagnostic confirmat de diabet tip 1 sau tip 2 și cu infecție SARS-CoV-2 confirmată prin RT-PCR. Cazurile cu forme gestationale sau neprecizate de diabet, respectiv cazurile cu date insuficiente pentru calculul indicilor și scorurilor, au fost excluse pentru a menține calitatea analizei și comparabilitatea grupurilor.

6. Studiile originale – activități derulate și rezultate esențiale

6.1. Studiul 1: Analiza comparativă a evoluției COVID-19 la diabet tip 1 versus tip 2 (retrospectiv, 2020–2022)

Studiul 1 a fost conceput ca o analiză retrospectivă pe o perioadă de trei ani (2020–2022), realizată în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș”, centru terțiar care a gestionat volume mari de pacienți COVID-19. Au fost incluși pacienți adulți (≥ 18 ani) cu diagnostic de diabet zaharat de tip 1 sau tip 2 conform ghidurilor ADA și cu SARS-CoV-2 confirmat prin RT-PCR. Pentru descrierea profilelor clinice au fost utilizate date demografice (vârstă, sex, mediul de proveniență), informații despre durata diabetului și complicații micro/macrovaskulare, comorbidități relevante și Charlson Comorbidity Index (CCI). Severitatea COVID-19 a fost clasificată conform criteriilor OMS, iar evenimentele de interes au inclus internarea în terapie intensivă, necesarul de ventilație mecanică și mortalitatea. Activitățile derulate au inclus: definirea criteriilor de includere/excludere, standardizarea extracției datelor din dosarele electronice, curățarea și validarea bazei de date, realizarea analizelor comparative și interpretarea rezultatelor în raport cu contextul epidemiologic (valuri pandemice, schimbări de variante virale și strategii terapeutice). Analiza de supraviețuire a fost reprezentată prin curbe Kaplan–Meier, pentru a descrie pattern-urile de supraviețuire între grupurile diabet zaharat tip 1, diabet zaharat tip 2 și pacienții fără diabet zaharat.

Rezultatele au susținut faptul că pacienții cu diabet zaharat tip 1 pot avea decompensări metabolice mai precoce, însă prognosticul nu este universal mai nefavorabil atunci când protocoalele de insulină și monitorizarea metabolică sunt optimizate. În paralel, persoanele cu diabet zaharat tip 2 au prezentat frecvent un profil de comorbidități mai complex, element care poate contribui la agravarea evoluției. Concluzia operațională a fost că tipul de diabet zaharat trebuie interpretat în contextul încărcăturii comorbidităților și al fenotipului metabolic, nu doar ca un factor „binar”, iar aceste diferențe pot ghida strategiile de monitorizare și intervenție precoce.

6.2. Studiul 2: Indici imun-inflamatori (dNLR, ALRI, APRI, SII) în COVID-19 la pacienți cu diabet zaharat (cross-sectional, 2021–2023)

Studiul 2 a urmărit valoarea prognostică a unor indici imun-inflamatori calculați din analize uzuale, cu potențial de implementare rapidă în practica clinică. Investigația a fost

desfășurată în intervalul ianuarie 2021 – decembrie 2023 și a inclus pacienți adulți cu diabet zaharat tip 1 sau tip 2 și infecție SARS-CoV-2 confirmată prin RT-PCR. Ipoteza centrală a fost că valori crescute ale dNLR, ALRI, APRI și SII se asociază cu forme severe/critice și cu evenimente adverse (ATI, ventilație mecanică, mortalitate).

Studiul a fost proiectat astfel încât să permită interpretarea biomarkerilor atât ca reflectare a inflamației acute, cât și ca expresie a vulnerabilității metabolice. Din acest motiv, a fost inclus și un grup de control format din pacienți cu diabet zaharat fără COVID-19, pentru a diferenția modificările asociate infecției de cele legate de diabet. Clasificarea severității s-a făcut conform criteriilor OMS (forme ușoare, moderate și severe/critice), iar povara comorbidităților a fost cuantificată prin CCI. Colectarea datelor a inclus variabile demografice, durata diabetului zaharat, HbA1c și detalii despre internare, tratament și rezultate clinice.

Din perspectivă operațională, studiul a presupus calcularea standardizată a indicilor, evaluarea distribuțiilor acestora și integrarea lor în modele de predicție. Contribuția principală a fost validarea pragmatică a unor markeri „low-cost/high-yield”, obținuți rapid din hemoleucogramă și biochimie, care pot sprijini deciziile clinice timpurii. Mai mult, explorarea utilității lor în modele compozite a pregătit terenul pentru studiul 3, orientat către scoruri clinice și recalibrare.

6.3. Studiul 3: Scoruri clinice (APACHE II, CURB-65, SOFA, NEWS2) la internare și la 5 zile – predicția formelor severe la pacienți cu diabet (prospectiv, 2021–2023)

Studiul 3 a fost un studiu de cohortă prospectivă, realizat în același cadru clinic, incluzând pacienți internați între ianuarie 2021 și decembrie 2023. Obiectivul a fost evaluarea acurateței predictive a patru scoruri utilizate pe scară largă (APACHE II, CURB-65, SOFA, NEWS2) atât la internare, cât și la 5 zile de la debutul simptomelor, într-o populație caracterizată prin diabet zaharat de tip 1 sau tip 2 și formă clinică respirator-predominantă de COVID-19. Criteriile de includere au solicitat date complete pentru calculul scorurilor și pentru evaluarea rezultatului clinic, iar cazurile cu documentare incompletă sau cu tip de diabet neclar au fost excluse.

Componenta temporală (internare și ziua 5) a fost esențială deoarece severitatea COVID-19 se poate amplifica progresiv, iar un scor singular la prezentare poate rata deteriorarea ulterioară, mai ales în prezența disfuncției metabolice. Au fost calculate praguri optime (best cutoffs) pentru predicția formelor severe, împreună cu sensibilitate, specificitate și AUC. La internare, pragul APACHE II de 17,34 a avut sensibilitate 87,21% și specificitate 84,62% (AUC 0,698), CURB-65 (cutoff 2,18) a avut AUC 0,883, SOFA (cutoff 3,43) a avut AUC 0,771, iar NEWS2 (cutoff 4,22) a avut AUC 0,892. La reevaluarea din ziua 5, performanța s-a modificat, cu praguri mai ridicate pentru APACHE II (19,26) și cu o valoare AUC notabilă pentru SOFA (0,873) la cutoff 3,72, reflectând utilitatea reevaluării.

Un element de originalitate al tezei a fost recalibrarea progresivă a scorurilor prin

integrarea variabilelor metabolice (glicemie a jeun, HbA1c, HOMA-IR) și validarea internă prin bootstrap. Integrarea variabilelor glicemice în modelele bazate pe scoruri a susținut îmbunătățirea discriminării și a reîncadrării riscului. În plus, teza a evidențiat că un indice compozit care combină dNLR cu HbA1c poate depăși biomarkerii izolați în predicția escaladării către terapie intensivă până în ziua 7 (C-statistic 0,87), iar includerea glicemiei a jeun și a HOMA-IR în SOFA a oferit o îmbunătățire de reîncadrare netă pentru mortalitatea la 28 de zile.

7. Contribuții personale, valoare adăugată și competențe dezvoltate

Pe durata doctoratului, contribuția personală s-a manifestat pe întregul lanț de cercetare: formularea întrebărilor clinice și a ipotezelor, proiectarea studiilor și definirea criteriilor, extragerea și standardizarea datelor, calculul biomarkerilor și al scorurilor, analiza statistică și interpretarea clinică a rezultatelor. O componentă importantă a fost transpunerea rezultatelor în propuneri de implementare: utilizarea indicilor inflamatori și a scorurilor augmentate ca instrumente de triaj și monitorizare, în special pentru pacienții cu risc de deteriorare în primele zile de boală.

Din punct de vedere metodologic, teza mi-a consolidat competențe în analiza datelor clinice (management de bază de date, analiză de supraviețuire, modelare multivariată, regularizare elastic-net, validare prin bootstrap). Din punct de vedere clinic, teza a rafinat înțelegerea interacțiunii dintre inflamație, disfuncție metabolică și insuficiență de organ, precum și a rolului monitorizării glicemice în contextul bolilor infecțioase severe.

Valoarea adăugată a tezei constă în abordarea integrată (tip de diabet zaharat + biomarkeri + scoruri clinice + variabile metabolice) și în evaluarea dinamică (internare + ziua 5). Această combinație are potențialul de a îmbunătăți deciziile clinice prin identificarea mai timpurie a pacienților care necesită monitorizare intensă și prin adaptarea timpurie a strategiilor terapeutice. În perspectivă, direcțiile propuse includ implementarea acestor modele în fluxuri clinice și dezvoltarea managementului glicemic asistat de telemedicină pentru pacienții cu risc înalt.

8. Diseminarea și valorificarea rezultatelor (publicații și comunicări științifice)

Rezultatele tezei au fost valorificate prin publicarea studiilor în reviste internaționale indexate, în strânsă corespondență cu cele trei capitole aplicative ale tezei:

- Cioca Flavius, Timar R, Ignuta F, Vlad A, Bratosin F, Rosca O, Jianu AM, Rosca D, Septimiu-Radu S, Burtic S-R, et al. Comparative Analysis of COVID-19 Outcomes in Type 1 and Type 2 Diabetes: A Three-Year Retrospective Study. *Medicina*. 2024;60(2):210.
- Danila AI, Cioca Flavius*, Gadde ST, Daruvuri SP, Timar R, Hogeia E. Prognostic Utility of dNLR, ALRI, APRI, and SII in COVID-19 Patients with Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diagnostics*. 2024;14(15):1685.

Ion R, Kimidi JSSK, Kalapala C, FNU O, Chandrababu VR, Desireddygar OR, Grigras ML, Rosca O, Bratosin F, Cioca Flavius*, et al. Evaluating the Utility of Clinical Scores APACHE, CURB, SOFA, and NEWS2 at Admission and 5-Days after Symptom Onset in Predicting Severe COVID-19 in Patients with Diabetes. *Journal of Personalized Medicine*. 2024;14(8):868.

În plus, rezultatele studiului „Comparative Analysis of COVID-19 Outcomes in Type 1 and Type 2 Diabetes: A Three-Year Retrospective Study” au fost diseminate prin prezentări la conferințe, contribuind la schimbul de idei și la consolidarea rețelei de colaborare științifică:

- 1) 2nd World Congress of Gastroenterology and Digestive Diseases (WGDD-2025), 08–09 septembrie 2025, Barcelona, Spania.
- 2) 6th World Congress on Endocrinology, Diabetes & Metabolism, 23–24 iunie 2025, Praga, Cehia.
- 3) International Symposium on Infectious Diseases and Vaccines, 25–26, 2024, Porto, Portugalia.
- 4) Conferința Regională „Priorități în Sănătatea Publică, Abordări Multidisciplinare ale Bolilor Transmisibile”, 13 iunie 2025, Timișoara.

Aceste prezentări au permis validarea externă a relevanței clinice a temei, integrarea feedback-ului comunității științifice și orientarea către direcții aplicative, în special pentru integrarea variabilelor metabolice în scorurile de severitate și pentru dezvoltarea unor protocoale de monitorizare timpurie în secțiile cu volum mare de pacienți.

9. Concluzii și direcții de dezvoltare

În concluzie, activitatea doctorală a urmărit să transforme observațiile clinice din perioada pandemiei COVID-19 într-un demers științific coerent, cu rezultate cuantificabile și cu potențial de implementare. Teza a demonstrat că, la pacienții cu diabet, riscul nu poate fi evaluat exclusiv prin scoruri standard sau prin biomarkeri izolați, ci printr-o integrare care ține cont de tipul de diabet zaharat, încărcătura inflamatorie și controlul glicemic.

Prin validarea indicilor imun-inflamatori și prin testarea scorurilor clinice la două momente temporale, teza susține un model dinamic de triaj: evaluare la internare, urmată de reevaluare standardizată la ziua 5, cu integrarea variabilelor metabolice pentru rafinarea riscului. În perspectiva viitoare, direcțiile propuse includ: (1) validări externe pe cohorte mai mari și în alte centre; (2) integrarea scorurilor augmentate în sisteme informatice clinice și în protocoale locale; (3) dezvoltarea de soluții de telemedicină pentru management glicemic la pacienți cu risc înalt, cu scopul de a reduce decompensările metabolice și de a optimiza resursele clinice.

Consider că rezultatele obținute reprezintă o bază solidă pentru continuarea cercetării interdisciplinare la intersecția dintre boli infecțioase, terapie intensivă și endocrinologie, în beneficiul pacienților și al îmbunătățirii calității îngrijirii.

Drd. CIOCA Flavius



17.02.2026

Lucrarea elaborată de doctorandul Cioca Flavius este una complexă, originală și cu valoare aplicativă reală în practica medicală și cercetarea clinică, după cum o dovedesc concluziile redactate într-un mod clar și concis. Acestea subliniază contribuțiile personale ale candidatului precum prima comparație head-to-head a evoluției cazurilor de COVID-19 la pacienți din România cu diabet zaharat tip 1 vs. tip 2, impactul clinic al utilizării unor indici validați precum dNLR, ALRI, APRI sau SII și a unor scoruri clinice precum APACHE II, CURB-65, SOFA și NEWS2. Totodată, aceste rezultate s-au transpus într-un algoritm clinic care ar putea crește acuratețea predicției mortalității la 28 zile la pacienții cu COVID-19 și în evaluarea beneficiilor utilizării telemedicinei în monitorizarea pacienților cu diabet zaharat în perioada pandemică.

Originalitatea tezei de doctorat constă în analiza bine structurată a interacțiunii dintre diabetul zaharat și infecția cu SARS-CoV-2, cu o componentă esențială în ceea ce privește relevanța clinică,

cu un potențial impact favorabil în practica medicală curentă și chiar în actualizarea ghidurilor și protocoalelor terapeutice. Astfel, un management integrat care ar include evaluarea comprehensivă a diabetului zaharat și a parametrilor inflamatori și totodată ar utiliza în mod constant scorurile clinice, ar putea contribui la îmbunătățirea semnificativă a prognosticului persoanelor cu infecție SARS-CoV-2 și, de ce nu, cu alte infecții virale.

Prof. univ. dr. habil. TIMAR Romulus-Zorin



17.02.2026