

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

privind teza de doctorat cu titlul

„Translational Modulation of Post-Infarction Cardiac Remodeling: Mechanisms, Therapy and Outcomes”

Doctorand: Teodora MATEOC-SÎRB

Coordonator: Prof. Univ. Dr. Daliborca-Cristina VLAD

Domeniul: Medicină

1. Motivarea cercetării

Cercetarea doctorală intitulată ***„Translational Modulation of Post-Infarction Cardiac Remodeling: Mechanisms, Therapy and Outcomes”*** abordează modularea farmacologică a remodelării cardiace după infarctul miocardic, prin integrarea mecanismelor de acțiune ale inhibitorilor cotransportorului sodiu–glucoză de tip 2 (SGLT2), a implementării tratamentului medical conform ghidurilor și a rezultatelor structurale și clinice observate în practica medicală reală.

Teza reunește o sinteză farmacologică, două studii clinice retrospective și un studiu experimental complementar privind stresul oxidativ în hiperlipidemie.

În pofida progreselor în reperfuzia coronariană și prevenția secundară, supraviețuitorii unui sindrom coronarian acut pot dezvolta disfuncție ventriculară și insuficiență cardiacă. Remodelarea post-infarct nu se limitează la modificarea dimensiunilor ventriculului stâng, ci include alterări ale geometriei, masei miocardice și funcției sistolice, pe fondul activării neurohormonale, inflamației, fibrozei și dezechilibrului metabolic. Evoluția sa este heterogenă, fiind influențată de severitatea injuriei inițiale, substratul cardiometabolic și tratamentul administrat.

Interesul pentru inhibitorii SGLT2 derivă din extinderea utilizării lor dincolo de controlul glicemic, către protecția cardiovasculară și renală.

Efectele hemodinamice, modularea metabolismului energetic și mecanismele antiinflamatorii și antifibrotice descrise în literatura de specialitate oferă o justificare biologică pentru investigarea acestei clase în perioada post-infarct. Totuși, plauzibilitatea mecanistică și beneficiile demonstrate în insuficiența cardiacă nu echivalează cu demonstrarea unui efect independent asupra remodelării structurale în toate fenotipurile post-coronariene.

În acest context, rămâne necesară caracterizarea pacienților la care inhibitorii SGLT2 sunt inițiați precoce și evaluarea evoluției lor ecocardiografice în raport cu severitatea inițială.

Studiile observaționale trebuie să țină seama de confuzia prin indicație, deoarece pacienții tratați pot prezenta un profil de risc mai nefavorabil decât cei netratați. Valorile ecocardiografice inițiale și durata urmăririi constituie, de asemenea, determinanți esențiali ai interpretării răspunsului structural.

O altă problemă privește relația dintre implementarea cumulativă a tratamentului medical conform ghidurilor, denumit *guideline-directed medical therapy* (GDMT), și recuperarea ventriculară. Cei patru piloni terapeutici ai insuficienței cardiace cu fracție de ejeecție redusă sunt inhibitorii sistemului renină–angiotensină, beta-blocantele, antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi și inhibitorii SGLT2. Numărul claselor prescrise la externare

permite evaluarea amplitudinii implementării terapeutice, dar nu descrie dozele administrate, titrarea ulterioară sau aderența.

Cercetarea doctorală a urmărit, astfel, analiza relațiilor structură–efect ale inhibitorilor SGLT, evaluarea asocierii dintre inițierea precoce a inhibitorilor SGLT2 și remodelarea ventriculară după sindrom coronarian acut, precum și investigarea relației dintre numărul pilonilor GDMT, modificările ecocardiografice și reinternarea pentru insuficiență cardiacă. Componenta experimentală a explorat modularea stresului oxidativ prin extracte vegetale în contextul hiperlipidemiei și al tratamentului cu atorvastatină.

Prin aceste direcții, teza propune un cadru translațional care conectează farmacologia și substratul metabolic cu implementarea tratamentului și evoluția ventriculară.

Scopul este identificarea unor repere utile pentru înțelegerea recuperării post-infarct și pentru formularea unor ipoteze care să fie verificate ulterior în studii prospective.

2. Activitatea științifică – evoluția cercetării, diseminarea rezultatelor cercetării în cadrul congreselor și conferințelor naționale și internaționale

Activitatea doctorală s-a desfășurat în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, sub coordonarea doamnei Prof. Univ. Dr. Daliborca-Cristina Vlad.

Formarea doctorală, începută în octombrie 2020, s-a derulat în paralel cu rezidențiatul în cardiologie, început în ianuarie 2021, și cu activitatea clinică în Timișoara.

Stagiile efectuate la *Centre Hospitalier de Carcassonne*, în perioada iulie–noiembrie 2024, și la *Centre Hospitalier de Béziers*, în perioada noiembrie 2024–septembrie 2025, au completat parcursul profesional prin experiență clinică internațională.

Prima direcție de cercetare a tezei a constatat în elaborarea unei sinteze privind relația dintre structura moleculară a inhibitorilor SGLT și răspunsul farmacologic. Au fost analizate evoluția de la florizină la gliflozine, selectivitatea față de transportori, particularitățile farmacocinetice și farmacodinamice și efectele extraglicemice. Sinteza a integrat mecanismele cardiorenale, metabolice și celulare potențial implicate în cardioprotecție, precum și profilul de siguranță și aplicațiile emergente ale acestei clase.

Lucrarea de sinteză a oferit fundamentul farmacologic pentru investigațiile clinice, fără a presupune că toate mecanismele descrise experimental sunt demonstrate la pacientul post-infarct.

Rezultatele s-au concretizat într-un articol științific, publicat în *International Journal of Molecular Sciences* 2025, 26(14), 6937 (*factor de impact* 4,9), în anul 2025, în calitate de prim-autor.

A doua direcție a cercetării a evaluat terapia precoce cu inhibitori SGLT2 după sindrom coronarian acut într-o cohortă retrospectivă, unicentrică, din cadrul *Institutului de Boli Cardiovasculare Timișoara*. Dintre 382 de pacienți evaluați inițial, 238 au îndeplinit criteriile de includere și excludere; 71 au primit inhibitori SGLT2, iar 167 nu au primit această clasă. Au fost incluși pacienți revascularizați prin intervenție coronariană percutană, cu evaluare ecocardiografică la momentul inițial și în perioada de urmărire.

Au fost analizate fracția de ejeție a ventriculului stâng, masa ventriculară și masa indexată, geometria ventriculară și modificările longitudinale ale parametrilor ecocardiografici. Grupul tratat cu inhibitori SGLT2 a prezentat un substrat cardiometabolic și

structural inițial mai nefavorabil, ceea ce a evidențiat importanța confuziei prin indicație. Reexaminarea ecocardiografică s-a efectuat, în medie, la 286 ± 233 de zile.

Ambele grupuri au prezentat recuperarea funcției sistolice, fără o diferență semnificativă între grupuri în variația fracției de ejeecție. Regresia neajustată a masei ventriculare stângi a fost mai amplă la pacienții tratați cu inhibitori SGLT2, respectiv $27,8 \pm 53,8$ g față de $10,0 \pm 55,5$ g ($p = 0,024$). După ajustarea pentru valorile ecocardiografice inițiale și durata urmăririi, asocierea independentă dintre tratamentul cu inhibitori SGLT2 și ameliorarea structurală nu a mai fost semnificativă statistic.

Analiza interacțiunii cu statusul diabetic nu a identificat o modificare semnificativă a răspunsului asociat terapiei în funcție de prezența diabetului. Evoluția comparabilă a pacienților tratați, în pofida unui profil inițial mai sever, susține ipoteza unei stabilizări structurale în fenotipurile cu risc crescut, fără a demonstra o relație cauzală.

Rezultatele acestui studiu au fost diseminate prin publicarea unui articol științific în jurnalul *Medicina* 2026, 62(1), 205, (*factor de impact* 2,4), în anul 2026, în calitate de prim-autor.

A treia direcție a extins evaluarea de la o singură clasă farmacologică la implementarea cumulativă a celor patru piloni GDMT. Studiul retrospectiv a inclus 186 de pacienți după un eveniment coronarian acut, revascularizați percutan, cu ecocardiografie inițială și de control. Analiza prespecificată a pacienților cu fracție de ejeecție $\leq 40\%$ a cuprins 107 persoane, iar grupul cu fracție de ejeecție $> 40\%$ a inclus 79 de persoane. Investigațiile clinice au primit avizul comisiei de etică, conform protocolului 5301 din 9 iulie 2024.

Implementarea tratamentului a fost incompletă. În cohorta totală, inhibitorii SGLT2 au fost prescriși la 30,1% dintre pacienți, iar patru piloni GDMT la 18,8%. În subgrupul cu fracție de ejeecție redusă, 40,2% au primit inhibitori SGLT2 și 26,2% au fost externați cu toate cele patru clase. Aceste rezultate documentează distanța dintre cadrul terapeutic recomandat și prescrierea efectivă, îndeosebi în populația cu indicația cea mai bine susținută pentru terapia cu patru piloni.

Numărul mai mare de piloni GDMT s-a asociat cu o remodelare inversă mai favorabilă. După ajustarea suplimentară pentru severitatea clinică, fiecare pilon în plus s-a asociat cu o reducere suplimentară a diametrului telediastolic ventricular stâng de 0,109 cm în cohorta totală ($p = 0,010$) și de 0,186 cm în subgrupul cu fracție de ejeecție redusă ($p = 0,001$). În acest subgrup, pacienții cu patru piloni au prezentat o reducere medie a diametrului de 0,21 cm, comparativ cu o creștere medie de 0,17 cm la cei cu mai puțin de patru piloni ($p = 0,0021$).

În perioada de urmărire au fost înregistrate 20 de reinternări pentru insuficiență cardiacă. În regresia multivariată, fiecare pilon terapeutic suplimentar s-a asociat cu șanse mai mici de reinternare (OR = 0,384; interval de încredere 95%: 0,195–0,754; $p = 0,006$). Analiza Kaplan–Meier pentru grupurile cu 3–4, respectiv 0–2 piloni nu a evidențiat însă o diferență semnificativă statistic (log-rank $p = 0,46$). Numărul redus de evenimente și caracterul retrospectiv impun interpretarea prudentă a rezultatelor prognostice.

Acest studiu, publicat în *Biomedicine* 2026, 14(5), 1067, în anul 2026, (*factor de impact* 3,9), tot în calitate de prim autor, contribuie la evaluarea implementării GDMT ca variabilă ordinală cu relevanță structurală și clinică. Asocierea observată nu trebuie confundată cu efectul dozei medicamentelor și nu permite stabilirea unei relații cauzale, dar susține investigarea prospectivă a strategiilor de optimizare terapeutică după infarct.

Componenta experimentală complementară, publicată în *Nutrients* 2024, 16(12), 1954 în anul 2024, a investigat efectele extractelor de cătină și struguri în contextul hiperlipidemiei

și al tratamentului cu atorvastatină. Studiul a inclus 112 șobolani *Wistar*, masculi și femele, repartizați în șapte grupuri și evaluați la două și șase luni. Au fost măsurați markeri ai peroxidării lipidice și ai apărării antioxidante și au fost examinate histologic țesuturile hepatic și renal.

Extracțele vegetale, administrate singure sau în asociere cu atorvastatina, au fost asociate cu ameliorarea mai multor parametri ai echilibrului redox, reducerea peroxidării lipidice și atenuarea unor modificări histologice.

Această componentă completează fundamentul metabolic al tezei prin studierea unor mecanisme de protecție tisulară. Fiind un model experimental de hiperlipidemie, cu evaluări hepatice și renale, nu reprezintă o demonstrație directă a remodelării miocardice post-infarct și nu fundamentează, prin ea însăși, recomandări clinice de fitoterapie.

Activitatea științifică documentată în CV include și contribuții la cercetări privind subprescrierea medicamentelor la vârstnici și studii colaborative referitoare la prescrierea inhibitorilor SGLT2 și la mecanismele cardiorenale după infarct. Aceste colaborări completează preocuparea pentru farmacoterapia cardiovasculară și utilizarea datelor din practica reală.

Participarea la manifestări științifice a inclus *Congresele Naționale de Cardiologie* din 2021 și 2022, *Conferința de Primăvară a Societății Române de Cardiologie* din 2022, *conferințele CardioCulture* din 2022 și 2025, *Valvular Heart Disease Forum* din 2025, precum și reuniuni dedicate aritmiilor, hipertensiunii arteriale și cardiologiei în medicina generală. CV-ul documentează participarea la aceste evenimente iar diseminarea rezultatelor doctorale este atestată prin cele patru publicații incluse în teză.

În ansamblu, parcursul cercetării a conectat analiza farmacologică a inhibitorilor SGLT cu evaluarea ecocardiografică longitudinală și implementarea tratamentului post-infarct.

Contribuțiile originale privesc caracterizarea fenotipului tratat precoce cu inhibitori SGLT2, cuantificarea implementării GDMT și identificarea asocierilor dintre numărul pilonilor terapeutici, remodelarea inversă și reinternarea pentru insuficiență cardiacă.

3. Lista de lucrări care fac parte integrantă din teza de doctorat

Rezultatele și componentele cercetării doctorale sunt prezentate în cele patru articole publicate în extenso, trei în calitate de prim-autor și unul în calitate de autor corespondent, conform listei de lucrări din teza finală.

1. **Mateoc, T.**; Dumitrascu, A.L.; Flangea, C.; Puscasiu, D.; Vlad, T.; Popescu, R.; Marina, C.; Vlad, D.C. SGLTi: From Structure–Effect Relationship to Pharmacological Response. *International Journal of Molecular Sciences* 2025, 26(14), 6937. DOI: 10.3390/ijms26146937. **IF = 4,9.**

2. **Mateoc, T.**; Suciu, I.M.; Gaiță, D.; Andor, M.; Popescu, R.; Vlad, T.; Flangea, C.; Muntean, C.; Vlad, D.C. Early SGLT2 Inhibitor Therapy in Acute Coronary Syndrome: Mitigating Adverse Remodeling in High-Risk Phenotypes—A Real-World Study. *Medicina* 2026, 62(1), 205. DOI: 10.3390/medicina62010205. **IF = 2,4.**

3. **Mateoc-Sîrb, T.**; Suciu, I.M.; Gaiță, D.; Andor, M.; Popescu, R.; Vlad, T.; Flangea, C.; Muntean, C.; Vlad, D.C. Guideline-Directed Medical Therapy Intensity, Ventricular Remodeling, and Clinical Outcomes After Acute Myocardial Infarction: A Single-Center Real-World Retrospective Cohort Study. *Biomedicines* 2026, 14(5), 1067. DOI: 10.3390/biomedicines14051067. **IF = 3,9.**

4. Cristina, R.T.; Mohamed, E.A.; Tulcan, C.; Dumitrescu, E.; Muselin, F.; Orășan, S.A.; **Mateoc-Sîrb, T.**; Vlad, D. The Oxidative Stress Markers' Protective Influence of Sea Buckthorn and Grape Extracts in Atorvastatin-Treated Hyperlipidemic Rats. *Nutrients* 2024, 16(12), 1954. DOI: 10.3390/nu16121954. **IF = 4,8, autor corespondent.**

4. Aprecierea conducătorului de doctorat

Text propus spre revizuire și asumare de către conducătorul de doctorat.

Teza de doctorat elaborată de doctoranda **Mateoc-Sîrb Teodora** abordează o temă relevantă pentru cardiologia și farmacologia cardiovasculară, investigând determinanții farmacologici ai remodelării ventriculare după infarctul miocardic.

Cercetarea integrează analiza mecanismelor inhibitorilor SGLT, date clinice provenite din practica medicală reală și o componentă experimentală complementară privind modularea stresului oxidativ.

Contribuțiile clinice ale tezei constau în caracterizarea profilului cardiometabolic și structural al pacienților tratați precoce cu inhibitori SGLT2 și în evaluarea relației dintre implementarea cumulativă a GDMT, remodelarea inversă și evoluția clinică.

Analizele longitudinale și multivariate evidențiază importanța substratului ventricular inițial și a severității clinice în interpretarea răspunsului terapeutic. Documentarea utilizării incomplete a celor patru piloni, îndeosebi în populația cu fracție de ejeecție redusă, oferă repere pentru optimizarea practicii clinice.

Sinteza farmacologică asigură fundamentul mecanistic al cercetării, iar studiul experimental completează evaluarea interacțiunii dintre metabolism, stres oxidativ și protecție tisulară.

Integrarea acestor componente conferă tezei coerență translațională și permite formularea unor ipoteze pentru cercetări ulterioare, cu delimitarea corespunzătoare a dovezilor experimentale de observațiile clinice.

Rezultatele prezintă relevanță științifică și potențial de aplicabilitate clinică, fiind diseminate prin publicații internaționale.

Teza contribuie la înțelegerea relației dintre tratamentul farmacologic și recuperarea ventriculară post-infarct și susține necesitatea unor studii prospective pentru confirmarea asocierilor observate.

Parcursul cercetării reflectă capacitatea doctorandei de a integra analiza farmacologică, metodologia observațională și interpretarea clinică a rezultatelor într-un program doctoral unitar.

Student-doctorand

Conducător de doctorat

Mateoc-Sîrb Teodora

Prof. Univ. Dr. Daliborca-Cristina Vlad

Data: 01.10.2026