

## REZUMAT

Teza de Abilitare cu titlul „Diabetul zaharat și patologiiile cronice asociate: de la mecanisme, la terapie” prezintă întreaga activitate științifică, academică și profesională a candidatei, Conf. dr. Simona Cernea, precum și planurile de dezvoltare a carierei.

**Prima secțiune** are 4 capitole, care prezintă contribuțiile candidatei la cunoașterea din domeniul diabetului zaharat și al patologiiilor cronice asociate, ce acoperă o arie mai amplă de interes, de la mecanisme patogenetice la terapii inovatoare.

*Primul capitol* reprezintă o scurtă introducere, și relevă complexitatea patologiei abordate, în contextul stadiului actual al cunoașterii, oglindit de publicațiile candidatei.

*Al doilea capitol* prezintă rezultatele științifice, și are două subcapitole, primul prezentând sinteza proiectelor de cercetare desfășurate în perioada 2003-2013. Acesta e structurat în 5 subcapitole, pe tematici, rezultatele fiind prezentate întrucât au adus elemente de originalitate și o contribuție relevantă în domeniu la nivel mondial: Metode alternative de administrare a insulinei (descrie proprietățile farmacocinetice/-dinamice ale unei insuline spray bucale); Izolarea de insule pancreatice, Autoimunitatea în DZ tip 1 (identifică și caracterizează imunofenotipic și funcțional celule T CD8<sup>+</sup> antigen-specifice, monitorizate și post-terapie cu Acm antiCD3); Funcția  $\beta$  celulară la pacienții cu DZ tip 1, Funcția  $\beta$  celulară la pacienții cu DZ tip 2 (clasifică pacienții în raport cu funcția  $\beta$  celulară reziduală la debut, pe baza combinației dintre valorile ale HbA1c și peptid C la 2 ore, HbA1c=7% discriminând o scădere cu ~65%).

Al doilea subcapitol prezintă rezultatele cercetării în perioada 2014 până în prezent, pe teme de cercetare:

- Comorbidități neuropsihologice în DZ tip 2. Am obținut date referitoare la prevalența depresiei (34,3%), anxietății (44,9%) și disfuncției cognitive (69,0%) la pacienții cu DZ tip 2, fiind prima evaluare sistematică a acestora în zona noastră. Pacienții au prezentat o diminuare a funcției cognitive, mai ales a funcției executive și memoriei, iar magnezemia a fost mai mică comparativ cu subiecții-control. Magneziul seric a fost corelat cu funcția cognitivă (și în analiza multivariată:  $\beta=6,395$ ;  $p=0,02$ ), și cu subdomeniile vizuospațial/executiv și denumire. Pacienții cu depresie au prezentat valori crescute ale concentrațiilor serice de leptină, și ale FLI (indice al leptinorezistenței) (atât în grupul cu obezitate, cât și fără), respectiv mai mici ale sObR, iar concentrațiile de leptină au crescut progresiv cu severitatea simptomelor de depresie. Femeile au prezentat depresie și anxietate într-o proporție mai mare (OR: 3,23;  $p<0,0001$ , respectiv OR: 2,01;  $p<0,05$ ), și au avut niveluri serice crescute de leptină și valori aproape triple ale FLI. Analizele multivariate a indicat că leptina, respectiv FLI au contribuit semnificativ și independent la scorurile de depresie, sugerând un posibil rol al hiperleptinemiei/leptinorezistenței. Doar simptomele moderat-severe de anxietate s-au asociat (slab) cu leptinemia și FLI, însă analizele multivariate nu a confirmat corelațiile scorului de anxietate cu acestea. O analiză post-hoc a arătat că 25,1 % dintre pacienți au avut SSLD, prin povară emoțională (asociată cu un control glicemic mai slab) și stres legat de regimul terapeutic. Depresia și anxietatea moderat-severă au crescut semnificativ riscul de SSLD (OR: 8,91;  $p<0,0001$ ).

- Boala ficatului gras non-alcoolic și sistemul leptinei în DZ tip 2. Prevalența steatozei hepatice (evaluată prin markeri non-invazivi, inclusiv ultrasonografici) a fost de 76,1%, iar al fibrozei de 29%. Pacienții cu steatoză hepatică au avut valori crescute ale leptinemiei și FLI (~duble), și scăzute ale sObR. Analizele multivariate au arătat că predictorii steatozei hepatice au fost leptina ( $r=0,29/0,54$ ), sObR ( $r=-0,37/-0,43$ ), respectiv FLI

( $r=0,31/0,55$ ), dar și parametri metabolici și de adipozitate (HbA1c, trigliceride, colesterol HDL, HOMA-IR, raport talie-șold sau %GC). Datele noastre sunt printre puținele care au demonstrat o legătură între steatoza hepatică și leptinorezistență la pacienții cu DZ tip 2. În schimb, nu s-a putut dovedi corelația leptinemiei, sObR, sau FLI cu fibroza hepatică (corelată doar cu vârsta și talia). Am demonstrat că adipozitatea periferică (IAC) s-a asociat cu hiperleptinemie, leptinorezistență și creșterea secreției de insulină, dar nu cu insulinorezistență, iar adipozitatea viscerală (IAV și RTÎ) cu insulinorezistență, dar nu a influențat secreția de insulină / leptină, respectiv leptinorezistența. Am identificat o corelație puternică între raporturile peptid C/leptină și MNG/MTGC ( $r=0,62$ ;  $p<0,0001$ ).

- Corelații cardio-metabolice și nutriționale. Un studiu preliminar a indicat că grosimea țesutului adipos epicardic a fost corelată pozitiv cu markerii adipozității, și negativ cu FE și cu RFGc. Un alt studiu (coautor) a demonstrat că pacienții malnutriți cu IMA au avut un status inflamator mai accentuat, o durată mai mare a spitalizării și un necesar mai mare de suport hemodinamic după revascularizare coronariană.

- Comorbidități endocrine la pacientele cu patologie metabolică. Un studiu retrospectiv a identificat corelațiile dintre parametri metabolici și date de sănătate a reproducerii la pacientele cu DZ tip 2.

*Capitolul trei* prezintă realizările profesionale, iar *capitolul al patrulea* realizările academice. Activitatea științifică s-a concretizat prin publicarea a 39 articole ISI (28 ca autor principal), (FCiAP: 95,113; citări: 655 WOS; indice Hirsh: 14), și 10 articole BDI/B+, până în prezent. Am publicat de asemenea, 3 cărți și 5 capitole (3 ca prim autor, dintre care unul a fost publicat în editura Springer, 2 – ca și coautor).

Sunt în prezent Coordonator al programului de Licență Nutriție și Dietetică și responsabil pentru Master Nutriție Clinică și Comunitară din cadrul universității noastre, și de asemenea, Coordonator de rezidențiat în specialitatea Diabet Zaharat, Nutriție și Boli Metabolice. Am fost Coordonator național pentru 2 studii clinice multicentrice internaționale, investigator principal în 5, și subinvestigator într-un altul. Am câștigat prin competiție internă 3 granturi de cercetare, și am fost membru al unui proiect câștigat prin competiție națională. Sunt editor de specialitate pentru o revistă ISI și una BDI.

**Secțiunea a doua** prezintă planul de dezvoltare a activității științifice, profesionale și academice. Ca direcții de cercetare viitoare menționez:

- BFGNA și corelații cardio-reno-hepatice în DZ – susținut dintr-un grant câștigat;
- Piciorul diabetic – pentru care a fost depus o propunere în competiție națională;
- Rolul leptinei și al leptinorezistenței în apariția DZ și a patologiei asociate;
- Ritmul circadian și patologia metabolică;
- Nutriția în patologia metabolică.

**Secțiunea a treia** conține referințele bibliografice (231), selectate ca suport în prezentarea stadiului cunoașterii și raportarea la rezultatele obținute.