

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE *CAROL DAVILA*

BUCUREȘTI



TEZĂ DE ABILITARE

REZUMAT

**PERSPECTIVE EPIDEMIOLOGICE, ETIO-PATOGENICE
ȘI TERAPEUTICE ASUPRA UNOR ANOMALII
ASOCIATE BOLII CRONICE DE RINICHI**

Conf. Dr. CRISTINA CĂPUȘĂ

2017

Teza de abilitare intitulată “*Perspective epidemiologice, etio-patogenice și terapeutice asupra unor anomalii asociate Bolii cronice de rinichi*”, elaborată în conformitate cu Ordinul ministrului educației și cercetării științifice nr. 3121/27.01.2015 și Regulamentul C.S.U.D. al Universității de Medicină și farmacie „Carol Davila” București privind obținerea atestatului de abilitare, cuprinde expunerea succintă a evoluției carierei proprii din punct de vedere profesional, didactic și științific, cu accent asupra celor mai importante contribuții științifice realizate după conferirea titlului de Doctor în Medicină, prezentate în corelare cu datele din literatura de specialitate, cu scopul de a sublinia abilitatea personală de organizare, coordonare și desfășurare a activităților didactice și de cercetare. În plus, sunt prezentate principalele direcții urmărite pentru dezvoltarea carierei academice, științifice și profesionale.

Teza propriu-zisă este structurată în trei secțiuni.

Prima parte, „**Realizări profesionale, academice și științifice**” (212.389 caractere cu spații, 16 tabele și 23 figuri), este compusă din trei capitole distincte, câte unul pentru fiecare din cele trei domenii de activitate. Pe *plan profesional*, întreaga activitate medicală am desfășurat-o în cadrul Spitalului Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila”, unde am acordat asistență specializată mai ales pacienților cu afecțiuni nefrologice. În permanență am urmărit acumularea de noi cunoștințe și perfecționarea abilităților practice pentru a asigura cea mai bună calitate a îngrijirii bolnavilor. Aceasta reiese din obținerea succesivă a titlurilor de medic primar în specialitățile Medicină internă și Nefrologie, precum și din cele aproximativ 30 de manifestări profesionale creditate cu ore de educație medicală continuă la care am participat în țară și în străinătate (dintre care 10 au avut loc după definitivarea studiilor doctorale, în 2002), majoritatea având ca tematică diverse aspecte ale Bolii cronice de rinichi – subiectul prezentei Teze de abilitare. Recunoașterea prestigiului profesional este susținută de cooptarea mea în structurile de conducere ale Societății Române de Nefrologie din 2009 până în prezent, precum și de distincțiile primite din partea unor societăți profesionale naționale și internaționale.

Pe *plan didactic*, în cei 20 de ani de la intrarea în învățământul superior medical, am parcurs succesiv, prin concurs, toate etapele gradelor didactice până la acela de conferențiar universitar (din 27.02.2017) și m-am implicat în toate aspectele procesului de învățământ teoretic și practic pentru studenți și medici rezidenți. Am îndrumat 11 lucrări de licență ale absolvenților UMF „Carol Davila”, am participa la desfășurarea sesiunilor și congreselor studenților medicinisti, am fost tutore al unei serii de studenți și am cooptat atât studenți cât și rezidenți în activitatea de cercetare și redactare de lucrări științifice (comunicări și articole) care au fost prezentate la manifestări profesionale interne și internaționale. De asemenea, am coordonat în calitate de director sau responsabil de program cursuri de perfecționare de scurtă durată, creditate de

Colegiul Medicilor din România cu ore de educație medicală continuă, pentru medici de familie (2012, 2013) și medici rezidenți în nefrologie și anatomie patologică (2016). Din punct de vedere al redactării și publicării de materiale didactice, am contribuit în calitate de autor și co-autor la apariția a 7 monografii (dintre care 1 ca autor unic) și 64 capitole în cărți de specialitate (55 ca autor unic și 1 – într-o monografie internațională). Cinci dintre aceste cărți, capitolul publicat în editura internațională și șapte dintre celelalte capitole au fost realizate după obținerea titlului de doctor în Medicină. Majoritatea materialelor didactice elaborate după 2003 au abordat diferite aspecte ale conceptului Bolii cronice de rinichi, de la problematica epidemiologiei sale, la unele dintre complicațiile mai frecvente și la implicații terapeutice.

Pe planul cercetării științifice, am participat la 3 studii multicentrice naționale (două ca investigator principal), 24 studii clinice multicentrice internaționale în calitate de investigator principal (1), coordonator local (11) și sub-investigator (12), numeroase proiecte de cercetare unicentrice desfășurate în cadrul Disciplinei unde activez, precum și la 4 granturi cu finanțare câștigată prin competiție de proiecte (trei în calitate de director de proiect). Rezultatele activității de cercetare au fost concretizate în 112 comunicări științifice publicate sub formă de rezumat (49 în reviste cotate ISI, dintre care 15 ca autor principal) și 50 de articole publicate *in extenso* (16 în reviste ISI, dintre care 7 ca autor principal). Capitolul adresat realizărilor științifice este divizat în 3 subcapitole, care redau pe scurt cele mai importante contribuții personale structurate în trei domenii majore de interes științific:

- Aspecte ale stresului oxidativ în Boala cronică de rinichi – domeniu care a continuat tema abordată în cadrul tezei de doctorat (cu titlul „Rolul stresului oxidativ în patologia bolnavilor cu insuficiență renală cronică tratați prin dializă”, coordonator Prof. Dr. Doc. Nicolae Ursea, susținută public în oct. 2002). Subiectul se distinge prin caracterul de pionierat în România și prin coroborarea unor elemente de cercetare fundamentală cu practica clinică. În urma aplicării unor protocoale de cercetare distincte, asupra unor subiecți cu Boală cronică de rinichi non-dializați, hemodializați, dializați peritoneal, tratați sau nu cu eritropoietină și/sau fier intravenos, au fost analizați parametri ai peroxidării lipidice, ai stresului carbonil și ai sistemelor antioxidante eritrocitare și plasmatică. Cele mai importante studii finalizate după 2003 au fost pe scurt descrise în acest subcapitol. Dintre concluziile rezultate din cercetările proprii menționez că stresul oxidativ pare a exista înainte de inițierea terapiei prin dializă, pare mai accentuat la pacienții dializați și nu pare influențat de tratamentul cronic cu eritropoietină. Dializa peritoneală pare a induce în mai mică măsură peroxidare lipidică față de hemodializă, însă sistemele antioxidante nu par influențate de metoda de dializă.

Importantă pentru practica medicală este și observarea corelației semnificative dintre oxidarea lipoproteinelor plasmaticice și anomaliile metabolice (dislipidemie și hiperuricemie), ceea ce poate pleda în favoarea prescrierii terapiei hipolipemiante.

- Aspecte de diagnostic și tratament în anemia asociată Bolii cronice de rinichi – care a abordat preponderent identificarea anomaliilor metabolismului fierului și implicațiile suplimentării cu fier pe cale intravenoasă. Sunt descrise două studii care au analizat utilitatea unor *biomarkeri* pentru diagnosticul deficitului de fier și diferențierea acestuia de anemia de tip inflamator la subiecți cu Boală cronică de rinichi (BCR) non-dializați, din care a reieșit că distribuția medulară anormală a fierului este prezentă la jumătate dintre cazuri, în majoritate (40%) fiind întâlnit un aspect mixt de asociere a deficitului de fier cu anemia de tip inflamator cronic și că deși parametrii plasmatici ai fierului (inclusiv hepcidina) au utilitate limitată pentru diagnostic, feritinemia pare a avea cea mai bună performanță, valori ale sale sub 166ng/mL pot prezice corect deficitul de fier la 76% subiecți. În continuare, au fost detaliate cercetările privind eficacitatea și siguranța tratamentului cu fier intravenos, deseori recomandat în anemia din BCR deoarece asigură accesul rapid al fierului la locul eritropoiezei. Primul studiu din această categorie la care am participat, foarte bine primit în comunitatea științifică (fiind citat de >100 ori) deoarece a avut cel mai mare număr de bolnavi tratați doar cu fier (fără eritropoietină), monitorizați timp de 12 luni, a arătat că la o treime dintre pacienții non-dializați menținerea hemoglobinemiei optime este posibilă prin terapie cu fier intravenos, fără efecte adverse notabile. În următoarele cercetări desfășurate am pus accentul asupra efectelor acute ale acestui tratament, constatând că apare agravarea peroxidării lipidice la pacienți dializați, mai ales după injectarea fierului pe linia venoasă a circuitului extracorporal (acest protocol a fost realizat printr-un grant de cercetare VIASAN, 2004-2006), precum și disfuncție endotelială și creșterea concentrației urinare de beta2-microglobulină (sugerând toxicitate tubulară) tranzitor la pacienți non-dializați. Cu toate acestea, într-un studiu retrospectiv, am constatat că tratamentul pe termen lung cu doze moderate de fier intravenos (100-200mg/lună) nu pare a avea impact asupra morbidității generale, infecțioase și cardio-vasculare la pacienți cu BCR hemodializați cronic.
- Aspecte de epidemiologie și tratament în anomaliile metabolismului mineral și osos asociate BCR – domeniu în care am avut contribuții notabile, fiind autor principal al primului ghid de practică medicală pentru hiperparatiroidismul secundar BCR al Societății Române de Nefrologie, coordonator al primului studiu multicentric național

care a evaluat prevalența anomaliilor biochimice (inclusiv ale factorului de creștere fibroblastic 23) și cardio-vasculare ale metabolismului mineral la pacienți non-dializați și al primului studiu intervențional randomizat asupra eficienței unui activator selectiv al receptorilor vitaminei D în comparație cu un preparat nativ al acesteia la pacienți non-dializați, în România. Toate aceste cercetări sunt sintetizate în acest al treilea subcapitol al realizărilor științifice. Am constatat că prevalența deficitului nutrițional al vitaminei D (calcidiol seric <30ng/mL) depășește 90% indiferent de prezența și gradul BCR, în timp ce hiperparatiroidismul secundar, hiperfosfatemia și hipocacemia sunt mai frecvente pe măsura declinului funcțional renal (ultimile două doar în stadii avansate de BCR). Deficitul vitaminei D a fost direct corelat cu boala vasculară periferică la pacienți non-dializați fără manifestări evidente de ateroscleroză, iar hiperfosfatemia a fost singura anomalie a metabolismului mineral corelată cu riscul de inițiere a terapiei de substituție a funcțiilor rinichiului în BCR. Pe de altă parte, calcificările parietale ale aortei abdominale lombare au fost prezente la circa trei din patru subiecți cu BCR non-dializați care aveau co-morbidități cardio-vasculare și valorile >5 ale scorului de calcificare Kauppila par un indicator util al afectării vascularizației intrarenale. În total, cercetările din domeniul metabolismului mineral au fost concretizate în 6 articole publicate în reviste cotate ISI (dintre care 3 ca autor principal), 6 articole în alte reviste de specialitate, 2 prelegeri invitate la congrese internaționale și 25 de comunicări la diferite manifestări științifice din țară și străinătate.

Cea de a doua secțiune a tezei de abilitare, „**Perspective profesionale, didactice și științifice**” (19.900 caractere cu spații), a fost rezervată expunerii obiectivelor strategice și activităților specifice din cadrul planului de dezvoltare a carierei pe cele trei direcții fundamentale. Pe *plan profesional*, obiectivul major este perfecționarea permanentă a propriei instruirii atât sub aspectul dezvoltării cunoștințelor medicale, cât și al aptitudinilor educaționale și abilităților de cercetare. Ca activități specifice mi-am propus parcurgerea programului online al Societății Internaționale de Nefrologie „Clinical Nephropathology Certificate” și a cel puțin unui curs de statistică medicală.

Pe *plan didactic*, urmăresc realizarea unui proces de învățământ dinamic, interactiv, cu accent pe participarea activă a studenților și rezidenților la desfășurarea orelor de curs și seminarii, adaptat nevoilor cursanților. Voi acorda atenție colaborării cu colegii mai tineri recent cooptați în colectivul nostru, cărora le voi oferi sprijin și sfaturi pentru activitatea lor didactică (în dorința de a le imprima valorile aplicabilității practice a stagiului pentru studenți) și voi încerca să îi antrenez în activitatea editorială a Disciplinei. De asemenea, îmi propun

intensificarea contribuției proprii la redactarea de materiale didactice, prin finalizarea capitolelor pentru manualul Disciplinei, elaborarea unui compendiu de cazuri clinice comentate pentru studenți și a unei monografii adresate interrelațiilor os-rinichi (pentru care preconizez colaborare interdisciplinară cu colegi reumatologi).

În final, din punct de vedere al *perspectivelor în cercetarea științifică*, doresc să continui și să extind ariile majore de interes științific, să intensific valorificarea rezultatelor cercetării prin comunicări și publicații științifice, să promovez colaborarea interdisciplinară, să particip la competiții pentru finanțarea cercetării și să implic cât mai mulți colegi în aceste proiecte. În acest capitol al tezei de abilitare am realizat o scurtă trecere în revistă a proiectelor personale de publicații științifice și a protocoale de studii pe care intenționez să le desfășor în perioada următoare, de asemenea defalcat pe cele trei domenii de interes. Unul dintre aceste proiecte de cercetare („Studiu prospectiv încrucișat privind efectele administrării intravenoase unice de fier asupra disfuncției endoteliale și a unor parametri ai stresului oxidativ la pacienți cu Boală cronică de rinichi non-dializați”) este deja demarat și a obținut finanțare printr-un grant câștigat în urma unei competiții de proiecte organizată de o entitate privată. Merită subliniat că am inclus în echipa proiectului o fostă rezidentă care și-a ales subiectul ca temă pentru doctorat (sub coordonarea Prof. Dr. Gabriel Mircescu), fapt care subliniază capacitatea mea de mentor și preocuparea pentru antrenarea tinerilor medici în activități de cercetare care să îi susțină și în formarea profesională viitoare. Corespunzător domeniului anomaliilor metabolismului mineral, mi-am propus orientare în viitorul apropiat către studiul modificărilor factorului de creștere fibroblastic 23 (FGF23) în Boala cronică de rinichi și a influenței acestora asupra evoluției clinice a pacienților, subiect care nu a mai fost încă abordat în țara noastră.

Am încheiat secțiunea a doua a tezei cu afirmarea dezideratului personal de a-mi dezvolta cariera profesională, academică și științifică prin consecvență, rigurozitate, dorință de perfecționare, spirit de colegialitate și colaborare interdisciplinară, apel la sfatul profesorilor consacrați, deschiderea către tineri și efort permanent pentru a obține surse în vederea finanțării cercetărilor și pentru a publica rezultatele obținute.

Ultima secțiune (a treia) a tezei de abilitare cuprinde **lista referințelor bibliografice** (158 titluri), atât contribuții personale (28) cât și raportări din literatura de specialitate care au stat la baza emiterii ipotezelor de studiu și a comparării rezultatelor proprii cu stadiul cercetărilor din domeniu, după cum au fost descrise în primele două secțiuni.