



**GRIGORE T. POPA** UNIVERSITY OF  
MEDICINE AND PHARMACY IASI

**RISK FACTORS AND COMORBIDITIES IN  
CARDIOVASCULAR PATHOLOGY**

**- Habilitation Thesis -**

**Associate Professor  
Irina Iuliana Costache, MD, PhD**

**Iași, România  
2019**

## ABSTRACT

The Habilitation thesis entitled "**Risk factors and comorbidities in cardiovascular pathology**" summarizes the most important scientific, professional and academic achievements that have been finalized after obtaining the title of Doctor in Medicine (since 2001) centered on 3 important research directions:

**1. Researches regarding cardiovascular diseases in terms of risk factors.**

**2. Researches regarding cardiovascular diseases in terms of biochemical and genetics interrelations data.**

**3. Researches regarding cardiovascular diseases in terms of comorbidities.**

The thesis was elaborated in accordance with the recommendations of The National Council for the Attestation of University Titles, Diplomas and Certificates (CNATDCU) in three main sections starting with scientific, professional and academic development, underlining the personal contribution in the field of cardiovascular pathology, followed by the plans for the professional and scientific development and full list of bibliographic references.

**Section I presents the scientific achievements of the post-doctoral period;**

**Section II is devoted to evolution and future development plans;**

**Section III is made up of the list of bibliographic references used in the thesis.**

The three sections are preceded by a synthesis of my entire career, with the presentation of the main professional, academic and scientific achievements, focusing on theoretical and practical skills that give me the ability to coordinate research teams, organize and manage the teaching process, to explain and facilitate the process of learning and research.

The paper provides an overview of my work in the field of cardiology and internal medicine at the "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iasi.

Throughout my professional career, my clinical and academic work has interfered and developed in parallel and on several levels.

In developing my medical career, I was aiming to continuously improve my medical knowledge and skills and to refine my training with the latest advances and progresses in medicine. Having two specialties (originally for internal medicine and subsequently for cardiology) I had a much wider perspective on the patient and a much more complex approach to cardiovascular pathology. Thus, I am currently a primary physician in internal medicine and cardiology and I own a competence in general echography.

Although I'm working in a Cardiology department, I am still linked to the first specialty of internal medicine, which is why I have tried throughout my career to be aware of everything new in this field and to integrate Cardiology into the broad field offered by internal medicine, fact which is also reflected in the choice of the title and subject of this habilitation thesis.

In the overview preceding Section I, I presented the main research ideas underlying the thesis **"TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION WITH INHIBITORS OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYMES"**, sustained in 2001 and I reviewed the grants and projects obtained through competition, the scientific collaborations and the research theme approached within interdisciplinary teams.

In brief, I have reviewed the continuing medical education projects in which I have been involved as a coordinator and lecturer, teaching activity for students and residents, activities carried out within the academic community and their professional societies, also the main publications.

It has been highlighted the importance of research and publishing throughout my career, of which I mention a total of 29 articles listed in the Thomson ISI Web of Science Core Collection (of which 19 as principal author, 10 co-author articles) and ISI proceedings indexed in Thomson ISI Web of Science Core Collection (11 abstracts) and articles indexed in other international databases (68 articles, 42 BDI of which 33 as principal author), 20 books as sole author, 1 coordinator book, 13 collective books authors, a total of 37 chapters as author or coauthor in 20 books, of which 2 chapters in international books (co-author) a number of 106 citations in the Thomson ISI Web of Science Core Collection and a Hirsch index of 6.

At the end of this section, are presented the elements of the national and international visibility of my activity, such as the publication of books, chapters of books (including co-authors on 2 chapters published in international books), participation in national and international congresses, competition grant activities (1 as a director and 4 as a member of the project team), involvement in research activities carried out in collaboration with research teams from the University of Medicine and Pharmacy "Grigore I. T. Popa" Iasi, publication of articles in magazines included in Thomson ISI databases and other international databases and their quoting, leading to a Hirsch-index of 6 in the Thomson ISI Web of Science Core Collection.

The following chapters detail my original contribution to cardiovascular pathology from fundamental to clinical research, and provide the list of published scientific and abstract articles on which the original contribution is based.

In **the first section** of the Habilitation thesis entitled "Scientific achievements in the post-doctoral period" I have illustrated the publications accumulated during the post-doctoral period in three main themes of study:

- 1. Researches regarding cardiovascular diseases in terms of risk factors. Clinical implications.**
- 2. Researches regarding cardiovascular diseases in terms of Biochemical/genetics interrelations data. Clinical implications.**
- 3. Researches regarding cardiovascular diseases in terms of comorbidities. Clinical implications.**

In **the first subchapter of Section I**, some of the cardiovascular risk factors were discussed, their interactions and some of their implications in cardiovascular pathology.

**The second subchapter of Section I** brings into discussion the approach of cardiovascular diseases in relation to the biochemical and genetic factors involved in the occurrence of this pathology underlying on the practical implications of their research.

**The third subchapter of Section I** deals with the approach of cardiovascular pathology in terms of associated comorbidities, with special clinical implications in the complex approach and management of the patient with cardiovascular disease.

Most of Section I consists of the results published in the research topic in 12 ISI Thomson papers, 10 papers indexed in international databases, some of them presenting the results of the research grant obtained through the competition.

**Section II** of the Habilitation thesis describes the professional, academic and research development plan for the next years, in which I set out to focus on building up a multidisciplinary research team, developing the logistics base and also increasing dissemination and visibility of research results. I want to address new clinical research topics that might be presented in national and international scientific projects competitions, involving young doctors and PhD students.

As future projects, I intend to continue my work using the same values that have guided me throughout my career and which, I consider, are essential for the teaching and research career - the desire for continuous improvement, honesty, communication, teamwork, the interest for research and information dissemination.

The research will focus on addressing more topics of interest. Thus, in order to continue my research activity in the future, I plan to make more efficient the professional interaction between the current and future collaborations, between my ability to coordinate original researches and the need to supervise young students and PhD students, respecting current standards in clinical and experimental research.

From the point of view of the approached themes, I will consider the continuation of the main topics debated so far, but also the development of new research themes.

- As my areas of interest are very extensive (as evidenced by the work done and the collaboration so far), one of my main objectives is to continue the researches started with the aim of identifying new aspects and implicitly results that could be based on the development of new scientific papers. In this respect, further collaboration through the organization of regular meetings with those involved in the above-mentioned research, namely the Department of Genetics, the Hospital Immunology Laboratory, the Discipline of Gastroenterology, are essential for assessing the current state of research as a starting point for future research.

- Furthermore, I aim to capitalize on the results of the research grants that I have participated either as a director or as a member for the purpose of conducting scientific papers and possibly extending the collaboration with related specialties. One area of interest for future research collaboration is Interventional Cardiology, extending the research started in the Grant I was directing, in order to detect resistance to clopidogrel on patients who have been enrolled and to demonstrate that this resistance is one of the causes of early stent thrombosis. Expanding the research on the patients with liver cirrhosis could have a practical implication, helping to identify patients at risk of bleeding or of early thrombosis and implicitly unfavorable postangioplasty evolution.

I intend to expand the research theme of cardiovascular risk factors by trying to further analyze the evolution of some risk factors in associated systemic diseases, and, on the other hand, to establish some relationships between these factors and genetic mechanisms and their implications in different comorbidities such as lower extremity artery disease.

Another direction of research is represented by the new biomarkers used in assessing the prognosis of patients with heart failure that associate other comorbidities, especially those with advanced liver disease.

Being confident that teamwork is essential for success in research and career development, I want to support the strengthening of research teams by attracting young enthusiasts. Since the beginning of my university career, I have always been involved in the teaching and mentoring of young doctors, both in clinical and research activities.

With the previously gained experience as a grant manager, investigator / sub-investigator in various clinical trials and the acquired experience over many years of training young doctors, I strongly believe that as a Ph.D. supervisor I will have the opportunity and the ability to transfer my abilities, my knowledge and my enthusiasm to the young people, helping them to achieve the ultimate goal of getting the title of Doctor of Medical Sciences.

In addition, the future career development plan will be based on the most effective harmonization between the three areas of activity presented, aiming to integrate into the efforts of the academic community to maintain and increase the prestige of our university, an institution in which I carried out my activity in the last 28 years.

**Section III** includes a list of bibliographic references used during the elaboration of the Habilitation thesis.



**GRIGORE T. POPA** UNIVERSITY OF  
MEDICINE AND PHARMACY IASI

**RISK FACTORS AND COMORBIDITIES IN  
CARDIOVASCULAR PATHOLOGY**

**- Habilitation Thesis -**

**Associate Professor  
Irina Iuliana Costache, MD, PhD**

**Iași, România  
2019**

## REZUMAT

Teza de abilitare cu titlul **”Factorii de risc cardiovascular și comorbiditățile în patologia cardiovasculară”** sumarizează cele mai importante realizări științifice, profesionale și academice ce au fost finalizate după obținerea titlului de Doctor în medicină (din 2001 și până în prezent) centrate pe 3 direcții importante de cercetare:

**1 Cercetări privind bolile cardiovasculare prin prisma factorilor de risc cardiovasculari.**

**2. Cercetări privind bolile cardiovasculare prin prisma interrelațiilor cu factori genetici și biochimici.**

**3. Cercetări privind bolile cardiovasculare prin prisma comorbidităților.**

Teza este alcătuită conform recomandărilor Consiliul Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU) din **trei secțiuni principale**, începând cu dezvoltarea științifică, profesională și academică, subliniind contribuția personală în domeniul de cercetare al patologiei cardiovasculare, urmată de planurile pentru dezvoltarea profesională și științifică viitoare și lista completă de referințe bibliografice.

**Secțiunea I** prezintă realizările științifice din perioada postdoctorală;

**Secțiunea II** prezintă evoluția și planurile de dezvoltare viitoare;

**Secțiunea III** este alcătuită din lista referințelor bibliografice utilizate în teză.

Cele 3 secțiuni sunt precedate de o sinteză a activităților din întreaga mea carieră, cu prezentarea principalelor realizări profesionale, academice și științifice, punând accent pe baza teoretică și abilitățile practice care îmi conferă capacitatea de a coordona echipe de cercetare, de a organiza și manageria procesul de predare, de a explica și facilita procesul de învățare și cercetare.

Lucrarea oferă o imagine de ansamblu a activității pe care am desfășurat-o în domeniul cardiologiei și medicinei interne, în cadrul Universității de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” Iași.

De-a lungul carierei mele profesionale activitatea mea clinică și academică au interferat și s-au dezvoltat în paralel și pe mai multe planuri.

În dezvoltarea carierei mele medicale am avut drept scop îmbunătățirea continuă a cunoștințelor și abilităților practice medicale cât și perfecționarea pregătirii mele cu ultimile noutăți și progrese din domeniul medicinei. Faptul că dețin 2 specialități (inițial de medicină internă și ulterior de cardiologie) mi-a permis o perspectivă mult mai largă asupra pacientului și o abordare mult mai complexă a patologiei cardiovasculare. Astfel, actualmente sunt medic primar de medicină internă și cardiologie și dețin competență în ecografia generală.

Deși îmi desfășor activitatea într-un serviciu de Cardiologie, am rămas în continuare legată și de prima specialitate – cea de medicină internă motiv pentru care am încercat în toată cariera mea să fiu la curent cu tot ce este nou și în acest domeniu și să integrez Cardiologia în domeniul larg oferit de medicina internă, fapt care se reflectă și în alegerea titlului și subiectului acestei teze de abilitare.

În cadrul sintezei care precede Secțiunea I am prezentat ideile principale de cercetare care au stat la baza tezei de doctorat cu titlul “ **TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE CU INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI.**”, susținută în anul 2001 și am trecut în revistă granturile și proiectele obținute prin competiție, colaborările științifice și tematica de cercetare aborbată în cadrul unor echipe interdisciplinare.

Au fost trecute în revistă proiectele de educație medicală continuă în care m-am implicat în calitate de coordonator și lector, activitatea de predare la studenți și rezidenți, activitățile desfășurate în cadrul comunității academice și a societăților profesionale din care fac parte, precum și principalele publicații.

A fost subliniată importanța activității de cercetare și a realizării de publicații în decursul întregii mele cariere, dintre care menționez un număr de 29 articole cotate în Thomson ISI Web of Science Core Collection (dintre care 19 ca autor principal, 10 articole coautor) și ISI proceedings indexate în Thomson ISI Web of Science Core Collection (11 rezumate ) și articole indexate în alte baze de date internaționale (68 articole, 42 BDI dintre care 33 ca autor principal), 20 cărți ca autor unic, 1 carte coordonator, 13 cărți colectiv de autori, un număr de 37 capitole de carte în calitate de autor sau coautor, în 20 cărți, dintre care 2 capitole în cărți internaționale (coautor) un număr de 106 citări în Thomson ISI Web of Science Core Collection și un Hirsch-index de 6.

La sfârșitul acestei secțiuni au fost prezentate elementele vizibilității naționale și internaționale ale activității mele, sub forma publicării de cărți, capitole de cărți (inclusiv coautor la 2 capitole publicate în tratate internaționale), participării la congrese naționale și internaționale, activității în cadrul granturilor obținute prin competiție (1 ca director și 4 ca membru în echipa proiectelor), implicării în activități de cercetare efectuate în colaborare cu echipe de cercetare din Universitatea de Medicină și Farmacie ”Grigore T. Popa” Iași, publicării de articole în reviste incluse în bazele de date Thomson ISI și în alte baze de date internaționale și citării lor, conducând la un Hirsch-index de 6 în Thomson ISI Web of Science Core Collection.

Următoarele capitole detaliază contribuția mea originală în domeniul abordării patologiei cardiovasculare de la cercetarea fundamentală la cea clinică, și furnizează lista de articole științifice și abstracte publicate pe care este bazată contribuția originală.

În prima Secțiune a tezei de abilitare intitulată “Realizări științifice din perioada postdoctorală” am ilustrat publicațiile acumulate în perioada postdoctorală în cadrul a 3 teme principale de studiu :

**1 Cercetări privind bolile cardiovasculare prin prisma factorilor de risc cardiovasculari. Implicații clinice.**

**2. Cercetări privind bolile cardiovasculare prin prisma interrelațiilor biochimice / genetice. Implicații clinice.**

**3. Cercetări privind bolile cardiovasculare prin prisma comorbidităților. Implicații clinice.**

În cadrul **primului subcapitol al Secțiunii I** am luat în discuție unii factori de risc cardiovascular, interacțiunile și o parte din implicațiile lor în patologia cardiovasculară.

**Al doilea subcapitol al Secțiunii I** aduce în discuție abordarea patologiei cardiovasculare în interrelație cu factorii biochimici și genetici implicați în apariția acestei patologii insistând pe implicațiile clinice ale cercetării acestora.

**Al treilea subcapitol al Secțiunii I** se referă la abordarea patologiei cardiovasculare prin prisma comorbidităților asociate, fapt cu implicații clinice deosebite în abordarea și managementul complex al pacientului cu boală cardiovasculară.

Cea mai mare parte a Secțiunii I este alcătuită din rezultatele publicate din tematica de cercetare în cadrul a 12 lucrări cotate ISI Thomson, 10 lucrări indexate în baze de date internaționale o parte dintre acestea prezentând rezultatele grantului de cercetare obținut prin competiție.

**Secțiunea II** a tezei de abilitare descrie planul de dezvoltare în **domeniul profesional, academic și de cercetare** pentru următorii ani, în care mi-am propus să pun accentul pe formarea unei echipe de cercetare multidisciplinare, pe dezvoltarea bazei logistice și pe creșterea gradului de diseminare și vizibilitate a rezultatelor cercetării. Îmi doresc să abordez noi subiecte de cercetare clinică pe care să le pot prezenta în competițiile naționale și internaționale de proiecte științifice, antrenând participarea tinerilor medici și doctoranzi.

Ca proiecte de viitor îmi propun să continui activitatea mea folosind aceleași valori care m-au ghidat de-a lungul întregii mele cariere și care, consider eu sunt esențiale pentru cariera didactică și cea de cercetare – dorința de continuă perfecționare, onestitatea, comunicarea, lucrul în echipă, interesul pentru cercetare și diseminarea de informații.

Activitatea de cercetare se va concentra spre abordarea mai multor subiecte de interes. Astfel, pentru a-mi continua activitatea de cercetare în viitor, intenționez să fac mai eficientă interacțiunea profesională dintre colaborările actuale și viitoare, între capacitatea mea de a coordona cercetările originale și nevoia de a supraveghea tinerii studenți și doctoranzi, respectând normele actuale privind cercetarea clinică și experimentală.

Din punctul de vedere al temelor abordate, voi lua în considerare continuarea principalelor subiecte dezbătute până acum, dar și dezvoltarea de noi teme de cercetare.

- Datorită faptului că domeniile mele de interes sunt foarte extinse (după cum o demonstrează munca depusă și colaborarea până acum), unul dintre obiectivele mele principale este de a continua cercetările începute cu scopul de a identifica noi aspecte și implicit rezultate care ar putea fi bazate pe dezvoltarea de noi lucrări științifice. În acest sens, colaborarea ulterioară prin organizarea de întâlniri periodice cu cei implicați în cercetarea menționată și anume Departamentul de Genetică, Laboratorul de Imunologie, Disciplina de Gastroenterologie, sunt esențiale pentru evaluarea stării actuale a cercetării ca început punct pentru cercetări viitoare.

- Mai mult, doresc să valorific rezultatele granturilor de cercetare la care am participat fie ca director, fie ca membru în scopul realizării de lucrări științifice și eventual extinderea colaborării cu specialitățile conexe. O arie de interes pentru cercetarea viitoare este de a colabora cu Cardiologia Intervențională pentru a extinde cercetarea inițiată în Grant pentru a detecta rezistența la clopidogrel la pacienții care au fost stentați și implicit demonstrarea faptului că această

rezistență este una din cauzele trombozei precoce intrastent. Extinderea cercetării asupra pacienților cu ciroză hepatică ar putea avea o implicare practică, ajutând la identificarea pacienților cu risc de sângerare sau tromboză postangioplastie.

Intenționez să extind tema de cercetare a factorilor de risc cardiovascular prin încercarea de a analiza în continuare implicarea acestora în bolile sistemice și, pe de altă parte, să demonstrez relația dintre acești factori și anumite mecanisme genetice, precum și implicarea acestora în diferite comorbidități cum ar fi spre exemplu boala arterială periferică.

O altă direcție de cercetare e reprezentată de noii biomarkeri utilizați în aprecierea prognosticului pacienților cu insuficiență cardiacă care asociază și alte comorbidități mai ales a celor cu boală hepatică în stadiu avansat.

Având certitudinea că munca în echipă este esențială pentru succesul în cercetare și dezvoltarea carierei, doresc să sprijin consolidarea unor echipe de cercetare prin atragerea de tineri entuziaști. De la începutul carierei mele universitare am fost mereu implicată în procesul de predare și de mentorat al tinerilor medici, atât în activitatea clinică precum și în cea de cercetare. Cu experiența acumulată anterior ca director de grant, investigator/subinvestigator în diferite studii clinice și cu experiența acumulată de-a lungul a mulți ani de formare a tinerilor medici, cred cu tărie că în calitate de conducător de doctorat voi avea posibilitatea și capacitatea de a transfera abilitățile mele, cunoștințele și entuziasmul meu celor tineri pentru a-i ajuta să atingă obiectivul final - cel de a obține titlul de Doctor în științe medicale.

În plus, planul de dezvoltare a carierei viitoare se va baza pe o cât mai eficientă armonizare între cele 3 sectoare de activitate prezentate, urmărind integrarea în eforturile comunității academice de menținere și creștere a prestigiului universității noastre, instituție în care mi-am desfășurat neîntrerupt activitatea în ultimii 28 de ani.

**Secțiunea III** include o listă a referințelor bibliografice utilizate pe parcursul prezentării tezei de abilitare.