

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

TEZĂ DE DOCTORAT

**INFECȚIA CRONICĂ
CU VIRUS HEPATITIC C – FACTOR DE RISC
PENTRU LITIAZA BILIARĂ VEZICULARĂ**

- REZUMAT -

Doctorand
Claudia Buzaș

Conducător științific
Prof. Dr. Monica Acalovschi

CUPRINS

Introducere	4
Partea generală	5
I. Litiaza biliară colesterolică	6
I.1. Epidemiologia litiazei biliare colesterolice	6
I.2. Fiziologia secreției biliare	7
I.3. Patogeneza litiazei biliare colesterolice	8
I.3.a. Suprasaturarea bilei în colesterol	9
I.3.b. Nucleația accelerată	10
I.3.c. Hipomotilitatea veziculei biliare	10
I.3.d. Hipomotilitatea intestinală	11
I.4. Factori de risc constituționali (nemodificabili) pentru litiaza biliară colesterolică	12
I.4.a. Factorul genetic	12
I.4.b. Vârsta	15
I.4.c. Sexul	16
I.5. Factori de risc de mediu (modificabili) pentru litiaza biliară colesterolică	17

I.5.a. Dieta	17
I.5.b. Stilul de viață	17
I.5.b.1. Sedentarismul	17
I.5.b.2. Fumatul	18
I.5.b.3. Medicamentele	18
I.5.c. Sarcina	19
I.5.d. Boli asociate	19
I.5.d.1. Obezitatea	19
I.5.d.2. Dislipidemia	21
I.5.d.3. Diabetul zaharat tip 2	21
I.5.d.4. Sindromul metabolic	22
II. Hepatita cronică virală C	25
II.1. Epidemiologie	25
II.2. Hepatita cronică virală C și steatoza hepatică	27
II.3. Hepatita cronică virală C și diabetul zaharat tip 2	29
II.4. Hepatita cronică virală C și obezitatea	30
II.5. Hepatita cronică virală C și sindromul metabolic	33
Partea de cercetare personală	36
Studiul I	
Asocierea litiază biliară – infecție cronică cu virus hepatitic C.	
Studiu prospectiv	37
I.1. Introducere	37
I.2. Scopul studiului	37
I.3. Material și metodă	38
I.4. Analiza statistică	40
I.5. Rezultate	41
I.5.1. Caracteristicile martorilor	41
I.5.2. Caracteristicile pacienților cu hepatită cronică virală C	47
I.5.3. Caracteristicile martorilor și ale pacienților cu hepatită cronică care aveau asociată litiază biliară	52
I.5.4. Analiza multivariată a factorilor de risc pentru litiaza biliară	58
I.6. Discuții	59
I.7. Concluzii	67

Studiul II

Studiul motilității veziculei biliare la pacienții cu

hepatită cronică virală C și la pacienții cu ciroză hepatică virală C

	68
II.1. Introducere	68
II.2. Scopul studiului	68
II.3. Material și metodă	69
II.4. Analiza statistică	72
II.5. Rezultate	73
II.5.1. Rezultate comparative Lot Martori – Lot Ciroză hepatică	73
II.5.2. Rezultate comparative Lot Martori – Lot Hepatită cronică	77
II.5.3. Evaluarea comparativă a golirii veziculei biliare la pacienții cu hepatită cronică și la cei cu ciroză hepatică	80
II.5.4. Curbele ROC și curbele de predicție la pacienții cu ciroză hepatică	83
II.5.5. Curbele ROC și curbele de predicție la pacienții cu hepatită cronică	86
II.6. Discuții	90
II.7. Concluzii	94
Concluzii generale	96
Contribuții personale	98
Bibliografie	99

Cuvinte cheie: *litiază biliară veziculară, colecistectomie, factori de risc, motilitate veziculă biliară, infecție cronică cu virus hepatitic C, hepatită cronică, ciroză hepatică.*

Litiază biliară reprezintă formarea de calculi biliari în orice segment al tractului biliar. Cea mai frecventă localizare a calculilor este în vezicula biliară, datorită rolului acesteia de stocare și concentrare a bilei în perioadele interdigestive.

Litiază biliară este o afecțiune frecvent întâlnită în țările industrializate, având o prevalență situată între 10-20% în cadrul populației generale. În funcție de compoziția chimică, există două tipuri principale de calculi: calculii colesterolici, tipul dominant în țările industrializate, și calculii pigmentari, întâlniți la pacienții cu ciroză hepatică.

Dacă asocierea dintre ciroza hepatică și litiază biliară este confirmată de numeroase studii, asocierea hepatitei cronice virale C cu un risc crescut de litogeneză a fost puțin studiată.

Partea generală este structurată în două capitole: *Capitolul I – Litiază biliară colesterolică* în care sunt prezentate date de epidemiologie, fiziologia secreției biliare, patogeneza litiazei biliare și factorii de risc cunoscuți pentru litiază veziculară (nemodificabili și modificabili), inclusiv bolile asociate. *Capitolul II – Hepatita cronică virală C* se referă la

epidemiologia hepatitei virale C, la stadiul actual al cunoașterii asocierii dintre hepatita cronică C cu steatoza hepatică, diabetul zaharat tip 2, obezitatea, respectiv sindromul metabolic.

Partea de cercetare personală include 2 studii care au drept scop stabilirea prevalenței și a factorilor de risc pentru dezvoltarea litiazei biliare la pacienții cu hepatită cronică virală C și evaluarea motilității veziculei biliare la pacienții cu hepatită cronică cu virus hepatitic C pentru a aprecia dacă există o perturbare a contractilității veziculei biliare deja în stadiul de hepatită, și nu numai în cel de ciroză hepatică cu hipertensiune portală constituită.

Studiul I: Asocierea litiază biliară – infecție cronică cu virus hepatitic C. Studiu prospectiv.

Introducere: În prezent, se depun eforturi susținute pentru identificarea factorilor de risc pentru litiaza biliară veziculară, cu scopul de a identifica indivizii cu risc crescut și de a preveni formarea calculilor biliari. Asocierea dintre ciroza hepatică, indiferent de etiologie și litiaza biliară a fost confirmată de numeroase studii, care au constatat că litiaza este de cel puțin două ori mai frecventă la pacienții cirofici, iar tipul predominant de calculi este cel pigmentar. În ce privește hepatita cronică cu virus hepatitic C, asocierea cu litiaza biliară a fost mai recent recunoscută. În țara noastră, prevalența infecției cu virus hepatitic C este de 4,9%, iar pentru litiaza biliară prevalența este de 7,6% pentru bărbați și 16,9% pentru femei.

Scopul studiului: Studiul de față își propune stabilirea prevalenței și a factorilor de risc pentru dezvoltarea litiazei biliare la pacienții cu hepatită cronică virală C, pentru a evalua ipoteza că infecția cronică cu virus hepatitic C *per se* constituie un factor de risc pentru litiaza biliară.

Material și metodă: Au fost evaluați prospectiv pacienții internați consecutiv în perioada 01.09.2008 – 31.12.2010 în secțiile Gastroenterologie și Interne II ale Clinicii Medicală III, Cluj-Napoca, recrutarea pacienților fiind blocată atunci când s-a obținut un număr dublu de martori cu litiază biliară față de pacienți cu hepatită cronică C și litiază biliară. Au fost incluși 621 pacienți cu hepatită cronică virală C, dintre care 100 pacienți au avut și litiază biliară (antecedente personale de colecistectomie pentru litiaza biliară sau calculi biliari evidențiați ecografic) și 1.147 martori (pacienți spitalizați fără suferințe hepatice), 200 subiecți având litiază biliară. Pentru toți pacienții incluși în studiu s-au evaluat următoarele variabile: sexul, vârsta, paritatea (pentru femei), istoricul familial de litiază biliară, sedentarismul, circumferința abdominală și circumferința șoldului, indicele de masă corporală, dislipidemia aterogenă, prezența hipertensiunii arteriale, a diabetului zaharat tip 2 sau a alterării toleranței la glucoză, steatoza hepatică și a sindromului metabolic (după criteriile IDF).

Concluzii:

1. Analiza comparativă a martorilor cu și fără litiază biliară a arătat că toți factorii de risc cunoscuți pentru litiază au fost mai frecvent prezenți la pacienții litiazici.

2. Procentul mare de martori având litiază biliară (17,44%) se explică prin faptul că selecția s-a realizat dintr-un departament de gastroenterologie-hepatologie.
3. Prevalența litiazei biliare la pacienții cu hepatită cronică virală C a crescut progresiv până la vârsta de 60 de ani: la fiecare grupă de vârstă a fost mai mare decât la martori. După vârsta de 60 de ani prevalența litiazei biliare la pacienții cu hepatită cronică a fost mai redusă decât la martori.
4. Nu am constatat un risc crescut pentru litiaza biliară în cazul pacienților cu hepatită cronică virală C în prezența diabetului zaharat tip 2, dislipidemie, obezității centrale sau sindromului metabolic.
5. Pacienții cu istoric familial pozitiv de litiază biliară, număr de sarcini ≥ 2 , hipertensivi, obezi sau cu steatoză hepatică, au avut un risc crescut pentru litiază biliară în prezența infecției cronice cu VHC.
6. La aceștia am constatat că infecția cronică cu virus hepatitic C reprezintă un factor de risc independent pentru litiaza biliară.

Studiul II: Studiul motilității veziculei biliare la pacienții cu hepatită cronică virală C și la pacienții cu ciroză hepatică virală C.

Introducere: Unul dintre mecanismele patogenetice implicate în formarea calculilor biliari este hipomotilitatea veziculară. Hipomotilitatea veziculei biliare prelungește timpul de stagnare al bilei în colecist, împiedicând efectul de “spălare” și eliminare a cristalelor de colesterol, favorizând astfel formarea de calculi biliari. Există numeroase studii care au demonstrat hipomotilitatea veziculei biliare la pacienții cu obezitate, în special la cei având obezitate centrală, dislipidemie aterogenă și diabet zaharat. De asemenea, hipomotilitatea veziculei biliare intervine și în formarea calculilor biliari de tip pigmentar întâlniți în ciroza hepatică.

Scopul studiului: Studiul prezent și-a propus evaluarea comparativă a golirii veziculei biliare la pacienții cu hepatită cronică cu virus hepatitic C comparativ cu cei având ciroză hepatică virală C pentru a aprecia dacă există o perturbare a contractilității veziculare și în stadiul de hepatită și nu numai în cel de ciroză hepatică cu hipertensiune portală.

Material și metodă: Au fost incluși în studiu 60 pacienți consecutiv internați în Clinica Medicală III din Cluj-Napoca în perioada 2009-2010, selectați pentru constituirea a trei grupe omogene de studiu: Lotul Ciroză hepatică alcătuit din 20 pacienți cu ciroză hepatică virală C clasa Child A (10 bărbați și 10 femei), Lotul Hepatită cronică format din 20 pacienți cu hepatită cronică virală C (10 femei și 10 bărbați) și Lotul Martori – 20 de pacienți spitalizați, dar fără semne clinice sau biologice de afecțiuni hepato-biliare, cu raport egal pe sexe. Pentru toți pacienții incluși în studiu au fost evaluate următoarele caracteristici: sex, vârsta, paritatea,

istoricul familial de litiază biliară, IMC, prezența HTA, a dislipidemieii aterogene și a steatozei hepatice. De asemenea, pentru fiecare pacient cu afecțiune hepatică s-au efectuat următoarele teste funcționale hepatice: nivelul transaminazelor serice, enzimele de colestază, testele de sinteză hepatică și numărul trombocitelor pentru evaluarea hipersplenismului. Prin ultrasonografie s-a urmărit motilitatea veziculei biliare, după un post de 12 ore și după administrarea unui prânz test, solid – lichid, constând în 14 grame de lipide. Volumul colecistului a fost măsurat la intervale regulate de 15 minute timp de 90 de minute. S-a determinat astfel: volumul bazal (volumul *a jeun*), volumul rezidual (cel mai mic volum postprandial), fracția de ejecție (procentul maxim de golire al colecistului). S-a construit curba de evacuare și reumplere a colecistului prin proiectarea pe o diagramă în funcție de timp a volumului acestuia. Pe baza curbelor ROC și a curbelor de predicție, pentru anumiți parametri ai colecistului (volumul bazal, volumul rezidual și fracția de ejecție) s-a evaluat capacitatea de predicție a unui eveniment așteptat, în cazul de față hipomotilitatea veziculară.

Concluzii:

1. La pacienții cirofici, volumul bazal și cel rezidual au fost semnificativ mai mari decât la martorii.
2. Frația de ejecție a fost semnificativ mai redusă la pacienții cu ciroză hepatică comparativ cu martorii.
3. Pacienții cu hepatită cronică au avut volum rezidual semnificativ mai mare decât martorii.
4. Frația de ejecție a fost, de asemenea, mai redusă la pacienții cu hepatită cronică comparativ cu martorii.
5. Analiza curbelor de golire a indicat o motilitate redusă la pacienții cirofici și la cei cu hepatită cronică virală C comparativ cu martorii, semnificativă, pentru toate intervalele de timp urmărite.
6. Curbele ROC și curbele de predicție au stabilit valori cut-off semnificative pentru parametri de golire ai veziculei biliare la pacienții cu ciroză hepatică (volumul bazal >32,76 ml, volumul rezidual >16,36 ml și fracția de ejecție <51,74%).
7. S-a constatat o corelație negativă semnificativă la pacienții cu hepatită cronică între fracția de ejecție și suprapondera, respectiv obezitatea centrală.
8. Grosimea peretelui veziculei biliare a fost mai mare la cirofici comparativ cu martorii, și, de asemenea, la pacienții cu hepatită cronică comparativ cu martorii.

9. Am constatat o corelație negativă înaltă între fracția de ejecție și grosimea peretelui veziculei biliare la toți pacienții incluși în studiu.
10. Creșterea grosimii peretelui vezicular ar putea fi un factor favorizant pentru formarea calculilor veziculari și nu numai în stadiul de ciroză, ci și în stadiul de hepatită cronică.
11. Valorile cut-off semnificative ale parametrilor de golire veziculară și pentru stadiul de hepatită cronică au fost: un volum bazal > 28,35 ml, un volum rezidual > 10,6 ml și o fracție de ejecție < 58,43%.

Contribuții personale:

1. Studiul nostru este cel mai amplu studiu efectuat până în prezent pe o populație de pacienți cu hepatită cronică virală C, privind factorii de risc pentru litiaza biliară.
2. A fost evaluată o proporție adecvată de cazuri și martori (raport 1:2) pentru a calcula riscul relativ pentru litiaza biliară al infecției virale C la pacienții cu hepatită cronică.
3. Am constatat că hepatita cronică cu virus hepatitic C *per se* este un factor de risc independent pentru litiaza biliară, la pacienții cu ereditate pozitivă de litiază, obezi, hipertensivi sau cu steatoză hepatică.
4. Acesta este primul studiu din literatură care evaluează motilitatea veziculei biliare la pacienții cu hepatită cronică virală C.
5. Am constatat că motilitatea veziculei biliare este diminuată la pacienții cu infecție cronică cu virus hepatitic C încă din stadiul de hepatită cronică, fiind progresiv mai alterată pe măsura avansării bolii hepatice.
6. Au fost stabilite pentru prima dată valorile cut-off ale parametrilor de golire ai veziculei biliare pe baza curbelor R.O.C. și a curbelor de predicție atât pentru pacienții cu ciroză hepatică cât și pentru cei cu hepatită cronică.
7. Hipomotilitatea veziculară ar putea reprezenta un factor contributiv la riscul crescut de litogeneză prezent la pacienții cu hepatită cronică virală C.

Teza cuprinde 183 cote bibliografice din literatura de specialitate recentă.

CURRICULUM VITAE

NUME ȘI PRENUME: BUZAȘ ELENA - CLAUDIA

DATA ȘI LOCUL NAȘTERII: 20.10.1977 - RÂMNICU VÂLCEA

STARE CIVILĂ: CĂSĂTORITĂ, DOI COPII

NAȚIONALITATE: ROMÂNĂ

ADRESA: B-DUL 21 DECEMBRIE, NR. 150
CLUJ-NAPOCA

Telefon: 0740 616612

E-mail: claudia_buzas77@yahoo.com

EDUCAȚIE, FORMARE ȘI EXPERIENȚĂ PROFESIONALĂ

2011 **MEDIC SPECIALIST GASTROENTEROLOGIE,**
în urma examenului național sesiunea oct. 2010 - media 9,62

2011 **Competențe în endoscopie digestivă diagnostică și ecografie**
generală, obținute în urma susținerii examenului de specialitate

2008-până în prezent **DOCTORAND ÎN GASTROENTEROLOGIE** cu tema:
“INFECȚIA CRONICĂ CU VIRUS HEPATITIC C –
FACTOR DE RISC AL LITIAZEI BILIARE VEZICULARE”
Coordonator științific: Prof. Dr. Monica Acalovschi

2005-2010 **MEDIC REZIDENT GASTROENTEROLOGIE –**
CLINICA MEDICALĂ III CLUJ-NAPOCA
SECȚIA GASTROENTEROLOGIE
Sub îndrumarea **Prof. Dr. Monica Acalovschi**

2003-2004 **MEDIC REZIDENT IMAGISTICĂ MEDICALĂ ȘI**
RADIOLOGIE – SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN
CLUJ-NAPOCA

1996-2002 **FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ**
U.M.F. “TULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA

1992-1996 **LICEUL DE CHIMIE - RÂMNICU VÂLCEA**

CURSURI POSTUNIVERSITARE

- Cursul presimpozion în cadrul celui de-al XXVIII-lea Simpozion Național cu participare internațională de Gastroenterologie, Endoscopie Digestivă și Hepatologie, Sibiu, Iunie 2007;
- Cursul postuniversitar de perfecționare a pregătirii profesionale cu titlul: “Actualități în patologia bilio-pancreatică”, desfășurat de catedra Medicală III a UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Mai 2008;
- Cursul de perfecționare postuniversitară “Urgențe în gastroenterologie” organizat de catedra Medicală III, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Martie 2009;
- Cursul superior “1st Transylvanian Masterclass on Intraabdominal Metastatic Cancer”, desfășurat la Institutul Oncologic “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca, Iunie 2009;
- Cursul presimpozion “Actualități în gastroenterologie, hepatologie, endoscopie și oncologie digestivă” în cadrul celui de-al XXIX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj-Napoca, Iunie 2009;
- Cursul presimpozion “Patologie Oncologică Digestivă” în cadrul celui de-al XXX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Craiova, Iunie 2010;
- Cursul presimpozion în cadrul celui de-al XXXI-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Mamaia, Mai 2011.

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

Articole publicate (Prim autor la 4 articole):

- 2011** **Claudia Buzas**, Olimpia Chira, Teodora Mocan, Monica Acalovschi. *Comparative Study of Gallbladder Motility in Patients with Chronic HCV Hepatitis and with HCV Cirrhosis*. Romanian Journal of Internal Medicine, 2011, 49, 1, 37-44;
- 2010** **Claudia Buzas**, O. Chira, M. Acalovschi. *Interrelationship between gallstone disease and hepatitis C virus infection. A prospective study*. Clujul Medical 2010, 3: 486-491;

- 2009** M. Acalovschi, **Claudia Buzas**, C. Radu, M. Grigorescu. *Hepatitis C virus infection is a risk factor for gallstone disease: a prospective hospital-based study of patients with chronic viral C hepatitis*. Journal of Viral Hepatitis 2009, 16: 860-866;
- 2009** **Claudia Buzas**, Z. Spârchez, A. Cucuianu, S. Manole, I. Lupescu, M. Acalovschi. *Budd-Chiari syndrome secondary to polycythemia vera. A case report*. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases 2009, 3: 363-366;
- 2004** **Claudia Buzas**, C. Iancu, R. Badea. *Tumora hepatică solidă. Considerații imagistice pe baza unui caz clinic*. Revista Română de Ultrasonografie 2004, 6: 139-144.

Postere (Prim autor la 4 postere):

- 2005** Pop T. A, Mosteanu O. **Buzas C**, Monica Acalovschi. *Gallbladder motility in cirrhotic patients: an evaluation using real time ultrasonography*. Volum rezumate – Romanian Journal of Hepatology; 2005 (supl.1):32;
- 2005** Moșteanu O., Pop T.A., **Buzas Claudia**, Acalovschi M. *Circumferința taliei și raportul talie/șold au o valoare predictivă mai bună decât IMC pentru steatoza hepatică, dislipidemie și litiaza biliară veziculară*. Al XV-lea Congres Național de Hepatologie, București 2005: 118-119; Premiul II;
- 2006** Mosteanu O, Pop T.A, **Buzas C**, Monica Acalovschi. *Evaluation of gallbladder motility in patients with non-alcoholic steatohepatitis using real time ultrasonography*. Journal of Hepatology. 2006;44:S258 premiată la The 41st Meeting of the EASL, Viena 2006;
- 2007** Ofelia Moșteanu, Teodora Atena Pop, **Claudia Buzas**, Monica Acalovschi. *Evaluation of gallbladder motility in patients with non-alcoholic steatohepatitis using real time ultrasonography*. Congres: 15th United European Gastroenterology Week, 27-31 Octombrie Paris 2007;
- 2007** O. Mosteanu, T.A. Pop, **C. Buzas**, M. Acalovschi. *Do waist circumference and waist-to hip ratio indicate better than BMI dyslipidemia, hepatic steatosis and gallstones?*. Diabetes&Vascular disease research 2007;4(1) S169;

- 2007** Mosteanu O, Pop TA, **Buzas C**, Acalovschi M. *Do waist circumference and waist-to-hip ratio indicate dyslipidemia, hepatic steatosis and gallstones better than BMI*. 2nd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Barcelona 2007;
- 2009** Mosteanu Ofelia, Pop, Teodora Atena, **Buzas Claudia**, Acalovschi, Monica. *Ultrasonographic Evaluation of Gallbladder Motility in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. Gastroenterology 2009;136:A848-A848, Digestive Disease Week, Chicago 2009;
- 2009** Mosteanu O., T.A. Pop, **C. Buzas**, M. Grigorescu, M. Acalovschi. *Adiponectin, Leptin and Insulin Levels in Patients with Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and Impaired Galbladder Motility*. Gut 2009;56:A279;
- 2009** O. Mosteanu, T.A. Pop, **C. Buzas**, M. Grigorescu, M. Acalovschi. *Assessment of Adiponectin, Leptin and Insulin Levels in Patients with NASH and Galbladder Dismotility*. Journal of Diabetes, 2009;1:776;
- 2010** **Claudia Buzas**, Olimpia Chira, Monica Acalovschi. *Este infecția cronică cu virus hepatitic C factor de risc pentru litiaza biliară? Studiu prospectiv pe o populație spitalizată*. Sesiune poster – Zilele UMF Cluj-Napoca, Noiembrie 2010;
- 2011** **Claudia Buzas**, Olimpia Chira, Monica Acalovschi. *The role of heredity in inducing gallbladder lithiasis in patients with chronic hepatitis C*. Sesiune poster – Simpozionul Internațional: Genetica în Bolile Gastrointestinale și hepatice, Cluj-Napoca, Aprilie 2011;
- 2011** **Claudia Buzas**, Olimpia Chira, Monica Acalovschi. *Este infecția cronică cu virus hepatitic C factor de risc pentru litiaza biliară? Studiu prospectiv pe o populație spitalizată*. Sesiune poster – Al XXXI-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Mamaia, Mai 2011;
- 2011** **Claudia Buzas**, Olimpia Chira, Teodora Mocan, Monica Acalovschi. *Studiul comparativ al motilității veziculei biliare la pacienții cu hepatită cronică virală C și ciroză hepatică virală C*. Sesiune poster – Al XXXI-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Mamaia, Mai 2011.

Participare la manifestări și congrese naționale:

1. Participare la lucrările Seminarului Anual al Centrului de Formare în Ultrasonografie al UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca cu tema “Aplicații clinice ale ecoendoscopiei digestive”, Cluj-Napoca, Decembrie 2003;
2. Participare la simpozionul cu tema “Nebivolol în patologia cardiovasculară”, Cluj-Napoca, Martie 2004;
3. Participare la cursul organizat de Reprezentanța Abbott laboratories cu tema ”Recuperare cardiacă”, Cluj-Napoca, Iunie 2005;
4. Participare la simpozionul “Opțiuni moderne în tratamentul hipertensiunii arteriale”, Cluj-Napoca, Octombrie 2005;
5. Participare la cel de-al XVI-lea Congres Național de Hepatologie, București, Septembrie 2006;
6. Participare la simpozionul “Cancerul digestiv de la prevenție la terapie”, Târgu-Mureș, Octombrie 2006;
7. Participare la simpozionul “Sindromul metabolic: de la teorie la practica medicală”, Cluj-Napoca, Noiembrie 2006;
8. Participare la al XXVIII-lea Simpozion național cu participare internațională de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Sibiu, Iunie 2007;
9. Participare la cel de-al XVII-lea Congres Național de Hepatologie, București, Septembrie 2007;
10. Participare la al X-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Iași, Iunie 2008;
11. Participare la simpozionul cu tema: “Screeningul cancerului colorectal – între teorie și practică”, Cluj-Napoca, Aprilie 2009;
12. Participare la al XXIX-lea Simpozion de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj-Napoca, Iunie 2009;
13. Participare la “Workshop Live Endoscopy”, Cluj-Napoca, Octombrie 2009;
14. Participare la al XXX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Craiova, Iunie 2010;

15. Participare la “Digestive Endoscopy Workshop And Live Demonstrations Spiral Enteroscopy And Digestive Endoscopic Palliation”, Cluj-Napoca, Noiembrie 2010;
16. Participare la simpozionul cu tema: ”Tulburările gastrointestinale funcționale”, Cluj-Napoca, Martie 2011;
17. Participare la Simpozionul Internațional: Genetica în Bolile Gastrointestinale și Hepatice, Cluj-Napoca, Aprilie 2011;
18. Participare la Al XXXI-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Mamaia, Mai 2011.

Experiență în proiecte naționale:

- Grant FINALISM, CEEC VIASAN 121/2006, în perioada 2006-2008, în **funcția de cercetător**.

Premii și distincții:

- **Premiul II** în cadrul celui de-al XXXI-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Mamaia, Mai 2011, pentru lucrarea ”Studiul comparativ al motilității veziculei biliare la pacienții cu hepatită cronică virală C și ciroză hepatică virală C”.

LIMBI STRĂINE

Franceză - citit, scris, vorbit (mediu)

Engleză - citit, scris, vorbit (mediu)

MEMBRU AL ASOCIAȚIILOR PROFESIONALE

- Membru al Societății Române de Gastroenterologie și Hepatologie (SRGH);
- Membru al Colegiului Medicilor din România.

ABILITĂȚI TEHNICE

Operare PC – Windows, Word, Excel, PowerPoint, Corel, Adobe Photoshop și Internet

„IULIU HAȚIEGANU”
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
CLUJ-NAPOCA

DOCTORAL THESIS

**CHRONIC INFECTION WITH HEPATITIS C VIRUS –
RISK FACTOR FOR GALLBLADDER LITHIASIS**

- ABSTRACT -

PhD student
Claudia Buzaș

Mentor
Prof. Dr. Monica Acalovschi

TABLE OF CONTENTS

Introduction	4
<u>General part</u>	5
I. Cholesterol biliary lithiasis/gallstones	6
I.1. Epidemiology of cholesterol gallstones	6
I.2. Physiology of biliary secretion	7
I.3. Pathogenesis of cholesterol gallstones	8
I.3.a. Cholesterol saturation of bile	9
I.3.b. Accelerated nucleation	10
I.3.c. Gallbladder hypomotility	10
I.3.d. Intestinal hypomotility	11
I.4. Constitutional (unmodifiable) risk factors for cholesterol gallstones	12
I.4.a. Genetic factors	12
I.4.b. Age	15
I.4.c. Sex	16
I.5. Environmental (modifiable) risk factors for cholesterol gallstones	17
I.5.a. Diet	17
I.5.b. Lifestyle	17

I.5.b.1. Sedentariness	17
I.5.b.2. Smoking	18
I.5.b.3. Drugs	18
I.5.c. Pregnancy	19
I.5.d. Associated conditions	19
I.5.d.1. Obesity	19
I.5.d.2. Dyslipidemia	21
I.5.d.3. Type II diabetes mellitus	21
I.5.d.4. Metabolic syndrome	22
II. Chronic viral C hepatitis	25
II.1. Epidemiology	25
II.2. Chronic viral C hepatitis and liver steatosis	27
II.3. Chronic viral C hepatitis and type II diabetes mellitus	29
II.4. Chronic viral C hepatitis and obesity	30
II.5. Chronic viral C hepatitis and metabolic syndrome	33
Original research chapter	36
1st Study	
Association between gallstones – chronic infection with hepatitis C virus.	
A prospective study	37
I.1. Introduction	37
I.2. Aim of the study	37
I.3. Materials and method	38
I.4. Statistical analysis	40
I.5. Results	41
I.5.1. Characteristics of control patients	41
I.5.2. Characteristics of chronic C hepatitis patients	47
I.5.3. Characteristics of control and chronic C hepatitis patients having associated gallstones	52
I.5.4. Multivariate analysis of gallstone risk factors	58
I.6. Discussion	59
I.7. Conclusion	67
2nd Study	
Study of gallbladder motility in patients with chronic C viral hepatitis and in patients with viral C cirrhosis	68
II.1. Introduction	68

II.2. Aim of the study	68
II.3. Materials and method	69
II.4. Statistical analysis	72
II.5. Results	73
II.5.1. Comparative results Control group – Liver cirrhosis group	73
II.5.2. Comparative results Control group – Chronic hepatitis group	77
II.5.3. Comparative assessment of gallbladder emptying in chronic hepatitis and liver cirrhosis patients	80
II.5.4. ROC and prediction curves in liver cirrhosis patients	83
II.5.5. ROC and prediction curves in chronic hepatitis patients	86
II.6. Discussion	90
II.7. Conclusions	94
General conclusions	96
Personal contribution	98
Bibliography	99

Key words: *gallstones/gallbladder lithiasis, cholecystectomy, risk factors, gallbladder motility, chronic hepatitis C virus infection, chronic hepatitis, liver cirrhosis.*

The term “biliary lithiasis” implies the formation of biliary stones in any segment of the biliary tract. The most frequent localization of biliary stones is the gallbladder, because of its function of stocking and concentrating bile in interdigestive periods.

Biliary lithiasis is a frequent condition in developed countries, with a 10-20% prevalence in the general population. There are two main types of biliary stones, according to their chemical composition: cholesterol stones, - predominant in developed countries, and pigmentary stones – more frequent in cirrhotic patients.

The association between liver cirrhosis and biliary lithiasis has been confirmed by numerous studies; however, the association of chronic C viral hepatitis with a high lithogenic risk has been less studied.

The general part is divided into two chapters: *Chapter I – Cholesterol biliary lithiasis*, presenting data on epidemiology, the physiology of biliary secretion, the pathogenesis of biliary lithiasis and the already known risk factors for gallbladder lithiasis (both unmodifiable and modifiable ones), including associated conditions. *Chapter II – Chronic C viral hepatitis* describes the epidemiology of viral C hepatitis, the state of the art on the association between chronic hepatitis C on the one hand, and liver steatosis, type II diabetes mellitus, obesity and the metabolic syndrome respectively, on the other.

The original research part includes 2 studies aiming at establishing the prevalence and risk factors for the development of biliary lithiasis in patients with chronic C viral hepatitis, in order to assess the presence of gallbladder contractility disorders already in the chronic hepatitis stage, before the stage of cirrhosis with established portal hypertension.

1st study: Association between gallstones – chronic infection with hepatitis C virus. A prospective study.

Introduction: At present, extensive research is done on the identification of risk factors for gallbladder lithiasis, in order to help discern the patients at risk and to prevent the formation of gallstones. The association between liver cirrhosis (regardless of etiology) and biliary lithiasis has been confirmed by several studies, stating that gallstones, predominantly of the pigmentary type, are at least twice as frequent in cirrhotic patients. In what concerns chronic C viral hepatitis, its association with the presence of gallstones has only been recently recognized. In our country, the prevalence of hepatitis C virus infection is 4,9%, while that of biliary lithiasis is 7,6% in men and 16,9% in women.

Aim of the study: The present study aims at establishing the prevalence and risk factors for the development of biliary lithiasis in patients with chronic C viral hepatitis, in order to test the hypothesis that chronic C viral hepatitis *per se* can be a gallstone risk factor.

Materials and method: We prospectively assessed the patients consecutively admitted to the Gastroenterology and Internal Medicine Departments of the 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca, between 01.09.2008 – 31.12.2010; patient enrollment was stopped when a double number of controls (having only biliary lithiasis) as compared with the number of patients with both chronic C hepatitis and biliary lithiasis, was reached. We enrolled 621 patients with chronic C viral hepatitis, 100 of which also had biliary lithiasis (personal history of cholecystectomy for biliary lithiasis or ultrasound image of gallstones) and 1,147 controls (patients admitted for conditions other than liver disease), 200 of which had biliary lithiasis. For all patients enrolled, we assessed the following variables: sex, age, parity (in female cases), family history of gallstones, sedentariness, abdominal and thigh circumference, body mass index, positive diagnosis of atherogenic dyslipidemia, hypertension, type II diabetes mellitus or altered glucose tolerance, liver steatosis and metabolic syndrome (according to the IDF criteria).

Conclusions:

1. The comparative analysis of controls, either with or without gallstones, has shown that all known lithiasis risk factors were more frequently present in gallstone patients.
2. The patients were selected from a Gastroenterology-Hepatology Department, which explains the high proportion of gallstone patients (17,44%).

3. The prevalence of biliary lithiasis in patients diagnosed with chronic C viral hepatitis was found to increase progressively until the age of 60: the prevalence was higher than in controls in each age group. By contrast, after the age of 60 the gallstone prevalence in chronic hepatitis patients was lower than in controls.
4. We did not record higher risk for biliary lithiasis in chronic C hepatitis patients with associated type II diabetes mellitus, dyslipidemia, central obesity or metabolic syndrome.
5. The patients with positive family history of gallstones, with personal history of more than 2 pregnancies, hypertension, obesity or liver steatosis were at higher risk of gallstones in the presence of chronic C viral infection.
6. Chronic C viral infection was found to be an independent risk factor for biliary lithiasis.

2nd study: Study of gallbladder motility in patients with chronic C viral hepatitis and in patients with viral C cirrhosis.

Introduction: One of the pathogenic mechanisms involved in the formation of gallstones is gallbladder hypomotility; it prolongs the bile stagnation in the gallbladder, preventing it from “washing away” the cholesterol crystals, predisposing to gallstone formation. Several studies have confirmed the gallbladder hypomotility in patients with central obesity, atherogenic dyslipidemia and diabetes mellitus. In addition, gallbladder hypomotility is also involved in the formation of pigmentary gallstones, characteristic to liver cirrhosis.

Aim of the study: The present study aimed to assess comparatively the gallbladder emptying in patients with chronic C viral hepatitis and with viral C cirrhosis respectively, in order to establish whether a gallbladder contractility disorder is already present in the chronic hepatitis stage, before liver cirrhosis with portal hypertension is established.

Material and method: We enrolled in the study 60 patients consecutively admitted in the 3rd Medical Clinic between 2009-2010; the patients were selected into 3 homogeneous study groups: the Liver Cirrhosis group, composed of 20 patients having class Child A viral C cirrhosis (10 men and 10 women), the Chronic Hepatitis group, including 20 patients with chronic C viral hepatitis (10 women and 10 men) and the Control group – 20 hospitalized patients with no clinical or biological signs of hepatobiliary disease, with equal sex ration. For all patients included, the following characteristics were recorded: sex, age, parity, family history of gallstones, BMI, positive diagnosis of hypertension, atherogenic dyslipidemia and liver steatosis. In addition, for each patient with liver disease, the following tests were also performed: serum level of transaminases, cholestasis enzymes, liver synthesis tests, platelet count - for the assessment of hypersplenism. The gallbladder motility was assessed ultrasonographically, after a 12-hour fast, followed by a test lunch, part solids, part fluid, containing 14 grammes of lipids. The gallbladder volume was measured at regular 15-minute intervals for 90 minutes. The fasting

volume, residual volume (the smallest postprandial volume), ejection fraction (the maximal percentage of gallbladder emptying) were thus determined. The curves for gallbladder evacuation and refilling were constructed by projecting on a diagram the gallbladder volume function of time. Based on ROC and prediction curves, the prediction capacity of an expected event (such as gallbladder hypomotility) was assessed for certain parameters of the gallbladder (fasting, residual volumes and ejection fraction).

Conclusions:

1. In cirrhotic patients, the fasting and residual volumes were significantly higher than in controls.
2. The ejection fraction was significantly lower in patient with cirrhosis than in controls.
3. The chronic hepatitis patients had a significantly larger residual volume than controls.
4. The ejection fraction was also lower in chronic hepatitis patients as compared with controls.
5. Low gallbladder motility was found in cirrhotic and chronic C viral hepatitis patients as compared with controls after analyzing the emptying curves for every recorded time intervals.
6. The ROC and prediction curves established significant cut-off values for the gallbladder emptying parameters in cirrhotic patients (fasting volume >32,76 ml, residual volume >16,36 ml and ejection fraction <51,74%).
7. A significant negative correlation was found in chronic hepatitis patients between the ejection fraction and the presence of overweight and central obesity, respectively.
8. The gallbladder wall thickness was higher in cirrhotic patients as compared to controls and also, in chronic hepatitis patient as compared to controls.
9. We found a high negative correlation between the ejection fraction and the gallbladder wall thickness in all patients included in the study.
10. The increase in the gallbladder wall could be a favouring factor in the formation of gallstones, not only in the cirrhotic stage, but also in the chronic hepatitis stage.
11. The significant cut-off values of gallbladder emptying parameters in the chronic hepatitis stage were as follows: fasting volume > 28,35 ml, residual volume > 10,6 ml and ejection fraction < 58,43%.

Personal contribution:

1. Our study is the largest study on the risk factors for biliary lithiasis performed so far on a population of patients with chronic C viral hepatitis patients.
2. We assessed an appropriate proportion of cases and controls (in a 1:2 ratio) in order to calculate the relative risk of viral C infection for biliary lithiasis in patients with chronic hepatitis.
3. We found that chronic C hepatitis is per se an independent risk factor for biliary lithiasis, in patients with positive family history of gallstones, with obesity, hypertension or liver steatosis.
4. This is the first study in literature assessing the gallbladder motility in patients with chronic C viral hepatitis.
5. The gallbladder motility was found to be lower in patients with chronic C viral infection still in the chronic hepatitis stage, with progressive alteration as the disease advanced.
6. We established for the first time the cut-off values for the gallbladder emptying parameters, based on the ROC and prediction curves both in cirrhotic and in chronic hepatitis patients.
7. Gallbladder hypomotility could be a contributive factor to the increased lithogenesis risk in patients with chronic C viral hepatitis.

The thesis includes 183 references from recent literature.

CURRICULUM VITAE

NAME AND SURNAME: ELENA - CLAUDIA BUZAȘ
DATE AND PLACE OF BIRTH: 20.10.1977 - RÂMNICU VÂLCEA
CIVIL STATUS: MARRIED, TWO CHILDREN
NATIONALITY: ROMANIAN
ADDRESS: 150, 21 DECEMBRIE BOULEVARD,
CLUJ-NAPOCA
Telephone: 0740 616612
E-mail: claudia_buzas77@yahoo.com

EDUCATION, FORMATION AND PROFESSIONAL EXPERIENCE

- 2011** MD, SPECIALIST IN GASTROENTEROLOGY,
after passing the national exam with the mark 9,62
- 2011** Competence in diagnostic digestive endoscopy and general
ultrasonography, obtained after sustaining the specialization exam
- 2008-until** PhD STUDENT IN GASTROENTEROLOGY, thesis on the
present subject: "CHRONIC INFECTION WITH HEPATITIS
VIRUS C – RISK FACTOR FOR GALLBLADDER LITHIASIS"
- 2005-2010** RESIDENT IN GASTROENTEROLOGY – 3RD MEDICAL CLINIC,
CLUJ-NAPOCA
- 2003-2004** RESIDENT IN MEDICAL IMAGING AND RADIOLOGY –
CLINICAL COUNTY HOSPITAL, CLUJ-NAPOCA
- 1996-2002** FACULTY OF MEDICINE, "IULIU HAȚIEGANU" UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY, CLUJ-NAPOCA
- 1992-1996** CHEMISTRY HIGHSCHOOL - RÂMNICU VÂLCEA

POSTGRADUATE DEGREES

- Presymposium course at the XXVIIIth National Symposium with International participation of Gastroenterology, Digestive Endoscopy and Hepatology, Sibiu, June 2007;
- Postgraduate CME course entitled: "Update on bilio-pancreatic pathology", presented at the 3rd Medical Department, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, May 2008;
- Postgraduate CME course entitled: "Gastroenterology emergencies", organised at the 3rd Medical Clinic, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, March 2009;
- Superior course "The 1st Transylvanian Masterclass on Intraabdominal Metastatic Cancer", presented at the "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Oncology Institute, Cluj-Napoca, June 2009;
- Presymposium course "Update in Gastroenterology, Hepatology, Endoscopy and Digestive Oncology" at the XXIXth National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Cluj-Napoca, June 2009;
- Presymposium course "Oncological Conditions of the Digestive Tract" at the XXXth National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Craiova, June 2010;
- Presymposium course at the XXXIth National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Mamaia, May 2011.

SCIENTIFIC ACTIVITY

Published papers (First author to 4 articles):

- 2011** **Claudia Buzas**, Olimpia Chira, Teodora Mocan, Monica Acalovschi. *Comparative Study of Gallbladder Motility in Patients with Chronic HCV Hepatitis and with HCV Cirrhosis*. Romanian Journal of Internal Medicine, 2011, 49, 1, 37-44;
- 2010** **Claudia Buzas**, O. Chira, M. Acalovschi. *Interrelationship between gallstone disease and hepatitis C virus infection. A prospective study*. Clujul Medical 2010, 3: 486-491;

- 2009** M. Acalovschi, **Claudia Buzas**, C. Radu, M. Grigorescu. *Hepatitis C virus infection is a risk factor for gallstone disease: a prospective hospital-based study of patients with chronic viral C hepatitis*. Journal of Viral Hepatitis 2009, 16: 860-866;
- 2009** **Claudia Buzas**, Z. Spârchez, A. Cucuianu, S. Manole, I. Lupescu, M. Acalovschi. *Budd-Chiari syndrome secondary to polycythemia vera. A case report*. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases 2009, 3: 363-366;
- 2004** **Claudia Buzas**, C. Iancu, R. Badea. *Solid liver tumor. Imaging considerations on a clinical case*. Revista Română de Ultrasonografie 2004, 6: 139-144.

Posters (First author to 4 posters):

- 2005** Pop T. A, Mosteanu O. **Buzas C**, Monica Acalovschi. *Gallbladder motility in cirrhotic patients: an evaluation using real time ultrasonography*. Volum rezumate – Romanian Journal of Hepatology; 2005 (supl.1):32;
- 2005** Moşteanu O., Pop T.A., **Buzas Claudia**, Acalovschi M. *Waist circumference and whist to hip ratio have a better predictive value than BMI for liver steatosis, dyslipidemia and gallbladder lithiasis*. The XVth National Congress of Hepatology, Bucureşti 2005: 118-119; 2nd prize;
- 2006** Mosteanu O, Pop T.A, **Buzas C**, Monica Acalovschi. *Evaluation of gallbladder motility in patients with non-alcoholic steatohepatitis using real time ultrasonography*. Journal of Hepatology. 2006;44:S258 premiată la The 41st Meeting of the EASL, Viena 2006;
- 2007** Ofelia Moşteanu, Teodora Atena Pop, **Claudia Buzas**, Monica Acalovschi. *Evaluation of gallbladder motility in patients with non-alcoholic steatohepatitis using real time ultrasonography*. 15th United European Gastroenterology Week, 27-31st October, Paris;
- 2007** O. Mosteanu, T.A. Pop, **C. Buzas**, M. Acalovschi. *Do waist circumference and waist-to hip ratio indicate better than BMI dyslipidemia, hepatic steatosis and gallstones?*. Diabetes&Vascular disease research 2007;4(1) S169;

- 2007** Mosteanu O, Pop TA, **Buzas C**, Acalovschi M. *Do waist circumference and waist-to-hip ratio indicate dyslipidemia, hepatic steatosis and gallstones better than BMI*. 2nd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Barcelona 2007;
- 2009** Mosteanu Ofelia, Pop, Teodora Atena, **Buzas Claudia**, Acalovschi, Monica. *Ultrasonographic Evaluation of Gallbladder Motility in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. Gastroenterology 2009;136:A848-A848, Digestive Disease Week, Chicago 2009;
- 2009** Mosteanu O., T.A. Pop, **C. Buzas**, M. Grigorescu, M. Acalovschi. *Adiponectin, Leptin and Insulin Levels in Patients with Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and Impaired Galbladder Motility*. Gut 2009;56:A279;
- 2009** O. Mosteanu, T.A. Pop, **C. Buzas**, M. Grigorescu, M. Acalovschi. *Assessment of Adiponectin, Leptin and Insulin Levels in Patients with NASH and Galbladder Dismotility*. Journal of Diabetes, 2009;1:776;
- 2010** **Claudia Buzas**, Olimpia Chira, Monica Acalovschi. *Is the chronic hepatitis C virus infection a risk factor for biliary lithiasis? Prospective study on a population of hospitalized patients*. Poster session – Zilele UMF (University Days), Cluj-Napoca, November 2010;
- 2011** **Claudia Buzas**, Olimpia Chira, Monica Acalovschi. *The role of heredity in inducing gallbladder lithiasis in patients with chronic hepatitis C*. Poster session – International Symposium: Genetics in Gastrointestinal and liver diseases, Cluj-Napoca, April 2011;
- 2011** **Claudia Buzas**, Olimpia Chira, Monica Acalovschi. *Is the chronic hepatitis C virus infection a risk factor for biliary lithiasis? Prospective study on a population of hospitalized patients*. Poster session – National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Mamaia, May 2011;
- 2011** **Claudia Buzas**, Olimpia Chira, Teodora Mocan, Monica Acalovschi. *Comparative study of gallbladder motility in patients with chronic C viral hepatitis and viral C cirrhosis*. Poster session – The XXXIst National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Mamaia, May 2011.

Participation in national congresses:

1. Participation at the Annual Seminar of the Education and Research Center in Ultrasonography of the “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca on the subject of “Clinical applications of digestive echoendoscopy”, Cluj-Napoca, December 2003;
2. Participation at the symposium on the subject “Nebivolol in cardiovascular diseases”, Cluj-Napoca, March 2004;
3. Participation at the course organized at the Abbott laboratories on the subject “Cardiac recovery”, Cluj-Napoca, June 2005;
4. Participation at the symposium “Modern options in the treatment of arterial hypertension”, Cluj-Napoca, October 2005;
5. Participation at the XVIth National Congress of Hepatology, București, September 2006;
6. Participation at the Symposium “Digestive cancer, from prevention to therapy”, Târgu-Mureș, October 2006;
7. Participation at the symposium “Metabolic syndrome: from theory to practice”, Cluj-Napoca, November 2006;
8. Participation at the XXVIIIth National Symposium with international participation of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Sibiu, June 2007;
9. Participation at the XVIIth National Congress of Hepatology, București, September 2007;
10. Participation at the Xth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Iași, June 2008;
11. Participation at the symposium on the subject: “Screening of colorectal cancer – between theory and practice”, Cluj-Napoca, April 2009;
12. Participation at the XXIXth National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Cluj-Napoca, June 2009;
13. Participation at the “Workshop of Live Endoscopy”, Cluj-Napoca, October 2009;

14. Participation at the XXXth National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Craiova, June 2010;
15. Participation at the “Digestive Endoscopy Workshop And Live Demonstrations Spiral Enteroscopy And Digestive Endoscopic Palliation”, Cluj-Napoca, November 2010;
16. Participation at the symposium on the subject: ”Functional gastrointestinal disease”, Cluj-Napoca, March 2011;
17. Participation at the International Symposium: Genetics in Gastrointestinal and Liver Diseases, Cluj-Napoca, April 2011;
18. Participation at the XXXIst National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Mamaia, May 2011.

Experience in national projects:

- Grant FINALISM, CEE X VIASAN 121/2006, between 2006-2008, acting as **researcher**.

Awards and distinctions:

- **2nd prize** at the XXXIst National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Mamaia, May 2011, for the paper ”Comparative study of gallbladder motility in patients with chronic C viral hepatitis and C viral hepatitis cirrhosis”.

FOREIGN LANGUAGES

French - reading, writing, speaking (medium level)

Engleză - reading, writing, speaking (medium level)

MEMBER OF PROFESSIONAL ASSOCIATIONS

- Member of the Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology (SRGH);
- Member of the Romanian College of Physicians.

TECHNICAL SKILLS

PC Operation – Windows, Word, Excel, PowerPoint, Corel, Adobe Photoshop and Internet