



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
VICTOR BABEȘ | TIMIȘOARA

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

privind teza de doctorat

„IMPLICAȚIILE DIABETULUI ZAHARAT ÎN FIBRILAȚIA ATRIALĂ”

Doctorand

CIUBOTARU C. PAUL-GABRIEL

Conducător de doctorat

Prof. univ. dr. LIGHEZAN DANIEL
FLORIN

Instituție organizatoare

Universitatea de Medicină și Farmacie
„Victor Babeș” din Timișoara

Anul susținerii

2026

Timișoara
2026

1. MOTIVAREA CERCETĂRII

Fibrilația atrială reprezintă cea mai frecventă aritmie cardiacă susținută și constituie o problemă majoră de sănătate publică prin asocierea sa cu accidentul vascular cerebral, insuficiența cardiacă, declinul funcțional, spitalizările repetate și mortalitatea cardiovasculară. În paralel, diabetul zaharat de tip 2 are o prevalență în continuă creștere și determină afectare vasculară, renală și miocardică prin hiperglicemie cronică, insulinorezistență, inflamație de grad redus, stres oxidativ și disfuncție endotelială.

Coexistența celor două patologii nu reprezintă o simplă suprapunere de diagnostice. Diabetul zaharat poate modifica substratul fibrilației atriale prin accelerarea remodelării atriale, amplificarea activării plachetare și a coagulării, alterarea fibrinolizei și agravarea disfuncției cardiorenale. În consecință, pacientul cu fibrilație atrială și diabet poate prezenta un fenotip clinico-biologic distinct, caracterizat prin risc tromboembolic rezidual crescut, povară simptomatică mai mare și calitate a vieții mai redusă.

Motivația cercetării a derivat din necesitatea depășirii unei evaluări exclusiv bazate pe scorurile clinice tradiționale. Deși diabetul este inclus în scorul CHA₂DS₂-VASc, acest scor nu cuantifică intensitatea activării biologice a coagulării și nici interacțiunea dintre inflamație, funcția renală, remodelarea cardiacă și statusul funcțional. Analiza D-dimerilor, a markerilor inflamatori, a funcției renale și a parametrilor ecocardiografici poate contribui la descrierea mai precisă a profilului pacientului și la generarea unor ipoteze pentru o stratificare individualizată a riscului.

O a doua justificare a fost necesitatea integrării perspectivei pacientului. În bolile cardiovasculare cronice, eficiența managementului nu poate fi apreciată exclusiv prin mortalitate, spitalizare sau parametri biologici. Simptomele, toleranța la efort, limitarea activităților zilnice și percepția stării de sănătate sunt rezultate clinice relevante. Din acest motiv, teza a inclus evaluarea calității vieții prin Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, corelată cu tipul fibrilației atriale și cu determinanți biologici și structurali.

Cercetarea a fost, de asemenea, motivată de numărul relativ limitat al datelor provenite din populații est-europene și din practica medicală reală. Cohortele studiate reflectă pacientul multimorbid evaluat într-un centru clinic universitar, la care fibrilația atrială, hipertensiunea arterială, diabetul, insuficiența cardiacă și boala cronică de rinichi

se condiționează reciproc. Prin această abordare, rezultatele au relevanță pentru medicina internă și cardiologia clinică și pot fundamenta cercetări prospective ulterioare.

Obiectivul general al programului doctoral a fost investigarea modului în care diabetul zaharat de tip 2 influențează profilul biologic, clinic și funcțional al pacienților cu fibrilație atrială. Obiectivele specifice au urmărit: caracterizarea activării coagulării prin D-dimeri; analiza relației dintre diabet, inflamație și funcția renală; evaluarea determinantelor calității vieții; examinarea diferențelor dintre formele paroxistică, persistentă și permanentă ale fibrilației atriale; și integrarea acestor dimensiuni într-un model cardiometabolic centrat pe pacient.

2. LISTA LUCRĂRILOR CARE FAC PARTE INTEGRANTĂ DIN TEZA DE DOCTORAT

Partea specială a tezei este fundamentată pe trei articole originale publicate în reviste internaționale, în care doctorandul are calitatea de prim autor. Articolele sunt incluse in extenso în teza de doctorat și corespund celor trei studii originale prezentate în lucrare.

Nr.	Autori	Titlul lucrării	Revista / anul / DOI	Integrare în teză
1	Ciubotaru P.G.; Kundnani N.R.; Sharma A.; Neagu M.N.; Ivan V.S.; Buzas R.; Albulescu N.; Dinu A.R.; Lighezan D.F.	Hypertension and Diabetes as Determinants of Patient-Reported Quality of Life in Permanent Atrial Fibrillation	Diagnostics. 2025;15:2674. DOI: 10.3390/diagnostics15212674	Studiul clinic nr. 2
2	Ciubotaru P.G.; Kundnani N.R.; Marin-Bancila L.; Nisulescu D.-D.; Albulescu N.; Sharma A.; Ivan V.-S.; Buzas R.; Ciocan V.; Lighezan D.F.	Impact of Atrial Fibrillation Type on Quality of Life and Clinical Parameters in Patients with Diabetes Mellitus	Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2025;12:453. DOI: 10.3390/jcdd12120453	Studiul clinic nr. 3
3	Ciubotaru P.G.; Kohli A.; Kundnani N.R.; Buzas R.; Neagu M.N.; Preda M.; Ivan V.-S.; Popa M.-D.; Velimirovici M.D.; Lighezan D.F.	Type 2 Diabetes Is Associated with Increased Coagulation Activity in Patients with Atrial Fibrillation: A D-Dimer-Based Analysis	Biomedicines. 2026;14:332. DOI: 10.3390/biomedicines14020332	Studiul clinic nr. 1

3. DATE PRIVIND EVOLUȚIA CERCETĂRII ȘI DISEMINAREA REZULTATELOR

3.1. Evoluția programului de cercetare

Programul doctoral a evoluat etapizat, de la formularea ipotezei clinice și definirea cadrului conceptual, către constituirea cohortelor, analiza statistică, publicarea rezultatelor și integrarea acestora într-o teză unitară. Succesiunea etapelor a fost următoarea:

Etapa	Conținutul activității
Etapa I – fundamentare	Revizuirea critică a literaturii privind relația fibrilație atrială–diabet, statusul protrombotic, afectarea cardiorenală și calitatea vieții; formularea obiectivului general și a obiectivelor specifice.
Etapa II – proiectare și constituirea cohortelor	Definirea criteriilor de includere și excludere; identificarea variabilelor demografice, clinice, biologice, terapeutice și ecocardiografice; organizarea bazelor de date din practica clinică reală.
Etapa III – studiul calității vieții în fibrilația atrială permanentă	Analiza a 198 de pacienți hipertensivi cu fibrilație atrială permanentă, dintre care 109 cu diabet; identificarea funcției renale, inflamației, volumului atrial stâng și fracției de ejeție reduse ca determinanți ai scorului KCCQ. Rezultatele au fost publicate în <i>Diagnostics</i> în 2025.
Etapa IV – studiul tipului fibrilației atriale	Analiza a 200 de pacienți cu diabet și fibrilație atrială paroxistică, persistentă sau permanentă; evidențierea deteriorării progresive a KCCQ de la forma paroxistică la forma permanentă și a relațiilor cu glicemia, frecvența cardiacă, inflamația și eGFR. Rezultatele au fost publicate în <i>Journal of Cardiovascular Development and Disease</i> în 2025.
Etapa V – studiul activării coagulării	Analiza a 300 de pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară, 150 cu diabet și 150 fără diabet; demonstrarea asocierii independente dintre diabet și nivelurile mai mari ale D-dimerilor, verificată prin modele multivariabile și analize de sensibilitate. Rezultatele au fost publicate în <i>Biomedicine</i> în 2026.
Etapa VI – integrarea și redactarea tezei	Corelarea rezultatelor celor trei studii într-un model unitar al fenotipului cardiometabolic: hipercoagulabilitate, inflamație, disfuncție renală, remodelare cardiacă și alterarea calității vieții; delimitarea contribuțiilor personale, limitărilor și direcțiilor de cercetare prospectivă.

3.2. Rezultatele științifice obținute

- Demonstrarea unui nivel semnificativ mai mare al D-dimerilor la pacienții cu fibrilație atrială și diabet zaharat de tip 2, cu menținerea asocierii după ajustarea pentru variabile clinice relevante și tratament anticoagulant.
- Identificarea unui fenotip hipercoagulabil al fibrilației atriale asociate diabetului, care nu este surprins integral prin simpla includere a diabetului în scorurile clinice de risc.
- Evidențierea faptului că deteriorarea calității vieții la pacienții cu fibrilație atrială permanentă și diabet este legată în principal de disfuncția renală, inflamație, remodelarea atrială și severitatea insuficienței cardiace.

- Documentarea unui gradient funcțional clar între fibrilația atrială paroxistică, persistentă și permanentă, scorul KCCQ scăzând progresiv odată cu avansarea formei aritmiei.
- Integrarea biomarkerilor și a parametrilor obiectivi cu rezultate raportate direct de pacient, oferind o perspectivă multidimensională asupra bolii cardiometabolice.

4. APRECIEREA CONDUCĂTORULUI DE DOCTORAT PRIVIND DATELE ȘTIINȚIFICE DIN TEZA COORDONATĂ

În calitate de conducător de doctorat, apreciez că teza intitulată „Implicațiile diabetului zaharat în fibrilația atrială” reprezintă rezultatul unui program de cercetare coerent, actual și relevant pentru medicina internă și cardiologie. Doctorandul a pornit de la o problemă clinică frecvent întâlnită – asocierea fibrilației atriale cu diabetul zaharat de tip 2 – și a dezvoltat un demers care depășește descrierea comorbidităților, investigând consecințele biologice, cardiorenale și funcționale ale acestei asocieri.

Datele științifice au fost obținute prin trei studii observaționale complementare, realizate pe cohorte de pacienți din practica medicală reală. Criteriile de selecție, variabilele analizate și metodele statistice au fost concordante cu obiectivele formulate. Utilizarea regresiiilor multivariabile, a analizelor de sensibilitate și a corelațiilor dintre rezultatele raportate de pacient și indicatorii biologici sau ecocardiografici a crescut robustețea interpretării.

Primul studiu aduce o contribuție importantă prin demonstrarea asocierii independente dintre diabetul zaharat de tip 2 și nivelurile crescute ale D-dimerilor la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. Rezultatul susține existența unui fenotip cu activare coagulatorie mai intensă. Interpretarea a fost adecvat limitată la nivelul unui studiu observațional: D-dimerul este considerat un biomarker de caracterizare și cercetare, fără a fi propus ca indicație izolată pentru modificarea tratamentului anticoagulant.

Al doilea studiu clarifică relația dintre diabet și calitatea vieții în fibrilația atrială permanentă. Deși pacienții diabetici au prezentat scoruri KCCQ mai mici în analiza neajustată, modelul multivariabil a demonstrat că statusul funcțional este explicat mai ales de funcția renală, inflamație, volumul atrial stâng și fracția de ejeție redusă. Această

constatare are valoare clinică deoarece orientează atenția către mecanismele și afectările de organ care pot constitui ținte ale unei îngrijiri integrate.

Al treilea studiu documentează un gradient marcat al calității vieții între formele paroxistică, persistentă și permanentă ale fibrilației atriale la pacientul diabetic. Relațiile dintre KCCQ, glicemie, frecvența cardiacă, funcția renală, inflamație și remodelarea atrială oferă o imagine coerentă a progresiei poverii cardiometabolice. Menținerea diferențelor în subgrupurile definite prin fracția de ejeție susține faptul că tipul aritmiei surprinde o dimensiune clinică suplimentară.

Originalitatea tezei constă în integrarea a trei domenii analizate frecvent separat: activarea coagulării, afectarea cardiorenal-inflamatorie și rezultatele raportate direct de pacient. Din această integrare rezultă un model unitar în care diabetul favorizează hipercoagulabilitatea și remodelarea, iar disfuncția renală, inflamația, alterarea funcției ventriculare și progresia aritmiei contribuie la deteriorarea statusului funcțional și a calității vieții.

Doctorandul a demonstrat seriozitate, perseverență, capacitate de organizare și maturitate în interpretarea datelor. A participat activ la definirea întrebărilor de cercetare, stabilirea criteriilor de selecție, organizarea bazelor de date, analiza rezultatelor, raportarea la literatura internațională și redactarea manuscriselor. Faptul că cele trei studii au fost publicate în reviste internaționale, cu doctorandul prim autor, confirmă valoarea științifică și vizibilitatea externă a cercetării.

Limitele programului – caracterul monocentric, retrospectiv sau transversal, posibilitatea confuziei reziduale, determinarea unică a unor biomarkeri și lipsa urmăririi longitudinale a evenimentelor – sunt corect recunoscute. Acestea nu invalidează rezultatele, ci definesc nivelul de evidență și fundamentează direcții ulterioare: studii prospective multicentrice, biomarkeri seriali, integrarea HbA1c și a duratei diabetului, utilizarea instrumentelor specifice fibrilației atriale și urmărirea endpoint-urilor tromboembolice, hemoragice și funcționale.

În ansamblu, consider că datele științifice sunt originale, coerent analizate și corespunzător valorificate. Teza îndeplinește exigențele academice și științifice pentru o teză de doctorat în domeniul Medicină și demonstrează dobândirea de către doctorand a competențelor necesare desfășurării unei activități de cercetare independente. Recomand

admiterea lucrării pentru susținere publică și, în urma susținerii cu succes, acordarea titlului de doctor domnului Ciubotaru Paul-Gabriel.

5. CONCLUZIE

Memoriul sintetizează motivația, evoluția, rezultatele și valorificarea programului doctoral consacrat implicațiilor diabetului zaharat în fibrilația atrială. Cele trei studii publicate converg către caracterizarea unui fenotip complex, în care activarea coagulării, disfuncția renală, inflamația, remodelarea cardiacă și tipul aritmiei influențează riscul biologic și calitatea vieții. Prin caracterul integrativ și centrarea pe pacient, cercetarea oferă o bază relevantă pentru studii prospective și pentru dezvoltarea unei evaluări cardiovasculare individualizate.

Doctorand,

CIUBOTARU C. PAUL-GABRIEL

Semnătura _____



Conducător de doctorat,

Prof. univ. dr. DANIEL FLORIN LIGHEZAN

Semnătura _____



