

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT V – INTERNAL MEDICINE**

CIUBOTARU C.PAUL-GABRIEL



PhD THESIS

**IMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS
IN ATRIAL FIBRILLATION**

- ABSTRACT -

Scientific Coordinator

PROF. LIGHEZAN DANIEL-FLORIN, MD, PhD

**Timișoara
2026**

I. RESEARCH CONTEXT AND OBJECTIVES

Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia encountered in clinical practice and represents a major determinant of cardiovascular morbidity and mortality through its association with stroke, heart failure, functional deterioration, and a significant reduction in quality of life. In the current epidemiological context, atrial fibrillation frequently coexists with major cardiometabolic conditions, particularly type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension, forming a complex clinical phenotype characterized by increased thromboembolic risk, persistent systemic inflammation, accelerated cardiac remodeling, and multisystem involvement. Despite the widespread use of established clinical scores for thromboembolic risk stratification and disease severity assessment, these tools do not fully capture the biological and clinical heterogeneity of patients with atrial fibrillation and metabolic comorbidities. In this context, biomarkers of coagulation activation and patient-centered assessment tools, such as quality-of-life questionnaires, may provide relevant complementary information with potential implications for the personalization of therapeutic management.

The general objective of this doctoral thesis is to investigate the interaction between atrial fibrillation, type 2 diabetes mellitus, and associated comorbidities from the perspective of the prothrombotic state, the impact on quality of life, and the clinical heterogeneity determined by the type of atrial fibrillation, using serum biomarkers and validated patient-centered assessment instruments. The thesis aims to highlight the existence of distinct clinico-biological phenotypes within the atrial fibrillation population, with particular emphasis on the role of diabetes mellitus in amplifying coagulation activation, on the multidimensional determinants of quality of life, and on the influence of the type of atrial fibrillation on patients' perception of their health status.

II. CLINICAL STUDY I: The Association Between Type 2 Diabetes Mellitus and Coagulation Activation in Patients with Atrial Fibrillation: An Analysis Based on D-Dimer Levels

The first study aimed to evaluate the prothrombotic state in patients with atrial fibrillation through the analysis of plasma D-dimer levels, with particular emphasis on the independent role of type 2 diabetes mellitus as a procoagulant factor. The working hypothesis was that specific hypercoagulable phenotypes exist among patients with atrial fibrillation that are not adequately captured by traditional clinical scores.

1. Higher D-Dimer Levels in Patients with Atrial Fibrillation and Type 2 Diabetes Mellitus

Plasma D-dimer values showed a right-skewed distribution in both analyzed groups. Patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus exhibited significantly higher D-dimer concentrations compared with patients without diabetes mellitus. The median D-dimer value was 0.94 $\mu\text{g/mL}$ FEU (interquartile range 0.56–1.62) in the type 2 diabetes mellitus group, compared with 0.63 $\mu\text{g/mL}$ FEU (interquartile range 0.38–1.05) in the non-diabetic group ($p < 0.001$).

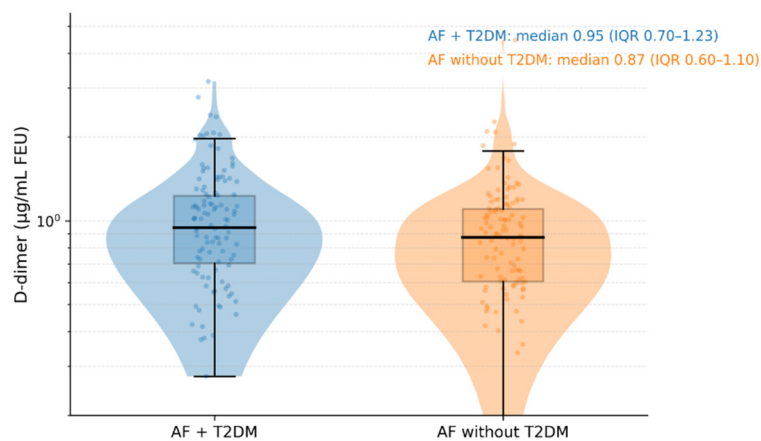


Figure 4. D-Dimer Levels According to Diabetes Status in Patients with Atrial Fibrillation.

The logarithmic scale analysis, presented in Table 2, confirmed these differences, with mean $\log_{10}(\text{D-dimer})$ values being significantly higher in diabetic patients (-0.03 ± 0.48) compared with patients without diabetes mellitus (-0.20 ± 0.44 ; $p < 0.001$).

Table 2. Distribution of Plasma D-Dimer Levels in Patients with Atrial Fibrillation, Stratified According to the Presence of Type 2 Diabetes Mellitus.

Variable	AF + T2DM (n = 150)	AF Without T2DM (n = 150)	p-Value
D-dimer, $\mu\text{g/mL}$ FEU (median [IQR])	0.94 [0.56–1.62]	0.63 [0.38–1.05]	<0.001
$\log_{10}(\text{D-dimer})$ (mean $\pm$ SD)	-0.03 ± 0.48	-0.20 ± 0.44	<0.001
D-dimer > 0.5 $\mu\text{g/mL}$ FEU, n (%)	111 (74.0)	85 (56.7)	0.002
D-dimer > 1.0 $\mu\text{g/mL}$ FEU, n (%)	64 (42.7)	39 (26.0)	0.003

Comparative Analysis of Plasma D-Dimer Levels and Their Categorical Thresholds According to Type 2 Diabetes Mellitus Status in Patients with Atrial Fibrillation

To further examine the relationship between coagulation activity, clinical thromboembolic risk, and diabetes status, D-dimer levels were evaluated according to CHA₂DS₂-VASc score categories (Figure 5). In both groups analyzed, D-dimer concentrations increased progressively with advancing CHA₂DS₂-VASc score categories (p for trend < 0.001 in both cases).

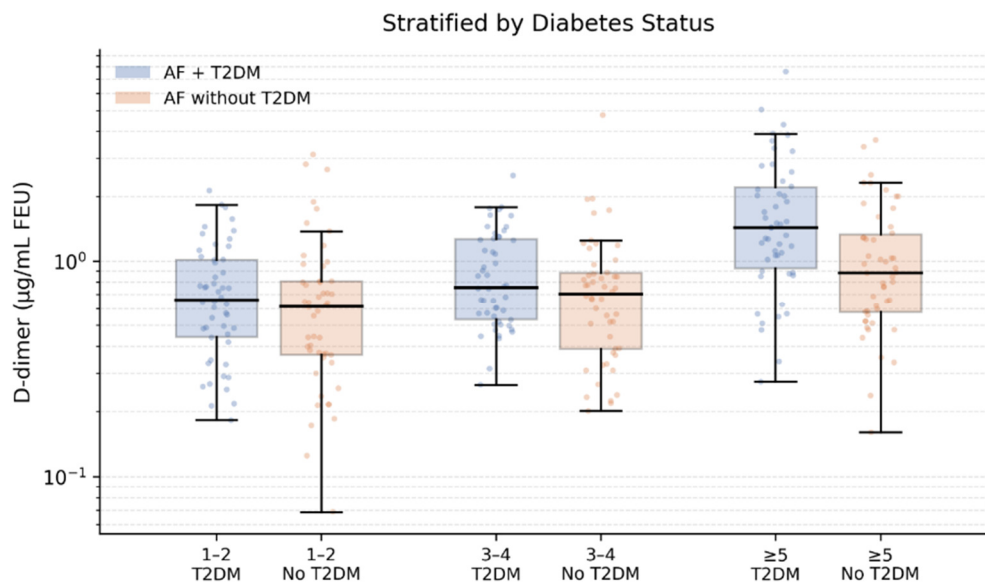


Figure 5. D-Dimer Levels According to CHA₂DS₂-VASc Score Categories. Plasma D-dimer concentrations (µg/mL FEU) are presented according to increasing CHA₂DS₂-VASc score categories (1–2, 3–4, and ≥5) in patients with atrial fibrillation, stratified by the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Among patients with CHA₂DS₂-VASc scores of 1–2, median D-dimer values were significantly higher in patients with type 2 diabetes mellitus (0.65 µg/mL FEU; interquartile range 0.40–0.95) compared with non-diabetic patients (0.48 µg/mL FEU; interquartile range 0.30–0.75; p = 0.012). Similar differences were also observed in the higher thromboembolic risk categories, namely in patients with CHA₂DS₂-VASc scores of 3–4 (0.92 [0.60–1.35] vs. 0.65 [0.42–1.00] µg/mL FEU; p = 0.004), as well as in those with scores ≥5 (1.35 [0.85–2.10] vs. 0.98 [0.60–1.55] µg/mL FEU; p = 0.018). These findings indicate that, within each level of clinical thromboembolic risk, patients with diabetes mellitus exhibit more intense coagulation activity, suggesting an additive hypercoagulable effect of diabetes mellitus that extends beyond risk stratification based solely on the CHA₂DS₂-VASc score. In the multivariable logistic regression analyses, presented in Table 3, type 2 diabetes mellitus was independently associated with a higher likelihood of elevated D-dimer values. Specifically, the presence of type 2 diabetes mellitus was associated with significantly greater odds of having D-dimer values >0.5 µg/mL FEU (adjusted OR = 2.18; 95% CI: 1.34–3.55; p = 0.002), as well as D-dimer values >1.0 µg/mL FEU (adjusted OR = 2.07; 95% CI: 1.24–3.47; p = 0.005).

Table 3. Multivariable Regression Analyses of the Association Between Type 2 Diabetes Mellitus and Elevated D-Dimer Values. Multivariable linear and logistic regression models for the evaluation of the independent association between type 2 diabetes mellitus and D-dimer levels in patients with atrial fibrillation. The covariates included in the analysis were: age, sex, presence of heart failure, chronic kidney disease, history of stroke or transient ischemic attack, CHA₂DS₂-VASc score, and oral anticoagulant therapy at the time of blood sampling.

Model	Outcome	Main Predictor	Adjusted Effect	95% CI	p-Value
Linear regression	log ₁₀ (D-dimer)	T2DM (yes vs. no)	$\beta = 0.19$	0.09–0.29	<0.001
Logistic regression	D-dimer > 0.5 µg/mL FEU	T2DM (yes vs. no)	OR = 2.18	1.34–3.55	0.002
Logistic regression	D-dimer > 1.0 µg/mL FEU	T2DM (yes vs. no)	OR = 2.07	1.24–3.47	0.005

III. Clinical Study 2. Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus as Determinants of Patient-Reported Quality of Life in Atrial Fibrillation

The second study investigated the impact of diabetes mellitus on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation and arterial hypertension, using the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) as a validated instrument for the assessment of functional status and perceived health status. The working hypothesis was to examine the relationship between KCCQ scores and clinical, biological, and echocardiographic parameters, while also highlighting the role of renal dysfunction, systemic inflammation, and atrial remodeling as major mediators of impaired quality of life, beyond the mere presence of diabetes mellitus.

1. KCCQ Score According to Ejection Fraction

When stratified according to left ventricular ejection fraction (LVEF), differences in patient-reported health status remained evident (Figure 7). The greatest discrepancy was observed among patients with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF), in whom the KCCQ score was 57.1 ± 10.2 in the AF + HTN group, compared with 51.4 ± 8.6 in the AF + HTN + T2DM group. The lowest KCCQ scores were recorded in patients with reduced ejection fraction (HFrEF), particularly among those with associated diabetes mellitus.

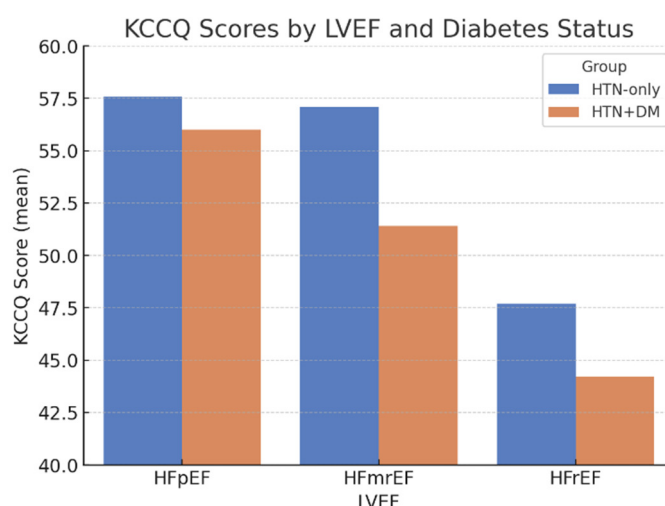


Figure 7. KCCQ Scores According to Left Ventricular Ejection Fraction and Diabetes Status. The bars represent mean values $\pm$ standard deviation. The error bars indicate the standard deviation, and the p values reflect comparisons between groups within each LVEF category (HFpEF $p = 0.12$; HFmrEF $p = 0.02$; HFrEF $p = 0.03$).

2. Correlation Between KCCQ and Estimated Glomerular Filtration Rate

A strong relationship was demonstrated between renal function and patient-reported health status. As illustrated in Figure 8, KCCQ scores increased progressively with higher values of the estimated glomerular filtration rate (eGFR), reflecting a better perceived quality of life in patients with preserved renal function. The regression line highlights a clear positive trend, and the 95% confidence interval supports the robustness of this association.

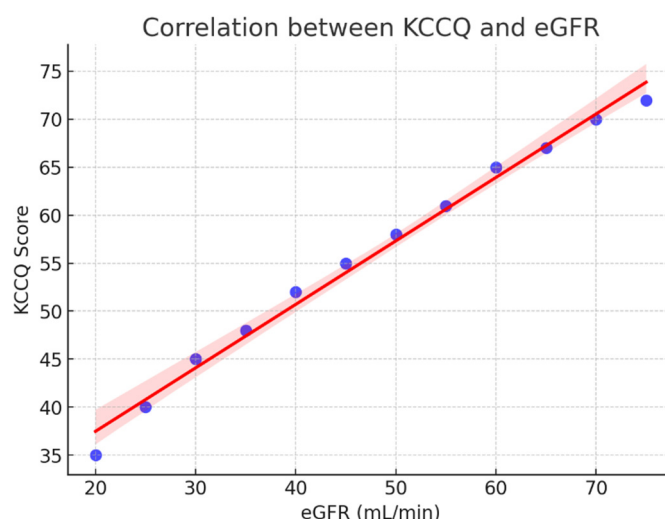


Figure 8. Correlation Between KCCQ Score and Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR). The scatterplot illustrates the relationship between the KCCQ score and eGFR, with the regression line (red) and the 95% confidence interval (shaded area) superimposed. Better renal function, reflected by higher eGFR values, was positively associated with better patient-reported quality of life, as assessed by the KCCQ score.

3. KCCQ Score in Relation to Determinants of Health Status

As shown in Table 6, diabetes status was not independently associated with the KCCQ score ($\beta = +0.18$; $p = 0.91$). In contrast, significant determinants of poorer health status were lower eGFR ($\beta = +0.21$ per mL/min; $p < 0.001$), a higher neutrophil percentage ($\beta = -0.17$ per %; $p = 0.015$), larger left atrial volume ($\beta = -0.07$ per mL; $p = 0.002$), as well as the presence of HFrEF compared with HFmrEF ($\beta = -8.31$; $p < 0.001$). Age, body mass index, and HFpEF status were not significant predictors of the KCCQ score.

Table 6. Multivariable Linear Regression: Determinants of the KCCQ Score

Variable	β coefficient (SE)	95% CI	p-value
Diabetes (yes)	+0.18 (1.63)	-3.04 to +3.41	0.91
Age (years)	-0.07 (0.06)	-0.19 to +0.05	0.25
BMI (kg/m ²)	-0.08 (0.09)	-0.26 to +0.10	0.38
eGFR (mL/min)	+0.21 (0.05)	+0.11 to +0.31	<0.001*
Neutrophils (%)	-0.17 (0.07)	-0.31 to -0.03	0.015*
Left atrial volume (mL)	-0.07 (0.02)	-0.11 to -0.03	0.002*
HFrEF vs HFmrEF	-8.31 (2.09)	-12.4 to -4.2	<0.001*
HFpEF vs HFmrEF	+0.61 (1.94)	-3.21 to +4.43	0.75

Dependent variable: total KCCQ score. Reference category for LVEF: HFmrEF.

* $p < 0.05$. Abbreviations: BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction.*

IV. Clinical Study III. The Impact of Atrial Fibrillation Type on Quality of Life and Clinical Parameters in Patients with Diabetes Mellitus

The third study focused on the influence of the type of atrial fibrillation (paroxysmal, persistent, permanent) on quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. The working hypothesis was to compare KCCQ scores across the different forms of atrial fibrillation and to correlate them with biological parameters (blood glucose, inflammatory markers, renal function) and clinical parameters (heart rate, ejection fraction).

1. KCCQ in Correlation with Heart Rate, Serum Glucose, and eGFR

Pearson correlation analyses performed in the overall cohort ($n = 200$) demonstrated significant negative relationships between the KCCQ score and blood glucose level ($r =$

-0.2535 ; $p = 0.0003$), heart rate ($r = -0.3071$; $p < 0.0001$), and the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) ($r = -0.2395$; $p = 0.0006$), as illustrated in Figures 11 and 12. These findings indicate that deterioration in these parameters is associated with a reduction in quality of life in patients with atrial fibrillation.

A significant positive correlation was also identified between the KCCQ score and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($r = 0.4349$; $p < 0.0001$), as shown in Figure 13, highlighting the impact of renal function on patients' perceived health status.

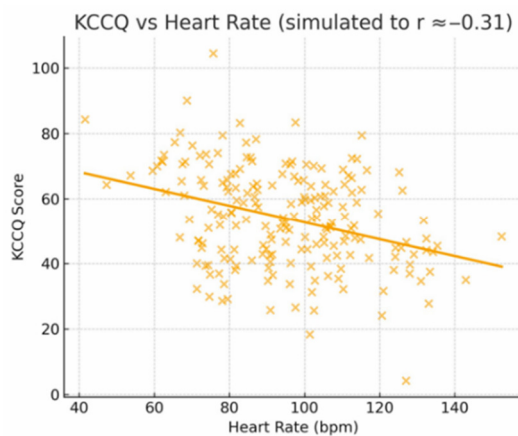


Figure 11. KCCQ vs heart rate

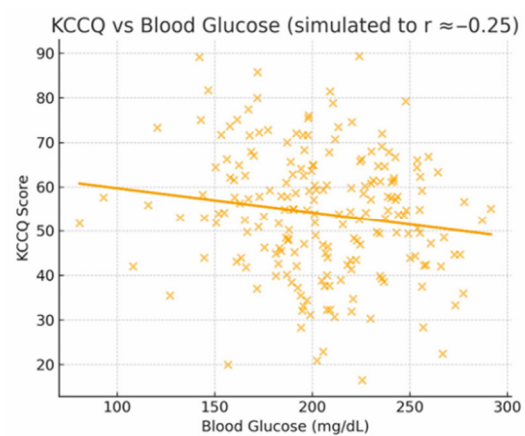


Figure 12. KCCQ vs serum glucose

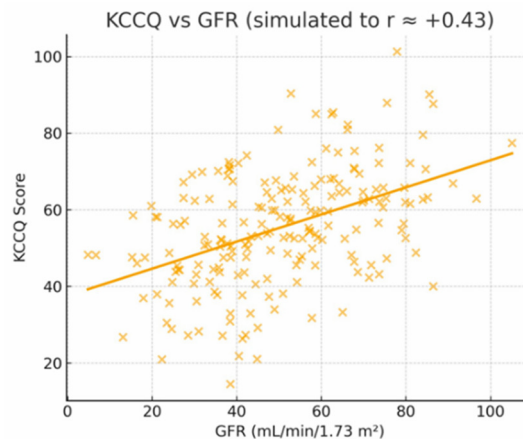


Figure 13. KCCQ vs GFR

In contrast, heart rate differed significantly between groups at all five analyzed evaluation time points (**D1–D5**). At the first assessment (Day 1, the baseline value at admission), heart rate was significantly higher in the persistent atrial fibrillation group (108.70 ± 25.29 beats/minute) and the permanent atrial fibrillation group (106.47 ± 20.63 beats/minute) compared with the paroxysmal atrial fibrillation group (87.71 ± 24.05 beats/minute; $p < 0.001$).

This difference remained significant on Days 2 and 3 ($p < 0.001$ for both), as well as on Day 4 ($p = 0.020$) and Day 5 ($p = 0.028$).

Table 10 summarizes the evolution of heart rate over five consecutive assessment time points during hospitalization for the three atrial fibrillation groups. Patients with paroxysmal atrial fibrillation (Group 1) had the lowest baseline heart rate values, with a modest reduction from 87.7 ± 24.1 beats/minute to 77.2 ± 10.4 beats/minute ($p = 0.041$). In contrast, patients with persistent atrial fibrillation (Group 2) and permanent atrial fibrillation (Group 3) started with higher baseline heart rate values (108.7 ± 25.3 beats/minute and 106.5 ± 20.6 beats/minute, respectively) and demonstrated a more pronounced reduction (81.7 ± 8.8 beats/minute and 80.1 ± 7.4 beats/minute; $p < 0.001$ for both groups).

Table 10. Daily Comparison of Heart Rate Between Groups

HR	D1	D2	D3	D4	D5	p value
Group 1	87.71 SD 24.05	86.40 SD 19.86	83.97 SD 19.41	81.51 SD 15.45	77.18 SD 10.43	P = 0.041
Group 2	108.70 SD 25.29	101.18 SD 17.13	95.68 SD 14.81	87.57 SD 15.33	81.70 SD 8.83	P < 0.001
Group 3	106.47 SD 20.63	100.43 SD 15.68	94.10 SD 13.13	87.36 SD 9.24	80.12 SD 7.43	P < 0.001

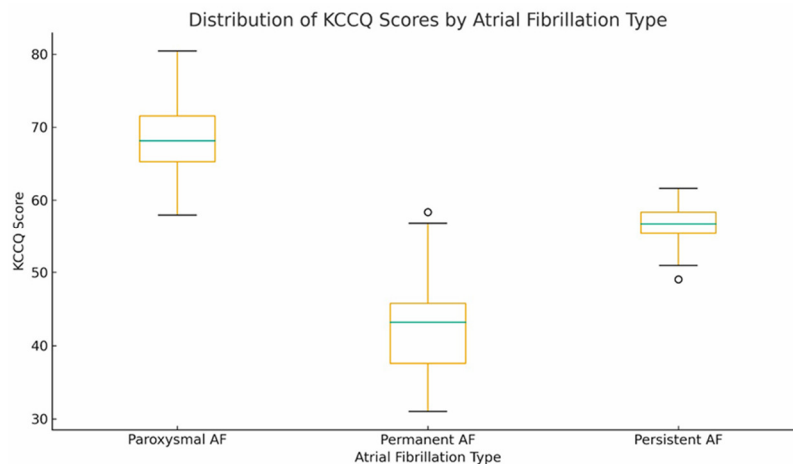
SD: standard deviation; HR D1–D5: heart rate on Day 1–Day 5
Dynamics of heart rate in the three groups of patients with atrial fibrillation (Table 10)

2. Quality of Life — KCCQ Score

The assessment of quality of life using the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) demonstrated significantly different scores among the three groups (Table 12). The lowest score was recorded in patients with permanent atrial fibrillation (42.28 ± 5.89), intermediate values in patients with persistent atrial fibrillation (56.92 ± 3.04), and the highest scores in the paroxysmal atrial fibrillation group (69.50 ± 5.93), with the differences being statistically significant ($p < 0.001$), as also illustrated in Figure 14. KCCQ scores were further analyzed separately in the subgroups with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction in order to investigate the influence of left ventricular function on patient-reported quality of life (Tables 13–15).

Table 12. KCCQ Scores in the Three Patient Groups

	Group1 (N = 49)	Group 2 (N= 54)	Group 3 (N = 97)	p value
KCCQ	69.50 SD 5.93	56.92 SD 3.04	42.28 SD 5.89	P < 0.001

**Figure 14. Distribution of KCCQ Scores According to the Type of Atrial Fibrillation**

In the subgroup of patients with reduced left ventricular ejection fraction, the KCCQ score was lowest in patients with permanent atrial fibrillation (39.08 ± 5.67 ; $p < 0.001$).

Table 13. Subanalysis of KCCQ Scores in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction (Reduced LVEF)

	Group 1 N = 11	2 N= 6	3 N = 45	p value
KCCQ	66.82 SD 5.66	56.36 SD 2.77	39.08 SD 5.67	P < 0.001

In the subgroup of patients with mildly reduced left ventricular ejection fraction, the KCCQ score was again significantly lower in patients with permanent atrial fibrillation (46.56 ± 3.90) and persistent atrial fibrillation (56.13 ± 4.41), compared with those with paroxysmal atrial fibrillation (70.06 ± 4.41 ; $p < 0.001$)

Table 14. Subanalysis of KCCQ Scores in Patients with Mildly Reduced Left Ventricular Ejection Fraction (Mid-Range LVEF / HFmrEF)

	1 N = 8	2 N= 16	3 N = 23	p value
KCCQ	70.06 SD 4.41	56.13 SD 4.41	46.56 SD 3.90	P < 0.001

In the subgroup of patients with preserved left ventricular ejection fraction, the trend remained similar, with scores being significantly lower in patients with permanent atrial fibrillation (43.92 ± 4.79) and persistent atrial fibrillation (57.29 ± 2.98), compared with those with paroxysmal atrial fibrillation (70.24 ± 6.35 ; $p < 0.001$).

Table 15. Subanalysis of KCCQ Scores in Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction (Preserved LVEF / HFpEF)

	1 N = 29	2 N= 31	3 N = 28	ip value
KCCQ	70.24 SD 6.35	57.29 SD 2.98	43.92 SD 4.79	P < 0.001

V. CONCLUSIONS

1. Type 2 diabetes mellitus defines a distinct biological phenotype in patients with atrial fibrillation, characterized by enhanced coagulation activation, and should not be regarded solely as a clinical variable included in conventional thromboembolic risk stratification scores.
2. The independent association between type 2 diabetes mellitus and elevated D-dimer levels supports the existence of a hypercoagulable phenotype of atrial fibrillation associated with diabetes, suggesting the presence of a residual thrombotic risk that is not adequately captured by traditional clinical risk stratification models.
3. The prothrombotic state identified in diabetic patients with atrial fibrillation appears to result from the convergence of chronic metabolic inflammation, endothelial dysfunction, altered fibrin network architecture, and impaired fibrinolysis, highlighting a complex pathophysiological interaction between the two conditions.
4. The assessment of health-related quality of life using the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire demonstrated that diabetic patients with permanent atrial fibrillation and arterial hypertension experience a significantly greater functional and symptomatic burden compared with non-diabetic patients.
5. The impact of diabetes on the perception of health status is mediated predominantly by renal dysfunction, systemic inflammation, and cardiac remodeling, rather than by an isolated direct effect, indicating that target-organ damage represents a major determinant of symptomatic burden and impaired quality of life.
6. The strong correlations identified between KCCQ scores and objective parameters such as estimated glomerular filtration rate, left atrial volume, left ventricular ejection fraction, and inflammatory biomarkers support the validity of patient-reported outcomes as integrative markers of the biological and functional severity of the disease.
7. A progressive deterioration in quality of life from paroxysmal to permanent forms of atrial fibrillation was demonstrated in the diabetic population, suggesting that arrhythmia chronicity and increasing arrhythmic burden significantly contribute to functional limitation and a negative perception of health status.
8. The integration of the results of the three studies supports the existence of a unified pathogenetic model in which chronic metabolic stress induced by diabetes promotes inflammation, endothelial dysfunction, structural cardiac remodeling, renal impairment, and coagulation activation, mechanisms that converge toward the persistence of atrial fibrillation and the worsening of patient-centered outcomes.

VI. Personal Contributions

- Definition of a hypercoagulable phenotype of atrial fibrillation associated with type 2 diabetes mellitus, demonstrated by the independent association between diabetes and elevated D-dimer values, even after adjustment for relevant clinical factors and anticoagulant therapy.
- Highlighting the central role of renal dysfunction, systemic inflammation, and cardiac remodeling as mediators of the impact of diabetes on quality of life in hypertensive patients with permanent atrial fibrillation.
- Validation of patient-reported outcomes as an integrative expression of the biological and functional severity of disease, through the demonstration of significant correlations between KCCQ scores and objective parameters such as estimated glomerular filtration rate, left atrial volume, left ventricular ejection fraction, and inflammatory markers.

- Demonstration of the impact of atrial fibrillation type on the functional status of the diabetic patient, through the identification of a progressive deterioration in quality of life from paroxysmal to permanent forms.
- Development of an integrative pathogenetic model of the interrelationship between atrial fibrillation, type 2 diabetes mellitus, and arterial hypertension, bringing together within a unified framework the metabolic, inflammatory, hemostatic, structural, renal, and patient-centered dimensions.

VII. Scientific Publications

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. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15212674>
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. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2025, 12, 453. <https://doi.org/10.3390/jcdd12120453>
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. <https://doi.org/10.3390/biomedicines14020332>

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR BABEȘ”
DIN TIMIȘOARA**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL V MEDICINĂ INTERNĂ**

CIUBOTARU C. PAUL-GABRIEL



TEZĂ DE DOCTORAT

**IMPLICAȚIILE DIABETULUI ZAHARAT
ÎN FIBRILAȚIA ATRIALĂ**

- REZUMAT -

Conducător de doctorat

**PROFESOR UNIVERSITAR
DOCTOR LIGHEZAN DANIEL FLORIN**

**Timișoara
2026**

I. CONTEXTUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

Fibrilația atrială reprezintă cea mai frecventă aritmie susținută întâlnită practica clinică și constituie un determinant major al morbidității și mortalității cardiovasculare, prin asocierea sa cu accidentul vascular cerebral, insuficiența cardiacă, deteriorarea funcțională și reducerea semnificativă a calității vieții. În contextul epidemiologic actual, fibrilația atrială coexistă frecvent cu afecțiuni cardiometabolice majore, în special diabetul zaharat de tip 2 și hipertensiunea arterială, formând un fenotip clinic complex, caracterizat prin risc tromboembolic crescut, inflamație sistemică persistentă, remodelare cardiacă accelerată și afectare multisistemică. În pofida utilizării largi a scorurilor clinice consacrate pentru stratificarea riscului tromboembolic și a severității bolii, acestea nu surprind în totalitate heterogenitatea biologică și clinică a pacienților cu fibrilație atrială și comorbidități metabolice. În acest context, biomarkeri ai activării coagulării și instrumentele de evaluare centrată pe pacient, precum chestionarele de calitate a vieții, pot oferi informații complementare relevante, cu potențial impact asupra personalizării managementului terapeutic.

Obiectivul general al prezentei teze de doctorat este acela de a investiga interacțiunea dintre fibrilația atrială, diabetul zaharat de tip 2 și comorbiditățile asociate, din perspectiva statusului protrombotic, a impactului asupra calității vieții și a heterogenității clinice determinate de tipul de fibrilație atrială, utilizând biomarkeri serici și instrumente de evaluare validate centrate pe pacient. Teza urmărește să evidențieze existența unor fenotipuri clinico-biologice distincte în cadrul populației cu fibrilație atrială, cu accent pe rolul diabetului zaharat în amplificarea activării coagulării, pe determinanții multidimensionali ai calității vieții și pe influența tipului de fibrilație atrială asupra percepției stării de sănătate

II. STUDIUL CLINIC I: Asocierea dintre diabetul zaharat de tip 2 și activarea coagulării la pacienții cu fibrilație atrială: analiză bazată pe nivelurile D-dimerilor

Primul studiu a avut ca și obiectiv evaluarea statusului protrombotic la pacienții cu fibrilație atrială, prin analiza nivelurilor plasmatice de D-dimeri, cu accent pe rolul independent al diabetului zaharat de tip 2 ca și factor procoagulant. Ipoteza de lucru a fost aceea că există anumite fenotipuri hipercoagulabile specifice pacienților cu fibrilație atrială pe care scorurile clinice tradiționale nu le captează suficient.

1. Nivelurile mai mari ale D-Dimerilor la pacienții cu fibrilație atrială și diabet zaharat tip 2

Valorile plasmatice ale D-dimerilor au prezentat o distribuție asimetrică spre dreapta în ambele grupuri analizate. Pacienții cu fibrilație atrială și diabet zaharat de tip 2 au evidențiat concentrații ale D-dimerilor semnificativ mai ridicate comparativ cu pacienții fără diabet zaharat. Valoarea mediană a D-dimerilor a fost de 0,94 $\mu\text{g/mL}$ FEU (interval intercuartil 0,56–1,62) în grupul cu diabet zaharat de tip 2, comparativ cu 0,63 $\mu\text{g/mL}$ FEU (interval intercuartil 0,38–1,05) în grupul non-diabetic ($p < 0,001$).

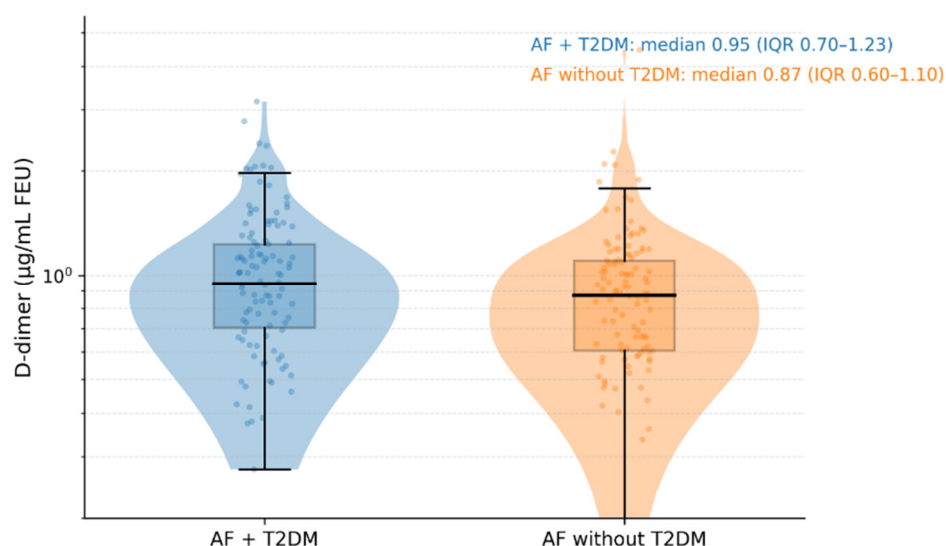


Figura 4. Nivelurile D-dimerilor în funcție de statusul diabetului zaharat la pacienții cu fibrilație atrială.

Analiza pe scala logaritmică, prezentată în Tabelul 2, a confirmat aceste diferențe, valorile medii ale $\log_{10}$ (D-dimerilor) fiind semnificativ mai mari la pacienții diabetici ($-0,03 \pm 0,48$) comparativ cu pacienții fără diabet zaharat ($-0,20 \pm 0,44$; $p < 0,001$).

Tabelul 2. Distribuția nivelurilor plasmatice ale D-dimerilor la pacienții cu fibrilație atrială, stratificați în funcție de prezența diabetului zaharat de tip 2.

Variable	AF + T2DM (n = 150)	AF Without T2DM (n = 150)	p-Value
D-dimer, µg/mL FEU (median [IQR])	0.94 [0.56–1.62]	0.63 [0.38–1.05]	<0.001
$\log_{10}$ (D-dimer) (mean $\pm$ SD)	-0.03 ± 0.48	-0.20 ± 0.44	<0.001
D-dimer > 0.5 µg/mL FEU, n (%)	111 (74.0)	85 (56.7)	0.002
D-dimer > 1.0 µg/mL FEU, n (%)	64 (42.7)	39 (26.0)	0.003

Analiza comparativă a nivelurilor plasmatice ale D-dimerilor și a pragurilor categoriale ale acestora în funcție de statusul diabetului zaharat de tip 2 la pacienții cu fibrilație atrială

Pentru a analiza suplimentar relația dintre activitatea coagulării, riscul tromboembolic clinic și statusul diabetului zaharat, nivelurile D-dimerilor au fost evaluate în funcție de categoriile scorului CHA₂DS₂-VASc (Figura 5). În ambele grupuri analizate, concentrațiile D-dimerilor au crescut progresiv odată cu avansarea categoriilor scorului CHA₂DS₂-VASc (p pentru trend < 0,001 în ambele cazuri).

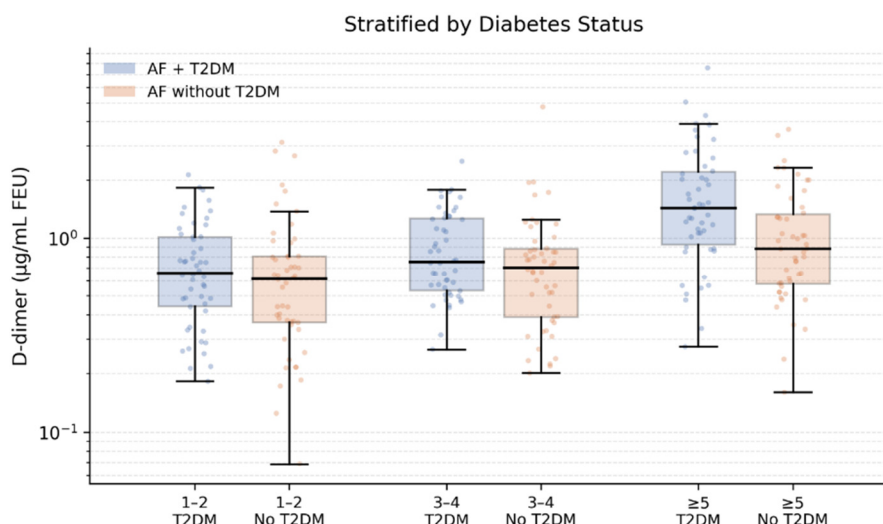


Figura 5. Nivelurile D-dimerilor în funcție de categoriile scorului CHA₂DS₂-VASc. Concentrațiile plasmatice ale D-dimerilor (µg/mL FEU) sunt prezentate în raport cu categoriile crescătoare ale scorului CHA₂DS₂-VASc (1–2, 3–4 și ≥5) la pacienții cu fibrilație atrială, stratificați în funcție de prezența diabetului zaharat de tip 2 (DZ2).

În rândul pacienților cu scoruri CHA₂DS₂-VASc de 1–2, valorile mediane ale D-dimerilor au fost semnificativ mai mari la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (0,65 µg/mL FEU; interval intercuartil 0,40–0,95) comparativ cu pacienții non-diabetici (0,48 µg/mL FEU; interval intercuartil 0,30–0,75; $p = 0,012$). Diferențe similare au fost observate și în categoriile superioare de risc tromboembolic, respectiv la pacienții cu scoruri CHA₂DS₂-VASc de 3–4 (0,92 [0,60–1,35] vs. 0,65 [0,42–1,00] µg/mL FEU; $p = 0,004$), precum și la cei cu scoruri ≥ 5 (1,35 [0,85–2,10] vs. 0,98 [0,60–1,55] µg/mL FEU; $p = 0,018$). Aceste rezultate indică faptul că, în cadrul fiecărui nivel de risc tromboembolic clinic, pacienții cu diabet zaharat prezintă o activitate de coagulare mai intensă, sugerând un efect hipercoagulabil aditiv al diabetului zaharat, care depășește stratificarea riscului bazată exclusiv pe scorul CHA₂DS₂-VASc.

În analizele de regresie logistică multivariată, prezentate în Tabelul 3, diabetul zaharat de tip 2 a fost asociat independent cu o probabilitate crescută de valori crescute ale D-dimerilor. Astfel, prezența diabetului zaharat de tip 2 s-a corelat cu șanse semnificativ mai mari de a prezenta valori ale D-dimerilor $> 0,5$ µg/mL FEU (OR ajustat = 2,18; IC 95%: 1,34–3,55; $p = 0,002$), precum și valori ale D-dimerilor $> 1,0$ µg/mL FEU (OR ajustat = 2,07; IC 95%: 1,24–3,47; $p = 0,005$).

Tabelul 3. Analize de regresie multivariată privind asocierea dintre diabetul zaharat de tip 2 și valorile crescute ale D-dimerilor. Modele de regresie liniară și logistică multivariată pentru evaluarea asocierii independente dintre diabetul zaharat de tip 2 și nivelurile D-dimerilor la pacienții cu fibrilație atrială. Covariabilele incluse în analiză au fost: vârsta, sexul, prezența insuficienței cardiace, boala cronică de rinichi, antecedentele de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor, scorul CHA₂DS₂-VASc și tratamentul anticoagulant oral la momentul recoltării

Model	Outcome	Main Predictor	Adjusted Effect	95% CI	p -Value
Linear regression	$\log_{10}(\text{D-dimer})$	T2DM (yes vs. no)	$\beta = 0.19$	0.09–0.29	<0.001
Logistic regression	D-dimer > 0.5 µg/mL FEU	T2DM (yes vs. no)	OR = 2.18	1.34–3.55	0.002
Logistic regression	D-dimer > 1.0 µg/mL FEU	T2DM (yes vs. no)	OR = 2.07	1.24–3.47	0.005

III. Studiul Clinic 2. Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat ca determinanți ai calității vieții raportate la pacientul cu fibrilație atrială

Cel de-al doilea studiu a investigat impactul diabetului zaharat asupra calității vieții la pacienți cu fibrilație atrială permanentă și hipertensiune arterială, utilizând Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) ca instrument validat de evaluare a statusului funcțional și percepției stării de sănătate. Ipoteza de lucru a fost studiul relației dintre scorurile KCCQ și parametrii clinici, biologici și ecocardiografici, evidențiind de asemenea și rolul disfuncției renale, inflamației sistemice și remodelării atriale ca mediatori principali ai deteriorării calității vieții, dincolo de simpla prezență a diabetului zaharat

1. Scorul KCCQ în funcție de fracția de ejeție

La stratificarea în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng (LVEF), diferențele privind statusul de sănătate raportat de pacienți au rămas evidente (Figura 7). Cea mai mare discrepanță a fost observată în rândul pacienților cu fracție de ejeție moderat redusă (HFmrEF), la care scorul KCCQ a fost de $57,1 \pm 10,2$ în grupul FA + HTA, comparativ cu $51,4 \pm 8,6$ în grupul FA + HTA + DZ2. Valorile cele mai scăzute ale scorului KCCQ au fost înregistrate la pacienții cu fracție de ejeție redusă (HFrEF), în special în rândul celor cu diabet zaharat asociat.

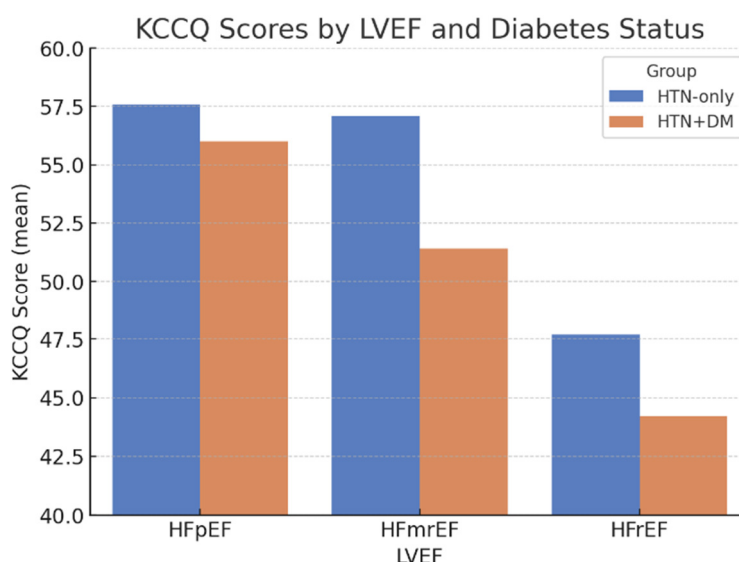


Figura 7. Scorurile KCCQ în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng și statusul diabetului zaharat. Barele reprezintă valorile medii $\pm$ deviația standard. Barele de eroare indică deviația standard, iar valorile p reflectă comparațiile între grupuri în cadrul fiecărei categorii LVEF (HFpEF $p = 0,12$; HFmrEF $p = 0,02$; HFrEF $p = 0,03$).

2. Corelația dintre KCCQ și rata estimate a filtrării glomerulare.

A fost evidențiată o relație puternică între funcția renală și statusul de sănătate raportat de pacient. Astfel cum este ilustrat în Figura 8, scorurile KCCQ au crescut progresiv odată cu valori mai ridicate ale ratei estimate a filtrării glomerulare (eGFR), reflectând o calitate a vieții percepută mai bună la pacienții cu funcție renală conservată. Linia de regresie evidențiază o tendință pozitivă clară, iar intervalul de încredere de 95% susține robustețea acestei asocieri.

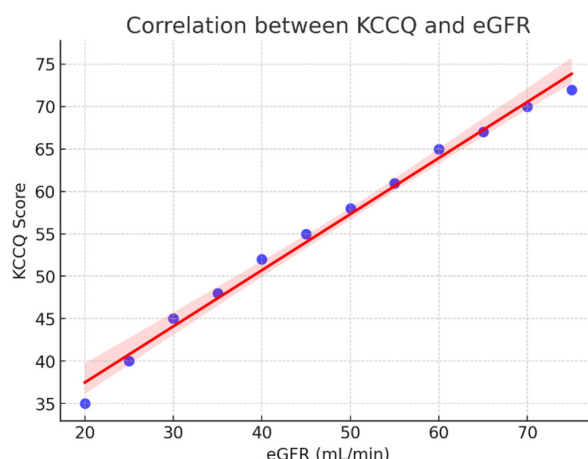


Figura 8. Corelația dintre scorul KCCQ și rata estimată a filtrării glomerulare (eGFR). Reprezentarea grafică de tip scatterplot evidențiază relația dintre scorul KCCQ și eGFR, fiind suprapuse linia de regresie (roșu) și intervalul de încredere de 95% (zonă umbrită). O funcție renală mai bună, exprimată prin valori mai ridicate ale eGFR, s-a asociat pozitiv cu o calitate a vieții raportată de pacient mai bună, evaluată prin scorul KCCQ.

3. Scorul KCCQ în relație cu determinanții stării de sănătate

După cum este prezentat în Tabelul 6, statusul diabetului zaharat nu a fost asociat independent cu scorul KCCQ ($\beta = +0,18$; $p = 0,91$). În schimb, determinanți semnificativi ai unei stări de sănătate reduse au fost eGFR mai scăzută ($\beta = +0,21$ per mL/min; $p < 0,001$), un procent mai mare de neutrofile ($\beta = -0,17$ per %; $p = 0,015$), un volum atrial stâng mai mare ($\beta = -0,07$ per mL; $p = 0,002$), precum și prezența HFrEF comparativ cu HFmrEF ($\beta = -8,31$; $p < 0,001$). Vârsta, indicele de masă corporală și statusul HFpEF nu au fost predictori semnificativi ai scorului KCCQ.

Tabelul 6. Regresie liniară multivariabilă: determinanții scorului KCCQ

Variable	β coefficient (SE)	95% CI	p-value
Diabetes (yes)	+0.18 (1.63)	-3.04 to +3.41	0.91
Age (years)	-0.07 (0.06)	-0.19 to +0.05	0.25
BMI (kg/m ²)	-0.08 (0.09)	-0.26 to +0.10	0.38
eGFR (mL/min)	+0.21 (0.05)	+0.11 to +0.31	<0.001*
Neutrophils (%)	-0.17 (0.07)	-0.31 to -0.03	0.015*
Left atrial volume (mL)	-0.07 (0.02)	-0.11 to -0.03	0.002*
HFrEF vs HFmrEF	-8.31 (2.09)	-12.4 to -4.2	<0.001*
HFpEF vs HFmrEF	+0.61 (1.94)	-3.21 to +4.43	0.75

Variabila dependentă: scorul total KCCQ. Categoria de referință pentru LVEF: HFmrEF.

* $p < 0,05$. Abrevieri: BMI, indice de masă corporală; eGFR, rata de filtrare glomerulară estimată; HFpEF, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată; HFmrEF, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă; HFrEF, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă.

IV Studiul clinic III. Impactul tipului de fibrilație atrială asupra calității vieții și parametrilor clinici la pacienții cu diabet zaharat

Cel de-al treilea studiu s-a concentrat asupra influenței tipului de fibrilație atrială (paroxistică, persistentă, permanentă) asupra calității vieții la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Ipoteza de lucru a fost aceea de a compara scorurile KCCQ între diferitele forme de fibrilație atrială și corelarea acestora cu parametri biologici (glicemie, markerii inflamației, funcția renală) și clinici (frecvență cardiacă, fracția de ejeție).

1. KCCQ în corelație cu frecvența cardiacă, glucoza serică și eGFR

Analizele de corelație Pearson efectuate la nivelul întregului lot ($n = 200$) au evidențiat relații negative semnificative între scorul KCCQ și nivelul glicemiei ($r = -0,2535$; $p = 0,0003$), frecvența cardiacă ($r = -0,3071$; $p < 0,0001$) și raportul neutrofile/limfocite (NLR) ($r = -0,2395$; $p = 0,0006$), rezultatele fiind ilustrate în Figurile 11 și 12. Aceste date indică faptul că deteriorarea acestor parametri este asociată cu o reducere a calității vieții la pacienții cu fibrilație atrială.

De asemenea, a fost identificată o corelație pozitivă semnificativă între scorul KCCQ și rata de filtrare glomerulară (RFG) ($r = 0,4349$; $p < 0,0001$), evidențiată în Figura 13, subliniind impactul funcției renale asupra stării de sănătate percepute de pacienți.

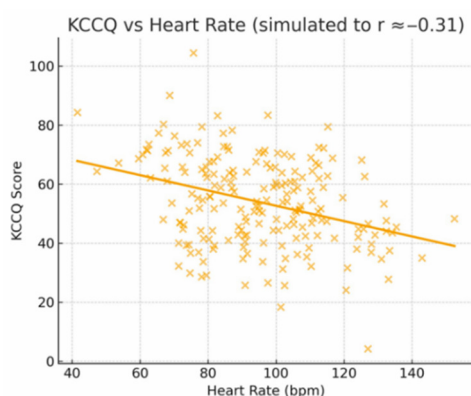


Figura 11. KCCQ vs frecvența cardiacă

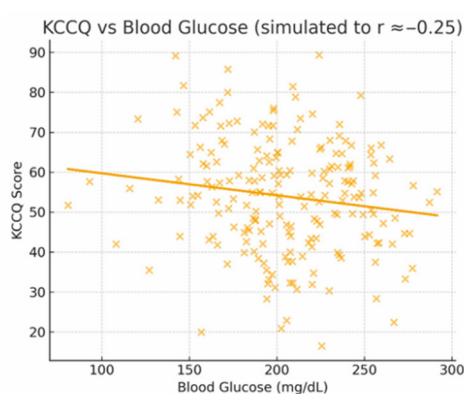


Figura 12. KCCQ vs glucoza serică

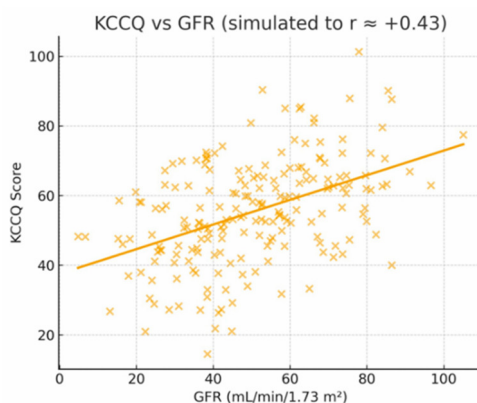


Figura 13. KCCQ vs RFG

În schimb, frecvența cardiacă a diferit semnificativ între grupuri la toate cele cinci momente de evaluare analizate (Z1–Z5). La prima determinare (Ziua 1, valoarea inițială la internare), frecvența cardiacă a fost semnificativ mai mare în grupurile cu fibrilație atrială persistentă ($108,70 \pm 25,29$ bătăi/minut) și permanentă ($106,47 \pm 20,63$ bătăi/minut),

comparativ cu grupul cu fibrilație atrială paroxistică ($87,71 \pm 24,05$ bătăi/minut; $p < 0,001$). Această diferență s-a menținut semnificativă la Zilele 2 și 3 ($p < 0,001$ pentru ambele), precum și la Ziua 4 ($p = 0,020$) și Ziua 5 ($p = 0,028$).

Tabelul 10 sintetizează evoluția frecvenței cardiace pe parcursul a cinci momente consecutive de evaluare în timpul spitalizării pentru cele trei grupuri de fibrilație atrială. Pacienții cu fibrilație atrială paroxistică (Grupul 1) au avut cele mai mici valori inițiale ale frecvenței cardiace, cu o reducere modestă de la $87,7 \pm 24,1$ bătăi/minut la $77,2 \pm 10,4$ bătăi/minut ($p = 0,041$). În contrast, pacienții cu fibrilație atrială persistentă (Grupul 2) și permanentă (Grupul 3) au pornit de la valori inițiale mai ridicate ale frecvenței cardiace ($108,7 \pm 25,3$ bătăi/minut și, respectiv, $106,5 \pm 20,6$ bătăi/minut) și au demonstrat o reducere mai pronunțată ($81,7 \pm 8,8$ bătăi/minut și $80,1 \pm 7,4$ bătăi/minut; $p < 0,001$ pentru ambele grupuri).

Tabelul 10. Compararea zilnică a frecvenței cardiace între grupuri

HR	D1	D2	D3	D4	D5	p value
Group 1	87.71 SD 24.05	86.40 SD 19.86	83.97 SD 19.41	81.51 SD 15.45	77.18 SD 10.43	P = 0.041
Group 2	108.70 SD 25.29	101.18 SD 17.13	95.68 SD 14.81	87.57 SD 15.33	81.70 SD 8.83	P < 0.001
Group 3	106.47 SD 20.63	100.43 SD 15.68	94.10 SD 13.13	87.36 SD 9.24	80.12 SD 7.43	P < 0.001

SD: deviație standard; FC Z1–Z5: frecvența cardiacă în Ziua 1–Ziua 5

Dinamica frecvenței cardiace în cele trei grupuri de pacienți cu fibrilație atrială (Tabelul 10)

2. Calitatea vieții - scorul KCCQ

Evaluarea calității vieții utilizând **Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire** (KCCQ) a evidențiat scoruri semnificativ diferite între cele trei grupuri (Tabelul 12). Cel mai scăzut scor a fost înregistrat la pacienții cu fibrilație atrială permanentă ($42,28 \pm 5,89$), valori intermediare la pacienții cu fibrilație atrială persistentă ($56,92 \pm 3,04$) și cele mai ridicate scoruri în grupul cu fibrilație atrială paroxistică ($69,50 \pm 5,93$), diferențele fiind semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,001$), aspect ilustrat și în Figura 14. Scorurile KCCQ au fost analizate separat în subgrupurile cu fracție de ejeție păstrată, ușor redusă și redusă, pentru a investiga influența funcției ventriculare stângi asupra calității vieții raportate de pacienți (Tabelele 13–15).

Tabelul 12. Scorurile KCCQ în cele trei grupuri de pacienți

	Group1 (N = 49)	Group 2 (N= 54)	Group 3 (N = 97)	p value
KCCQ	69.50 SD 5.93	56.92 SD 3.04	42.28 SD 5.89	P < 0.001

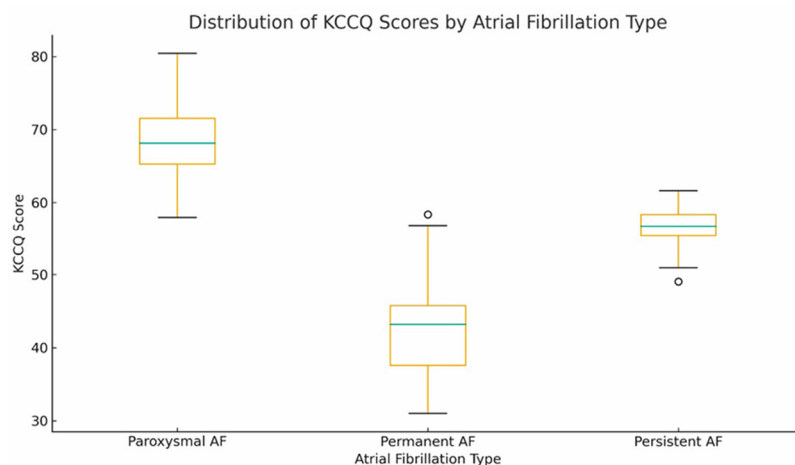


Figura 14. Distribuția scorurilor KCCQ în funcție de tipul fibrilației atriale

În subgrupul de pacienți cu fracție de ejeție ventriculară stângă redusă, scorul KCCQ a fost cel mai scăzut la pacienții cu fibrilație atrială permanentă ($39,08 \pm 5,67$; $p < 0,001$).

Tabelul 13. Subanaliza scorurilor KCCQ la pacienții cu fracție de ejeție ventriculară stângă redusă (LVEF redusă)

	Group 1 N = 11	2 N= 6	3 N = 45	p value
KCCQ	66.82 SD 5.66	56.36 SD 2.77	39.08 SD 5.67	P < 0.001

În subgrupul de pacienți cu fracție de ejeție ventriculară stângă ușor redusă, scorul KCCQ a fost din nou semnificativ mai scăzut la pacienții cu fibrilație atrială permanentă ($46,56 \pm 3,90$) și persistentă ($56,13 \pm 4,41$), comparativ cu cei cu fibrilație atrială paroxistică ($70,06 \pm 4,41$; $p < 0,001$).

Tabelul 14. Subanaliza scorurilor KCCQ la pacienții cu fracție de ejeție ventriculară stângă ușor redusă (LVEF mid-range / HFmrEF)

	1 N = 8	2 N= 16	3 N = 23	p value
KCCQ	70.06 SD 4.41	56.13 SD 4.41	46.56 SD 3.90	P < 0.001

În subgrupul de pacienți cu fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată, tendința a rămas similară, scorurile fiind semnificativ mai reduse la pacienții cu fibrilație atrială permanentă ($43,92 \pm 4,79$) și persistentă ($57,29 \pm 2,98$), comparativ cu cei cu fibrilație atrială paroxistică ($70,24 \pm 6,35$; $p < 0,001$).

Tabelul 15. Subanaliza scorurilor KCCQ la pacienții cu fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată (LVEF păstrată / HFpEF)

	1 N = 29	2 N= 31	3 N = 28	ip value
KCCQ	70.24 SD 6.35	57.29 SD 2.98	43.92 SD 4.79	P < 0.001

V. CONCLUZII

1. Diabetul zaharat de tip 2 definește un fenotip biologic distinct la pacienții cu fibrilație atrială, caracterizat printr-o activare accentuată a coagulării, și nu trebuie considerat exclusiv ca o variabilă clinică inclusă în scorurile convenționale de stratificare a riscului tromboembolic.
2. Asocierea independentă dintre diabetul zaharat de tip 2 și nivelurile crescute ale D-dimerului susține existența unui fenotip hipercoagulabil al fibrilației atriale asociate diabetului, sugerând prezența unui risc trombotic rezidual care nu este captat în mod adecvat de modelele clinice tradiționale de stratificare a riscului.
3. Statusul protrombotic identificat la pacienții diabetici cu fibrilație atrială pare să rezulte din convergența inflamației metabolice cronice, a disfuncției endoteliale, a modificării arhitecturii rețelei de fibrină și a afectării fibrinolizei, evidențiind o interacțiune fiziopatologică complexă între cele două afecțiuni.
4. Evaluarea calității vieții legate de sănătate prin intermediul chestionarului Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire a demonstrat că pacienții diabetici cu fibrilație atrială permanentă și hipertensiune arterială prezintă o povară funcțională și simptomatică semnificativ mai mare comparativ cu pacienții non-diabetici.
5. Impactul diabetului asupra percepției stării de sănătate este mediat predominant prin disfuncția renală, inflamația sistemică și remodelarea cardiacă, mai degrabă decât printr-un efect direct izolat, ceea ce indică faptul că afectarea organelor-țintă reprezintă un determinant major al poverii simptomatice și al alterării calității vieții.
6. Corelațiile puternice identificate între scorurile KCCQ și parametri obiectivi precum rata de filtrare glomerulară, volumul atrial stâng, fracția de ejeție ventriculară stângă și biomarkerii inflamatori susțin validitatea rezultatelor raportate de pacient ca markeri integrativi ai severității biologice și funcționale a bolii.
7. S-a evidențiat o deteriorare progresivă a calității vieții de la formele paroxistice la cele permanente de fibrilație atrială în populația diabetică, sugerând că, cronicitatea aritmiei și creșterea poverii aritmice contribuie semnificativ la limitarea funcțională și la percepția negativă a stării de sănătate.
8. Integrarea rezultatelor celor trei studii susține existența unui model patogenetic unitar, în care stresul metabolic cronic indus de diabet favorizează inflamația, disfuncția endotelială, remodelarea structurală cardiacă, afectarea funcției renale și activarea coagulării, mecanisme care converg către persistența fibrilației atriale și agravarea rezultatelor centrate pe pacient.

VI. Contribuții personale

- Definirea unui fenotip hipercoagulabil al fibrilației atriale asociate diabetului zaharat de tip 2, demonstrat prin asocierea independentă dintre diabet și valorile crescute ale D-dimerului, chiar după ajustarea pentru factori clinici relevanți și tratament anticoagulant.
- Evidențierea rolului central al disfuncției renale, inflamației sistemice și remodelării cardiace ca mediatori ai impactului diabetului asupra calității vieții la pacienții hipertensivi cu fibrilație atrială permanentă.
- Validarea rezultatelor raportate de pacient ca expresie integrativă a severității biologice și funcționale a bolii, prin demonstrarea corelațiilor semnificative dintre scorurile KCCQ și parametri obiectivi precum rata de filtrare glomerulară, volumul atrial stâng, fracția de ejeție ventriculară stângă și markerii inflamatori

- Demonstrarea impactului tipului de fibrilație atrială asupra statusului funcțional al pacientului diabetic, prin identificarea unei deteriorări progresive a calității vieții de la formele paroxistice la cele permanente.
- Elaborarea unui model patogenetic integrativ al interrelației dintre fibrilația atrială, diabetul zaharat de tip 2 și hipertensiunea arterială, care reunește într-un cadru unitar dimensiunile metabolică, inflamatorie, hemostatică, structurală, renală și centrată pe pacient.

VII.Publicații științifice

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.<https://doi.org/10.3390/diagnostics15212674>
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. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2025, 12, 453.
<https://doi.org/10.3390/jcdd12120453>
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.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines14020332>