

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

***FACTORI CLINICO-BIOLOGICI ȘI ECOCARDIOGRAFICI
IMPLICAȚI ÎN RECUPERAREA ANORMALĂ A FRECVENȚEI
CARDIACE DUPĂ TESTUL DE EFORT ȘI CORELAȚII CU
INDICII DE VARIABILITATE PE MONITORIZAREA HOLTER
EKG***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. MATEI DUMITRU

Student-doctorand:

DR. ENCIU ELENA CRISTINA

2017

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

| | |
|--|-----------|
| Introducere | 6 |
| I. PARTEA GENERALĂ | 8 |
| 1. Sistemul nervos autonom și sistemul cardio-vascular | 8 |
| 1.1 Riscul cardio-vascular și sistemul nervos vegetativ | 8 |
| 1.2 Inervația vegetativă a cordului | 9 |
| 1.3 Reflexele cardiovasculare..... | 10 |
| 1.4 Reglarea tensiunii arteriale prin SNV..... | 12 |
| 1.5 Aritmogeneza..... | 13 |
| 1.6 Somnul și funcția autonomă | 15 |
| 1.7 Exercițiul fizic și disautonomiile..... | 15 |
| 1.8 Variabilitatea circadiană a modulării autonome..... | 16 |
| 2. Determinarea funcției sistemului nervos autonom | 17 |
| 3. Variabilitatea frecvenței cardiace | 26 |
| 4. Ecocardiografia în disfuncția de sistem nervos vegetativ | 31 |
| 4.1 Disfuncția diastolică | 31 |
| 4.2 Disfuncția sistolică | 31 |
| 5. Testul de efort și disautonomiile..... | 34 |
| 6. Patologii cardiace și extracardiace asociate cu disfuncția de sistem nervos vegetativ..... | 36 |
| 6.1 Pacienți hipertensivi | 36 |
| 6.2 Diabetici..... | 38 |
| 6.3 Postinfarct miocardic..... | 40 |
| 6.4 Insuficiența cardiacă..... | 40 |
| 6.5 Sindromul metabolic..... | 42 |
| 6.6 Disautonomiile familiale | 43 |
| 6.7 Sindromul de intoleranță ortostatică cronică..... | 44 |
| 6.7 Fibrilația atrială..... | 45 |
| 6.8 Disfuncția de sistem nervos autonom în patologia extracardiacă..... | 45 |
| 6.9 Sistemul nervos autonom la vârstnici..... | 47 |
| 7. Opțiuni de tratament pentru disautonomia la nivel cardio-vascular | 49 |
| II.CONTRIBUȚII PERSONALE..... | 52 |
| 1. Scopul lucrării | 52 |
| 2. Metodologia generală a cercetării | 53 |
| 3. Ecocardiografia | 60 |
| 3.1 Evaluarea funcției sistolice..... | 60 |
| 3.2 Evaluarea funcției diastolice..... | 62 |
| 3.3 Analiza presiunilor pulmonare | 65 |
| 3.4 Alte determinări ecocardiografice realizate în studiu..... | 68 |
| 4. Monitorizarea Holter..... | 71 |
| 5. Testul de efort..... | 79 |
| 6. Analiza statistică a datelor | 82 |

| | |
|---|------------|
| 7. Exemple din cazuistica proprie..... | 110 |
| 7.1 Hipertensiune arterială izolată..... | 110 |
| 7.2 Ischemie miocardică..... | 118 |
| 7.3 Insuficiență cardiacă..... | 124 |
| 8. Discuții și concluzii..... | 130 |
| REFERINȚE BIBLIOGRAFICE | 136 |
| ANEXE | 149 |
| ANEXA 1 Consimțământul informat..... | 149 |
| ANEXA 2 C. Enciu, S. Stanciu, D. Matei, G. Roul Heart rate variability in elderly ischemic patients with ventricular arrhythmia <i>JESFC Paris 2016</i>..... | 150 |

LISTĂ PUBLICAȚII

1. Enciu EC, Stanciu S, Levai L, Matei D, **ABNORMAL HEART RATE RECOVERY AS A MARKER FOR AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DYSFUNCTION** *AMT*, vol. 22, no. 1, 2017, p. 37-39 **Articol indexat BDI, CNCSIS B+, autor principal – prim autor.**
http://www.amsibiu.ro/index.php?option=com_content&view=article&id=2962:abnormal-heart-rate-recovery-as-a-marker-for-autonomic-nervous-system-dysfunction&catid=54:nr-1-2017
2. Enciu EC, Stanciu S, Matei D, Costache A **PROGNOSTIC MARKERS IN THE PATHOLOGY OF CARDIAC FAILURE: ECHOCARDIOGRAPHY AND AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DYSFUNCTION** *Rom J Morphol Embryol* 2015 vol 56 nr 2 **Articol ISI FI 0.67 autor principal - prim autor**
<http://www.rjme.ro/archive/56/2/>
3. C. Enciu, S. Stanciu, D. Matei, G. Roul **Heart rate variability in elderly ischemic patients with ventricular arrhythmia** *JESFC Paris 2016*

1. MOTIVAREA TEMEI DE CERCETARE

Disfuncția de sistem nervos autonom este o realitate a vieții clinice de zi cu zi, iar numeroase terapii actuale țintesc modularea acestuia. Cel mai banal exemplu îl constituie betablocații în hiperstimularea adrenergică din insuficiența cardiacă. În plus, de multe ori disautonomia precede disfuncția de organ, de unde rezultă necesitatea de a iniția terapia și măsurile igieno-dietetice precoce în evoluția bolii. De cele mai multe ori însă, în momentul diagnosticului pacientul deja are o afectare structurală (chiar simpla hipertrofie ventriculară stângă sau disfuncția diastolică tip I în hipertensiunea arterială) și există o combinație între imbalanță simpatico-parasimpatică și patologie astfel încât nu se mai cunoaște care este cauza și care consecința; oricum acțiunea pentru echilibrarea celei dintâi va ameliora prognosticul afecțiunii.

Bolile cardio-vasculare reprezintă principala cauză de deces în lume în ultimii 15 ani, 54% în 2015 fiind cauzate de boala coronariană ischemică și accidentul vascular cerebral conform statisticilor oficiale World Health Organisation. Astfel, știind că factorii de risc pentru acestea pot fi controlați, rămâne întrebarea: dacă am putea identifica precoce pacienții la risc, să acționăm proactiv pentru prevenirea progresiei aterosclerozei coronariene și cerebrale? Un astfel de pacient tipic îl constituie hipertensivul, diabetic fără mari modificări ecocardiografice (o disfuncție diastolică tip relaxare întâziată, o dilatare de atriul stâng) cu un test de efort non-sugestiv pentru ischemie dar care are deja o recuperare redusă a frecvenței cardiace post-test. Acesta reprezintă prototipul de pacient care este la risc crescut de a dezvolta o coronaropatie și la care trebuie optimizate toate măsurile igieno-dietetice, reducerea factorilor de risc suplimentari (fumat, dislipidemie, apnee în somn) pentru prevenirea evoluției spre o boală structurală. .

Una dintre limitele acestui studiu îl constituie numărul mic de pacienți (81) însă poate fi premiza realizării unui studiu amplu prospectiv cu evaluarea impactului corectării factorilor de risc asupra parametrilor de disfuncție de sistem nervos autonom.

2. METODOLOGIA CERCETĂRII

Obiective și ipoteze

1. Demonstrarea importanței unei evaluări complete a pacientului în serviciile de cardiologie pornind de la un test de efort cu o recuperare anormală a frecvenței cardiace, chiar dacă negativ pentru ischemie/ tulburări de ritm sau de conducere
2. Demonstrarea rolului intervenției precoce în managementul pacienților cu disautonomii prin optimizarea măsurilor igienico-dietetice sau medicamentoase
3. Implementarea determinării sistematice a frecvenței cardiace în recuperare și analiza parametrilor de variabilitate pentru toți pacienții supuși acestor teste în serviciile de cardiologie.
4. Compararea rezultatelor obținute (cu acuzele clinice, cu factorii de risc, cu patologia asociată) cu cele din literatura de specialitate referitor la profilul pacientului cu disautonomii.

Materiale și metode

Studiu retrospectiv, descriptiv, observațional asupra unui lot de pacienți la care s-a efectuat test de efort cu recuperare anormală a frecvenței cardiace la 1, 2 și 3 minute urmate de explorări complementare: ecocardiografie și monitorizare Holter.

Criteria de includere și de excludere în studiu

Criteria de includere

- Pacienți internați SUUMC octombrie 2013 - octombrie 2016 , care au efectuat test de efort cu:
 - frecvența în faza de recuperare minut 1 < frecvența cardiacă maximă, - 13 pentru recuperare activă și -18 recuperare pasivă postefort;
 - frecvența cardiacă minutul 2 < frecvența cardiacă minutul 1 -13;
 - frecvența cardiacă minutul 3 < frecvența cardiacă minutul 2 -13;
- Pacienți peste 18 ani;
- Pacienți care au semnat consimțământul informat.

Criteria de excludere:

- Pacienți cu fibrilație atrială
- Bloc major de ramură stângă
- Prezența de stimulator cardiac
- Pacienții care nu au semnat acordul informat
- Categoriile vulnerabile (gravide, handicap, fără asigurare medicală)
- Pacienți <18 ani.

Algoritmul studiului

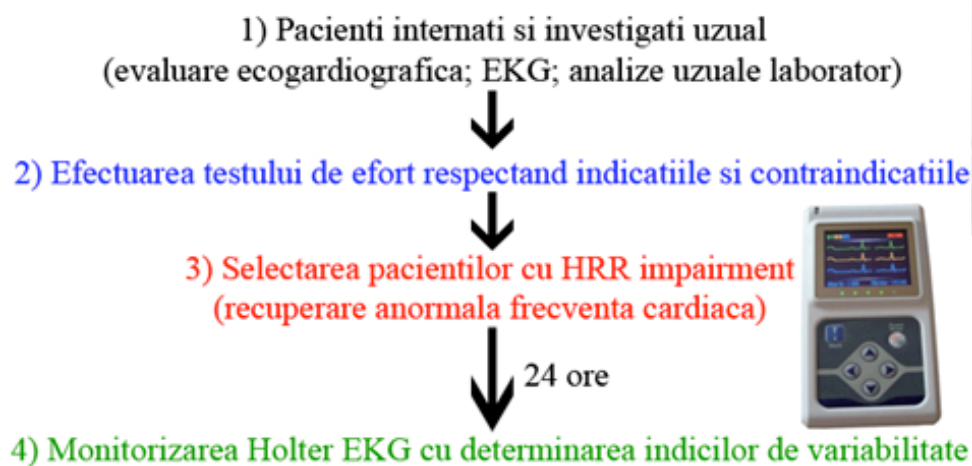


Figura 2.1: Algoritmul de evaluare al pacienților

În ceea ce privește algoritmul studiului (figura 2.1), trebuiesc făcute câteva mențiuni:

- Includerea pacienților se face în funcție de rezultatul testului de efort (ale cărui indicații sunt predominente evaluarea unei dureri toracice, dar și dispnee intensă de efort sau palpitații) și de prezența unei recuperări anormale post exercițiu
- Ecocardiografia și monitorizarea Holter ECG s-au efectuat fie înainte fie după testul de efort în funcție de indicații și patologia pentru care pacientul ne-a fost adresat

Variabilele studiate

| Variabila | Descriere |
|---|---|
| <i>Vârsta</i> | Numerică (ani) |
| <i>Sex</i> | Binomială; 0-feminin, 1-masculin |
| <i>Rural/urban</i> | Binomială; 0-rural, 1-urban |
| <i>Fumător/nefumător</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Binomială; 0-nefumator, 1-fumator |
| <i>Diabetic</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Binomială; 0-nediabetic, 1-diabetic |
| <i>Hipertensiune arterială</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Binomială; 0-normotensiv, 1-hipertensiv |
| <i>Indice de masă corporala</i> | Numerică |
| <i>Angină</i> | Binomial; 0-absentă, 1-prezentă |
| <i>Dispnee</i> | Binomial; 0-absentă, 1-prezentă |
| <i>Palpitații</i> | Binomial; 0-absente, 1-prezente |
| <i>Hemoglobină</i> | Numerică |
| <i>CRP</i> | Numerică |
| <i>Masă ventricul stang</i> | Numerică |
| <i>Suprafață atriu stâng</i> | Numerică |
| <i>Fracție de ejeție ventricul stâng</i> | Numerică |
| <i>Raport E/A</i> | Numerică |
| <i>Velocitatea maximă transaortică</i> | Numerică |
| <i>Insuficiență mitrală</i> | Binomial; 0-absentă, 1-prezentă |
| <i>Insuficiență aortică</i> | Binomial; 0-absentă, 1-prezentă |
| <i>Modificări ischemice</i> | Binomial; 0-absente, 1-prezente |
| <i>Frecvența cardiacă minutul 1</i> | Numerică |
| <i>Frecvența cardiacă minutul 2</i> | Numerică |
| <i>Frecvența cardiacă minutul 3</i> | Numerică |
| <i>Frecvență cardiacă la repaus</i> | Numerică |
| <i>Frecvență cardiacă maximă</i> | Numerică |
| <i>Tensiunea arterială sistolică maximă</i> | Numerică |
| <i>Tensiunea arterială diastolică</i> | Numerică |

| | |
|--------------------------------|---------------------------------|
| <i>maximă</i> | |
| <i>Rezistența maximă</i> | Numerică |
| <i>Numărul de ESV la efort</i> | Numerică |
| <i>Intervalul RR mediu</i> | Numerică |
| <i>SDNN</i> | Numerică |
| <i>RMSSD</i> | Numerică |
| <i>pNN50</i> | Numerică |
| <i>ESV>1%</i> | Binomial; 0-absentă, 1-prezentă |
| <i>HRV index</i> | Numerică |
| <i>ULF</i> | Numerică |
| <i>HLF</i> | Numerică |
| <i>LF</i> | Numerică |
| <i>HF</i> | Numerică |

Tabel 2.1 Tipuri de variabile utilizate

Lotul de studiu

În studiul de față au fost incluși 81 de pacienți peste 18 ani admiși în intervalul octombrie 2013 - octombrie 2016 în Spitalul Militar Central de Urgență Secția Medicală I. În paralel, în cadrul unui stagiu de formare în ecocardiografie în Franța au fost incluși un număr de 31 de pacienți care prezentau criteriile de includere în studiu, colaborare care a rezultat și în publicarea a unui articol într-o revistă cotate B+ (*C. Enciu et al Abnormal heart rate recovery as a marker for autonomic nervous system dysfunction AMT, vol. 22, no. 1, 2017, p. 37-39*) precum și a unei lucrări la congres (lucrare acceptată pentru Journées Europeennes de la Societe Francaise de Cardiologie 2018 C.Enciu et al *Autonomic nervous system dysfunction and abnormal heart rate recovery*).

Acești pacienți au semnat consimțământul informat.

3. RECUPERAREA ANORMALĂ A FRECVENȚEI CARDIACE

Testul de efort evaluează atât sistemul nervos simpatic cât și cel parasimpatic. Rata de reducere a frecvenței cardiace la încetarea testului de efort (recuperarea frecvenței cardiace - HRR) este un marker prognostic pentru morbi-mortalitatea cardiovasculară. Disfuncția de sistem nervos autonom a fost considerată ca determinant pentru o HRR anormală[1,2] care reflectă un echilibru între sistemul simpatic și parasimpatic fiind determinată în principal de reactivarea vagală. În primele 30 de secunde după un test de efort submaximal se produce o inactivare simpatică alături de o activare promptă parasimpatică, deci HRR este o reflecție a imbalanței între acestea în timp ce după un efort maximal o recuperare anormală este strict legată de o disfuncție parasimpatică [3]. Prima care apare însă la terminarea efortului este reactivarea vagală fapt susținut experimental prin injectarea de atropină, antagonist de receptor muscarinic care va anula recuperarea frecvenței cardiace precum și variabilitatea frecvenței cardiace în timp-domeniu [4]. Din contră, administrarea unui inhibitor de acetilcolinesterază va accelera recuperarea de frecvență cardiacă [5].

Într-un studiu anterior [6] am dovedit că pacienții cu tahicardie de repaus sunt mai predispuși să prezinte o reactivare vagală mai bună. Vârstnicii au tendința de a recupera mai greu după minutul 3 de efort și fumătorii de 75-80 de ani din minutul 2 atingând mai greu încărcătura maximală.

Una dintre problemele întâlnite atunci când luăm în considerare recuperarea anormală a frecvenței cardiace după testul de efort constă în absența unui consens la nivel mondial pentru pragul de recuperare dar și pentru intervalul de timp postefort luat în considerare care poate varia de la 2 la 5 minute, măsurat în fiecare minut sau la fiecare 30 de secunde[7]. În plus, nu este clar dacă ar trebui luată în considerare o recuperare activă (menținând un nivel redus de rezistență) sau una pasivă. De asemenea, apar diferențe și de poziția pacientului la oprirea efortului, înregistrându-se o scădere mult mai importantă a frecvenței cardiace cand acesta se află în decubitus imediat după terminarea exercițiului.

O caracteristică importantă a recuperării frecvenței cardiace o constituie faptul că este un parametru prognostic modificabil. Astfel, valorile se pot normaliza o dată ce sunt controlați anumiți factori de risc cardiovasculari: obezitatea, sedentarismul [8]. 25 de pacienți [9] au fost supuși unui test de efort după a 2-a etapă de reabilitare cardiovasculară, luând ca și valoare prag pentru primul minut de efort 12 b/min și 22 de b/min începând

cu minutul 2 de recuperare. Capacitatea funcțională exprimată în METS și % FAI (functional aerobic impairment) a fost îmbunătățită semnificativ statistic iar 13 pacienți prezentau o normalizare a HRR. Acestea sunt întărite și de recuperarea mai rapidă după efort apărută la subiecții antrenați în principal prin mecanisme vagale.

În studiul de față, a fost realizat pe bicicletă ergometrică General Electrics CASE System de către același operator pentru toți pacienții. Pacienții au fost încurajați să atingă minim valori submaximale ale frecvenței cardiace conform formulei $(220-v)*85\%$ -barbați și $(210-v)*85\%$ - femei pedalând cu o viteză optimă 55-65 rpm. Palierul inițial a fost de 25 W cu o creștere a rezistenței la fiecare 2 minute cu câte 25 de W, sau adaptat în funcție de capacitatea funcțională.

Subiecții au fost urmăriți pe tot parcursul testului de către o echipă medicală formată dintr-un medic și o asistentă medicală într-o sală echipată pentru urgențe. În faza de recuperare s-a înregistrat frecvența cardiacă la 1,2 și 3 minute

4. HOLTER ECG - VARIABILITATEA FRECVENȚEI CARDIACE

Reprezintă variațiile de la o bătaie la alta a intervalelor R-R ca și răspuns la echilibrul simpatico-parasimpatic[10], iar în disfuncția de sistem nervos autonom variabilitatea frecvenței cardiace este considerată nu numai ca o metodă de diagnostic ci și un important parametru prognostic cardio-vascular. Este utilizată încă din anii 80 și s-a considerat mult timp ca fiind un raport simpatic/parasimpatic însă simpla determinare a variabilității și a tensiunii arteriale nu sunt suficiente pentru descrierea celor 2 componente ale sistemului nervos autonom. În realitate însă, prezența unei variabilități a frecvenței cardiace nu arată decât că sistemul nervos autonom funcționează fără discriminare între componente. O interpretare corectă a acestor date presupune realizarea unei anamneze optime cu identificarea medicației concomitente (mai ales betablocanți) precum și a patologiei asociate.

Analiza spectrală a variabilității frecvenței cardiace identifică:

- *Frecvențe foarte joase(VLF)* (sub 0.04 Hz; ms^2) legate de tonusul vasomotor în termoreglare; sub control simpatic dar și implicarea sistemul angiotensină; nu este afectat de betablocanți; acestea necesită înregistrări pe o perioadă mai lungă 5-7 minute
- *Frecvențe joase (LF)* (0.04-0.15 Hz; ms^2) asociată cu activitatea baroreflexă control simpatic+parasimpatic;
- *Frecvențe înalte (HF)* (0.15-0.4 Hz; ms^2) legate de activitatea respiratorie

Prin definiție toți parametrii analizei spectrale cu excepția HF (întrucât determinarea sistemului nervos simpatic este limitată pentru frecvențe mai mici de 0.15 Hz) reflectă un melanj între activitatea simpatică și parasimpatică.

Analiza spectrală se bazează e o transformare Fast Fourier care însă nu este în totalitate fiabilă în termeni de sensibilitate și specificitate pentru că reprezintă un compromis între redarea cu acuratețe a frecvenței și rezoluției temporale.

La diabetici se înregistrează valori anormale atât pentru LF cât și pentru HF; reducerea HF nocturn este o anomalie care apare precoce. Când este determinată variabilitatea frecvenței cardiace este important a se realiza o corelație între R-R și răspunsul tensional pentru detectarea sensibilității baroreflexe.

Analiza timp-domeniu presupune înregistrarea mai multor parametri:

- a. **NN** (normal-to-normal) această măsurătoare este supusă unor surse de erori date de artefacte sau de extrasistole; pentru minimizarea acestora se folosește un *coeficient de variație*: deviația standard împărțită la durata medie a intervalelor R-R
- b. **SDNN** (deviația standard a tuturor intervalelor NN) cel mai folosit parametru pentru înregistrările de lungă durată și reflectă variabilitatea frecvenței cardiace în ansamblu
- c. **SDANN** (msec) : deviația standard a intervalelor N-N medii pe segmente de câte 5 minute
- d. **rMSSD** (msec): rădăcina pătrată a mediei sumelor diferențelor la pătrat dintre intervalele N-N consecutive
- e. **pNN50** (%) diferența în procentaje dintre 2 intervale N-N adiacente care să depășească 50 de msec fiecare

Înregistrările Holter s-au realizat continuu pe durata a 24 ore și au fost obținute folosind un sistem CONTEC TLC 3000 în 12 derivații achiziționat din fonduri proprii (800 de euro), cu o postprocesare și detectare automată a complexelor QRS, asigurându-ne că doar intervale N-N(normal to normal) sunt incluse în analiza variabilității frecvenței cardiace. Au fost identificate cel mai lung și cel mai scurt interval N-N, iar orice altul în afara acestor limite precum și extrasistolele au fost eliminate din analiză. Înregistrările au fost considerate ca valabile pentru analiza timp-domeniu dacă în total existau cel puțin 18h de înregistrare și minim 50% intervale N-N; pentru parametrii de frecvență este necesar însă un procentaj de 80% N-N. Conform criteriilor de includere generale au fost luați în considerare numai pacienții în ritm sinusal.

5. DATE ECOCARDIOGRAFICE

Achizițiile ecocardiografice au fost realizate folosind 2 aparate de ecocardiografie: Siemens Acuson Sequoia C 912 și General Electrics Vivid 6.

5.1 Disfuncția diastolică

Studiile ecocardiografice indică o corelație între severitatea disfuncției de sistem nervos autonom și disfuncția diastolică mecanism intricat datorită prezenței de fibroză interstițială, modificări microangipatice, în special la diabetici; într-o primă etapă apare creșterea impactului contracției atriale cu inversarea pattern-ului transmitral și a raportului E/A. Astfel, la pacienții diabetici cu disfuncție de sistem nervos autonom a fost demonstrat că pentru profilul de umplere transmitral apar valori mai mici ale undei E, în consecință o scădere a raportului E/A [11,12,13] și că valoarea undei E se corelează independent cu puterea spectrală totală.

Pentru evaluarea funcției diastolice s-au utilizat:

- **Analiza fluxului transmitral** realizată în PW în cupa apical 4 cavități cu plasarea eșantionului la vârful foițelor
- **Doppler Tisular la nivelul inelului mitral** pe versantul lateral și septal cu determinarea vitezei undei E` și a raportului E/E` precum și a unui raport între E/E` mediu septo-lateral
- **Analiza fluxului venos pulmonar:** Au fost măsurate: amplitudinea undei S (sistolice), undei D (diastolice) durata undei A și raportul S/D.
- **Dimensiunile atriului stâng:**

De notat că presiunile de umplere nu se referă numai la presiunea telediastolică din ventriculul stâng (deși aceasta este prima afectată în condițiile unei disfuncții diastolice) cât și la presiunea din atriul stâng și din capilarul blocat.

5.2 Disfuncția sistolică

Deși FEVS pare să rămână nealterată la pacienții diabetici cu disfuncție de sistem nervos autonom, valoarea undei Sm prin Doppler tisular este redusă. Aceștia prezintă în același timp și o capacitate contractilă mai redusă la efort iar corelația între disfuncția

sistolice și disautonomie rămâne independentă de majoritatea factorilor de risc cardiovasculari.

În ceea ce privește funcția sistemului nervos autonom prin parametri de variabilitate ai frecvenței cardiace aceștia se corelează mai bine cu prezența unei disfuncții sistolice decât diastolice. O scădere a parametrilor de frecvență și timp-domeniu atât de termen scurt cât și lung se asociază cu gradul de disfuncție diastolică și aceasta devine semnificativă pentru pacienții cu profil diastolic restrictiv [14] independent de clasa NYHA sau de prezența diabetului. Explicația ar putea consta în faptul că denervarea parasimpatică aferentă și eferentă determină o relaxare întârziată ventriculară cu o creștere a contribuției sistolei atriale și o alterare a utilizării calciului la nivelul miocitelor.

În cadrul studiului s-au utilizat următorii parametri/tehnici pentru aprecierea funcției sistolice:

- **Mod TM în parasternal ax lung** metoda Teicholtz
- **Metoda volumetrică** (Simpson biplan) în apical 4 și 2 cavități (fracția de ejeție= volum telediastolic-volum telesistolic/volum telediastolic).
- **Fracția de scurtare a endocardului** (diametru telediastolic-diametru telesistolic/diametru telediastolic)
- **Funcția sistolică longitudinală** (unda S) deplasarea inelului mitral în sistolă măsurat în Doppler tisular+PW

În nici unul dintre cazurile incluse în studiu nu a fost folosită o determinare vizuală. În funcție de fracția de ejeție, disfuncția sistolică a fost împărțită în moderată (55-45%), medie (30-45%) și severă (sub 30%).

6. ANALIZA STATISTICĂ

A fost realizată folosind programele Excel și RStudio. Pentru variabilele descriptive au fost analizate variabilele binomiale și categoriale:

Pe parcursul celor 3 ani de studiu au fost incluși 81 de pacienți cu vârste cuprinse între 35 și 88 de ani (vârsta medie 66,6 ani majoritatea având între 55 și 75 de ani – figura 6.1), 52 bărbați (64 %) și 29 de femei (36%), majoritatea din mediul urban (50 - 61%). Au fost luați în considerare 4 factori de risc cardiovasculari: obezitatea, fumatul (27 de pacienți – 33%), hipertensiunea (63 de pacienți- 77%) și diabetul (25 de pacienți -31%) ilustrați în figura 6.2. Astfel, se observă că subgrupul predominant îl constituie bărbatul hipertensiv cu o vârstă între 60-75 de ani nefumător; femeile incluse în această categorie însă sunt predominant fumătoare și cu o vârstă ceva mai înaintată (64-80 de ani). Cel de-al doilea subgrup semnificativ îl constituie cel hipertensiv, diabetic cu o predominanță netă masculină cu o vârstă între 55-75 cu o pondere aproximativ egală a fumatului. Putem afirma astfel că femeile incluse în studiu sunt în cea mai mare parte hipertensive și non-diabetice dar fumătoare, în timp ce bărbații sunt hipertensivi diabetici/fumători.

Parametri Ecocardiografici

Cea mai mare parte a pacienților au o fracție de ejeție normală ($> 55\%$, 64 de pacienți), 13 între 45-55% și doar 4 mai puțin de 44%. În ceea ce privește funcția diastolică, 42 au o disfuncție diastolică de tip 1 cu tulburare de relaxare dar presiuni de umplere ventriculare joase, 16 pacienți au un aspect restrictiv cu un raport E/A > 2 . Surprinzător este că 21 de pacienți au un aspect al profilului transmitral normal sau pseudonormal. Bărbații sunt dominanți în toate cele 3 categorii majoritatea au disfuncție de tip 1; femeile au fie disfuncție de tip 1 (cea mai mare parte) sau de tip restrictiv, doar 3 având un aspect normal sau pseudonormal.

În ceea ce privește hipertrofia ventriculară a fost considerată ca valoare prag o masă de $95\text{g}/\text{m}^2$ pentru femei și $115\text{g}/\text{m}^2$ pentru bărbați. După cum se observă din figura 6.3 cei mai mulți dintre pacienții cu hipertrofie sunt hipertensivi în rândul ambelor sexe; un singur pacient prezintă hipertrofie fără să fie hipertensiv.

Doar 12 pacienți au avut dimensiuni normale de atriu stâng (valoare prag considerată 21 cm^2), în rândul populației normotensive, 64 prezentau cel puțin o insuficiență mitrală cel puțin gradul I și 21 regurgitare aortică.

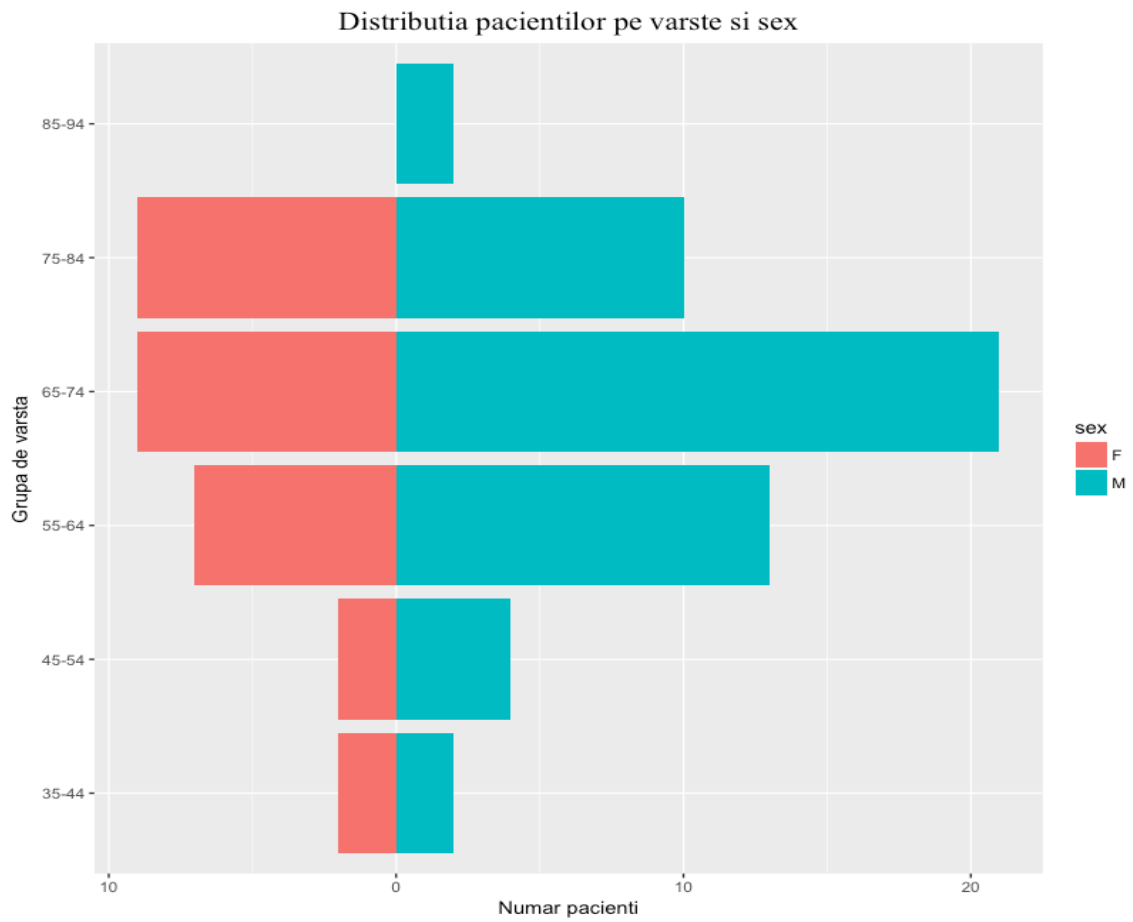


Figura 6.1: Distribuția pacienților în funcție de sex și grupe de vârstă (X: numărul de pacienți, Y: grupa de vârstă; cu albastru sunt figurați bărbații cu roșu femeile)

Distributia pacientilor in functie de FEVG si sex in functie de factorii de risc

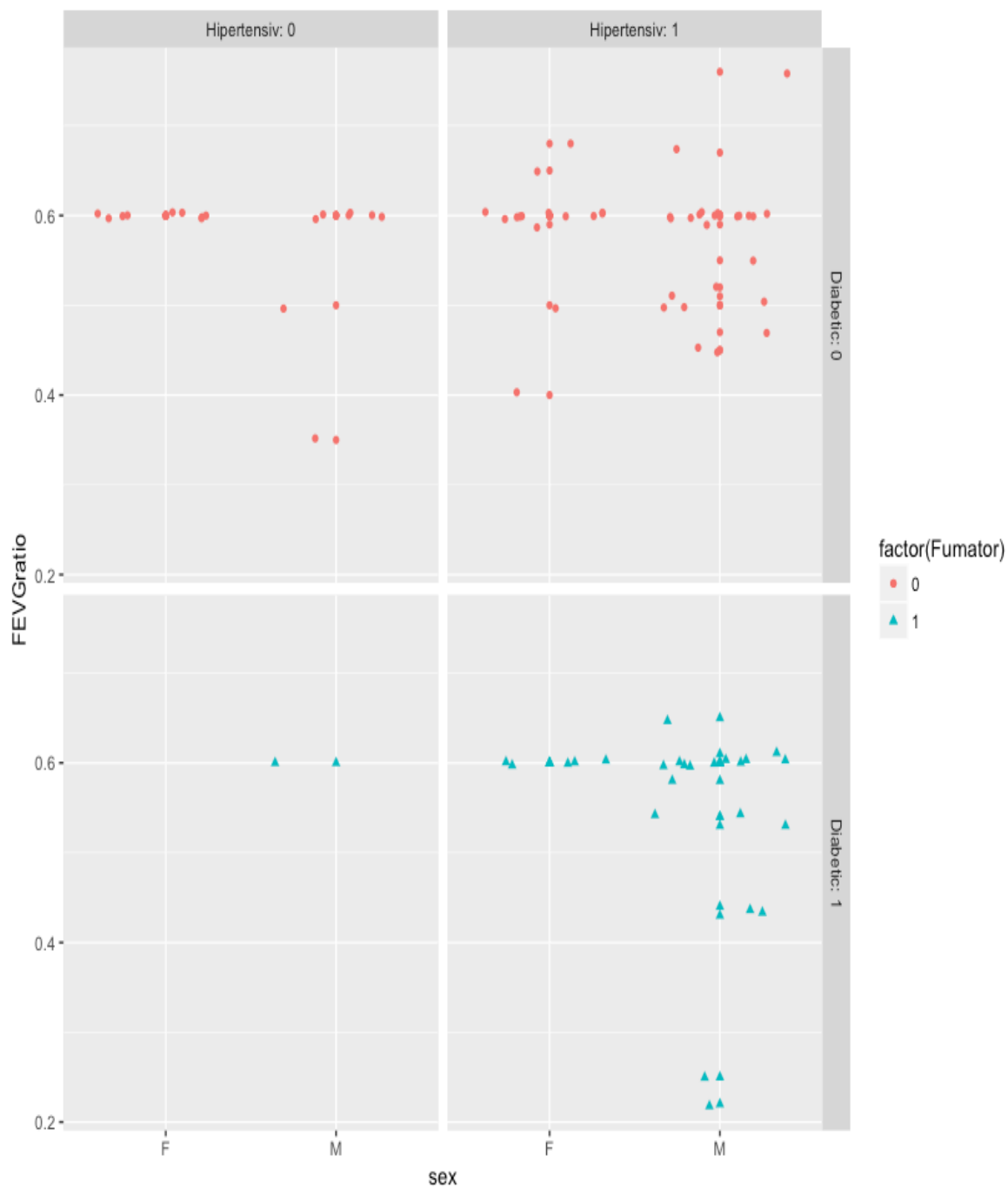


Figura 6.2: Lotul de studiu în funcție de fracția de ejeție și factorii de risc (X: sexul/statutul hipertensiv; Y: fracția de ejeție/diabetic; fumătorii sunt figurați cu albastru)

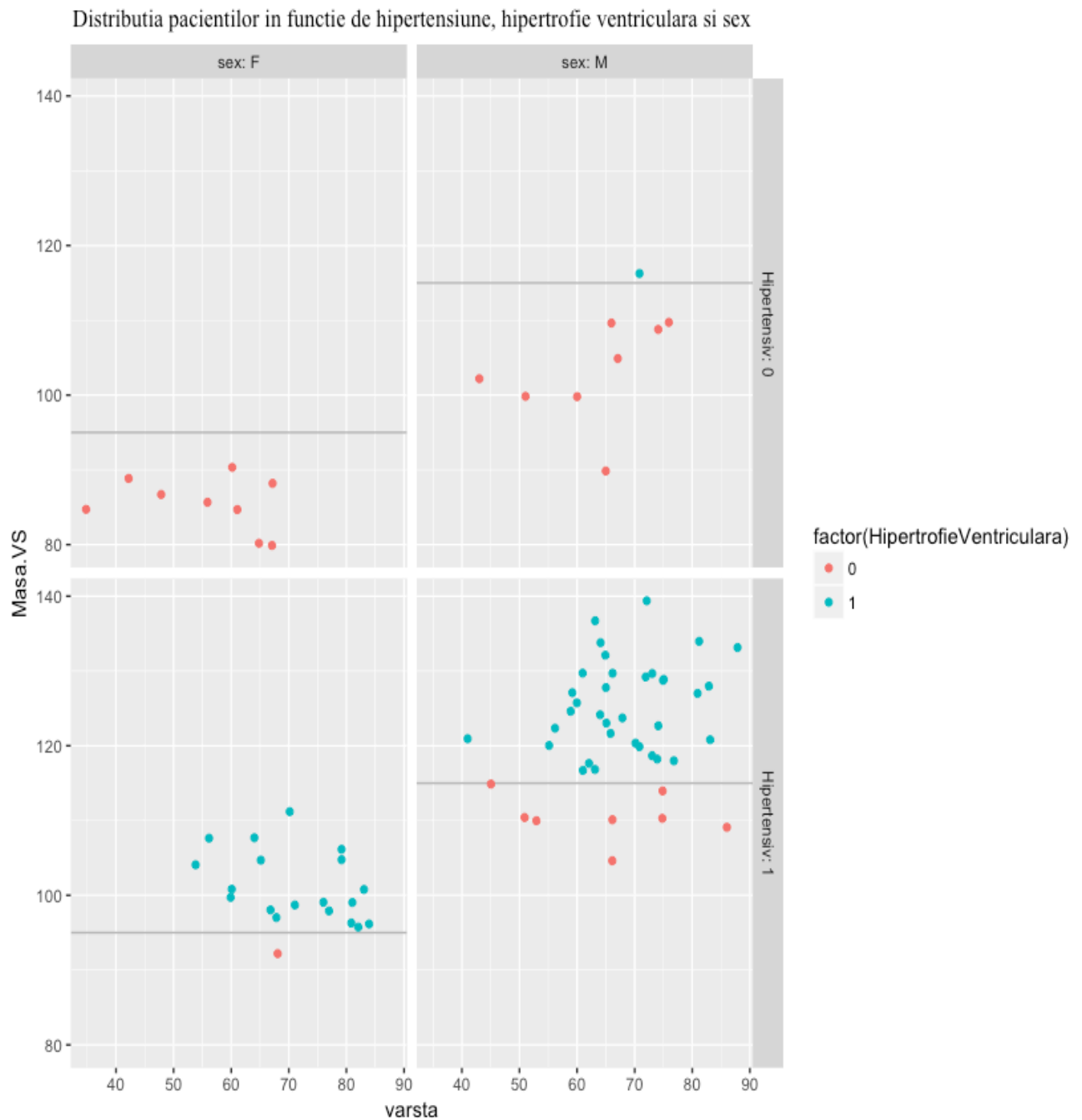


Figura 6.3: Prezența hipertrofiei ventriculare în funcție vârstă, sex și prezența hipertensiunii. S-a considerat ca valoare prag pentru hipertrofie $95\text{g}/\text{m}^2$ pentru femei, și $115\text{g}/\text{m}^2$ pentru bărbați (valoare prag figurată cu o linie orizontală pe grafic) – X: vârstă/sexul; Y: masa ventriculară, statutul hipertensiv. Se observă că majoritatea femeilor hipertensive au hipertrofie ventriculară (cadranul III, stânga jos). Statusul hipertensiv produce hipertrofie ventriculară și la bărbați, cei mai mulți fiind deasupra liniei.

Testul de efort

Studiul pornește de la o condiție esențială: după testul de efort, în cel puțin unul din cele 3 minute pacientul să recupereze 13 bpm. În concluzie, toți pacienții au o recuperare anormală a frecvenței cardiace post efort. Se constată o diferență esențială între femei și bărbați (figura 6.4). Astfel, cele mai multe femei au o recuperare mai redusă în cel de-al treilea minut, bărbații au o distribuție similară pe cele 3 paliere cu un număr comparabil de pacienți cu recuperare anormală pentru toate cele 3 minute. Se remarcă de asemenea că toți subiecții incluși în studiu, bărbați sau femei au recuperare sub 13 bpm în minutul 3. 36 de pacienți au o recuperare anormală în primul minut postefort, 49 în minutul 2 și 82 în minutul 3.

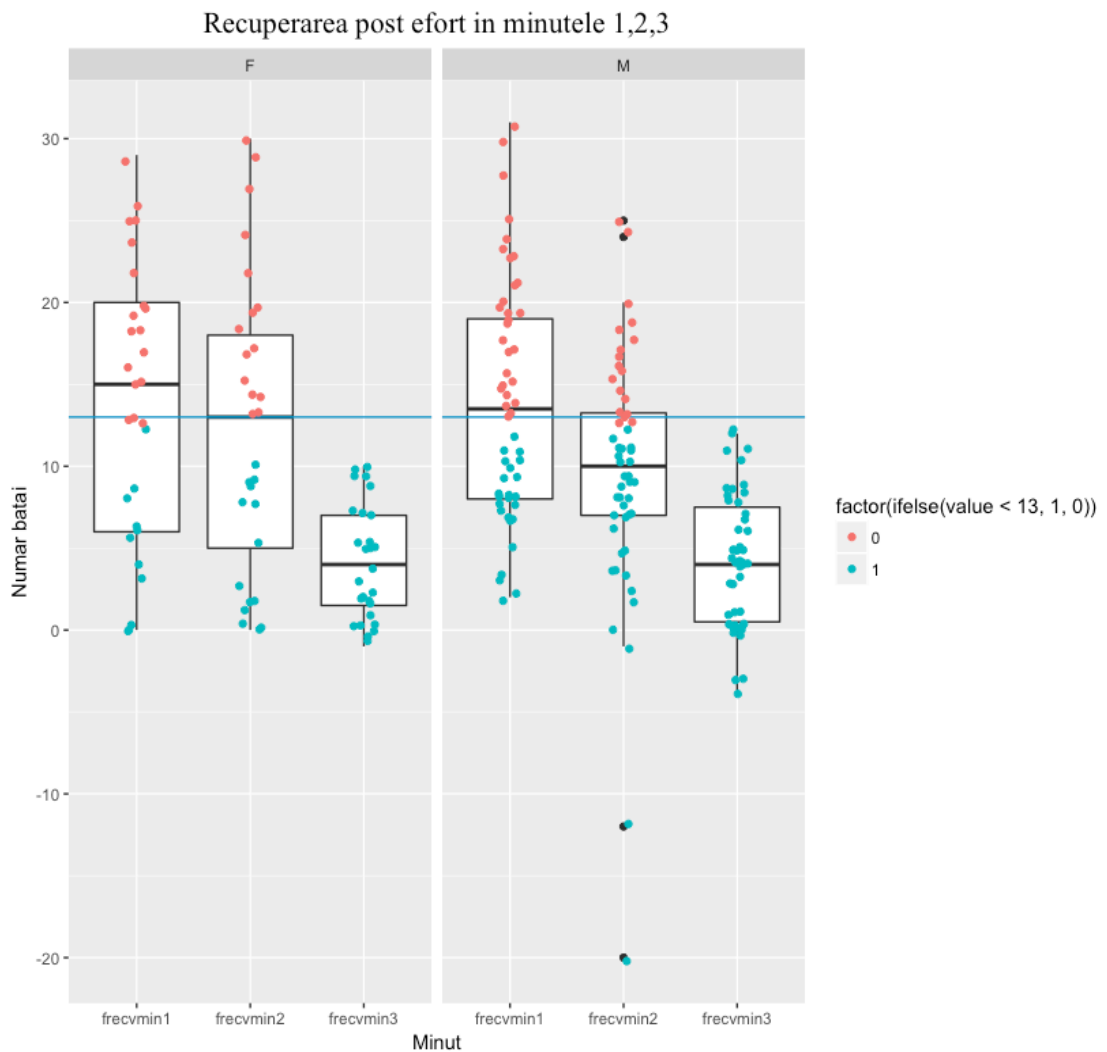


Figura 6.4: Distribuția pacienților în funcție de frecvența cardiacă pentru fiecare minut postefort (X: minutul de recuperare; Y: numărul de bătăi pe minut recuperate). Cu albastru sunt figurate frecvențele cardiace cu o recuperare de cel mult 12 bpm.

Corelații Frecvmin1

```
modell <- lm(frecvmin1 ~ grFactRisc + Suprafata.AS + Masa.VS + FEVG + vmax.Ao + E.A + FMT + Iao.1 + IM.1 + HRatrest + Hrpeak + TASmax + sex, data = pstand)
```

Rezultatele arată că HRpeak este semnificativă în explicarea modelului ($p=0.0039$), $R^2 = 0.25$ indică ca acest model nu aproximează datele foarte bine.

În continuare, eliminăm câte o variabilă din model și folosim ANOVA (analysis of variance) pentru a determina dacă variabila eliminată este semnificativă statistic. După câteva iterații, rămânem cu următorul model:

```
model2 <- lm(frecvmin1 ~ Hrpeak, data = pstand)
```

Acest model are o eroare mai mică (0.85), precum și $R^2 = 0.27$ care indică o îmbunătățire a modelului anterior. Corelația între frecvmin1 și Hrpeak este de 0.5352 (figura 6.5)

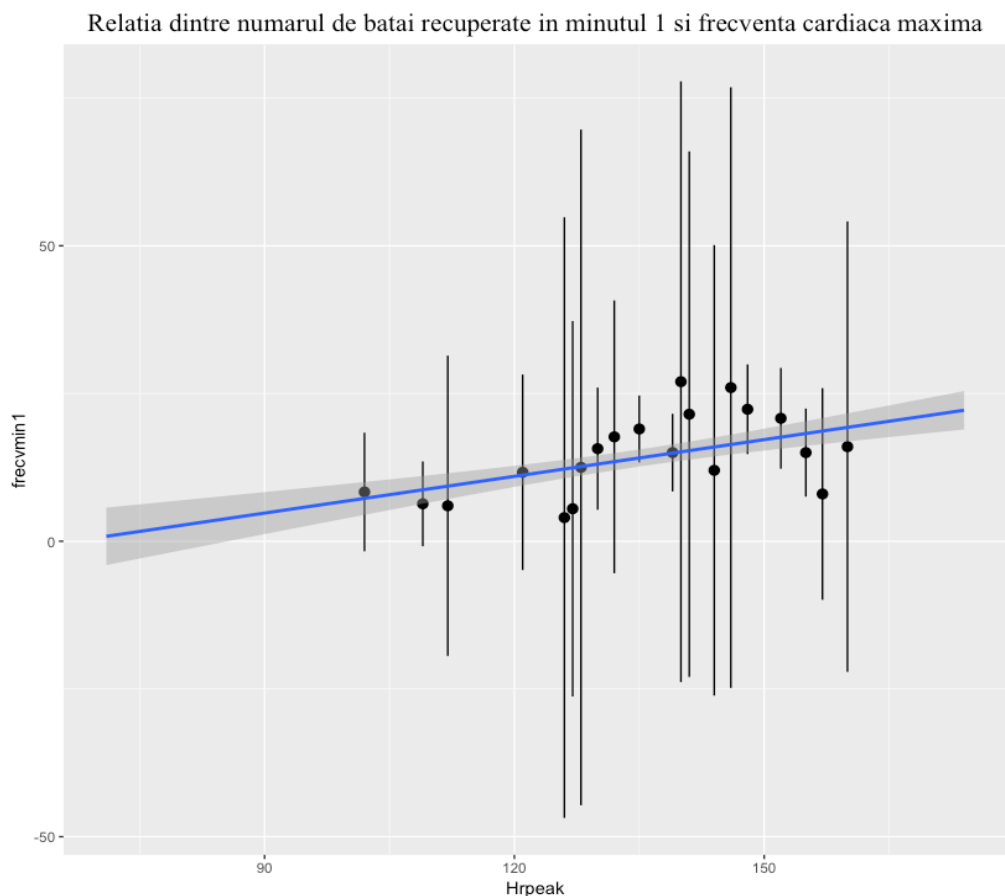


Figura 6.5: Corelații între frecvența recuperată în minutul 1 postefort și frecvența cardiacă maximă

Corelații Frecvmin2

S-a considerat același model ca și pentru frecvmin1 :

```
model3<-lm (frecvmin2~grFactRisc+Suprafata.AS+Masa.VS+FEVG+vmax.Ao+
E.A+FMT+Iao.1+ IM.1+ HRatrest +Hrpeak+TASmax+sex ,data=pstand)
```

Modelul indică faptul că TASmax (tensiunea arterială sistolică maximă) precum și Iao.1 (prezența insuficienței aortice) sunt semnificative $p=0.595$ și $p=0.09$. Eliminăm din model câte o variabilă, și verificăm dacă era semnificativă. După mai multe iterații obținem următorul model:

```
model4<-lm(frecvmin2~E.A+Iao.1+ IM.1+ TASmax ,data=pstand, na.action=na.omit)
```

Comparând modelul model3, cu modelul model4, cel din urmă îmbunătățește atât eroarea reziduală standard (RSE) cât și $R^2=0.26$. În modelul final, E/A Iao.11, IM.1 și TASmax sunt semnificative pentru explicarea numărului de bătăi recuperate în minutul 2

Comparând modelul model3, cu modelul model4, cel din urmă îmbunătățește atât eroarea reziduală standard (RSE) cât și coeficientul de corelație $R^2=0.26$. În modelul final, E/A, Iao.1 IM.1 și TASmax sunt semnificative pentru explicarea numărului de bătăi recuperate în minutul 2. Mai mult, parametrii estimați ai modelului arată că numărul de bătăi recuperate în minutul 2 vor crește cu creșterea TASmax (o valoare a parametrului de 0.30), scădea pentru pacienții cu insuficiență aortică, scădea pentru pacienții cu insuficiență mitrală. Pentru pacienții fără insuficiență aortică și mitrală, numărul de bătăi pe minut recuperate în minutul 2 crește (parametru estimat 0.56).

Corelații Frecvmin3

Modelul inițial este:

```
model5<lm(frecvmin3~grFactRisc+Suprafata.AS+Masa.VS+FEVG+vmax.Ao+E.A
+FMT+Iao.1+ IM.1+ HRatrest +Hrpeak+TASmax+sex ,data=pstand)
```

Modelul indică faptul că factorii de risc sunt semnificativi statistic (grupul cu Hipertensiune $p=0.04$, cât și grupul cu toți factorii de risc $p=0.03$), precum și FEVS ($p=0.01$) și FMT (frecvența maximă teoretică, $p=0.07$). În continuare eliminăm câte o variabilă din model și verificăm dacă este semnificativă. După un număr de iterații, obținem modelul 6:

model6<-lm(frecvmin3~grFactRisc+FEVG+FMT+ Hrpeak ,data=pstand)

Se observă că modelul 6 îmbunătățește $R^2=0.3$ precum și Eroarea residuală standard $RSE=0.8352$. Numărul de bătăi pe minut recuperate în minutul 3 depind de factorii de risc (grupul fără factori de risc, grupul cu Hipertensiune și grupul cu toți factorii de risc), precum și de FEVS, FMT și Hrpeak. Creșterea Hrpeak va determina creșterea frecvmin3, creșterea FMT și FEVS vor determina scăderea frecvmin1 (parametri pentru FEVS -0.21, pentru FMT -0.33). Deasemenea, modelul explică că prezența Hipertensiunii sau a tuturor factorilor de risc crește frecvmin3, ceea ce din punct de vedere medical nu are sens.

| Variabila 1 | Variabila 2 | R² |
|--------------------|--------------------|----------------------|
| Frecvmin3 | FEVS | -0.137 |
| Frecvmin3 | FMT | 0.105 |
| Frecvmin3 | Hrpeak | 0.359 |

Tabel 6.1 Corelații între frecvența recuperată minutul 3 și fracția de ejeție (corelație negativă), frecvența maximă la efort și frecvența maximă teoretică.

Modelele prezentate pentru cele 3 frecvențe cardiace explică relația liniară între variabile.

Holterul ECG

Sumarul valorilor înregistrate pentru variabilele studiate este reprezentat în tabelul 6.2.

| Variabila | Min. | 1st Qu | Median | Mean | 3rd Qu. | Max. | SD | NA's |
|------------------|------|--------|--------|-------|---------|-------|--------|------|
| Rrmediu | 827 | 871 | 897 | 904.2 | 938 | 982 | 41.49 | 0 |
| RMSSD | 21 | 33 | 41 | 40.02 | 47 | 57 | 9.52 | 0 |
| pNN50 | 1.5 | 8.9 | 10.7 | 11.65 | 14.90 | 19.00 | 4.04 | 0 |
| HRV.index | 82.2 | 114.5 | 137.6 | 139 | 166.3 | 196.2 | 31.12 | 0 |
| VLF | 713 | 955 | 1171 | 1196 | 1435 | 1686 | 289.32 | 0 |
| LF | 305 | 420 | 543 | 581 | 729 | 977 | 195.36 | 0 |
| HF | 90 | 156 | 189 | 194.8 | 231 | 315 | 59.09 | 0 |
| LF/HF | 1.39 | 2.47 | 2.87 | 3.1 | 3.58 | 8.64 | 1.07 | 0 |

Tabel 6.2 Sumarul parametrilor de variabilitate determinați prin înregistrarea Holter ECG

Bărbații au în general atât parametrii timp-domeniu cât și cei de frecvență cu valori mai reduse decât ale femeilor (semnificativ statistic doar pentru $P=0.005$ **Rrmediu** și $p=0.02$ **HF**), hipertensivii față de normotensivi (**Rrmediu** $p=0.008$, **pNN50** 0.002 , **HF** $p=0.008$). Fumătorii și diabeticii au valori mai mici pentru toți parametrii comparativ cu grupul ce nu prezintă respectivul factor de risc (diabetici: **LF** $p=0.04$, fumători: **RMSSD** $p=0.04$, **HRV index** $p=0.04$)

S-a demonstrat că există o oarecare corelație pozitivă între valoarea **RR mediu** și **fracția de ejeție** $R^2=0.12$

Parametri biologici

În această secțiune am testat dacă anemia poate fi explicată printr-un model matematic, Întrucât variabila HB are doar valori de 1 și 0, folosim Logistic Regression și definim modelul:

```
model7<-  
glm(HB~grFactRisc+Suprafata,AS+Masa,VS+FEVG+vmax,Ao+E,A+FMT+Iao,l+  
IM,l+ HRatrest +Hrpeak+TASmax+sex,family=binomial(link='logit'),data=pstand)
```

Rezultatele arată că nici o variabilă nu este semnificativă statistic ($p < 0,05$) în explicarea modelului.

7. DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Studiul de față a avut drept scop evidențierea rolului prognostic al disautonomiilor sau felul în care un diagnostic de tipul „fără particularități ecocardiografice pentru vârstă” sau ”test de efort negativ clinic și electric” pot ascunde o disfuncție de sistem nervos autonom care este baza pentru agravarea patologiei existente sau pentru declanșarea unei alte patologii (ischemia coronariană, accelerarea procesului aterosclerotic etc). Este un studiu cu un număr redus de pacienți (81) majoritatea cu o vârstă între 55-75 de ani, predominant bărbați (52) care acumulează mai mulți factori de risc decât grupul de femei care sunt hipertensive/fumătoare (lotul cuprinde 5 diabetice).

S-a realizat un studiu retrospectiv descriptiv observațional întrucât intervenția investigatorului este minimă, acesta hotărând doar prescrierea de investigații suplimentare neinvazive (holter ECG, ecocardiografie) pentru pacienții admiși într-un serviciu de medicină internă-cardiologie. Acest studiu ar trebui să reprezinte premiza unui studiu prospectiv pe 5-10 ani care să urmărească outcome-ul populației studiate în funcție de factorii de risc și patologia asociată comparativ cu un grup control.

Includerea pacienților în studiu este condiționată de recuperarea anormală post efort. Indicațiile acestuia pentru femei sunt dominate de dispnee/paciente asimptomatice pentru evaluarea factorilor de risc. Bărbații adresați însă sunt majoritatea simptomatici având fie dispnee fie palpitații. Pentru a sublinia modul în care este minimizată importanța balanței simpatico-parasimpatice menționăm că doar 22 de teste au fost pozitive pentru ischemie în timp ce toți cei 81 de pacienți aveau o reactivare anormală vagală postefort.

Pentru *parametrii ecocardiografici*: peste 2/3 din populația studiată avea o funcție sistolică conservată dar cu disfuncție diastolică tip I (42) sau tip restrictiv (16). Pattern-ul de tip relaxare întârziată este dominant pentru ambele sexe însă. Hipertrofia ventriculară (valoare prag pentru hipertrofie $95\text{g}/\text{m}^2$ pentru femei, și $115\text{g}/\text{m}^2$ pentru bărbați) este explicată atât de sex cât și de factorii de risc. În analiza de față pentru ambele sexe hipertrofia este determinată fie de prezența hipertensiunii ca unic factor de risc, fie prin asocierea celor 3 (diabet/fumat/hipertensiune).

La *testul de efort* s-a considerat o valoare prag de 13 bmin pentru fiecare minut de recuperare. Femeile au o recuperare mai redusă în cel de-al treilea minut, bărbații au o

distribuție similară pe cele 3 paliere. Toți subiecții incluși în studiu, bărbați sau femei au recuperare sub 13 bpm în minutul 3 (36 de pacienți au o recuperare anormală în primul minut postefort, 49 în minutul 2). Pentru determinarea eventualelor corelații s-au construit modele statistice liniare care să includă frecvențele pentru fiecare minut și parametrii ecografici (insuficiența mitrală/aortică, fracție de ejeție, disfuncție diastolică, dimensiuni atriu stâng, frecvența maximă în timpul efortului, tensiunea maximă la efort etc) care au fost supuși regresiei. Astfel, există o corelație pozitivă între frecvența cardiacă maximă și recuperarea frecvenței în minutul 1. Frecvența în minutul 2 însă este explicată de mai mulți factori: insuficiența mitrală/aortică, tensiunea sistolică maximă și disfuncția diastolică. Frecvența recuperată în minutul 3 este explicată în proporție de 35% de frecvența maximă și doar de 10% de FMT (frecvența maximă teoretică). Numărul de bătăi pe minut recuperate în minutul 3 depinde de factorii de risc (grupul fără factori de risc, grupul cu Hipertensiune și grupul cu toți factorii de risc, precum și de FEVG, FMT și Hrpeak. Deci, cu cât frecvența cardiacă de repaus este mai mare cu atât pacientul va recupera mai repede și prezența unei disfuncții diastolice sau valvulopatiilor va reduce recuperarea.

S-a încercat o construire de modele la care să scădem pragul de definiție al recuperării anormale (14/15/16 bpm) fără obținerea de alte corelații semnificative. Nu au fost determinate corelații semnificative între recuperarea frecvenței cardiace post efort și factorii de risc decât în minutul 3.

Pentru *holterul ECG* s-a observat că bărbații au în general atât parametrii timp-domeniu cât și cei de frecvență cu valori mai reduse decât ale femeilor (semnificativ statistic doar pentru **Rrmediu** $p=0.005$ și **HF** $p=0.02$). Hipertensivii diferă față de normotensivi pentru parametrii pe termen scurt (**Rrmediu** $p=0.008$, **pNN50** 0.002 , **HF** $p=0.008$). Fumătorii și diabeticii au valori mai mici pentru toți parametrii comparativ cu grupul ce nu prezintă respectivul factor de risc (diabetici: **LF** $p=0.04$, fumători: **RMSSD** $p=0.04$, **HRV index** $p=0.04$). Deși se cunoaște valoarea prognostică importantă a $SDNN < 50$ msec, acest parametru nu a prezentat o valoare predictivă pentru studiul de față. De asemenea **VLF** (singurul parametru de frecvență aflat strict sub control simpatic nu influențează semnificativ celelalte variabile). Datele obținute sunt compatibile cu literatura, în special la diabetici unde se cunoaște că mai ales parametrii de frecvență au valori mai mici decât populația non-diabetică. Tot la această categorie, valorile scăzute

semnificativ pentru RMSSD ce reflectă activitatea parasimpatică explică hiperstimularea simpatică la diabetici prin neuropatie și reducerea fibrelor vagale.

Datele prezente în diverse studii care indică o legătură între disfuncția diastolică [14] și reducerea variabilității frecvenței cardiace nu au fost confirmate prin analiza de față.

Pe plan *biologic* au fost testate 2 variabile: Hemoglobina (cu definirea unui prag pentru anemie de 13 g/dl bărbați și 12 g/dl femei) și CRP (valoare prag pentru afirmarea inflamației: 5 mg/dl). Nu s-au obținut corelații semnificative statistic pentru cele 2 variabile.

Sumarul corelațiilor interparametrice se găsește în tabelul 7.1.

Limitele studiului

Modelul 6 indică însă faptul că pacienții cu hipertensiune au o recuperare mai rapidă a frecvenței cardiace, dar care confruntat cu experiența clinică nu este posibil întrucât de cele mai multe ori hipertensiune asociază disfuncție diastolică. Eroarea ar putea fi cauzată de faptul că între cele 2 variabile nu există o relație liniară sau că numărul de eșantioane nu este suficient.

Modelul liniar pe care l-am folosit are limitarea de a putea reprezenta doar relații liniare. Este posibil ca alte modele să reprezintă mai bine datele. Deasemenea avem un număr redus de pacienți ceea ce limitează puterea statistică a modelelor. Mai mult, împărțirea pacienților în grupuri scade și mai mult puterea statistică, întrucât rezultă în grupuri cu puțini pacienți.

| | Suprafata AS | FEVS | V max Ao | E/A | IM | lao | FMT | Hratrest | Hrpeak | TASmax | ESV | chargem ax |
|--------------|-----------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|--------|-----|---------------|
| Suprafata AS | 1 | -0,07864 | 0,03993 | -0,05591 | 0,17591 | -0,00647 | -0,0437 | -0,01854 | -0,12941 | NA | NA | NA |
| FEVS | -0,07864 | 1 | -0,0746 | -0,54222 | -0,29752 | 0,12505 | 0,21431 | 0,02987 | 0,25153 | NA | NA | NA |
| vmax Ao | 0,03993 | -0,0746 | 1 | -0,02369 | 0,16022 | -0,04381 | -0,14806 | 0,00765 | -0,11662 | NA | NA | NA |
| E/A | -0,05591 | -0,54222 | -0,02369 | 1 | 0,17574 | 0,09208 | -0,02679 | 0,07992 | -0,045 | NA | NA | NA |
| IM | 0,17591 | -0,29752 | 0,16022 | 0,17574 | 1 | 0,07401 | -0,17696 | 0,01154 | -0,261 | NA | NA | NA |
| IMC | -0,00647 | 0,12505 | -0,04381 | 0,09208 | 0,07401 | 1 | -0,02223 | 0,10882 | -0,04346 | NA | NA | NA |
| FMT | -0,0437 | 0,21431 | -0,14806 | -0,02679 | -0,17696 | -0,02223 | 1 | 0,48226 | 0,72086 | NA | NA | NA |
| HRatrest | -0,01854 | 0,02987 | 0,00765 | 0,07992 | 0,01154 | 0,10882 | 0,48226 | 1 | 0,39632 | NA | NA | NA |
| Hrpeak | -0,12941 | 0,25153 | -0,11662 | -0,045 | -0,261 | -0,04346 | 0,72086 | 0,39632 | 1 | NA | NA | NA |
| TASmax | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1 | NA | NA |
| TADma | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1 | NA |
| ESV | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1 |
| chargemax | -0,15227 | 0,05614 | -0,02141 | 0,08459 | -0,38055 | -0,18099 | 0,21122 | -0,05587 | 0,32048 | NA | NA | NA |
| frecvmin1 | -0,14124 | 0,22146 | 0,02843 | -0,02087 | -0,32874 | -0,07165 | 0,39977 | 0,05876 | 0,5352 | NA | NA | NA |
| frecvmin2 | -0,20211 | 0,13902 | -0,07581 | 0,02215 | -0,32445 | -0,08693 | 0,24982 | -0,1422 | 0,25888 | NA | NA | NA |
| frecvmin3 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| VLF | 0,04065 | -0,0748 | -0,06977 | -0,04339 | -0,20737 | -0,12077 | 0,11145 | -0,20261 | 0,0869 | NA | NA | NA |

Tabel 7.1 Sumarul corelațiilor interparametrice

Concluzii

1. Studiu retrospectiv, descriptiv, observațional ce pornește de la disautonomia confirmată de recuperarea anormală a frecvenței cardiace postefort și folosește ca și explorări complementare ecocardiografia și holterul ECG
2. 81 de pacienți predominant bărbați(52) asociind ca și factori de risc cardiovasculari: diabet/hipertensiune arterială/fumat
3. Dintre parametrii ecocardiografici, hipertrofia ventriculară în disautonomii este corelată cu prezența izolată a hipertensiunii sau cu asocierea tuturor celor 3 factori de risc
4. Femeile incluse în studiu au o recuperare anormală a frecvenței cardiace predominant în minutul 3, în timp ce bărbații pentru toate cele 3 minute postefort
5. Există o corelație pozitivă între frecvența cardiacă maximă și recuperarea frecvenței în minutul 1.
6. Frecvența în minutul 2 însă este explicată de mai mulți factori: insuficiența mitrală/aortică, tensiunea sistolică maximă și disfuncția diastolică.
7. Numărul de bătăi pe minut recuperate în minutul 3 depind de factorii de risc (grupul fără factori de risc, grupul cu Hipertensiune și grupul cu toți factorii de risc), precum și de FEVG, FMT și Hrpeak
8. Bărbații asociază valori Rrmediu și HF mai reduse decât le femeilor cu disautonomie pe înregistrarea Holter/24 ore
9. Hipertensivii diferă față de normotensivi pentru parametrii pe termen scurt (**Rrmediu, pNN50 HF**).
10. Fumătorii și diabeticii au valori mai mici pentru toți parametrii comparativ cu grupul ce nu prezintă respectivul factor de risc (diabetici: **LF**, fumători: **RMSSD, HRV index**).
11. SDNN nu influențează variabilele studiate
12. Nu există corelații semnificative între prezența anemiei sau a inflamației și variabilele studiate.
13. Dintre limitele studiului trebuie amintite: numărul redus de pacienți, utilizarea modelului liniar, împărțirea pacienților în subgrupuri care poate reduce suplimentar puterea statistică
14. Studiul de față reprezintă premiza pentru un studiu prospectiv pe 5-10 ani care să evalueze evoluția pacienților cu disautonomie în funcție de factorii de risc și patologia asociată.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Savin WM, Davidson DM, Haskell WL *Autonomic contribution to heart rate recovery from exercise in human.* J Appl Physiol. 1982; 53: 1572-1575;
2. Imai K, Sato H, Hori M et al. *Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted patients with chronic heart failure.* J Am Coll Cardiol. 1994;24:1529-1535
3. Pierpont GL, Stolpman DR, and Gornick CC, *Heart rate recovery post-exercise as an index of parasympathetic activity Journal of the Autonomic Nervous System,* 2000; 3:169–174;
4. Goldberger JJ, Le FK, Lahiri M et al *Assessment of parasympathetic reactivation after exercise.* Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 290: H2446–H2452;
5. Dewland TA, Androne AS, Lee FA et al.. *Effect of acetylcholinesterase inhibition with pyridostigmine on cardiac parasympathetic function in sedentary adults and trained athletes.* Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007;293:H86–H92;
6. Enciu EC, Stanciu S, Dumitru M, Levai L *Abnormal heart rate recovery as a marker for autonomic nervous system dysfunction* AMT 2017 22: 37-39
7. Okutucu S, Aytemir K, Evranos B et al. *Cardiac resynchronisation therapy improves exercise heart rate recovery in patients with heart failure* Europace 2011;13:526-32;
8. Prado DM, Silva AG, Trombetta IC et al. *Exercise training associated with diet improves heart rate recovery and cardiac autonomic nervous system activity in obese children* International Journal of SportsMedicine 2010;12: 860–865;
9. Chou CL, Lee SH, Su YT et al *Impact of Phase II cardiac rehabilitation on abnormal heart rate recovery* Journal of the Chinese Medical Association 2014; 77: 482-486;
10. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldber JJ *Assesment of autonomic function in cardiovascular disease. Physiological basis and pronostic implications* J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1725-1733;
11. Sacre JW, Franjic B, Jellis CL et al *Association of Cardiac Autonomic Neuropathy With Subclinical Myocardial Dysfunction in Type 2 Diabetes* JACC : Cardiovascular imaging 2010;3: 1207 – 15;

12. Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos Tet al. *Impact of autonomic neuropathy on left ventricular function in normotensive type 1 diabetic patients: a tissue Doppler echocardiographic study*. Diabetes Care 2008;31:325–7.
13. Poirier P, Bogaty P, Philippon F et al. *Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes*. Metabolism 2003;52:1056–61;
14. Stein PK, Tereshchenko T, Domitrovich PP *Diastolic dysfunction and autonomic abnormalities in patients with systolic heart failure* European Journal of Heart Failure 2007; 9:364-9;