

**Universitatea de Medicină și Farmacie
“Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină**

TEZĂ DE DOCTORAT

**VARIABILITATEA FRECVENȚEI CARDIACE ÎN BOLILE
CARDIOVASCULARE**

REZUMAT

Conducător științific

Prof.Univ.dr. DUMITRU ZDRENGHEA

Doctorand

RUSU LUCIAN DANIEL

Cluj-Napoca

2011

Cuprins

Cuprins.....	2
Abrevieri.....	4
I. PARTEA GENERALĂ.....	5
I.1.Introducere.....	5
I.2.Fiziologia variabilității frecvenței cardiace.....	6
I.3.Analiza variabilității frecvenței cardiace.....	17
I.4.Modificări ale VFC legate de patologii specifice.....	34
II. PARTEA SPECIALĂ.....	36
II.1. PREMIZELE STUDIULUI.....	36
II.1.1. Variabilitatea frecvenței cardiace în boala coronariană.....	36
II.1.2. Variabilitatea frecvenței cardiace în diabetul zaharat de tip 2.....	40
II.1.3. Variabilitatea frecvenței cardiace în hipertensiunea arterială.....	42
II.1.4. Variabilitatea frecvenței cardiace asociată cu tulburările de ritm - extrasistolia ventriculară.....	43
II.1.5. Variabilitatea frecvenței cardiace în insuficiența cardiacă.....	44
II.2. OBIECTIVELE STUDIULUI.....	46
II.3. MATERIAL ȘI METODE.....	46
II.4. REZULTATE.....	50
II.4.1. Lotul de pacienți cu cardiopatie ischemică.....	50
II.4.2. Lotul de pacienți cu diabet zaharat.....	63
II.4.3. Lotul de pacienți cu HTA.....	74
II.4.4. Lotul de pacienți cu extrasistole ventriculare.....	81
II.4.5.1. Lotul de pacienți cu tratament beta-blocant.....	91
II.4.5.2. Corelația dintre variabilitatea frecvenței cardiace și tratamentul betablocant cu metoprolol, certificat prin determinarea urinară a nivelului metoprololului (capitol experimental).....	103
II.4.6. Influența fracției de ejeție asupra parametrilor VFC.....	107
II.4.7. Influența magneziului eritrocitar asupra parametrilor VFC.....	109
II.5. Corelații cu diverși parametri.....	111
III. CONCLUZII GENERALE.....	119
IV. BIBLIOGRAFIE.....	121

Cuvinte-cheie: variabilitatea frecvenței cardiace, boală cardiovasculară, diabet zaharat, hipertensiune, betablocant, magneziu, extrasistolie.

REZUMAT

1. PREMISE

Tema lucrării de față cuprinde studiul variabilității cardiovasculare în diverse forme de afectare ischemică cardiacă, la pacienți cu patologii asociate, cardiace sau metabolice.

Variabilitatea frecvenței cardiace (VFC) este un parametru supus unor influențe multiple și variate (6, 7). Cu toate acestea la un individ anume ea tinde să fie o constantă, mai importantă decât frecvența cardiacă măsurată în repaus. Doi indivizi cu aceeași frecvență cardiacă de repaus pot prezenta valori diferite ale VFC datorită capacității de adaptare diferite a inimii în condiții de activitate precum și datorită frecvenței diferite obținute în cursul perioadei de odihnă, a somnului profund.

Frecvența cardiacă este determinată de frecvența descărcărilor electrice din nodul sinoatrial, pace-makerul fiziologic, influențat de multiple mecanisme de reglare a activității sale printre care cele mai importante sunt automatismul intrinsec al nodului sino-atrial și reglarea nervoasă (simpatică și parasimpatică). **Centrii nervoși**, care primesc, prelucrează și integrează diversele aferențe specifice și nespecifice, și care coordonează permanent activitatea sistemului circulator în funcție de necesitățile organismului și a diverselor organe, se află în substanța reticulară bulbopontină. Centrii nervoși superiori influențează permanent activitatea centrilor cardiovasomotori bulbopontini, integrând răspunsurile hemodinamice (din care fac parte și modificările frecvenței cardiace) în cadrul unor reacții sistemice complexe. Rolul principal al acestor centri este modularea mecanismelor reflexe declanșate de influxurile nervoase aferente (17, 19). Variabilitatea ritmului cardiac reprezintă iregularitatea fiziologică a ritmului sinusal și este determinată de interacțiunea mecanismelor de reglare ale frecvenței cardiace. Dintre aceste mecanisme cele mai importante sunt cele nervoase, mediate prin sistemul nervos vegetativ.

2. OBIECTIVELE STUDIULUI

1. Analiza variabilității frecvenței cardiace (VFC) la pacienții cu cardiopatie ischemică (angină pectorală stabilă).
2. Analiza impactului altor comorbidități cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială asupra VFC
3. Analiza impactului tratamentului cu betablocante asupra VFC
4. Analiza impactului parametrilor ecocardiografici asupra VFC (diametrul VS, atât sistolic cât și diastolic, fracția de ejeție, parametrii disfuncției diastolice).
5. Legături posibile între VFC și nivelurile plasmaticice ale unor substanțe.

3. MATERIAL ȘI METODE

Studiul a analizat din punct de vedere clinic și paraclinic (laborator, explorare funcțională, imagistică) 140 de pacienți cu boală coronariană (angină pectorală stabilă, majoritatea bărbați (70%) cu sau fără patologie asociată (hipertensiune arterială esențială, diabet zaharat de tip 2) aflați în evidența Clinicii Medicale 2, în perioada 2004-2009. Din grupul total de pacienți cu boală coronariană stabilă, 45 (32.1%) au avut diabet zaharat, 72 (51.4%) au avut hipertensiune arterială, 18 pacienți (12.5%) au avut extrasistole ventriculare într-o clasă egală sau mai mare cu III Lown, 12 (8.5%) au avut episoade de TV nesușinută (sub 30 de secunde), iar 131 dintre ei (93.5%) au avut în schema de tratament un betablocant (metoprolol, bisoprolol sau nebivolol).

S-a determinat valoarea magneziului eritrocitar (MgE) la un sublot de 40 de diabetici tip 2 cu boală compensată.

Lotul martor a inclus 120 de indivizi sănătoși, cu distribuție similară ca sex și vârstă.

Variabilitatea frecvenței cardiace a fost determinată cu ajutorul unui sistem de monitorizare a activității electrice a inimii pe durata a 24 de ore (Holter Aspekt 1800).

4. REZULTATE

Tabel 1: caracteristicile generale ale pacienților și ale lotului martor

Parametru	Lotul de studiu	Grupul martor	Semnificație
<i>Număr</i>	140	120	
<i>Sex</i>	B: 98 (70%) F: 42 (30%)	B: 80 (66.6%) F: 40 (33.4%)	
<i>Vârstă (ani)</i>	58 (± 9)	59 (± 7)	
<i>Durata bolii (ani)</i>	8.31 (± 8.95)		
<i>Colesterol total (mg/dl)</i>	246.88 (± 66.93)	188 (± 19.22)	p<0,05
<i>Trigliceride (mg/dl)</i>	193.45 (± 93.07)	153.45 (± 84.07)	p<0,05
<i>Glicemia a jeun (mg/dl)</i>	109.35 (± 13.23)	82.22 (± 13.23)	
<i>HDL- col (mg/dl)</i>	45.11 (± 18.95)	66.3 (± 10.95)	
<i>HbA1 (%)</i>	4.7 (± 2.44)	4.3 (± 1.22)	
<i>TAS (mmHg)</i>	128 (± 9)	121 (± 7)	
<i>TAD (mmHg)</i>	81 (± 5)	79 (± 6)	
<i>FC (bpm)</i>	78 (± 11)	71 (± 11)	

Tabel 2: Parametrii variabilității frecvenței cardiace

Parametru	Lotul de studiu	Grupul martor	Semnificație
<i>SDNN (ms)</i>	118.37 (± 45.24)	129.17 (± 45.76)	p<0,05
<i>SDANN (ms)</i>	87.54 (± 28.18)	94.64 (± 32.75)	p<0,05
<i>pNN50 (%)</i>	26.63 (± 13.94)	28.74 (± 14.05)	
<i>LF (Hz)</i>	626.08 (± 297.15)	689.20 (± 301.16)	
<i>HF (Hz)</i>	445.68 (± 346.17)	591.86 (± 296.21)	p<0,05
<i>LFnu</i>	38.57 (± 11.15)	41.38 (± 9.18)	
<i>HFnu</i>	20.34 (± 7.21)	29.45 (± 8.11)	
<i>LF/HF</i>	1.21 (± 0.43)	1.93 (± 0.13)	p<0,05

Tabel 3: Parametrii ecocardiografici

Parametru	Grupul de studiu	Grupul martor	Semnificație
<i>DDVS (mm)</i>	49.35 (± 6.16)	44.36 (± 7.22)	
<i>DSVS (mm)</i>	36.69 (± 6.77)	33.89 (± 8.11)	
<i>FE (%)</i>	52.13 (± 8.82)	61.96 (± 7.19)	p<0,05
<i>E/A</i>	1.03 (± 0.29)	1.51 (± 0.26)	p<0,05
<i>A (m/s)</i>	0.68 (± 0.18)	0.56 (± 0.29)	
<i>E (m/s)</i>	0.78 (± 0.15)	0.85 (± 0.14)	
<i>TRIV (ms)</i>	92 (± 16)	82 (± 22)	p<0,05
<i>DecE (ms)</i>	198 (± 46)	187 (± 54)	

4.1. Lotul de pacienți cu cardiopatie ischemică

Din grupul total de pacienți cu boală coronariană stabilă, 45 (32.1%) au avut diabet zaharat, 72 (51.4%) au avut hipertensiune arterială, 18 pacienți (12.5%) au avut extrasistole ventriculare într-o clasă egală sau mai mare cu III Lown, 12 (8.5%) au avut episoade de TV nesuținută (sub 30 de secunde), iar 131 dintre ei (93.5%) au avut în schema de tratament un betablocant (metoprolol, bisoprolol sau nebivolol).

Se observă o reducere globală a tuturor parametrilor variabilității frecvenței cardiace la pacienții studiați față de grupul martor, cu câteva diferențe semnificative statistic pentru SDNN: 118.37 (\pm 45.24) la lotul studiat față de 129.17 (\pm 45.76) la martori; pentru SDANN (87.54 (\pm 28.18) la lotul studiat față de 94.64 (\pm 32.75) la martori; pentru HF (445.68 la lotul studiat față de 591.86 la martori); și pentru raportul LF/HF (1,21 la lotul studiat față de 1,93 la martori).

4.2. Lotul de pacienți cu diabet zaharat

Tabel 4: Parametrii HRV în funcție de prezența sau absența DZ

Parametru	Fără DZ	Cu DZ	Grup martor
SDNN ms	117.37 (\pm 36.24)	107.37 (\pm 37.40)	129.17 (\pm 45.76)
SDANN ms	82.54 (\pm 28.18)	80.34 (\pm 39.28)	94.64 (\pm 32.75)
pNN50 %	28.63 (\pm 17.94)	22.53 (\pm 16.85)	28.74 (\pm 14.05)
LF	646.05 (\pm 286.15)	564.11 (\pm 280.75)	689.20 (\pm 301.16)
HF	523.86 (\pm 364.17)	435.81 (\pm 339.13)	591.86 (\pm 296.21)
LFnu	39.75 (\pm 11.15)	31.17 (\pm 19.05)	41.38 (\pm 9.18)
HFnu	23.43 (\pm 7.21)	16.44 (\pm 6.13)	29.45 (\pm 8.11)
LF/HF	1.51 (\pm 0.43)	1.62 (\pm 0.51)	1.93 (\pm 0.13)

Tabel 5: Parametrii ecocardiografici în funcție de prezența sau absența DZ

Parametru	Fără DZ	Cu DZ	Grup martor
DDVS (mm)	51.36 (\pm 6.16)	50.24 (\pm 5.27)	44.36 (\pm 7.22)
DSVS (mm)	36.94 (\pm 6.77)	35.71 (\pm 6.01)	33.89 (\pm 8.11)
FE (%)	54.13 (\pm 8.82)	51.20 (\pm 6.91)	61.96 (\pm 7.19)
E/A	1.05 (\pm 0.28)	0.76 (\pm 0.18)	1.51 (\pm 0.26)
A (m/s)	0.69 (\pm 0.16)	0.87 (\pm 0.14)	0.56 (\pm 0.29)
E (m/s)	0.77 (\pm 0.14)	0.57 (\pm 0.11)	0.85 (\pm 0.14)
TRIV (ms)	93 (\pm 13)	117 (\pm 12)	82 (\pm 22)
DecE (ms)	196 (\pm 45)	240 (\pm 57)	187 (\pm 54)

În grupul studiat pacienții au avut valori scăzute ale VFC doar în domeniul frecvență în timp ce raportul LF/HF și parametrii domeniului timp au fost comparabili la ambele grupuri. E important de menționat că LF, HF și HF normalizat au fost semnificativ mai mici în lotul cu relaxare alterată comparat cu grupul cu raport E/A normal, dar singura corelație semnificativă a fost găsită între HF și raportul E/A, în concordanță cu alte studii care arată o corelație pozitivă între activitatea vagală scăzută și disfuncția diastolică

4.3. Lotul de pacienți cu HTA

Tabel 6: Parametrii VFC în funcție de prezența sau absența HTA

Parametru	Fără HTA	Cu HTA	Grup martor
<i>SDNN ms</i>	128.37 (± 34.24)	102.37 (± 36.42)	129.17 (± 45.76)
<i>SDANN ms</i>	88.54 (± 28.18)	81.43 (± 39.28)	94.64 (± 32.75)
<i>pNN50 %</i>	25.63 (±13.94)	21.35 (±17.85)	28.74 (±14.05)
<i>LF</i>	620.08 (± 290.15)	560.11 (± 279.57)	689.20 (± 301.16)
<i>HF</i>	489.68 (± 326.17)	434.68 (± 330.13)	591.86 (± 296.21)
<i>Lfnu</i>	37.50 (± 10.15)	30.17 (± 18.05)	41.38 (± 9.18)
<i>HFnu</i>	24.34 (± 7.21)	15.43 (± 6.13)	29.45 (± 8.11)
<i>LF/HF</i>	1.54 (± 0.43)	1.92 (± 0.51)	1.93 (± 0.13)

Tabel 7: Parametrii ecocardiografici în funcție de prezența sau absența HTA

Parametru	Fara HTA	Cu HTA	Grup martor
<i>DDVS (mm)</i>	48.53 (±4.26)	53.21 (±5.27)	44.36 (±7.22)
<i>DSVS (mm)</i>	35.67 (±6.73)	36.72 (±6.01)	33.89 (±8.11)
<i>FE (%)</i>	56.13 (±8.82)	56.20 (±6.91)	61.96 (± 7.19)
<i>E/A</i>	1.02 (±0.22)	0.79 (± 0.17)	1.51 (± 0.26)
<i>A (m/s)</i>	0.67 (± 0.14)	0.89 (± 0.13)	0.56 (± 0.29)
<i>E (m/s)</i>	0.79 (± 0.16)	0.56 (± 0.12)	0.85 (± 0.14)
<i>TRIV (ms)</i>	90 (±15)	118 (±12)	82 (± 22)
<i>DecE (ms)</i>	196 (±45)	241 (±57)	187 (±54)

Toți parametrii VFC sunt mai mici la grupul de pacienți coronarieni hipertensivi, dar diferențele sunt semnificative statistic doar în cazul HFnu.

4.4. Lotul de pacienți cu extrasistole ventriculare

Tabel 8: Parametrii VFC în funcție de prezența sau absența ExV

Parametru	Fără ExV	Cu ExV	Grup martor
<i>SDNN ms</i>	119.24 (± 34.11)	101.87 (± 44.42)	129.17 (± 45.76)
<i>SDANN ms</i>	92.45 (± 25.11)	78.24 (± 41.18)	94.64 (± 32.75)
<i>pNN50 %</i>	25.33 (±12.94)	21.33 (±15.85)	28.74 (±14.05)
<i>LF</i>	630.18 (± 290.15)	560.10 (± 270.15)	689.20 (± 301.16)
<i>HF</i>	515.78 (± 346.17)	475.18 (± 329.03)	591.86 (± 296.21)
<i>Lfnu</i>	39.17 (± 11.15)	30.27 (± 19.05)	41.38 (± 9.18)
<i>HFnu</i>	24.84 (± 7.11)	19.84 (± 7.23)	29.45 (± 8.11)
<i>LF/HF</i>	1.81 (± 0.43)	1.69 (± 0.52)	1.93 (± 0.13)

Tabel 9: Parametrii ecocardiografici în funcție de prezența sau absența ExV

Parametru	Fără Extrasistole	Cu Extrasistole	Grup martor
<i>DDVS (mm)</i>	50.25 (±5.16)	52.14 (±4.26)	44.36 (±7.22)

<i>DSVS (mm)</i>	38.77 (± 4.88)	36.81 (± 7.03)	33.89 (± 8.11)
<i>FE (%)</i>	56.20 (± 7.82)	54.12 (± 6.78)	61.96 (± 7.19)
<i>E/A</i>	1.05 (± 0.33)	0.72 (± 0.16)	1.51 (± 0.26)
<i>A (m/s)</i>	0.67 (± 0.22)	0.97 (± 0.13)	0.56 (± 0.29)
<i>E (m/s)</i>	0.81 (± 0.13)	0.67 (± 0.20)	0.85 (± 0.14)
<i>TRIV (ms)</i>	98 (± 13)	122 (± 11)	82 (± 22)
<i>DecE (ms)</i>	193 (± 44)	241 (± 43)	187 (± 54)

Studiind parametrii de variabilitate a ritmului sinusal determinați în lucrarea de față, se constată că nu se poate stabili o corelație dintre tipul tulburării de ritm și modificarea parametrilor de variabilitate a ritmului sinusal. Mai mult, pacienții cu TV nesuținută au avut parametrii VFC cel mai puțin modificați. Există, totuși, diferențe semnificative statistic între cele două grupuri pentru SDANN ($p < 0.05$) și pentru LF ($p < 0.05$), atât în unități clasice cât și normalizate (*nu*).

4.5.1. Lotul de pacienți cu tratament beta-blocant

Tabel 10: Parametrii VFC în funcție de tratament

Parametru	Cu beta-blocante	Fără beta-blocante	Grup martor
<i>SDNN ms</i>	125.37 (± 35.24)	120.37 (± 37.42)	129.17 (± 45.76)
<i>SDANN ms</i>	97.54 (± 28.18)	90.34 (± 39.28)	94.64 (± 32.75)
<i>pNN50 %</i>	29.63 (± 13.94)	27.53 (± 16.85)	28.74 (± 14.05)
<i>LF</i>	656.18 (± 297.15)	584.11 (± 280.75)	689.20 (± 301.16)
<i>HF</i>	525.86 (± 346.17)	465.68 (± 338.13)	591.86 (± 296.21)
<i>LFnu</i>	40.57 (± 11.15)	35.17 (± 19.05)	41.38 (± 9.18)
<i>HFnu</i>	30.34 (± 7.21)	26.44 (± 6.13)	29.45 (± 8.11)
<i>LF/HF</i>	1.61 (± 0.43)	1.82 (± 0.51)	1.93 (± 0.13)

Tabel 11: Parametrii ecocardiografici în funcție de tratament

Parametru	Cu beta-blocante	Fără beta-blocante	Grup Martor
<i>DDVS (mm)</i>	48.55 (± 5.66)	50.24 (± 5.27)	44.36 (± 7.22)
<i>DSVS (mm)</i>	38.69 (± 6.77)	36.71 (± 6.01)	33.89 (± 8.11)
<i>FE (%)</i>	55.13 (± 8.82)	54.20 (± 6.91)	61.96 (± 7.19)
<i>E/A</i>	1.06 (± 0.29)	1.01 (± 0.18)	1.51 (± 0.26)
<i>A (m/s)</i>	0.69 (± 0.18)	0.77 (± 0.14)	0.56 (± 0.29)
<i>E (m/s)</i>	0.72 (± 0.15)	0.87 (± 0.11)	0.85 (± 0.14)
<i>TRIV (ms)</i>	93 (± 16)	110 (± 12)	82 (± 22)
<i>DecE (ms)</i>	192 (± 46)	199 (± 57)	187 (± 54)

Se remarcă totuși modificarea cea mai importantă a parametrului de variabilitate globală SDANN și a parametrului LF de frecvență

4.5.2. Corelația dintre variabilitatea frecvenței cardiace și tratamentul betablocant cu metoprolol, certificat prin determinarea urinară a nivelului metoprololului (capitol experimental)

Material și metodă: lotul clinic a fost format din 40 bolnavi cu cardiopatie ischemică și HTA medie, sub tratament cu metoprolol (în medie 50 mg/zi) timp De minimum 3 luni, cu sau fără alăturare de diuretic și nitrați vasodilatatori. Am studiat 40 bolnavi cu vârsta medie de 58±2 ani, majoritatea (26) bărbați. Afecțiunea cardiacă era compensată în momentul examinării iar TA normalizată. În laboratorul Facultății de Chimie a Univ. Babeș Bolyai din Cluj s-a efectuat determinarea prin separare și identificare a unor metaboliți ai betablocanților în urina pacienților recoltată pe 24 ore.

Discuții

Administrarea cronică a tratamentului betablocant conduce la o ameliorare a parametrilor VFC prin creșterea variabilelor vagale chiar dacă nu ating semnificație statistică. Datele clinice din literatură discută valoarea tratamentului betablocant în prevenirea morții subite și a altor evenimente cardiovasculare nedorite (tulburări severe de ritm etc.) (136,156,219).

Evaluarea betablocanților urinare se dovedește a fi utilă în certificarea realității tratamentului urmat de bolnavi și în dovedirea modificărilor nete ale VFC în subgrupul netratat.

Concluzii:

- Determinarea metoprololului se dovedește utilă în urmărirea corectitudinii tratamentului betablocant;
- Sub tratamentul betablocant cu metoprolol valorile VFC s-au modificat sugestiv cu netă ameliorare;
- Lipsa metoprololului urinar s-a corelat cu valori scăzute ale VFC ;
- Metoda de determinare este utilă doar în cercetare, fiind laborioasă, dar cu grad mare de precizie.

4.6. Influența fracției de ejeție asupra parametrilor VFC

Tabel 16 – Comparația după fracția de ejeție

Variabila	FEVS mai mică de 50%				
	prezentă		absentă		(p)
	medie	SD	medie	SD	
SDNN (ms)	102.28	32.12	110.34	31.22	0.15
SDANN (ms)	74.11	26.13	79.14	26.09	0.15
pNN50 (%)	25.07	16.53	27.44	18.79	0.19

Tabel 17– VFC în funcție de fracția de ejeție VS

Variabila	FEVS					
	30-40%			40-50%		
	medie	SD	(P)	medie	SD	(P)
SDNN (ms)	97.25	31.33	0.10	101.88	32.42	0.61
SDANN (ms)	70.05	24.33	0.11	73.91	26.03	0.37

pNN50 (%)	22.98	15.45	0.39	24.87	16.22	0.38
-----------	-------	-------	------	-------	-------	------

Cu toate că toți parametrii de variabilitate a ritmului sinusal la pacienții cu FEVS redusă (< 50%) au fost mai scăzuți comparativ cu pacienții cu fracție de ejeție a VS în limite normale, numai scăderea SDNN a fost semnificativă statistic.

4.7. Influența magneziului eritrocitar asupra parametrilor VFC

Am inițiat și un studiu relativ restrâns pe doar 40 cazuri, diabetici de tip 2 cu vârstă medie de $52 \pm 0,5$ ani dintre care 30 cazuri erau echilibrate metabolic fără complicații specifice severe iar 10 cazuri prezentau DZ cu evoluție medie de 12,5 ani și cu complicații moderate (retinopatie st.II, nefropatie incipientă).

Tabel 18 – VFC în funcție de valorile Magneziului Eritrocitar

Lot	MgE	E/A	SDNN	pNN50 (%)
DZ tip 2 global	4,24	0,88	107,31	22,53
DZ tip 2 cu complicații	3,45	0,74	96,41	18,03
Martori	5,27	1,23	129,17	28,74

Se observă clar nivelul redus al MgE la diabetici și SDNN diminuat semnificativ statistic la diabeticii cu complicații.

5. Corelații cu diverși parametri

Există corelații semnificative între unii parametri ai VFC și vârsta pacienților, și anume SDNN, SDANN, HF ν și raportul LF/HF. Există corelații pozitive și moderate, semnificative statistic cu durata diabetului, pentru LF și HF, atât în valoare absolută cât și exprimate în nu ($r=0.56$, $r=0.65$, $r=0.51$, $r=0.53$, respectiv); pentru parametrii din domeniul timp corelațiile sunt pozitive dar nu semnificative. Toți parametrii VFC corelează pozitiv cu nivelul plasmatic al HbA1, dar corelații semnificative am găsit doar pentru parametrii frecvență LF și HF. Nu există nici o corelație semnificativă statistic între valorile serice ale colesterolului total și parametrii VFC. Nu există nici o corelație semnificativă statistic între valorile serice ale trigliceridelor și parametrii VFC. Nu există nici o corelație semnificativă statistic între PP, SIV, diametrul diastolic al VS și parametrii variabilității cardiace. Există corelații pozitive și cu semnificație statistică doar între aceștia din urmă și dimensiunile sistolice ale VS, corelații asemănătoare cu cele dintre FE și parametrii VFC. Semnificație statistică au corelațiile diametrului sistolic cu pNN50%, LF, HF și raportul LF/HF. Decelerarea undei E nu corelează semnificativ cu nici unul dintre parametrii VFC, în schimb timpul de relaxare izovolumetrică și raportul E/A măsurat la nivelul fluxului transmitral corelează pozitiv și semnificativ cu SDNN, pNN50%, LF și HF. Nu există nici o corelație semnificativă statistic între severitatea extrasistolelor ventriculare și parametrii VFC. Atât tensiunea arterială sistolică, cât și cea diastolică, corelează pozitiv și semnificativ cu HF și HF ν . Există corelații semnificative statistic între frecvența cardiacă înregistrată și parametrii funcției simpatice. În studiul nostru nu există diferențe semnificative statistic între bărbați și femei în ceea ce privește parametrii VFC. În diabetul de tip 2 există o scădere a MgE care este mai accentuată semnificativ față de martori la diabeticii de tip 2 cu complicații microangiopatie și cardiopatie ischemică, în paralel cu alterarea parametrilor VFC.

CONCLUZII GENERALE

- Parametrii VFC au fost mai reduși la pacienții cu boală coronariană, chiar dacă diferențe semnificative statistic am înregistrat doar pentru anumiți parametri. Există un dezechilibru între activitatea simpatică și cea parasimpatică, cu prezența unei frecvențe cardiace mai crescute la cei cu VFC mai redusă.
- Pacienții cu mai multe episoade ischemice au o VFC mai redusă.
- Pacienții care au concomitent alte boli asociate, de tipul DZ și/sau HTA au o reducere a parametrilor VFC, independentă de vârstă sau tratament.
- Alterarea parametrilor VFC la diabetici fără complicații patente pun problema utilității acestui test în diagnosticul precoce al neuropatiei vegetative cardiace.
- Parametrii domeniului timp și frecvență determinați în această lucrare nu au prezentat o certă corelație cu severitatea extrasistolelor ventriculare. Aceste rezultate sunt în concordanță cu ultimele studii efectuate în acest domeniu, care contestă valoarea prognostică a parametrilor de variabilitate a ritmului sinusal de apariție a evenimentelor aritmice (studiate în special post infarct miocardic acut).
- În lucrarea de față, beta-blocantele ameliorează variabilitatea ritmului sinusal, fapt dovedit prin parametrii domeniului timp și frecvență determinați, mai crescuți la pacienții cu terapie beta-blocantă comparativ cu cei care nu au avut beta-blocante în tratament. Aceste rezultat este în concordanță cu majoritatea rezultatelor din literatura de specialitate. Asocierea beta- blocantelor la tratamentul bolnavilor cu boală coronariană cronică reduce, însă, valoarea prognostică a indicilor de variabilitate a ritmului sinusal.
- Parametrii de variabilitate a ritmului sinusal au scăzut progresiv cu scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng, expresie a insuficienței ventriculare stângi cronice.
- În cazuri selectate determinarea metaboliților urinari ai tratamentului cu betablocante se poate dovedi extrem de utilă în supravegherea terapiei anumitor categorii de pacienți (bolnavi necooperanți, alcoolici sau cu suferințe hepatice etc)
- Se remarcă modificări importante ale valorilor MgE atât la lotul global de diabetici cât și la cei cu complicații microangiopatice
- Determinarea VFC se dovedește o explorare utilă în cazuri selecționate atât pentru un diagnostic precoce al suferinței vegetative cardiace (diabetici, tarați) cât și pentru inițierea și supravegherea unui tratament cardioactiv (betablocante), sau cu elemente de prognostic al bolii.

CURRICULUM VITAE

RUSU LUCIAN DANIEL

Născut la 28.07.1973

Căsătorit cu un copil

Domiciliat în Cluj-Napoca

Locul de muncă Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, Catedra de Semiologie Medicală II, secția de predare în limba engleză

Vechime în activitate: 12 ani

Date profesionale

1992: Absolvent Liceu Nicolae Bălcescu Cluj-Napoca

1998: Absolvent Facultatea de Medicină Generală din cadrul UMF I Hațieganu Cluj-Napoca

2000: Master în Biostatistică și Informatică Medicală – UMF I Hațieganu Cluj-Napoca
2000 – 2004: Preparator Universitar la Catedra de Semiologie Medicală II - UMF I Hațieganu Cluj-Napoca
2005 – prezent: Asistent Universitar la Catedra de Semiologie Medicală II - UMF I Hațieganu Cluj-Napoca
2006 – medic specialist Medicină Internă
2007 – competență în Ecografie vasculară
2011 – medic primar Medicină Internă

Limbi străine cunoscute: engleza, franceza

Activitate științifică

Participări la manifestări științifice internaționale:

- LD Rusu, Laura Poantă, D Zdrenghea, C Hoțoleanu, L Agoșton, DL Dumitrașcu - Heart Rate Variability Assessment – Physiological And Pathological Aspects, prezentare orală la IEEE International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics, 2008, 22 – 25 mai Cluj Napoca, Romania. Publicat in extenso in volumul de rezumate al conferinței.
- Cristina Hoțoleanu, LD Rusu, ML Rusu. The role of echocardiography in the assessment of the left ventricle diastolic dysfunction in idiopathic pulmonary hypertension. EUROSON, al XXth Congress of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Timișoara, 2008
- Cristina Hoțoleanu, ML Rusu, M. Porojan, LD Rusu. Postprandial hypertriglyceridemia: risk factor in metabolic syndrome. 76Th Congress of European Atherosclerosis Society. Helsinki, Finlanda, 10-13.06.2007
- Cristina Hoțoleanu, ML Rusu, LD Rusu. The effect of rich magnesium diet on the cardiac patients evolution. International Workshop on Quality on food and beverages in the frame of EU standards, organized by Balkan Environmental Association, București, 23-24-02.2006

Participări la manifestări științifice naționale:

- M. L. Rusu, L. D. Rusu, Cristina Hoțoleanu, D. Zdrenghea. Diagnosticul precoce al afectării cardiace în asocierea diabet zaharat-poliartrită reumatoidă - Al VII-lea Congres National de Medicina Interna, Calimănești-Căciulata, 18-21.04.2007
- Cristina Hoțoleanu, ML Rusu, M.Porojan-Iuga, LD Rusu. *Hipertrigliceridemia postprandială: factor de risc în sdr. metabolic.* Masă rotundă - Zilele UMF, 2006
- ML Rusu, LD Rusu, Cristina Hoțoleanu, Laura Poantă, Margareta Rusu. *Particularități ale activității cardiace de repaus și a magneziului în sdr.metabolic asociat diabetului zaharat .* Zilele UMF, 2006
- LD Rusu, Cristina Hoțoleanu, Laura Poantă, ML Rusu. *Variabilitatea frecvenței cardiace la diabetici cu boli cardiovasculare.* Zilele UMF, 2006
- ML Rusu, LD Rusu, Cristina Hoțoleanu, Laura Poantă, Margareta Rusu. *Proteina C reactivă în sindromul metabolic din diabetul zaharat.* Al VI-lea Congres National de Medicina Interna, Călimănești, 6-8 aprilie 2006
- ML Rusu, LD Rusu, Cristina Hoțoleanu, Laura Poantă, Margareta Rusu. *Comportamentul Mg seric și al proteinei C reactive în sindromul metabolic din diabetul zaharat,* Zilele UMF 2005
- ML Rusu, C.Avram, Claudia Medrea, LD Rusu, Laura Rusu, Cristina Hoțoleanu. *Aspecte clinice și scintigrafice miocardice în insuficiența cardiacă din diabetul zaharat tip 2.* al 4-lea Congres National al Federației Romane de Diabet, Nutritie, Boli Metabolice cu participare internațională, Cluj, 16-18 noiembrie 2005
- Laura Poantă, C Țiboc, LD Rusu, L Coldea Agoșton, S Rednic, DL Dumitrașcu - Autonomic Dysfunction In Systemic Scleroderma, prezentare poster la The 10th Congress of the Romanian Society of Physiological Sciences, June 5-7, 2008, Cluj Napoca, abstract publicat în Fiziologia – Physiology 2008. vol 18, nr 2 (58). ISSN 1223-2076.
- Congresul Național de Medicină Internă, ed. A IX-a, Călimănești-Căciulata, 23-25.04.2009
- Congresul Național de Medicină Internă, ed. A VIII-a, Călimănești-Căciulata, 10-12.04.2008
- MaraMedica, Baia-Mare, 21-23.02.2008.
- Congresul Național de Cardiologie, Poiana Brașov, 21-24.09.2005

Cărți

1. Lucia Agoșton-Coldea, LD Rusu, ML Rusu. *Ghid de examen clinic*. Cluj-Napoca: Casa Cărții de Știință; pg. 352, prima ediție în 2008. ISBN 978-973-133-426-4.
2. Lucia Agoșton-Coldea, LD Rusu, ML Rusu. *Ghid de examen clinic*. Cluj-Napoca: Casa Cărții de Știință; pg. 362, a 2-a ediție 2010. ISBN 978-973-133-426-4.
3. LD Rusu – Sindroamele Renale, în ML Rusu – Curs elementar de semiologie medicală: Sindroame respiratorii, cardiovasculare și renale – Ed.Napoca Star, 2003, p.91-100.
4. Cristina Hoțoleanu, LD Rusu, ML Rusu – 140 Quiz-uri de Semiologie Medicală – Ed. Casa Cărții de Știință, 2005.
5. Cristina Hoțoleanu, Delia Lupu, Laura Muntean, LD Rusu – Medical Semiology: Respiratory Syndromes, Renal Syndromes – Ed. Casa Cărții de Știință, 2008.
6. LD Rusu: Appendicular sdr, Portal hypertension, Hepatocellular failure sdr, Hepatoportal Encephalopathy, Splenomegalic sdr - în Cristina Hoțoleanu - Medical Semiology: Digestive Syndromes, Hematological Syndromes – Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2011, p.43-47,65-69,84-88, 108-110

Articole

- Margareta Rusu, ML Rusu, S Nagy, LD Rusu – Erithrocitary magnesium and blood zincum in diabetic foot disease – in Magnesium - ed. Sandor A Kiss, Budapest 1998 p.210-218
- ML Rusu, LD Rusu, A Trebea, Margareta Rusu, Gabi Călvărășan - The C reactive protein in the diabetic patients with cardiovascular complications – Rom J Angiol.VascSurg – 2003,5,1, p .26-29
- ML Rusu, Margareta Rusu, D Zdrenghia, LD Rusu - Microalbuminuria și disfuncția diastolică la diabeticii tineri – Cercet.Exp. Med Chir. Iași, 1999, VI, 2-3, 143-145
- ML Rusu, D Zdrenghia, LD Rusu, O Suciuc - Statusul cardiac la diabeticii cu arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare – Cercet.Exp. Med Chir. Iași, 1999, VI, 2-3, 140-143
- ML Rusu, HD Boloșiu, LD Rusu, Margareta Rusu - Comportarea fibronectinei plasmatice în diabetul zaharat cu complicații cardiovasculare – Acta Diabetologica Romana, 1994, 20,1, 175-6.
- LD Rusu, C Măruțoiu, ML Rusu, A Simionescu, M Rusu, Z Moldovan, C Barbu – HPTLC and MS for Separation and Identification of Some Beta Blockers in Urine – Asian Journal of Chemistry, vol.22.nr.6, 2010, 4209-4213
- LD Rusu, Laura Poantă, Cristina Hoțoleanu, Lucia Coldea-Agoșton, D Zdrenghia, DL Dumitrașcu – Heart Rate Variability Assessment – Physiological and Pathological Aspects - In: Proceedings 2010 IEEE International Conference on AQTR, Cluj 22-25.05.2008 Tome III: 57-59. ISI Web of Science.
- LD Rusu. Laura Poantă, Cristina Hoțoleanu, Lucia Coldea-Agoșton, ML Rusu, D Zdrenghia – Heart Rate Variability in Patients with Cardiovascular Diseases Associating Ventricular Extrasistolia following a Major Coronary Ischemia - Romanian Journal of Angiology and Vascular Surgery, nr.1-2, vol.9, 2008, 30-32
- LD Rusu, D Zdrenghia, Cristina Hoțoleanu, Laura Rusu: „Heart rate variability in patients with cardiovascular diseases associating valvular disorders and diabetes mellitus”, Romanian Journal of Angiology and Vascular Surgery, nr.3-4, vol.7, 2007, 43-47
- LD Rusu, D. Zdrenghia, C. Măruțoiu, Margareta Rusu and M. L. Rusu: „Red-blood cell magnesium and heart rate variability in patients with cardiovascular disease and diabetes mellitus” Acta Univ. Cibiniesis, seria F chemia, 2006, 9, 2, 57-63
- LD Rusu, D Zdrenghia, Cristina Hoțoleanu, Laura Rusu - Heart Rate Variability in Patients with Cardiovascular Diseases Associating Valvular Disorders and Diabetes Mellitus - Romanian Journal of Angiology and Vascular Surgery, nr.3-, vol.7, 2005, 82-85
- LD Rusu, Laura Poantă, D Zdrenghia - Variabilitatea Frecvenței Cardiace la pacienții cu boală cardiovasculară asociind extrasistolie ventriculară – în ML Rusu, DL Dumitrașcu – Probleme actuale de patologie internă –Ed.Med.Univ. Iuliu Hațieganu 2009, p.149-51.
- Agoșton-Coldea Lucia, LD Rusu, CM Bobar, ML Rusu, T Mocan, LM Procopciuc. Recurrent thromboembolic risk in patients with multiple thrombophilic disorders. Rom. J. Intern. Med., 2008; 46(3):261-266. [Index Medicus/Medline, Excerpta Medica/Embase. ISSN 1582-3296].
- Agoșton-Coldea Lucia, LD Rusu, D Zdrenghia, ML Rusu, D Pop, A Crăciun, L Poantă, M Gafossé, S Rosenstingl, T Mocan. Lipoprotein (a) and Lipid and Non-lipid risk Factors in Coronaries risk Assessment.

Rom. J. Intern. Med., 2008; 46(2):137-144. [Index Medicus/Medline, Excerpta Medica/Embase. ISSN 1582-3296].

- Agoston-Coldea Lucia, T Mocan, LD Rusu, R Pais, A Albu, ML Rusu, S. Perna. The Impact of the Metabolic Syndrome in the patients with Acute Coronary Syndrome. Rom. J. Intern. Med., 2008; 46 (1):55-62. [Index Medicus/Medline, Excerpta Medica/Embase. ISSN 1582-3296
- Poantă Laura, Rusu LD, Dumitrașcu D.L: The correlation between symptoms and spirometry in patients presenting with smoking related symptoms. In: Proceedings 2010 IEEE International Conference on AQTR, Cluj 28-30.05.2010 Tome II: 300-303. ISI Web of Science.

Citari ISI

1. L Agoston-Coldea, LD Rusu, D Zdrenghea, ML Rusu, D Pop, A Craciun, L Poanta, M Gatfosse, S Rosenstingl, T Mocan. Lipoprotein(a) and lipid and non-lipid risk factors in coronaries risk assessment. Rom J Intern Med 2008; 46:137–144. In Nakhjavani M, Morteza A, Esteghamati A, Khalilzadeh O, Zandieh A, Safari R. Serum Lipoprotein(a) Levels are Greater in Female than Male Patients with Type-2 Diabetes. Lipids, 2010; DOI:10.1007/s11745-010-3513-1. (IF=2.382).
2. T Mocan, L Agoston-Coldea, LD Rusu, R Pais, M Gatfosse, LC Mocan, ML Rusu. The correlation between alcohol consumption, lipids, apolipoproteins and coronary heart disease. *Rom. J. Intern. Med.* 2008, 46, 323-330. In Guo R, Ren J. Alcohol and Acetaldehyde in Public Health: From Marvel to Menace. *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, 2010; 7: 1285-1301; doi:10.3390/ijerph7041285 (IF=0.965).

Societăți științifice naționale (membru)

Societatea Română de Semiologie și Medicină Internă. Președinte: Prof. Dr. M. L. Rusu.

Granturi de cercetare

1. Proiect de cercetare de tip IDEI, cod CNCSIS 1277 2008-2011 intitulat Evaluarea Neuropatiei Vegetative Digestive și Cardiovasculare la Pacienții cu Diabet Zaharat
2. Proiect de cercetare de tip CEEEX - ET, cod proiect 22/2005, cu titlul Stresul profesional la medici și riscul cardiovascular. Aspecte clinice și bioumorale.

Cursuri pe perfecționare postuniversitară:

Susținute:

Actualități în diagnosticul și tratamentul urgențelor medicale, împreună cu Prof. ML Rusu, Cristina Hoțoleanu - 29.05-31.05.2008 (Baia Mare)

Urmate:

1. Tuberculoza în România secolului XXI, UMF Cluj-Napoca, 13-14.03.2010
2. Ecografie Doppler vasculară periferică- partea aII-a, UMF Cluj-Napoca, 18.03-27.04.2007
3. Ecografie Doppler vasculară periferică- partea I, UMF Cluj-Napoca, 04.02- 16.03.2007
4. Medicină psihosomatică, UMF Cluj-Napoca, 23.02-28.02 2009
5. PRIME Course Teaching and Learning, a Course for Medical Educators, Cluj-Napoca, 26-30.10.2009
6. Evaluarea globală energetică și funcțională a organismului, UMF Cluj-Napoca Cod.487, 06-13.06.2006.
7. Noutăți în pneumoftiziologie – strategia DOTS cu includerea întregii rețele medicale - UMF Cluj-Napoca, 25-26.02.2005
8. Strategii de diagnostic și tratament în tulburările anxioase - UMF Cluj-Napoca, 31.05.2005.
9. Corticoterapia. Prezent și viitor. Cod.431, UMF Cluj-Napoca 04-07.06.2005
10. Masterat Biostatistică și Informatică Medicală – UMF Cluj, 2000

**University of Medicine and Pharmacy
Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca**

PHD THESIS

**HEART RATE VARIABILITY IN CARDIOVASCULAR
DISEASES**

ABSTRACT

Scientific coordinator:

Prof.dr. DUMITRU ZDRENGHEA

PhD Student

RUSU LUCIAN DANIEL

Cluj-Napoca

2011

Contents

Contents	2
I. GENERAL PART	5
I.1. Introduction	5
I.2. Physiology of the Heart Rate Variability.....	6
I.3. Heart Rate Variability Analysis.....	17
I.4. Changes of Heart Rate Variability related to different pathologies.....	34
II. SPECIAL PART	36
II.1. PREMISES OF THE STUDY.....	36
II.1.1. Coronary Heart Disease and Heart Rate Variability.....	36
II.1.2. Heart Rate Variability in Type 2 Diabetes Mellitus	40
II.1.3. Heart Rate Variability and Hypertension	42
II.1.4. Heart Rate Variability and Arrhythmias	43
II.1.5. Heart Rate Variability in Heart Failure	44
II.2. OBJECTIVES OF THE STUDY	46
II.3. MATERIAL AND METHODS	46
II.4. RESULTS.....	50
II.4.1. Heart Rate Variability in Coronary Heart Disease	50
II.4.2. Heart Rate Variability in Type 2 Diabetes Mellitus	63
II.4.3. Heart Rate Variability and Hypertension	74
II.4.4. Heart Rate Variability and Ventricular Extrasystola.....	81
II.4.5.1. Heart Rate Variability and BetaBlocker Treatment	91
II.4.5.2. Relation between Heart Rate Variability and betablocker treatment with Metoprolol, certified by urinary levels of metoprolol (experimental)	103
II.4.6. Relation between Left Ventricular Ejection Ratio and Heart Rate Variability	107
II.4.7. Relation between Intraerithrocytary Magnesium and Heart Rate Variability	109
II.5. Various blood parameters and Heart Rate Variability	111
III. CONCLUSIONS.....	119
IV. BIBLIOGRAPHY	121

Keywords: heart rate variability, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, hypertension, betablocker, magnesium, extrasystolia.

1. PREMISES

The thesis studies the heart rate variability in various ischemic cardiac diseases in patients with associated pathologies (cardiovascular or metabolic).

Heart Rate Variability (HRV) is a parameter modified by various and multiple factors. Despite this in an individual it tends to be a constant, more important than the heart rate measured at rest. Two individuals with the same resting heart rate may have different values of the HRV due to the different adaptive capacity of the heart to various activities and also due to different frequency during sleep time.

Heart rate is the consequence of electrical discharges from the Sinoatrial node, the physiological pacemaker which, in turn, is modified by multiple regulatory mechanisms (internal or external) (sympathetic and parasympathetic). The nervous areas receive, process and integrate various signals (specific or non-specific) that came into the circulatory system as various organs need changes during time. The HRV is the sum of the irregularities of the sinus rhythm due to the interaction of regulatory mechanisms. The most important one is done through the autonomic nervous system.

2. PURPOSE OF THE STUDY

- HRV in patients with coronarian heart disease (CHD)
- HRV in diabetes and hypertension
- HRV in patients treated with betablockers
- Relation between ecocardiographic data and HRV
- Relation between HRV and some plasma components

3. MATERIAL ŞI METHODS

We tested clinically and paraclinically (laboratory tests, functional tests, imagery) 140 patients with coronarian heart disease (stable angina pectoris), mostly men with or without associated illnesses (like high blood pressure, non-insulin dependent diabetes mellitus) that were admitted in our department between 2004-2009. From the group with coronarian heart disease 45 (32.1%) had diabetes mellitus, 72 (51.4%) had high blood pressure, 18 (12.5%) had extrasystolia (above Lown 3) 12 (8.5%) had unsustained ventricular tachycardia and 131 (93.5%) followed betablocker-treatment. We measured the red blood cell magnesium level in a group of 40 type 2 diabetics. The control group included 120 healthy subjects with a similar gender and age distribution. HRV was measured with a 24h Holter device (Aspekt 1800) and computer analysed.

4. RESULTS

Table 1: general characteristics of the groups

Parameter	Studied Group	Control Group	Significance
<i>Number</i>	140	120	
<i>Sex</i>	B: 98 (70%) F: 42 (30%)	B: 80 (66.6%) F: 40 (33.4%)	
<i>Age (years)</i>	58 (\pm 9)	59 (\pm 7)	
<i>Disease duration (years)</i>	8.31 (\pm 8.95)		
<i>Total Cholesterol (mg/dl)</i>	246.88 (\pm 66.93)	188 (\pm 19.22)	p<0,05
<i>Triglyceride (mg/dl)</i>	193.45 (\pm 93.07)	153.45 (\pm 84.07)	p<0,05
<i>Fasting Glycemia (mg/dl)</i>	109.35 (\pm 13.23)	82.22 (\pm 13.23)	
<i>HDL- chol (mg/dl)</i>	45.11 (\pm 18.95)	66.3 (\pm 10.95)	
<i>HbA1 (%)</i>	4.7 (\pm 2.44)	4.3 (\pm 1.22)	
<i>SAP (mmHg)</i>	128 (\pm 9)	121 (\pm 7)	
<i>DAP (mmHg)</i>	81 (\pm 5)	79 (\pm 6)	
<i>HR (bpm)</i>	78 (\pm 11)	71 (\pm 11)	

Table 2: HRV parameters

Parameter	Studied Group	Control Group	Significance
<i>SDNN (ms)</i>	118.37 (\pm 45.24)	129.17 (\pm 45.76)	p<0,05
<i>SDANN (ms)</i>	87.54 (\pm 28.18)	94.64 (\pm 32.75)	p<0,05
<i>pNN50 (%)</i>	26.63 (\pm 13.94)	28.74 (\pm 14.05)	
<i>LF (Hz)</i>	626.08 (\pm 297.15)	689.20 (\pm 301.16)	
<i>HF (Hz)</i>	445.68 (\pm 346.17)	591.86 (\pm 296.21)	p<0,05
<i>LFnu</i>	38.57 (\pm 11.15)	41.38 (\pm 9.18)	
<i>HFnu</i>	20.34 (\pm 7.21)	29.45 (\pm 8.11)	
<i>LF/HF</i>	1.21 (\pm 0.43)	1.93 (\pm 0.13)	p<0,05

Table 3: Ecocardiographic parameters

Parameter	Studied Group	Control Group	Significance
<i>DDVS (mm)</i>	49.35 (\pm 6.16)	44.36 (\pm 7.22)	
<i>DSVS (mm)</i>	36.69 (\pm 6.77)	33.89 (\pm 8.11)	
<i>FE (%)</i>	52.13 (\pm 8.82)	61.96 (\pm 7.19)	p<0,05
<i>E/A</i>	1.03 (\pm 0.29)	1.51 (\pm 0.26)	p<0,05
<i>A (m/s)</i>	0.68 (\pm 0.18)	0.56 (\pm 0.29)	
<i>E (m/s)</i>	0.78 (\pm 0.15)	0.85 (\pm 0.14)	
<i>TRIV (ms)</i>	92 (\pm 16)	82 (\pm 22)	p<0,05
<i>DecE (ms)</i>	198 (\pm 46)	187 (\pm 54)	

4.1. Coronary heart disease group

From the group with coronarian heart disease 45 (32.1%) had diabetes mellitus, 72 (51.4%) had high blood pressure, 18 (12.5%) had extrasystolia (above Lown 3) 12 (8.5%) had unsustained ventricular tachycardia and 131 (93.5%) followed betablocker-treatment. We noticed a global reduction in all HRV parameters in studied group compared to the controls, with some statistically significant differences for SDNN: 118.37 (\pm 45.24) in studied group vs 129.17 (\pm 45.76) in controls; for SDANN (87.54 (\pm 28.18) in studied group vs 94.64 (\pm 32.75) in controls; for HF (445.68 in studied group vs 591.86 in controls); as for the LF/HF (1,21 in studied group vs 1,93 in controls).

4.2. Diabetes mellitus group

Table 4: HRV parameters in diabetes mellitus

Parameter	Without DZ	With DZ	Controls
SDNN ms	117.37 (\pm 36.24)	107.37 (\pm 37.40)	129.17 (\pm 45.76)
SDANN ms	82.54 (\pm 28.18)	80.34 (\pm 39.28)	94.64 (\pm 32.75)
pNN50 %	28.63 (\pm 17.94)	22.53 (\pm 16.85)	28.74 (\pm 14.05)
LF	646.05 (\pm 286.15)	564.11 (\pm 280.75)	689.20 (\pm 301.16)
HF	523.86 (\pm 364.17)	435.81 (\pm 339.13)	591.86 (\pm 296.21)
LFnu	39.75 (\pm 11.15)	31.17 (\pm 19.05)	41.38 (\pm 9.18)
HFnu	23.43 (\pm 7.21)	16.44 (\pm 6.13)	29.45 (\pm 8.11)
LF/HF	1.51 (\pm 0.43)	1.62 (\pm 0.51)	1.93 (\pm 0.13)

Table 5: Ecocardiographic parameters in diabetes mellitus

Parameter	Without DZ	With DZ	Controls
DDVS (mm)	51.36 (\pm 6.16)	50.24 (\pm 5.27)	44.36 (\pm 7.22)
DSVS (mm)	36.94 (\pm 6.77)	35.71 (\pm 6.01)	33.89 (\pm 8.11)
FE (%)	54.13 (\pm 8.82)	51.20 (\pm 6.91)	61.96 (\pm 7.19)
E/A	1.05 (\pm 0.28)	0.76 (\pm 0.18)	1.51 (\pm 0.26)
A (m/s)	0.69 (\pm 0.16)	0.87 (\pm 0.14)	0.56 (\pm 0.29)
E (m/s)	0.77 (\pm 0.14)	0.57 (\pm 0.11)	0.85 (\pm 0.14)
TRIV (ms)	93 (\pm 13)	117 (\pm 12)	82 (\pm 22)
DecE (ms)	196 (\pm 45)	240 (\pm 57)	187 (\pm 54)

In the diabetic group the subjects had lower HRV in time-domain parameters while LF/HF and time-domain parameters were even in both groups. LF, HF, Hfnu were significantly lower in those who presented impaired ventricular relaxation but the only significant relation was found between HF and E/A ratio that shows a positive relation between parasympathetic activity and diastolic dysfunction.

4.3. High blood pressure group

Table 6: HRV parameters in hypertension

Parameter	Without HBP	With HBP	Controls
SDNN ms	128.37 (\pm 34.24)	102.37 (\pm 36.42)	129.17 (\pm 45.76)
SDANN ms	88.54 (\pm 28.18)	81.43 (\pm 39.28)	94.64 (\pm 32.75)
pNN50 %	25.63 (\pm 13.94)	21.35 (\pm 17.85)	28.74 (\pm 14.05)
LF	620.08 (\pm 290.15)	560.11 (\pm 279.57)	689.20 (\pm 301.16)
HF	489.68 (\pm 326.17)	434.68 (\pm 330.13)	591.86 (\pm 296.21)
Lfnu	37.50 (\pm 10.15)	30.17 (\pm 18.05)	41.38 (\pm 9.18)
HFnu	24.34 (\pm 7.21)	15.43 (\pm 6.13)	29.45 (\pm 8.11)
LF/HF	1.54 (\pm 0.43)	1.92 (\pm 0.51)	1.93 (\pm 0.13)

Table 7: Echographic parameters in hypertension

Parameter	Without HBP	With HBP	Controls
<i>DDVS (mm)</i>	48.53 (\pm 4.26)	53.21 (\pm 5.27)	44.36 (\pm 7.22)
<i>DSVS (mm)</i>	35.67 (\pm 6.73)	36.72 (\pm 6.01)	33.89 (\pm 8.11)
<i>FE (%)</i>	56.13 (\pm 8.82)	56.20 (\pm 6.91)	61.96 (\pm 7.19)
<i>E/A</i>	1.02 (\pm 0.22)	0.79 (\pm 0.17)	1.51 (\pm 0.26)
<i>A (m/s)</i>	0.67 (\pm 0.14)	0.89 (\pm 0.13)	0.56 (\pm 0.29)
<i>E (m/s)</i>	0.79 (\pm 0.16)	0.56 (\pm 0.12)	0.85 (\pm 0.14)
<i>TRIV (ms)</i>	90 (\pm 15)	118 (\pm 12)	82 (\pm 22)
<i>DecE (ms)</i>	196 (\pm 45)	241 (\pm 57)	187 (\pm 54)

All parameters are lower in the hypertensive group but statistical significance is reached only for HFnu.

4.4. Ventricular extrasystola group

Table 8: HRV parameters in extrasystolia

Parameter	Without Extrasystolia	With Extrasystolia	Controls
<i>SDNN ms</i>	119.24 (\pm 34.11)	101.87 (\pm 44.42)	129.17 (\pm 45.76)
<i>SDANN ms</i>	92.45 (\pm 25.11)	78.24 (\pm 41.18)	94.64 (\pm 32.75)
<i>pNN50 %</i>	25.33 (\pm 12.94)	21.33 (\pm 15.85)	28.74 (\pm 14.05)
<i>LF</i>	630.18 (\pm 290.15)	560.10 (\pm 270.15)	689.20 (\pm 301.16)
<i>HF</i>	515.78 (\pm 346.17)	475.18 (\pm 329.03)	591.86 (\pm 296.21)
<i>LFnu</i>	39.17 (\pm 11.15)	30.27 (\pm 19.05)	41.38 (\pm 9.18)
<i>HFnu</i>	24.84 (\pm 7.11)	19.84 (\pm 7.23)	29.45 (\pm 8.11)
<i>LF/HF</i>	1.81 (\pm 0.43)	1.69 (\pm 0.52)	1.93 (\pm 0.13)

Table 9: Ecocardiographic parameters in extrasystolia

Parameter	Without Extrasystolia	With Extrasystolia	Controls
<i>DDVS (mm)</i>	50.25 (\pm 5.16)	52.14 (\pm 4.26)	44.36 (\pm 7.22)
<i>DSVS (mm)</i>	38.77 (\pm 4.88)	36.81 (\pm 7.03)	33.89 (\pm 8.11)
<i>FE (%)</i>	56.20 (\pm 7.82)	54.12 (\pm 6.78)	61.96 (\pm 7.19)
<i>E/A</i>	1.05 (\pm 0.33)	0.72 (\pm 0.16)	1.51 (\pm 0.26)
<i>A (m/s)</i>	0.67 (\pm 0.22)	0.97 (\pm 0.13)	0.56 (\pm 0.29)
<i>E (m/s)</i>	0.81 (\pm 0.13)	0.67 (\pm 0.20)	0.85 (\pm 0.14)
<i>TRIV (ms)</i>	98 (\pm 13)	122 (\pm 11)	82 (\pm 22)
<i>DecE (ms)</i>	193 (\pm 44)	241 (\pm 43)	187 (\pm 54)

Studying the variability we conclude that there is no relation between the type of the rhythm problem and the change in HRV. Furthermore, patients with unsustained ventricular tachycardia has the least modified HRV parameters. There are though some statistically significant changes between the two groups for SDANN and LF in both classic and normalised units.

4.5.1. HRV in betablocker-treated patients

Table 10:HRV according to treatment

Parameter	With betablockers	Without betablockers	Controls
<i>SDNN ms</i>	125.37 (± 35.24)	120.37 (± 37.42)	129.17 (± 45.76)
<i>SDANN ms</i>	97.54 (± 28.18)	90.34 (± 39.28)	94.64 (± 32.75)
<i>pNN50 %</i>	29.63 (±13.94)	27.53 (±16.85)	28.74 (±14.05)
<i>LF</i>	656.18 (± 297.15)	584.11 (± 280.75)	689.20 (± 301.16)
<i>HF</i>	525.86 (± 346.17)	465.68 (± 338.13)	591.86 (± 296.21)
<i>LFnu</i>	40.57 (± 11.15)	35.17 (± 19.05)	41.38 (± 9.18)
<i>HFnu</i>	30.34 (± 7.21)	26.44 (± 6.13)	29.45 (± 8.11)
<i>LF/HF</i>	1.61 (± 0.43)	1.82 (± 0.51)	1.93 (± 0.13)

Table 11: Parametrii ecocardiografici în funcție de tratament

Parameter	With betablockers	Without betablockers Extrasystola	Controls
<i>DDVS (mm)</i>	48.55 (±5.66)	50.24 (±5.27)	44.36 (±7.22)
<i>DSVS (mm)</i>	38.69 (±6.77)	36.71 (±6.01)	33.89 (±8.11)
<i>FE (%)</i>	55.13 (±8.82)	54.20 (±6.91)	61.96 (± 7.19)
<i>E/A</i>	1.06 (±0.29)	1.01 (± 0.18)	1.51 (± 0.26)
<i>A (m/s)</i>	0.69 (± 0.18)	0.77 (± 0.14)	0.56 (± 0.29)
<i>E (m/s)</i>	0.72 (± 0.15)	0.87 (± 0.11)	0.85 (± 0.14)
<i>TRIV (ms)</i>	93 (±16)	110 (±12)	82 (± 22)
<i>DecE (ms)</i>	192 (±46)	199 (±57)	187 (±54)

We can see that SDANN and LF suffered the most important change.

4.5.2. Relation between HRV and metoprolol betablocking treatment, certified by the urinary levels of metoprolol metabolites (experimental)

Material and method: clinical group consisted of 40 subjects having coronary heart disease and mild hypertension, that were following metoprolol treatment (50mg a day) for at least 3 months with or without diuretics and vasodilators. Their mean age was 58 years, and they were 26 men. Heart disease was compensated in the moment of examination and the blood pressure normalised. In the Babeş-Bolyai University Chemistry Laboratory was performed the separation and identification of some metabolites of the betablockers from the urine of the patients gathered for 24 hours.

Discutions

Chronic treatment with betablockers lead to a significant improvement in HRV parameters by the higher vagal activity although not reaching statistical significance. Clinical data from the literature discuss the value of the betablocking treatment in preventing sudden death and other unforeseen events. Evaluation of the urinary betablockers proves useful in certifying the reality of the treatment followed by the individuals as much as showing changes in HRV in the untreated group. The method for identification of the betablockers metabolites in urine is useful only for research purposes due to its difficulty but it has a high precision.

4.6. HRV and the pump dysfunction of the heart (left ventricle ejection ratio)

Table 12 – Ejection ratio comparison

Variable	LVER below 50%
----------	----------------

	Present		Absent		(p)
	Mean	SD	mean	SD	
SDNN (ms)	102.28	32.12	110.34	31.22	0.15
SDANN (ms)	74.11	26.13	79.14	26.09	0.15
pNN50 (%)	25.07	16.53	27.44	18.79	0.19

Table 13– HRV and LVER

Variable	LVER					
	30-40%			40-50%		
	Mean	SD	(P)	mean	SD	(P)
SDNN (ms)	97.25	31.33	0.10	101.88	32.42	0.61
SDANN (ms)	70.05	24.33	0.11	73.91	26.03	0.37
pNN50 (%)	22.98	15.45	0.39	24.87	16.22	0.38

Although all HRV parameters were lower in the first group, only the SDNN decrease was statistically significant.

4.7. Red blood cells magnesium and HRV

We also did a small research on 40 type two diabetics, mean aged 52 years, 30 of them were metabolically compensated without specific severe complications and 10 cases had DM for 12,5 years with moderate complications (2nd degree retinopathy, incipient nephropathy).

Table 14 – HRV and RedBloodCells Magnesium

Group	RBC Mg	E/A	SDNN	pNN50 (%)
Type 2 DM global	4,24	0,88	107,31	22,53
Type 2 DM with complications	3,45	0,74	96,41	18,03
Controls	5,27	1,23	129,17	28,74

We clearly see the reduced level of RBC MG in diabetics and the SDNN parameter which is statistically significant depressed in DM with complications.

5. Relation to various parameters

There are significant correlations between some HRV parameters and the age of the patients (SDNN, SDANN, Hfnu, LF/HF ratio included). There are positive moderate relations statistically significant with the duration of the diabetes for both LF and HF in absolute value and in normalised value; for the time parameters correlations are positive but not significant. All HRV parameters relates positively with the HbA1 plasma levels but only for LF and HF is statistically significant. There are no statistically significant relation between the serum levels of triglycerides and total cholesterol and HRV. There is no relation between the sizes of the heart walls, diastolic diameter of the left ventricle and HRV but it is with the systolic size of the left ventricle and also the ejection ratio. pNN50, LF, HF and LF/HF seems to relate to the systolic diameter of the left ventricle. Deceleration of the E wave does not relate to any of the HRV parameters but the isovolumetric relaxation time and E/A ratio in transmitral flow is significantly positive related to SDNN, pNN50, LF and HF. There is no significant relation between the severity of extrasystola and HRV. Both systolic and diastolic blood pressure relates positively with HF and Hfnu. In our study there were no significant differences between men and women HRV. In type 2 diabetes there is a reduction in intraerythrocytic levels of magnesium, more expressed in those with microangiopathic complications and coronary heart disease along with altered HRV.

CONCLUSIONS

HRV parameters were altered in patients with coronary heart disease, although significant only for some parameters. There is an imbalance between the sympathetic and parasympathetic activity, higher heart rate in those with reduced HRV.

Patients with more ischemic episodes have a lower HRV.

Patients with associated diseases like DM or HBP have a lower HRV, regardless their age or treatment HRV is reduced in diabetic patients with no other complication, rising the perspective in using the HRV as an early diagnose tool for cardiac autonomic neuropathy.

Time and frequency domain parameters studied in this thesis does not had a strong relation with the severity of the ventricular extrasystolia. Those results are in accordance with the latest studies in this area that questions the prognostic value of the HRV in predictiong arrhythmias (especially after a myocardial infarction).

In this paperwork betablockers seems to improve the HRV in both frequency and time parameters. This result is in accordance with the majority of the studies in this field. Associating betablockers to the coronarian patients seems to diminish the prognostic value of the HRV.

HRV parameters progressively decreased with the ejection ratio of the left ventricle as an expression of the chronic left ventricle failure.

In some selected cases, urinary metabolites of the betablockers may prove useful in assessing the therapy (non-compliant, alcoholic or hepatic patients).

We may see important changes of the intracellular magnesium in diabetics with and without complications.

The study of HRV proves to be a useful test in assessment of early changes in cardiac autonomic neuropathy in diabetics but also for the initiation of a proactive betablocking treatment or as a prognostic tool.

CURRICULUM VITAE

RUSU LUCIAN DANIEL

Born on 28.07.1973

Married with one child

Lives in Cluj-Napoca

Works at University of Medicine Pharmacy Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, Medical Semiology Dept. at Medicalca II, english section

Active in the field for 12 years

Professional data:

1992: Graduate Nicolae Bălcescu HighSchool, Cluj-Napoca

1998: Graduate Faculty of General Medicine - UMF I Hațieganu Cluj-Napoca

2000: Master în Biostatistics and Medical Informatics – UMF I Hațieganu Cluj-Napoca

2000 – 2004: Universitary Preparator Medical Semiology Dept.- UMF I Hațieganu Cluj-Napoca

2005 – prezent: Universitary Junior Lecturer at Medical Semiology Dept.- UMF I Hațieganu Cluj-Napoca

2006 – specialist in Internal Medicine

2007 – competence in vascular sonography

2011 – consultant in Internal Medicine

Known languages: english, french

Scientific activity

Participant in International Scientific Meetings:

- LD Rusu, Laura Poantă, D Zdrengea, C Hoțoleanu, L Agoșton, DL Dumitrașcu - Heart Rate Variability Assessment – Physiological And Pathological Aspects, oral presentation at IEEE International Conference

on Automation, Quality and Testing, Robotics, 2008, 22 – 25 may Cluj Napoca, Romania. Published in extenso in abstract tome of the conference.

- Cristina Hoțoleanu, LD Rusu, ML Rusu. The role of echocardiography in the assessment of the left ventricle diastolic dysfunction in idiopathic pulmonary hypertension. EUROSON, al XXth Congress of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Timișoara, 2008
- Cristina Hoțoleanu, ML Rusu, M. Porojan, LD Rusu. Postprandial hypertriglyceridemia: risk factor in metabolic syndrome. 76Th Congress of European Atherosclerosis Society. Helsinki, Finland, 10-13.06.2007
- Cristina Hoțoleanu, ML Rusu, LD Rusu. The effect of rich magnesium diet on the cardiac patients evolution. International Workshop on Quality on food and beverages in the frame of EU standards, organized by Balkan Environmental Association, Bucharest, 23-24-02.2006

Participant in National Scientific Meetings:

- M. L. Rusu, L. D. Rusu, Cristina Hoțoleanu, D. Zdrengea. Early heart involvement in diabetes associated to poliartthritis – 7th National Congress of Internal Medicine, Calimănești-Căciulata, 18-21.04.2007
- Cristina Hoțoleanu, ML Rusu, M.Porojan, LD Rusu. *Postprandial hypertriglyceridemi: risk factor in Metabolic Syndrome*. Round Table – UMF Days, 2006
- ML Rusu, LD Rusu, Cristina Hoțoleanu, Laura Poantă, Margareta Rusu. *Heart Activity at Rest and Magnesium in Metabolic Syndrome associated to Diabetes Mellitus*. – UMF Days, 2006
- LD Rusu, Cristina Hoțoleanu, Laura Poantă, ML Rusu. *Heart Rate Variability in Diabetics with Cardiovascular Diseases*. – UMF Days, 2006
- ML Rusu, LD Rusu, Cristina Hoțoleanu, Laura Poantă, Margareta Rusu. *C Reactive Protein in Metabolic Syndrome from the Diabetes Mellitus*. 6th National Congress of Internal Medicine, Călimănești, 6-8 april 2006
- ML Rusu, LD Rusu, Cristina Hoțoleanu, Laura Poantă, Margareta Rusu. *Serum Magnesium Levels and C Reactive Protein in Metabolic Syndrome in Diabetes Mellitus*, UMF Days, 2005
- ML Rusu, C.Avrăm, Claudia Medrea, LD Rusu, Laura Rusu, Cristina Hoțoleanu. *Clinical and Scintigraphy Data in Heart Failure in Diabetes Mellitus* 4th National Congress of the Romanian Diabetes Federation, Cluj-Napoca, 16-18 november 2005
- Laura Poantă, C Țiboc, LD Rusu, L Coldea Agoșton, S Rednic, DL Dumitrașcu - Autonomic Dysfunction In Systemic Scleroderma, poster presentation at The 10th Congress of the Romanian Society of Physiological Sciences, June 5-7, 2008, Cluj Napoca, abstract published in *Physiology 2008*. vol 18, nr 2 (58). ISSN 1223-2076.
- Internal Medicine National Congress, 9th ed. Călimănești-Căciulata, 23-25.04.2009
- Internal Medicine National Congress, 8th ed. Călimănești-Căciulata, 10-12.04.2008
- MaraMedica, Baia-Mare, 21-23.02.2008.
- National Congress of Cardiology, Poiana Brașov, 21-24.09.2005

Books:

- Lucia Agoșton-Coldea, LD Rusu, ML Rusu. *Clinical Examination Guide*. Cluj-Napoca: Casa Cărții de Știință; pg. 352, 1st ed. 2008. ISBN 978-973-133-426-4.
- Lucia Agoșton-Coldea, LD Rusu, ML Rusu. *Clinical Examination Guide*. Cluj-Napoca: Casa Cărții de Știință; pg. 362, 2nd ed. 2010. ISBN 978-973-133-426-4.
- LD Rusu – Renal Syndromes, in ML Rusu – Elementary Course of Semiology: Respiratory Syndromes– Ed.Napoca Star, 2003, p.91-100.
- Cristina Hoțoleanu, LD Rusu, ML Rusu – 140 Quizzes of Medical Semiology – Ed. Casa Cărții de Știință, 2005.
- Cristina Hoțoleanu, Delia Lupu, Laura Muntean, LD Rusu – Medical Semiology: Respiratory Syndromes, Renal Syndromes – Ed. Casa Cărții de Știință, 2008.
- LD Rusu: Appendicular sdr, Portal hypertension, Hepatocellular failure sdr, Hepatoportal Encephalopathy, Splenomegalic sdr - in Cristina Hoțoleanu - Medical Semiology: Digestive Syndromes, Hematological Syndromes – Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2011, p.43-47,65-69,84-88, 108-110

Scientific papers:

- Margareta Rusu, ML Rusu, S Nagy, LD Rusu – Erythrocytic magnesium and blood zincum in diabetic foot disease – in *Magnesium* - ed. Sandor A Kiss, Budapest 1998 p.210-218
- ML Rusu, LD Rusu, A Trebea, Margareta Rusu, Gabi Călvărășan - The C reactive protein in the diabetic patients with cardiovascular complications – *Rom J Angiol. VascSurg* – 2003,5,1, p .26-29
- ML Rusu, Margareta Rusu, D Zdrenghia, LD Rusu – Microalbuminuria and diastolic dysfunction in young diabetics – *Cercet.Exp. Med Chir. Iași*, 1999, VI, 2-3, 143-145
- ML Rusu, D Zdrenghia, LD Rusu, O Suciuc – Heart Status in diabetics with chronic obstructive arteriopathy of the lower limbs – *Cercet.Exp. Med Chir. Iași*, 1999, VI, 2-3, 140-143
- ML Rusu, HD Boloșiu, LD Rusu, Margareta Rusu – Plasma Fibronectine Levels in diabetes mellitus with cardiovascular complications – *Acta Diabetologica Romana*, 1994, 20,1, 175-6.
- LD Rusu, C Măruțoiu, ML Rusu, A Simionescu, M Rusu, Z Moldovan, C Barbu – HPTLC and MS for Separation and Identification of Some Beta Blockers in Urine – *Asian Journal of Chemistry*, vol.22.nr.6, 2010, 4209-4213
- LD Rusu, Laura Poantă, Cristina Hoțoleanu, Lucia Coldea-Agoșton, D Zdrenghia, DL Dumitrașcu – Heart Rate Variability Assessment – Physiological and Pathological Aspects - In: *Proceedings 2010 IEEE International Conference on AQTR, Cluj 22-25.05.2008 Tome III: 57-59. ISI Web of Science.*
- LD Rusu. Laura Poantă, Cristina Hoțoleanu, Lucia Coldea-Agoșton, ML Rusu, D Zdrenghia – Heart Rate Variability in Patients with Cardiovascular Diseases Associating Ventricular Extrasistolia following a Major Coronary Ischemia - *Romanian Journal of Angiology and Vascular Surgery*, nr.1-2, vol.9, 2008, 30-32
- LD Rusu, D Zdrenghia, Cristina Hoțoleanu, Laura Rusu: „Heart rate variability in patients with cardiovascular diseases associating valvular disorders and diabetes mellitus”, *Romanian Journal of Angiology and Vascular Surgery*, nr.3-4, vol.7, 2007, 43-47
- LD Rusu, D. Zdrenghia, C. Măruțoiu, Margareta Rusu and M. L. Rusu: „Red-blood cell magnesium and heart rate variability in patients with cardiovascular disease and diabetes mellitus” *Acta Univ. Cibiniesis, seria F chimia*, 2006, 9, 2, 57-63
- LD Rusu, D Zdrenghia, Cristina Hoțoleanu, Laura Rusu - Heart Rate Variability in Patients with Cardiovascular Diseases Associating Valvular Disorders and Diabetes Mellitus - *Romanian Journal of Angiology and Vascular Surgery*, nr.3-, vol.7, 2005, 82-85
- LD Rusu, Laura Poantă, D Zdrenghia – Heart Rate Variability in patients with cardiovascular disease having ventricular extrasystolia – in ML Rusu, DL Dumitrașcu – *Current Problems in Internal Medicine* – Ed.Med.Univ. Iuliu Hațieganu 2009, p.149-51.
- Agoșton-Coldea Lucia, LD Rusu, CM Bobar, ML Rusu, T Mocan, LM Procopciuc. Recurrent thromboembolic risk in patients with multiple thrombophilic disorders. *Rom. J. Intern. Med.*, 2008; 46(3):261-266. [Index Medicus/Medline, Excerpta Medica/Embase. ISSN 1582-3296].
- Agoșton-Coldea Lucia, LD Rusu, D Zdrenghia, ML Rusu, D Pop, A Crăciun, L Poantă, M Gafossé, S Rosenstingl, T Mocan. Lipoprotein (a) and Lipid and Non-lipid risk Factors in Coronaries risk Assessment. *Rom. J. Intern. Med.*, 2008; 46(2):137-144. [Index Medicus/Medline, Excerpta Medica/Embase. ISSN 1582-3296].
- Agoșton-Coldea Lucia, T Mocan, LD Rusu, R Pais, A Albu, ML Rusu, S. Perna. The Impact of the Metabolic Syndrome in the patients with Acute Coronary Syndrome. *Rom. J. Intern. Med.*, 2008; 46 (1):55-62. [Index Medicus/Medline, Excerpta Medica/Embase. ISSN 1582-3296
- Poantă Laura, Rusu LD, Dumitrașcu D.L: The correlation between symptoms and spirometry in patients presenting with smoking related symptoms. In: *Proceedings 2010 IEEE International Conference on AQTR, Cluj 28-30.05.2010 Tome II: 300-303. ISI Web of Science.*

ISI References

- L Agoston-Coldea, LD Rusu, D Zdrenghia, ML Rusu, D Pop, A Craciun, L Poanta, M Gafosse, S Rosenstingl, T Mocan. Lipoprotein(a) and lipid and non-lipid risk factors in coronaries risk assessment. *Rom J Intern Med* 2008; 46:137–144. In Nakhjavani M, Morteza A, Esteghamati A, Khalilzadeh O, Zandieh A, Safari R. Serum Lipoprotein(a) Levels are Greater in Female than Male Patients with Type-2 Diabetes. *Lipids*, 2010; DOI:10.1007/s11745-010-3513-1. (IF=2.382).
- T Mocan, L Agoston-Coldea, LD Rusu, R Pais, M Gafosse, LC Mocan, ML Rusu. The correlation between alcohol consumption, lipids, apolipoproteins and coronary heart disease. *Rom. J. Intern. Med.*

2008, 46, 323-330. In Guo R, Ren J. Alcohol and Acetaldehyde in Public Health: From Marvel to Menace. *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, 2010; 7: 1285-1301; doi:10.3390/ijerph7041285 (IF=0.965).

Member of National Society of Semiology and Internal Medicine

Research Grants:

- Research Project type IDEAS, code CNCSIS 1277 2008-2011 intitled Assessment of the Digestive and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients
- Research Project type CEEX - ET, project code 22/2005, intitled Professional Stress in Doctors and its Cardiovascular Risk. Clinical and Biohumoral Aspects.

Postgraduate courses:

Presented:

Updates in the Diagnose and Treatment of the Medical Emergencies – with Prof.dr. ML Rusu, Cristina Hotoleanu – Baia Mare, 29-31 may 2008.

Attended:

1. Tuberculosis in 21st Century Romania, Cluj-Napoca, 13-14. Mars 2010
2. Peripheral Vascular Doppler Sonography – 1st part – UMF Cluj, 04.02-16.03.2007
3. Peripheral Vascular Doppler Sonography – 2nd part – UMF Cluj, 18.03-27.04.2007
4. Psychosomatic Medicine – UMF Cluj, 23-28.02.2009
5. PRIME Course Teaching and Learning, a Course for Medical Educators, Cluj, 26-30.10.2009
6. Global Energetic and Functional Assessment of the Body, UMF Cluj, 6-13.06.2006
7. Updates in Pneumoftisiology – DOTS Strategy including the whole Medical Network – UMF Cluj, 25-26.02.2005
8. Diagnostic and Terapeutic Strategies in Anxious Diseases – UMF Cluj, 31.05.2005
9. Corticotherapy. Present and Future – UMF Cluj, 4-7.06.2005
10. Master of Biostatistics and Medical Informatics – UMF Cluj, 2000