جامعة الإسكندرية
ALEXANDRIA UNIVERSITY

Department of Clinical Pharmacy
and Pharmacy Practice

Alexandria University
Faculty of Pharmacy
Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice

Potential correlation between heart rate variability with cardiovascular risk at different stages of metabolic syndrome: impact of some antidiabetic drugs

A Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science

In

Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice

P.U.A. Library
Central Medical Library (B)
Faculty of:
Serial No: 897
Classification: 615

Presented by

Hala Ahmed Mohamed Ahmed Abo El Hassan
Doctor of Pharmacy (Pharm D),
Faculty of Pharmacy, Kafr El-Sheikh University, 2021
B.Sc. in Pharmacy and Drug Manufacturing,
Faculty of Pharmacy, Pharos University in Alexandria, 2019

Faculty of Pharmacy
Alexandria University

2025

ABSTRACT

Background: Metabolic syndrome (MetS) is a pro-inflammatory state associated with an elevated risk of cardiovascular disease. Metabolic impairment contributes to the development of cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) by disrupting the sympathovagal balance. Cardiac Autonomic Reflex Tests (CARTs), including the Valsalva maneuver, deep breathing test, and lying to standing test, are well established for the assessment and diagnosis of CAN. However, the early identification of autonomic and vascular dysfunction in individuals with metabolic syndrome, irrespective of diabetes status, remains a major challenge for timely intervention.

In the present study, we examined and compared a range of metabolic and cardiac autonomic parameters among healthy, prediabetic, and diabetic participants. Simple machine learning models were employed as a proof of concept to evaluate the potential of CAN measures for non-invasive prediction of early metabolic impairment. Additionally, subgroup analyses of diabetic patients were performed to assess the effects of various antidiabetic therapies, including insulin, metformin, DPP-4 inhibitors, sulfonylureas, and SGLT2 inhibitors, as well as cardiovascular treatments on CAN outcomes. Future work will focus on developing more advanced models that utilize simplified input variables for practical, point-of-care applications.

Aim: This study aims to develop a cost-effective strategy for screening cardiovascular risk in seemingly healthy individuals using non-invasive approaches, including cardiac autonomic reflex tests and adiposity assessments. By integrating these measures with machine learning models, the strategy seeks to identify and target modifiable risk factors to prevent metabolic syndrome and its associated cardiovascular complications.

Methodology: A total of 102 subjects aged 18–70 years (35 diabetic, 23 prediabetic, and 44 nondiabetic) were recruited from Alexandria University Main Hospital. Participant classification was based on HbA1c and fasting blood glucose levels according to the 2024 American Diabetes Association (ADA) criteria. A comprehensive medical and medication history, along with the demographic data, was collected. Subsequently, each participant underwent a baseline electrocardiogram (ECG) recording followed by CARTs. Anthropometric measurements were obtained using a calibrated InBody scale, and venous blood samples were collected for biochemical analysis. Two machine learning models were developed to analyze the collected data: a convolutional neural network (CNN) for ECG image analysis and a support vector machine (SVM) for classification and regression tasks.

Results: Among classical CARTs, only the Valsalva maneuver effectively differentiated diabetic from nondiabetic participants, though it demonstrated limited utility for early risk prediction. In contrast, the deep breathing test significantly enhanced the predictive performance of adiposity measures in identifying early cardiovascular risk when analyzed using the support vector machine (SVM) model. This improvement is likely attributable to the test's sensitivity to early parasympathetic dysfunction. Traditional risk assessment tools, such as the Framingham risk score and Heart Scores, proved useful in established diabetes but were less effective in detecting early cardiovascular risk among prediabetic individuals and younger adults, as they rely on invasive and often costly measurements.

Conclusion: Traditional cardiovascular risk assessment tools have limited sensitivity for early risk detection, particularly among prediabetic individuals and younger adults, and depend on costly, invasive measurements. In contrast, the proposed non-invasive and cost-effective machine learning models demonstrated strong predictive performance for early cardiovascular risk, highlighting their potential to enhance large-scale screening and preventive healthcare strategies.

Trial registration: Ethical approval was obtained from the relevant institutional review board at Alexandria University (Approval No. 0107766). The trial was registered at ClinicalTrials.gov under the identifier NCT06305195.

Keywords: Metabolic syndrome; Diabetes; Prediabetes; Cardiac autonomic neuropathy; Heart rate variability; Cardiac autonomic reflex tests; machine learning; Non-invasive screening; Antidiabetic medications.

الملخص العربي

الملخص العربي

الخلفية العلمية:

متلازمة التمثيل الغذائي هي حالة التهابية مزمنة تؤدي لزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. حيث أن الاضطرابات الأيضية تؤدي إلى حدوث الاعتلال العصبي اللاإرادي القلبي (CAN) نتيجة اختلال التوازن بين الجهازين العصبي السمباثوي والباراسمباثوي. تُعَدّ اختبارات المنعكسات اللاإرادية القلبي (CARTs)، مثل إختبار القلسلفا، واختبار التنفس العميق، واختبار الانتقال من وضع الاستلقاء إلى الوقوف، أدوات مُعترف بها على نطاق واسع لتقييم الخطر وتشخيص اعتلال الأعصاب اللاإرادية القلبية. ومع ذلك، فإن الاكتشاف المبكر للتدهور اللاإرادي والوعائي لدى مرضى متلازمة الأيض، سواء كانوا مصابين بالسكري أم لا، لا يزال يمثل تحديًا للتدخل العلاجي المبكر.

تم فى هذه الدراسة فحص ومقارنة عدد من المتغيرات الأيضية واللاإرادية القلبية لدى أشخاص أصحاء، وأشخاص في مرحلة ما قبل السكري، ومرضى السكري. تم استخدام نماذج بسيطة من التعلم الآلي كدليل مبدئي على قدرة مقاييس اعتلال الأعصاب اللاإرادية القلبية على التنبؤ المبكر بالاختلال الأيضي بطريقة غير تدخلية. بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء تحليل فرعي لمرضى السكري لتقييم تأثير مجموعات مختلفة من الأدوية الخافضة لسكر الدم، بما في ذلك الإنسولين، والميتفورمين، ومثبطات إنزيمDPP-4 ، ومركبات السلفونيل يوريا، ومثبطات ناقل الجلوكوز والصوديوم-2(SGLT2) ، فضلًا عن العلاجات القلبية الوعائية، على اعتلال الأعصاب اللاإرادية القلبية .وسنسعى بالدراسات المستقبلية إلى تطوير نماذج أكثر تطورًا تعتمد على مدخلات أبسط لإمكانية استخدامها في نقاط الرعاية الصحية.

الهدف:

إجراء فحص معتدل التكلفة للتنبؤ بخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى الأفراد الذين يبدون أصحاء، باستخدام طرق غير تدخلية مثل اختبارات المنعكسات اللاإرادية القلبية وقياسات السمنة، معززةً بتقنيات الذكاء الاصطناعي. يستهدف هذا النهج عوامل الخطر القابلة للتعديل بهدف الوقاية من متلازمة الأيض ومضاعفاتها القلبية الوعائية الخطيرة.

المنهجية:

تم اختيار المشاركين الذين تتراوح أعمارهم بين 18 -70 عامًا (35 مريض سكري، 23 في مرحلة ما قبل السكري، و44 غير مصابين بالسكري) من المستشفى الرئيسي لجامعة الإسكندرية، استنادًا إلى مستوى الهيموغلوبين السكري (HbA1C)ومستوى سكر الدم الصائم وفق معايير الجمعية الأمريكية للسكري لعام 2024. تم جمع التاريخ المرضي الكامل وتاريخ تناول الأدوية إلى جانب البيانات الديموغرافية. بعد ذلك، خضع المشاركون لرسم القلب الكهربائي (ECG) ثم أُجريت لهم اختبارات المنعكسات اللاإرادية القلب (CARTs) كما تم قياس وزنهم باستخدام ميزان معاير بتقنية تحليل تكوين الجسم InBody، كما جُمعت منهم عينات للتحليل الكيميائي الحيوي للدم. تم تطوير نموذجين للتعلّم الآلي: شبكة عصبية تلافيفية (Convolutional Neural Network)لتحليل صور تخطيط القلب الكهربائئ (ECG) ، وآلة متجه الدعم (Support Vector Machine)لاستخدامها في مهام التصنيف والانحدار.

النتائج:

من بين اختبارات المنعكسات اللاإرادية القلبية التقليدية، تميز اختبار القلسلفا بقدرته على التفريق بين مرضى السكري وغير المصابين، لكنه كان محدود القيمة في التنبؤ المبكر بخطر الإصابة بأمراض القب و الأوعية الدموية. وعلى النقيض، عزز اختبار التنفس العميق بشكل ملحوظ القدرة التنبؤية لقياسات السمنة في تحديد الخطر القلبي المبكر باستخدام نموذج آلة متجه الدعم (SVM)، إحدى اليات الذكاء الاصطناعي، ويرجع ذلك على الأرجح إلى حساسيته المبكرة لخلل النشاط الباراسمباثوي. في حين أن المقاييس التقليدية مثل مقياس فرامنغهام Framingham Score ومقياس القلب Heart Score تُقيّم الخطر بشكل جيد لدى مرضى السكري، إلا أنها تفشل في الكشف عن الخطر المبكر لدى مرضى ما قبل السكري والبالغين الشباب، وتعتمد على وسائل مكلفة و تداخلية.

الاستنتاج:

إن الأدوات التقليدية لتقييم خطر أمراض القلب والأوعية الدموية محدودة في قدرتها على الكشف المبكر عن الخطر، خصوصًا لدى مرضى ما قبل السكري والبالغين الشباب، كما أنها تعتمد على وسائل مكلفة وتداخلية. في المقابل، أثبتت نماذج التعلم الآلي المعززة بالذكاء الاصطناعي غير التداخلية منخفضة التكلفة التي تم استخدمها في الرسالة فعالية جيدة في التنبؤ المبكر بالخطر القلبي ودعم جهود الفحص على نطاق أوسع.

تسجيل الدراسة:

حصلت الدراسة على الموافقة الأخلاقية من اللجنة المختصة بجامعة الإسكندرية (0107766) وتم تسجيلها على موقع ClinicalTrials.gov تحت الرقم.(NCT06305195)