

Danuta GALICKA-LATAŁA¹
 Andrzej SURDACKI²
 Ewa KONDURACKA³
 Elżbieta KOZEK¹
 Hubert LATAŁA⁴

Zmienność rytmu serca u chorych z cukrzycą typu 1 z retinopatią cukrzycową. Część I. Analiza częstotliwościowa

¹Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
 Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum,
 Kraków
 Kierownik: Prof. dr hab. med. *Maciej T. Malecki*

²II Klinika Kardiologii
 Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum,
 Kraków
 Kierownik: Prof. dr hab. med. *Jacek Dubiel*

³Klinika Choroby Wieńcowej
 Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum,
 Kraków
 Kierownik: Dr hab. med. *Jadwiga Nessler*

⁴Instytut Inżynierii Rolniczej i Informatyki
 Uniwersytet Rolniczy w Krakowie
 Dyrektor: Prof. dr hab. inż. *Sławomir Kurpaska*

Dodatkowe słowa kluczowe:

cukrzyca typ 1
 zmienność rytmu serca
 neuropatia autonomiczna
 retinopatia cukrzycowa

Additional key words:

diabetes mellitus type 1
 heart rate variability
 autonomic neuropathy
 diabetic retinopathy

Obrazem wpływu układu autonomicznego na częstość rytmu serca jest zmienność rytmu serca. Celem badania było porównanie zachowania się zmienności rytmu serca u chorych 55 chorych z cukrzycą typu 1, bez retinopatii cukrzycowej (grupa R0, n=25) i z retinopatią cukrzycową (grupa R1; n=30) w wieku R0: 36,08 ± 13,52 lat, R1 - 42,90 ± 10,42 lat (p<0,04), chorujących na cukrzycę R0: 16,72 ± 11,54 lat; R1: 22,60 ± 8,72 lat (p<0,04). Chorzy z retinopatią cukrzycową charakteryzowali się wyższym odsetkiem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) (p=0,006). U wszystkich chorych przeprowadzono 24-godzinne monitorowanie EKG. Stwierdzono znamienne dłuższy czas trwania odstępu RR w godzinach 2.00 do 5.00 w grupie R0 w porównaniu do chorych R1. Grupę chorych R0 od grupy chorych R1 znamienne różnicowały parametry analizy częstotliwościowej w ciągu całej doby – VLF, LF a HF w godzinach od 23.00 do 7.00. Całodobowe monitorowanie EKG to ciekawe i nadal obiecujące narzędzie diagnostyczne u chorych z cukrzycą i powikłaniami mikroangiopatycznymi.

Cardiovascular autonomic function is measured as heart rate variability (HRV). The aim of the study was the HRV comparison between type 1 diabetic patients without (R0) and with diabetic retinopathy (R1). The group R0 was significantly younger (36.08 ± 13.52 years) than group R1 (42.90 ± 10.42 years). Diabetes duration was significantly longer in the group R1 as compared to group R0 (22.60 ± 8.72 years vs 16.72 ± 11.54 years, p<0.04). Also HbA1c level in the group R1 was significantly higher as compared to the group R0 (p=0.006). The data demonstrated that abnormal HR variability measured over a 24-h period provides information on the risk of sudden death. To assess HR variability twenty four hour EKG monitoring were performed in all examined patients. RR intervals were significantly longer between 2.00 a.m. and 5.00 a.m. In each hour of 24-h EKG Holter monitoring VLF and LF were significantly lower in the group R1. In the group R1 - HF was also significantly lower but only during sleeping time (between 11 p.m. and 7 a.m.). 24-h EKG monitoring is a useful and promising tool in diabetic patients with different microvascular complications.

Wstęp

Szczególną właściwością serca jest posiadanie własnego rozrusznika, który wytwarza rytmiczne sygnały, powodujące proces skurczu mięśnia sercowego. Ten własny rytm generatora podlega wpływowi modulacji humoralnej i nerwowej. Modulacja nerwowa to wpływ neuronów pozazwojowych obu składowych autonomicznego układu nerwowego zarówno współczulnego jak i przywspółczulnego [10,14, 28,35].

Częstość rytmu serca ulega zwolnieniu w wyniku zwiększenia aktywności nerwu błędnego lub w wyniku osłabienia aktywności układu współczulnego a przyspieszeniu w przypadku zmniejszenia aktywności nerwu błędnego lub zwiększenia aktywności układu współczulnego [10,14,28,35].

Obrazem wpływu układu autonomicznego na częstość rytmu serca jest zmienność rytmu serca (HRV - *heart rate variability*).

Ocena całodobowego zapisu holterowskiego pozwala na analizę zmienności HRV oraz na ocenę zależności między układem wegetatywnym a krążeniowo-oddechowym. W czasie snu przeważa aktywność układu parasympatycznego co wyraża się zwolnieniem rytmu serca, natomiast w czasie aktywności przeważa wpływ układu współczulnego, czemu towarzyszy wzrost częstości rytmu serca [10,14, 28,35].

Huikuri H. i wsp. [12,13] oraz Malik M. i wsp. [21] wykazali, że dobowy szczyt zmienności HRV u osoby zdrowej przypada na godzinę poranne.

U chorych z cukrzycą typu 1, szczególnie z obecnymi powikłaniami mikro- lub makroangiopatycznym opisuje się zaburzenie równowagi autonomicznego układu sercowo-naczyniowego [34,35]. Charakterystyczne objawy neuropatii autonomicznej u chorych z cukrzycą typu 1 to hipotonia ortosta-

Adres do korespondencji:
 Dr n. med. Danuta Galicka-Latala
 Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
 31-501 Kraków, ul. Kopernika 15
 Tel. 12 424 83 01
 e-mail: Danuta_Latala@yahoo.com

tyczna, tachykardia spoczynkowa, obniżenie tolerancji wysiłku [35-38].

W diagnostyce neuropatii układu sercowo-naczyniowego od wielu lat są stosowane nieinwazyjne próby czynnościowe opisane przez *Ewinga* i wsp. [6]. W próbach tych ocenia się wpływ testów prowokacyjnych (głębokie oddychanie, próba *Valsalvy*, czynna pionizacja) na zmienność rytmu serca podczas komputerowego zapisu EKG. Ponadto wśród aktualnie stosowanych nieinwazyjnych metod podkreśla się znaczenie analizy zmienności rytmu serca zarówno czasowej jak i częstotliwościowej w 24-godzinym monitorowaniu EKG [9,28,33,35].

Analiza czasowa to badanie czasu trwania kolejnych odstępów RR oraz różnic pomiędzy nimi w wybranych przedziałach czasu [28] a analiza częstotliwościowa to badanie widma cyklicznie występujących zmian czasu trwania kolejnych odstępów RR w wybranych przedziałach czasu [28]. Uważa się, że obniżenie zmienności rytmu serca to najwcześniejszy parametr wskazujący na obecność neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego [33,38].

Cel badania

Celem było porównanie zachowania się zmienności rytmu serca zarówno w analizie czasowej jak i częstotliwościowej HRV w 24 godzinnej obserwacji EKG u chorych z cukrzycą typu 1 bez retinopatii cukrzycowej oraz z retinopatią cukrzycową.

Materiał i metody

Badaniem objęto 55 chorych z cukrzycą typu 1, leczonych insuliną w modelu intensywnej funkcjonalnej insulinoterapii z zastosowaniem insuliny ludzkiej lub analogów szybko- i długodziałających. Wszyscy chorzy w czasie wykonywania 24-godzinnej obserwacji EKG byli pacjentami hospitalizowanymi w Klinice Chorób Metabolicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Warto zatem podkreślić, że warunki przeprowadzenia badania były dla wszystkich chorych porównywalne. Wykluczono wpływ czynności życia codziennego w tym wykonywanej m.in. codziennej pracy, wysiłku. Chorzy prowadzili spoczynkowy tryb życia, uczestniczyli w szkoleniach dla chorych na cukrzycę. U wszystkich chorych były wykonywane dobowe profile glikemii z oznaczeniem przy pomocy glukometru firmy ROCHE - Accucheck active stężeń glukozy przed głównymi posiłkami, 2 godziny po posiłkach oraz w nocy o godzinie 21.30, 24.00 i 3.30.

U wszystkich chorych wykonano na czczo badania biochemiczne, w których oznaczono stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów, sodu, potasu, mocznika, kreatyniny. W celu oceny wyrównania metabolicznego cukrzycy przeprowadzono oznaczenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli I.

W celu oceny zaawansowania przewlekłych powikłań mikro- u wszystkich chorych przeprowadzono badanie okulistyczne dna oka oraz badanie neurologiczne.

Retinopatia cukrzycowa została stwierdzona przez doświadczanego okulistę (dr hab. n. med. *Barbara Mirkiewicz-Sieradzka*) u 30 chorych. Grupa chorych bez retinopatii była młodsza (odpowiednio R0: 36,08 ± 13,52 lat) w porównaniu do grupy z retinopatią cukrzycową (R1) (42,90 ± 10,42 lat) ($p=0,04$). Również czas trwania cukrzycy w grupie R1 był znamienne dłuższy w porównaniu do grupy R0 ($p=0,04$) odpowiednio 22,60 ± 8,72 lat vs 16,72 ± 11,54 lat.

24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera przeprowadzono przy pomocy rejestratora firmy ASPEL. Wykonano analizę czasową i częstotliwościową zmienności rytmu serca zarówno w czasie całej doby jak i od-

Tabela I
Charakterystyka badanej populacji.
Characteristics of studied population.

Parametr	Chorzy bez retinopatii	Chorzy z retinopatią	P
Wiek [lata]	36,08 ± 13,52	42,90 ± 10,42	0,04
Czas trwania cukrzycy [lata]	16,72 ± 11,54	22,60 ± 8,72	0,04
HbA1c (%)	7,61 ± 1,03	8,63 ± 1,53	0,006
Na	138,96 ± 2,74	138,20 ± 3,86	NS
K	4,49 ± 0,41	4,42 ± 0,28	NS
Cholesterol całkowity [mmol/l]	4,67 ± 1,09	4,62 ± 1,18	NS
LDL-cholesterol [mmol/l]	2,48 ± 0,68	2,58 ± 0,61	NS
HDL-cholesterol [mmol/l]	1,73 ± 0,42	2,29 ± 0,71	NS
Triglicerydy [mmol/l]	0,92 ± 0,39	0,99 ± 0,41	NS
Kreatynina [μmol/l]	68,04 ± 14,88	69,52 ± 21,07	NS

dzielnie dla każdej z godzin monitorowania.

Określano następujące parametry analizy czasowej HRV:

- MRR - średnia ze wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego;

- SDNN (*standard deviation of NN*) [ms] - odchylenie standardowe czasów trwania wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego w badanych okresie czasu;

- SDANN (*standard deviation of averaged NN*) [ms] - odchylenie standardowe średnich wartości odstępów RR, mierzonych w kolejnych krótkich przedziałach (zwykle 5-minutowych) dłuższego okresu, zazwyczaj doby;

- SDNNI (*SDNN index*) [ms] - wskaźnik SDNN; średnia z odchylen standardowych kolejnych odstępów RR z kolejnych 5-minutowych okresów badania;

- rMSSD (*root mean square of successive differences*) [ms] - pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR w badanym okresie;

- pNN50 (*percentage of RR intervals*) [%] - odsetek różnic między kolejnymi odstępami przekraczający 50 ms.

Oznaczenie SDNN, SDANN, SDNNI, rMSSD, PNN50 przeprowadzono zarówno w ciągu całej doby, jak i dla poszczególnych godzin monitorowania.

Na istniejącą w zapisie EKG zmienność odstępów RR ma wpływ częstość oddechów, aktywność baroreceptorów zależna od zmian ciśnienia tętniczego krwi oraz mediatorów humoralne, w tym aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron. W celu uwidocznienia dyskretnych zmian odstępów RR stosuje się metodę szybkiej transformacji *Fourniera* (*Fast Fourier Transformation - FFT*). Przeprowadzona w ten sposób komputerowa analiza zatokowych odstępów RR w czasie zapisu 24-godzinnego umożliwia uzyskanie widma obrazującego różne formy cykliczności odstępów RR. Wyróżnia się 4 pasma w widmie zmienności rytmu serca:

a) Ultra niskie częstotliwości (ULF - *ultra low frequency*) - najniższej częstotliwości (poniżej 0,003 Hz);

b) Bardzo niska częstotliwość (VLF - *very low frequency*) - o bardzo niskiej częstotliwości (0,003-0,04 Hz);

c) Niskie częstotliwości (LF - *low frequency*) o niskiej częstotliwości (0,04-0,15 Hz);

d) Wysokie częstotliwości (HF - *high frequency*) - o wysokiej częstotliwości (0,15-0,4 Hz).

Ilościowa ocena całego widma lub jego składowych jest wyrażana w jednostkach amplitudy widma [ms] a w przypadku podniesienia tej wartości do kwadratu jako tzw. moc widma - wówczas wyrażona jako ms². Niektórzy autorzy zalecają w celu uzyskania mocy widma zastosowanie dodatkowej transformacji logarytmicznej.

Analiza częstotliwościowa pozwala na ocenę dynamicznej równowagi układu wegetatywnego. Analiza czasowa informuje natomiast przede wszystkim o stopniu zmienności odstępów RR rytmu zatokowego, a rMSSD i PNN50 są uznawane na wskaźnik aktywności nerwu błędnego.

Uważa się, że prognostycznie niekorzystna jest wartość SDNN < 40 ms, SDANN poniżej 100 ms, SDNN

index < 30 ms, rMSSD < 15 ms i pNN50 poniżej 54% [28].

Parametry analizy czasowej i częstotliwościowej oznaczono w 24 godzinnej obserwacji oraz w poszczególnych godzinach trwania badania, uzyskane wyniki porównano pomiędzy grupą chorych z retinopatią cukrzycową (R1) i bez retinopatii (R0).

W celu uzyskania wiarygodnego wyniku analizy czasowej i częstotliwościowej przeprowadzono manualną kontrolę jakości całego zapisu pod względem artefaktów, liczby pobudeń pozazatokowych i poprawności ich klasyfikacji przez analizator holterowski.

W aktualnej publikacji przedstawiono jedynie wyniki analizy częstotliwościowej.

Analiza statystyczna

Wyniki wyrażono jako wartość średnią z odchyleniem standardowym (SD, *standard deviation*). Zgodność z rozkładem normalnym analizowano testem *Shapiro-Wilka*.

W analizie statystycznej zastosowano test *t-Studenta* dla zmiennych wykazujących rozkład normalny lub test *U Manna-Whitneya* dla zmiennych bez cech rozkładu normalnego. Za istotne statystycznie uznano wartości p poniżej 0,05. Obliczenia statystyczne wykonano z użyciem oprogramowania STATISTICA 9.0.

Wyniki

Chorzy z retinopatią cukrzycową byli starsi od chorych bez retinopatii (tabela I) ($p=0,04$), z dłuższym czasem trwania cukrzycy ($p=0,04$) oraz charakteryzowali się znamienne wyższym odsetkiem hemoglobiny glikowanej (HbA1c 8,63 ± 1,53 vs 7,61 ± 1,03, $p=0,006$) (tabela I).

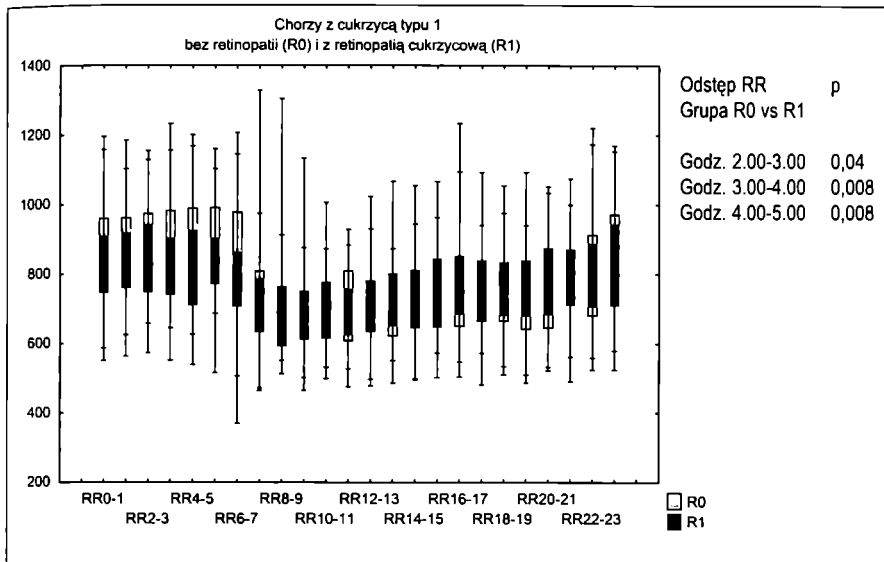
Stężenia sodu, potasu, mocznika, kreatyniny cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów były podobne. Ponadto wartości glikemii w profilu dobowym, jak i wartość ciśnienia tętniczego, masa ciała oraz wzrost chorych były w obydwu grupach porównywalne.

Stwierdzono znamienne dłuższy czas trwania odstępów RR w godzinach 2.00 do 5.00 w grupie chorych bez retinopatii w porównaniu do chorych z retinopatią (rycina 1a).

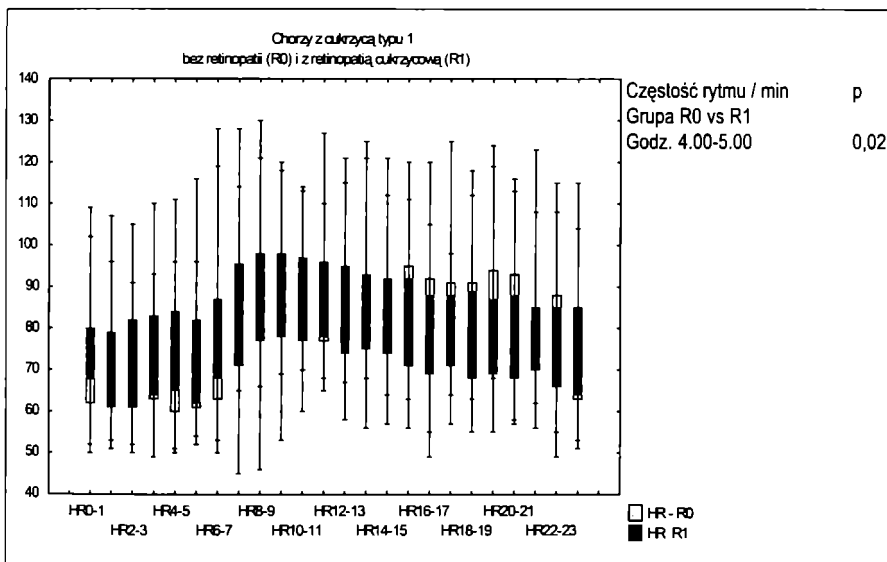
Z wyjątkiem przedziału czasu pomiędzy godziną 4.00 a 5.00 chorzy nie różnili się częstotliwością rytmu serca (rycina 1b).

Porównano uzyskane wyniki analizy spektralnej rytmu serca w zakresie VLF, LF i HF w grupie chorych bez i z retinopatią cukrzycową w każdej godzinie obserwacji.

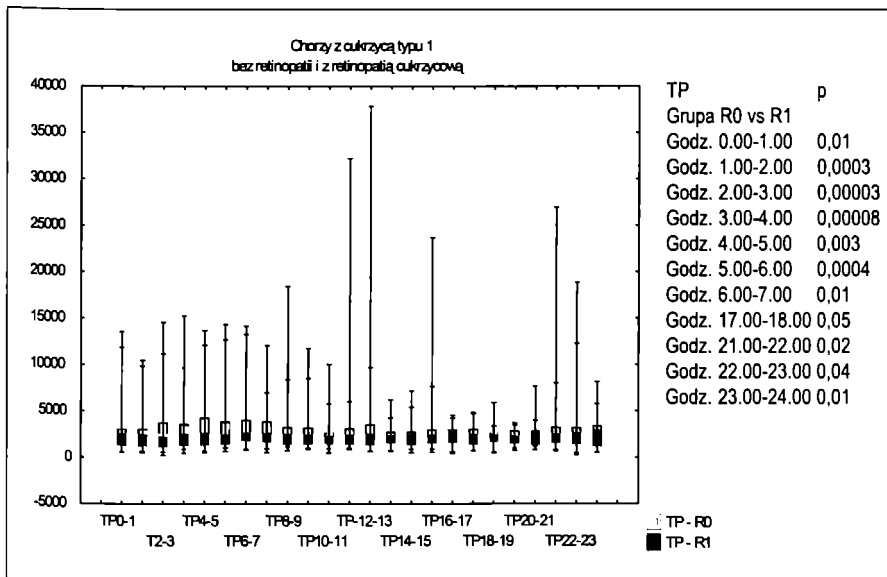
Grupę chorych bez retinopatii od grupy chorych z retinopatią znamienne różnicowały parametry analizy częstotliwościowej w zakresie całkowitej mocy widma (rycina 2) oraz VLF, LF jak i HF - ryciny 3 a, 3b, 3c.



Rycina 1a
24-godzinne monitorowane EKG metoda Holtera - odstęp RR.
24-hour Holter monitoring - RR interval.



Rycina 1b
24-godzinne monitorowane EKG metoda Holtera - częstość rytmu.
24-hour Holter monitoring - heart rate.



Rycina 2
24-godzinne monitorowane EKG metoda Holtera - całkowita moc widma.
24-hour Holter monitoring - total power.

Analizując zaburzenia równowagi autonomicznej wyrażonej jako współczynnik LF/HF stwierdzono także istotne statystycznie różnice między powyższymi grupami pacjentów (rycina 4)

Dyskusja

Opublikowane badanie dotyczy problemu oceny równowagi układu autonomicznego u chorych z cukrzycą typu 1.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach podkreśla się, że zaburzenie równowagi autonomicznej układu sercowo-naczyniowego znacznie zwiększa śmiertelność, opisywane są nagłe zgony [1-5,7,8]. Uzyskane wyniki stanowią ważny przyczynek do istniejącego stanu wiedzy w tym zakresie, dowodząc, że zaburzenia równowagi układu autonomicznego współistnieją z innymi mikroangiopatycznymi powikłaniami cukrzycy w tym retinopatią cukrzycową [11,15-20].

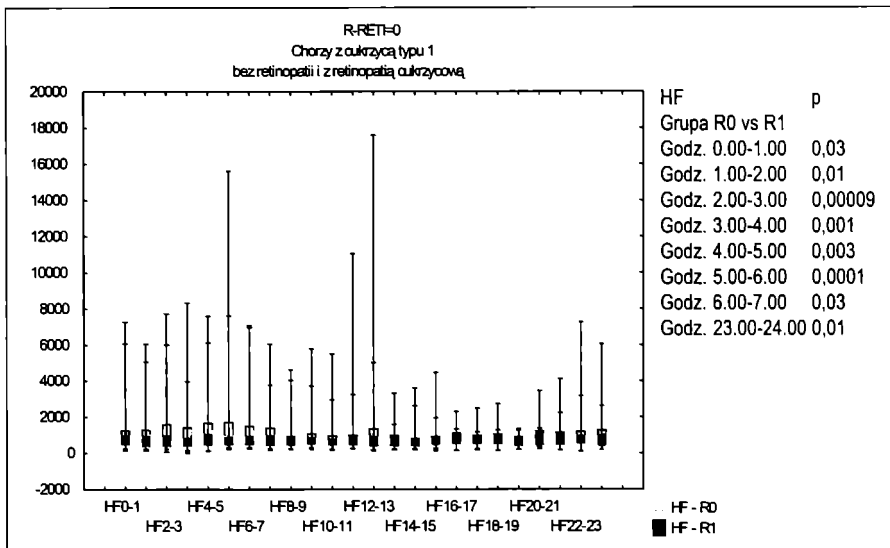
W wielu opublikowanych obserwacjach klinicznych wykazano, że w ogólnej populacji większość nagłych incydentów sercowo-naczyniowych występuje w godzinach porannych [22-27,31-34], zatem istotna statystycznie różnica w wynikach analizy częstotliwościowej w tym przedziale czasowym może sugerować zagrożenie incydentami sercowo-naczyniowymi w grupie chorych z mikroangiopatycznymi powikłaniami naczyniowymi. Obydwie badane grupy znacznie różnicowały parametry analizy spektralnej w zakresie VLF i LF w ciągu prawie całej doby obserwacji (rycina 3a, 3b), natomiast zaburzenia składowej HF występowały głównie w godzinach porannych (rycina 3c). Składowa HF jest zależna przede wszystkim od aktywności nerwu błędnego, składowa LF jest natomiast modulowana przez układ współczulny i przywspółczulny, a składowa VLF jest regulowana przez chemoreceptory i/lub układ renina-angiotensyna-aldosteron [28].

Aktywność parasympatyczna była zatem znacznie większa w godzinach porannych u chorych bez retinopatii cukrzycowej. Pomimo braku różnic we współczynniku LF/HF badani chorych z retinopatią charakteryzowali się znacznie niższą aktywnością w zakresie składowej VLF.

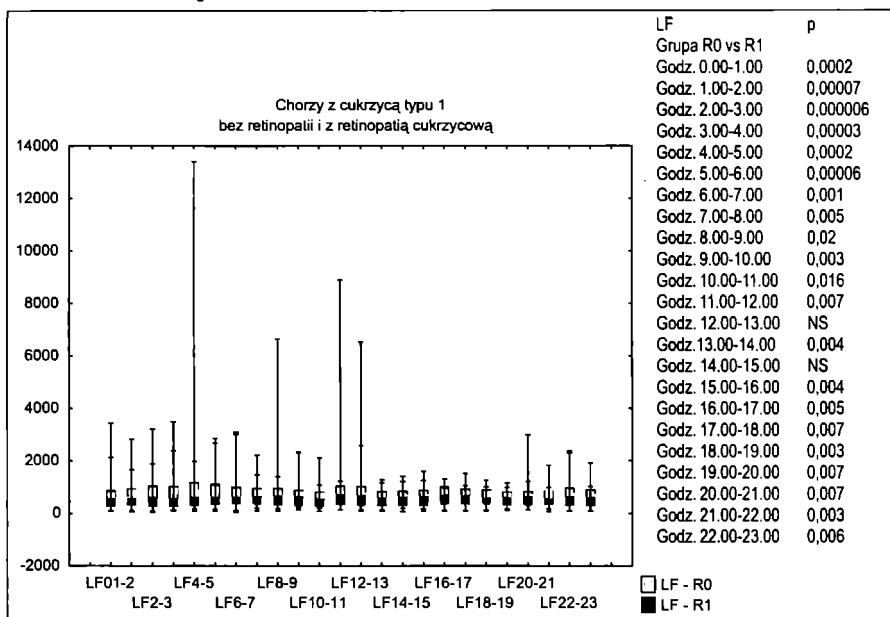
Bigger i wsp. [3] wykazał, w grupie 715 chorych po przebytych zawale serca, obserwowanych przez 4 lata, że obniżenie wszystkich parametrów HRV jest związane z podwyższonym ryzykiem zgonu a największe znaczenie mają składowe UVLF oraz VLF.

Chociaż w badanej grupie chorych z cukrzycą typu 1 nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic we współczynnikach LF/HF, to warto zwrócić uwagę na statystycznie istotne różnice w składowej HF w godzinach wczesno porannych oraz w składowej LF podczas prawie 24 godzin obserwacji. Chorzy z retinopatią cukrzycową charakteryzowali się niższą (jakkolwiek nie zawsze znacząco) aktywnością w zakresie wszystkich składowych analizy częstotliwościowej.

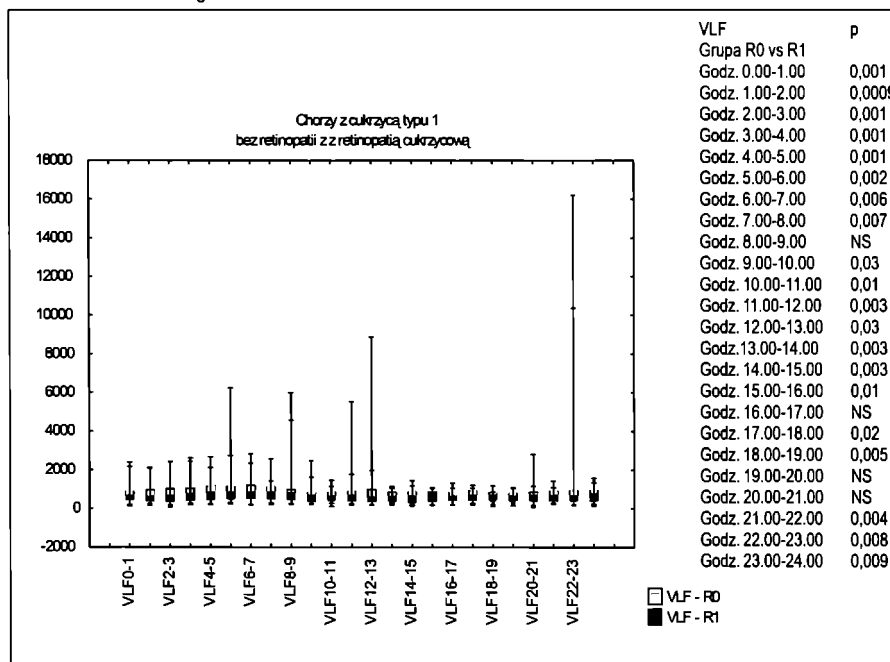
W dotychczas opublikowanych wynikach badań podkreśla się, że u chorych na cukrzycę typu 1 występuje zniesienie ochronnego działania nerwu błędnego na układ krążenia – co może być odpowiedzialne za częstsze występowanie zarówno na-



Rycina 3a
24-godzinne monitorowane EKG metodą Holtera - HF.
24-hour Holter monitoring - HF.



Rycina 3b
24-godzinne monitorowane EKG metodą Holtera - LF.
24-hour Holter monitoring - LF.



głych zgonów jak i zaburzeń rytmu serca w tej grupie chorych [31-35].

Uważa się ponadto, że u chorych z cukrzycą oraz z neuropatią autonomiczną układu sercowo-naczyniowego w pierwszej kolejności dochodzi do uszkodzenia włókien nerwu błędnego, czego konsekwencją jest częstsze występowanie zaburzeń rytmu serca w godzinach nocnych i wczesnoporannych, brak zwolnienia rytmu serca w godzinach nocnych oraz częstsze występowanie zawału mięśnia sercowego [35].

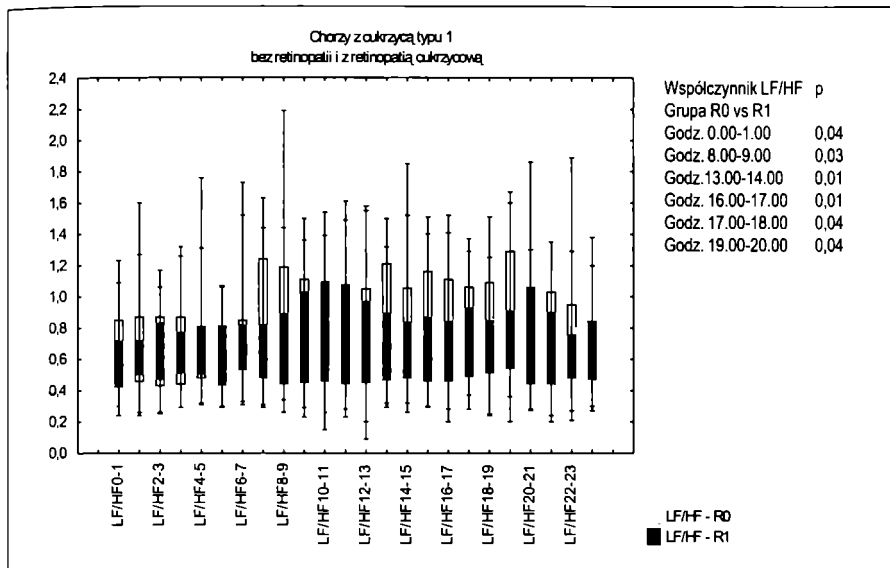
W dotychczas opublikowanych badaniach wykazano, że u osób z neuropatią cukrzycową główny wpływ na pracę serca zarówno w dzień, jak i w nocy ma układ współczulny [28,35]. Nadreaktywność współczulna i przesunięcie równowagi autonomicznej na korzyść składowej sympatycznej obniża czułość baroreceptorów [xx33]. W naszym badaniu grupa chorych z retinopatią charakteryzowała się natomiast obniżeniem składowej LF w ciągu całej doby natomiast składowa HF była zamiennie w tej grupie niższa w godzinach nocnych.

Jensen-Urstad K. i wsp. u 59 pacjentów z cukrzycą typu 1, uczestników badania the *Stockholm Diabetes Intervention Study* (SDIS), wykazali istnienie korelacji pomiędzy zmiennością rytmu serca w 24-godzinnym monitorowaniu holterowskim a sztywnością naczyń tętniczych ($r=-0,32$; $p=0,06-0,001$) [15].

Lykke J.A. i wsp. u 390 chorych w wieloletnim wywiadem cukrzycy typu 1 (27,3 ± 8,2 lat) w wieku 41,8 ± 9,9 lat stwierdzili, że niska zmienność rytmu serca jest silnym predykatorem śmiertelności [19].

Wreszcie Chessa M. i wsp. potwierdzili znaczenie zmienności rytmu serca we wczesnej diagnostyce obecności neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego u dzieci [5]. Chorzy z ponad 8 letnim wywiadem cukrzycy charakteryzowali się natomiast niższymi parametrami rMSSD, pNN50, HF, zwiększonym współczynnikiem LF/HF. U chorych z wywiadem cukrzycowym poniżej 8 lat jedynie niższym parametrem był pNN50, który podobnie jak i rMSSD jest uznawany za wskaźnik aktywności nerwu błędnego [5].

Rycina 3c
24-godzinne monitorowane EKG metodą Holtera - VLF.
24-hour Holter monitoring - VLF.



Rycina 4
24-godzinne monitorowane EKG metodą Holtera - LF/HF.
24-hour Holler monitoring - LF/HF.

Lykke J.A. i wsp. przebadani 391 chorych z cukrzycą typu 1 (240 mężczyzn i 151 kobiet) w wieku 41,8 lat \pm 9,9, z czasem trwania cukrzycy 27,3 lata \pm 8,2. Wykazano, że zmniejszona zmienność rytmu serca oraz wydłużony odstępem QT to predyktory śmiertelności niezależne od konwencjonalnych czynników ryzyka [20].

Rodrigues T.C. i wsp. z Barbara Davis Center for Childhood Diabetes stwierdzili, że zmniejszona HRV jest czynnikiem predykcyjnym progresji kalcyfikacji naczyń wieńcowych (*coronary artery calcium*) zarówno u chorych na cukrzycę typu 1 jak i osób nie leczonych z powodu cukrzycy [30].

Wniosek

Całodobowe monitorowanie EKG pod kątem obecności neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego to ciekawe i nadal obiecujące narzędzie diagnostyczne w kardiologii i diabetologii, które warto zastosować u każdego chorego, z wieloletnim wywiadem cukrzycowym, a szczególnie obciążonego przewlekłymi powikłaniami cukrzycy.

Wydaje się, że warto zwrócić uwagę na poszczególne składowe analizy częstotliwościowej, w tym składową VLF, LF i HF u chorych z różnym stopniem zaawansowania innych mikroangiopatycznych powikłań cukrzycy. Można postulować monitorowanie postępu zaburzeń parametrów analizy spektralnej wraz z czasem trwania cukrzycy oraz z jej wyrównaniem metabolicznym.

Piśmiennictwo

- Bernardi L., Ricordi L., Lazzari P. et al.: Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes - a possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation* 1992, 86, 1443.
- Bernardi L., Ricordi L., Lazzari P.: Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. *Circulation* 1992, 86, 1443.
- Bigger JT Jr., Fleiss J.T., Steinman R.C. et al.: Frequency domain measures of heart period variability

and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992, 85, 164.

- Burger A.J., Kamelesh M.: Effect of beta-adrenergic blocker therapy on the circadian rhythm of heart rate variability in patients with chronic stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1999, 83, 596.
- Chessa M., Butera G., Lanza G.A.: Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. *Herz* 2002, 27, 785.
- Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F.: The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985, 8, 491.
- Ferrari A.U., Daffonchio A., Franzelli C., Marcia G.: Potentiation of the baroreceptor - heart rate reflex by sympathectomy in conscious rats. *Hypertension* 1991, 18, 230.
- Fries R., Hein S., König J.: Reversed circadian rhythms of heart rate variability and morning peak occurrence of sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter defibrillator. *Med. Sci. Monit.* 2002, 8, 751.
- Futterman L.G., Lemberg L.: Heart rate variability: prognostic implications. *Am. J. Crit. Care* 1994, 3, 476.
- Guidelines: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europ. Heart J.* 1996, 17, 354.
- Hjalmarson A., Gilpin E.A., Nicod P. et al.: Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1989, 80, 267.
- Huikuri H., Kessler K., Terracell E. et al.: Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am. J. Cardiol.* 1990, 65, 391.
- Huikuri H.V., Niemela M.J., Ojala S. et al.: Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation* 1994, 90, 121.
- Huikuri H.V., Makikallio T., Airaksinen K.E.J. et al.: Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999, 34, 1878.
- Jensen-Ustad K., Reichard P., Jensen-Ustad M.: Decreased heart rate variability in patients with type 1 diabetes mellitus is related to arterial wall stiffness. *J. Intern. Med.* 1999, 245, 57.
- Kondo K., Matsubara T., Nakamura J., Hotta N.: Characteristic patterns of circadian variation levels, blood pressure and heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Diabetes Med.* 2002, 19, 359.
- Lombardi F., Sandrone G., Mortara A. et al.: Circa-

dian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1992, 123, 1521.

- Low P.A., Nickander K.K., Tritschler H.J.: The roles of oxidative stress and antioxidative treatment diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997, 46 (Suppl. 2), 38.
- Lykke J.A., Tarnow L., Parving H.H., Hilsted J.: A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected intervals is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2008, 68, 654.
- Lykke J.A., Tarnow L., Parving H.H., Hilsted J.: A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2008, 68, 654.
- Malik M., Farrel T., Dickie S., Camm A.J.: Diurnal changes of heart rate and heart rate variability in patients surviving acute myocardial infarction. *Cardiovasc. World. Rep.* 1990, 3, 162.
- Malpas S.C., Maling T.J.: Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990, 39, 1177.
- Malpas S.C., Purdie G.L.: Circadian variation of heart rate variability. *Cardiovasc. Res.* 1990, 24, 210.
- Massin M.M., Maeyns K., Withofs N. et al.: Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. *Arch. Dis. Child* 2000, 83, 179.
- Muhr-Backer D., Ziegler A.G., Druschky A.: Evidence for specific autoimmunity against sympathetic and parasympathetic nervous tissues in type 1 diabetes mellitus and the relation to cardiac autonomic dysfunction. *Diabetes Med.* 1998, 15, 467.
- Muller J.E., Ludmer P.L., Willich S.N. et al.: Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987, 75, 131.
- Neumann C., Schmid H.: Relationship between the degree of cardiovascular autonomic dysfunction and symptoms of neuropathy and other complications of diabetes mellitus. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1995, 28, 751.
- Piotrowicz R. (red.): Zmienność rytmu serca. *Via Medica* 1995.
- Rodrigues T.C., Ehrlich J., Hunter C.M. et al.: Reduced heart rate variability predicts progression of coronary artery calcification in adults with type 1 diabetes and controls without diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2010, 12, 963.
- Rathman W., Ziegler D., Jahnke M., Haastert B., Gries F.A.: Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Med.* 1993, 10, 820.
- Schwartz P.J., La Rovere MT, Vanoli E.: Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992, 85, (Suppl. 1), 77.
- Spallone V., Menzinger G.: Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1997, 46 (Suppl. 2), 67.
- Willich S.N., Goldberg R.J., Maclure M. et al.: Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am. J. Cardiol.* 1992, 70, 65.
- Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R.: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003, 26, 1553.
- Ziegler D.: Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestation and measurement. *Diabet. Rev.* 1999, 7, 300.
- Ziegler D., Dannehl K., Muhlen H., Spuler M., Gries F.A.: Prevalance of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabetes Med.* 1992, 9, 806.
- Ziegler D., Piolot R., Strassburger K. et al.: Normal ranges and reproducibility of statistical, geometric, frequency domain, and non-linear measures of 24-hour heart rate variability. *Horm. Metab. Res.* 1999, 31, 672.