

# Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym

## Część V. Znaczenie prognostyczne zmienności rytmu serca

### Heart rate variability in essential hypertension Part V. Prognostic value of heart rate variability

#### Summary

Time and frequency domain analysis of heart rate variability is generally accepted method for the investigation of the activity of the autonomic nervous system in terms of control of cardiovascular functions. Many studies showed that decreased heart rate variability is related to higher risk of mortality in patients with myocardial infarction, in diabetic subjects, and with increased mortality in the general population. Besides the prognostic importance of heart rate variability in patient who already are diagnosed with cardiovascular disorder, there are many observations, that some autonomic imbalance and changes in components of heart rate variability may precede clinical symptoms of diseases of cardiovascular system. The relation of the decreased total heart rate variability with incidence of coronary heart disease, myocardial infarction or heart failure has been reported. The studies on offspring of hypertensives showed impaired function of the autonomic nervous system even before development of hypertension. The prospective observations, with several years long follow-up, showed an important role of the frequency domain components of heart rate variability in prediction of the incidence of hypertension. Heart rate variability, as the method allowing assesment of the autonomic nervous function seems to be promising for the stratification of the risk of incidence of cardiovascular disorders or mortality. However, there is no agreement, which parameters should be

used for risk stratification and the consensus on normal values has not yet been reached.

**key words:** arterial hypertension, heart rate variability, prognosis

*Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 1, pages 55–59.*

Analizy czasowa i częstotliwościowa (określana również jako widmowa lub spektralna) zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) są uznawane metodami oceny aktywności układu autonomicznego w zakresie kontroli czynności układu sercowo-naczyniowego. Analiza częstotliwościowa umożliwia identyfikację poszczególnych częstotliwości składowych mocy widma zmienności rytmu serca, co z kolei pozwala na identyfikację i ilościową ocenę wpływu układu współczulnego oraz przywspółczulnego na serce. Oscylacje o wysokiej częstotliwości (HF, *high frequency*) uznaje się za wskaźnik aktywności układu parasympatycznego. Składowa o niskiej częstotliwości (LF, *low frequency*) w warunkach spoczynku zależy od połączonego wpływu układu współczulnego i przywspółczulnego, natomiast podczas stymulacji współczulnej (np. pod wpływem pionizacji ciała, wysiłku fizycznego, napięcia psychoemocjonalnego) staje się głównie wykładnikiem aktywności sympatycznej. Wzajemne relacje składowych LF i HF (wskaźnik LF/HF) odzwierciedlają równowagę współczulno- przywspółczulną. Komponenty fizjologiczne składowej o bardzo niskiej częstotliwości (VLF, *very low frequency*) nie zostały jeszcze dostatecznie poznane [1–3].

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Ryszard Piotrowicz  
Klinika i Zakład Rehabilitacji Kardiologicznej  
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa  
tel.: (027) 226–44–09, faks: (027) 226–44–09  
e-mail: rpiotrowicz@ikard.waw.pl

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

W poprzednich częściach cyklu prac przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat zmienności rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym, wpływu zmian narządowych oraz stosowania leków przeciwnadciśnieniowych na HRV [4–6].

## Zmienność rytmu serca a ryzyko zgonu

Wartość rokowniczą zmienności rytmu serca dostrzeżono po raz pierwszy w 1977 roku, kiedy opisano związek obniżonej HRV ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności u pacjentów po zawale serca [7]. W kolejnych doniesieniach potwierdzono tę obserwację w grupach badanych w fazie ostrej i po przebytych zawale serca [8–11]. Stwierdzono również, że dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu u chorych na cukrzycę [12, 13]. Jako wytłumaczenie tych obserwacji przyjmuje się zwiększoną skłonność do zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca u osób z zaburzeniami funkcji układu autonomicznego [14].

W populacji ogólnej obniżenie HRV również wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością ogólną i zapadalnością na schorzenia układu sercowo-naczyniowego. W badaniach obejmujących osoby w średnim wieku stwierdzono związek obniżonej zmienności rytmu serca ze śmiertelnością ogólną oraz śmiertelnością sercowo-naczyniową [15–18]. Algra i wsp. [19], obserwując przez 2 lata 6693 osób, u których w warunkach ambulatoryjnych wykonano 24-godzinne monitorowanie EKG, stwierdzili związek obniżonej HRV z występowaniem nagłej śmierci sercowej. Podobne obserwacje dotyczące umieralności ogólnej poczyniono również w populacji polskiej. Badając 628 osób w średnim wieku przez 6 lat, stwierdzono, że wskaźnikiem niekorzystnym prognostycznie było obniżenie SDNN (*standard deviation of normal intervals*) oraz LF i HF. Zmiany wskaźnika LF/HF nie wykazywały natomiast istotnego związku z ryzykiem zgonu [20].

Natomiast w badaniach przeprowadzonych w populacjach osób w starszym wieku uzyskano sprzeczne obserwacje dotyczące ryzyka związanego z obniżoną lub podwyższoną HRV. W badaniu *Framingham Heart Study* [15] wykazano istotną liniową korelację między SDNN oraz wskaźnikami analizy częstotliwościowej HRV a śmiertelnością ogólną, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet powyżej 63 rż. W *Zutphen Study* [16] obserwowano, że ryzyko związane z obniżeniem HRV było mniejsze u mężczyzn powyżej 65 rż. niż u mężczyzn w średnim wieku, natomiast związek podwyższonej całkowitej zmienności ze śmiertelnością ogólną obserwowano jedynie

u mężczyzn w starszym wieku. Wpływ podwyższonej HRV na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych wykazano u kobiet w wieku 75–85 lat, które uczestniczyły w *the Bronx Aging Study* [21]. W badaniu *Rotterdam Study* [22], obejmującym 2088 mężczyzn i 3184 kobiet w wieku powyżej 55 rż. poddanych 4-letniej obserwacji, wykazano, że u osób w starszym wieku zarówno podwyższenie, jak i obniżenie SDNN jest wskaźnikiem zagrożenia zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W badaniu populacyjnym *Hoorn Study* [23], prowadzonym w Holandii, obserwowano przez około 8 lat 605 osób w wieku 50–75 lat, wykonując u nich wyjściowo testy czynnościowe układu autonomicznego — testy Ewinga, badanie HRV oraz ocenę wrażliwości baroreceptorów. Osoby badane, które zmarły w okresie obserwacji, charakteryzowały się istotnie niższymi wyjściowo parametrami, w tym obniżoną całkowitą HRV i obniżeniem oscylacji w zakresie LF i HF wyrażonych w jednostkach mocy widma [ $ms^2$ ]. W dalszych analizach wykazano, że upośledzona czynność układu autonomicznego pogarsza rokowanie jedynie u tych osób, u których już na początku występowało nadciśnienie tętnicze i/lub cukrzyca i/lub inna choroba układu krążenia w wywiadzie. U chorych na cukrzycę upośledzenie aktywności autonomicznej powodowało podwójnie względne ryzyko śmiertelności ogólnej, przy czym najbardziej istotnym rokowniczo wskaźnikiem był wynik testów Ewinga. Parametry analizy częstotliwościowej HRV wykazywały podobne tendencje ( $p < 0,10$ ). W badaniu *Hoorn Study* upośledzenie funkcji układu autonomicznego u pacjentów z niskim, według aktualnych kryteriów, ryzykiem sercowo-naczyniowym nie prowadziło do podwyższenia śmiertelności ogólnej lub z powodu chorób układu krążenia [23].

W standardach *European Society of Cardiology* oraz *North American Society of Pacing and Electrophysiology* [1], dotyczących pomiaru, interpretacji i klinicznego zastosowania HRV, zaleca się wykorzystanie HRV do oceny rokowania pacjentów w przypadku ostrego zawału serca jako wskaźnika prognostycznego zgonu oraz zaburzeń rytmu [10, 24]. Wartość predykcyjna HRV jest niezależna od innych uznanych wskaźników zagrożenia po zawale serca, w tym obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory i występowania późnych potencjałów. Dla śmiertelności ogólnej wartość prognostyczna zmienności rytmu serca jest zbliżona do wartości prognostycznej frakcji wyrzutowej lewej komory. Zmienność rytmu serca jest lepszym parametrem służącym do przewidywania wystąpienia powikłań arytmicznych (nagłej śmierci sercowej i częstoskurczy komorowych) niż frakcja wyrzutowa lewej komory [24]. Według wytycznych większą wartość rokowniczą mają 24-go-

dzinne zapisy HRV niż zapisy kilku- lub kilkunastominutowe. Proponowaną metodą analizy jest analiza czasowa, oceniającą zmienność całkowitą (wskaźnik SDNN lub *triangular index*, znany także jako wskaźnik St. George'a). Sugerowane wartości tych wskaźników dla grupy „wysokiego ryzyka” wynoszą: dla SDNN < 50 ms, dla HRV *triangular index* < 15. Autorzy podkreślają, że rola HRV jako jedyne go wskaźnika rokowniczego jest niewielka i dlatego wskaźniki HRV powinno się rozpatrywać w połączeniu z innymi czynnikami zagrożenia [1].

### **Zmienność rytmu serca — znaczenie prognostyczne dla wystąpienia nadciśnienia tętniczego**

Oprócz rokowniczego znaczenia HRV w przewidywaniu ryzyka zgonu u pacjentów z już istniejącymi schorzeniami układu krążenia, wiele obserwacji wskazuje, że pewne zaburzenia równowagi między układem współczulnym a przywspółczulnym i odchyleniem wartości opisujących ją wskaźników HRV mogą poprzedzać wystąpienie klinicznie jawnych patologii w zakresie układu krążenia, w tym nadciśnienia tętniczego. Związek obniżonej całkowitej HRV z zapadalnością na choroby układu sercowo-naczyniowego, takie jak choroba wieńcowa, zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, wykazano w badaniach *Framingham Heart Study* [18] oraz *Atherosclerosis Risk In Communities* (ARIC) [25].

Związek zaburzeń funkcji układu autonomicznego z zapadalnością na schorzenia układu sercowo-naczyniowego i śmiertelnością w populacji ogólnej przypisuje się subklinicznym postaciom choroby niedokrwiennej serca [15, 16] lub upośledzonej tolerancji glukozy [26].

Ponieważ rozpoczęcie rozwoju nadciśnienia tętniczego odbywa się prawdopodobnie we wczesnych etapach rozwoju osobniczego [27–29], wiele grup badawczych poszukuje metody umożliwiającej wyodrębnienie podgrupy spośród młodych osób z prawidłowym ciśnieniem, która charakteryzowałaby się szczególnym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Mimo zidentyfikowania wielu czynników środowiskowych wpływających na wysokość ciśnienia tętniczego uważa się, że najważniejszym czynnikiem predysponującym do wystąpienia nadciśnienia jest obciążenie rodzinne w tym kierunku. Wyniki badań epidemiologicznych wykazują istnienie znamiennej korelacji wartości przygodnego ciśnienia tętniczego między rodzicami a potomstwem [30–32] oraz korelacji poszczególnych parametrów zmienności rytmu serca między parami krewnych. W badaniu *Framin-*

*gham Heart Study* [33] analizowano 517 dorosłych par rodzeństwa, wykazując istnienie silnych korelacji dla wskaźnika LF:HF, częstości akcji serca, składowej HF oraz składowej LF. Podobnie, w materiale *Kibbutzim Family Study* [34] stwierdzono istotne zależności między rodzicami a dziećmi (346 par) oraz u dorosłych par rodzeństwa (127 par) dla aktywności parasympatycznej. Podobnie, w doniesieniach o dziedziczności składowych HRV, opartych na wynikach badań bliźniąt, mimo że z użyciem odmiennej koncepcji analizy statystycznej, wykazano również istnienie dziedziczności parametrów HRV, głównie długości odstępu RR oraz składowej HF [35, 36]. Z tego względu istnieje wiele doniesień na temat analizy HRV u potomstwa osób z nadciśnieniem tętniczym jako wykładnika roli układu autonomicznego we wczesnej fazie rozwoju nadciśnienia. Lopes i wsp. [37] wykazali u potomków pacjentów z nadciśnieniem tętniczym złośliwym, poddanych obserwacji w trzeciej dekadzie życia i charakteryzujących się w okresie badania prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, większą zmienność rytmu serca w okresie dnia niż w grupie potomków osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Pitzalis i wsp. [38] wykazali również występowanie krótszego odstępu RR i upośledzenie autonomicznej modulacji częstości akcji serca u osób obciążonych nadciśnieniem ze strony rodziców. Natomiast Piccirillo i wsp. [39] obserwowali u młodych osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia, których rodzice chorowali na nadciśnienie, podwyższenie wartości składowej LF analizy spektralnej, prowadzące do podwyższenia wskaźnika LF/HF.

Przedstawione doniesienia są jednak wyłącznie badaniami obserwacyjnymi, przekrojowymi. Badania prospektywne, w tym populacyjne, osób, u których na początku zebrano dane dotyczące HRV i które następnie poddano wieloletniej obserwacji epidemiologicznej, dostarczają znacznie bardziej wiarygodnych danych na temat roli HRV w przewidywaniu zapadalności na jednostki chorobowe, w których patogenezie ma znaczenie zmieniona funkcja autonomicznego układu nerwowego. Wyniki kilku badań obejmujących duże populacje [20, 40, 41] wykazały predykcyjną wartość HRV w zakresie wyodrębnienia osób predysponowanych do wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Nadal jednak polemizuje się na temat, która ze składowych analizy częstotliwościowej oraz czasowej HRV jest predykcyjna. Wykorzystując analizę częstotliwościową HRV w populacji mężczyzn w Polsce, którzy uczestniczyli w programie Pol-Monica [20], obserwowanych przez 5 lat, wykazano, że obniżenie HF i podwyższenie wskaźnika LF/HF mają wartość rokowniczą dla wystąpie-

nia nadciśnienia tętniczego. W innych populacjach, obejmujących osoby różnych ras, stwierdzono predyktoryjne znaczenie obniżenia LF (*Framingham Heart Study*, 4-letnia obserwacja [41], lecz wyłącznie u mężczyzn) oraz obniżenia HF i podwyższenia wskaźnika LF/HF (badanie ARIC, obserwacja 3-letnia) [40]. Natomiast spośród parametrów analizy czasowej jedynie w badaniu ARIC obserwowano tendencję do ujemnej korelacji między SDNN, opisującym zmienność całkowitą, a zapadalnością na nadciśnienie tętnicze. Zmienność rytmu serca oceniana za pomocą metody analizy częstotliwościowej jest więc prawdopodobnie obiecującą metodą diagnostyczną dla określania stopnia zagrożenia rozwojem nadciśnienia tętniczego.

W badaniu ARIC, w 8-letniej obserwacji obejmującej 8185 osób w średnim wieku, stwierdzono również, że wyjściowo niskie wartości składowej LF wiążą się z 20-procentowym wzrostem ryzyka względnego wystąpienia cukrzycy, natomiast podwyższenie częstości akcji serca — z 60-procentowym wzrostem tego ryzyka [42]. Sugeruje to, że upośledzenie czynności układu autonomicznego może być nie tylko konsekwencją, ale również czynnikiem poprzedzającym wystąpienie upośledzonej tolerancji glukozy.

## Podsumowanie

Zmienność rytmu serca, jako metoda umożliwiająca ocenę regulacji funkcji układu sercowo-naczyniowego, zależnej od autonomicznego układu nerwowego, może być pomocna w ocenie ryzyka zapadalności na schorzenia układu krążenia oraz ryzyka zgonu. Jednakże ustalenie, które parametry analizy czasowej i częstotliwościowej HRV mają znaczenie rokownicze, podobnie jak określenie zakresu ich norm, nie jest zakończone i wymaga szerszych badań.

## Streszczenie

Analizy czasowa i częstotliwościowa zmienności rytmu serca są uznanymi metodami oceny aktywności układu autonomicznego w zakresie kontroli czynności układu sercowo-naczyniowego. W wielu badaniach wykazano, że obniżenie zmienności rytmu serca wiąże się z większym ryzykiem zgonów u pacjentów z zawałem serca, u chorych na cukrzycę oraz ze zwiększoną śmiertelnością w populacji ogólnej. Oprócz rokowniczego znaczenia zmienności rytmu serca w przewidywaniu zagrożenia zgonem w przypadku już istniejących schorzeń układu krążenia,

wyniki wielu obserwacji wskazują, że zaburzenia równowagi współczulno-przywspółczulnej i opisujących ją wskaźników zmienności rytmu serca mogą wyprzedzać wystąpienie klinicznie jawnych patologii w zakresie układu krążenia. Opisywano związek obniżonej całkowitej zmienności rytmu serca z zapadalnością na choroby układu sercowo-naczyniowego, takich jak choroba wieńcowa, zawał serca, zastoinowa niewydolność serca. W badaniach potomków rodziców z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono upośledzoną funkcję układu autonomicznego jeszcze przed wystąpieniem wysokich wartości ciśnienia. Natomiast w długofalowych badaniach prospektywnych, w tym populacyjnych, w których na początku zebrano dane dotyczące zmienności rytmu serca, wykazano istotną rolę składowych analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca w przewidywaniu rozwoju nadciśnienia tętniczego. Zmienność rytmu serca, jako metoda pozwalająca ocenić regulację funkcji układu sercowo-naczyniowego, zależną od autonomicznego układu nerwowego, wydaje się pomocna w ocenie ryzyka zapadalności na schorzenia układu krążenia oraz ryzyka zgonu. Jednak ustalenie, jakie parametry analizy czasowej i częstotliwościowej zmienności rytmu serca mają znaczenie rokownicze, podobnie jak określenie zakresu ich norm, wymaga szerszych badań.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, zmienność rytmu serca, rokowanie

*Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 1, strony 55–59.*

## Piśmiennictwo:

1. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
2. Pomeranz B., Macaulay R.J., Caudill M.A. i wsp. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 1985; 248: 151–153.
3. Piotrowicz R., Stolarz K. Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. I. Wprowadzenie. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3: 194–199.
4. Piotrowicz R., Stolarz K. Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. Część II: Zmienność rytmu serca i jej profil dobowy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3: 257–264.
5. Piotrowicz R., Stolarz K. Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. Część III: Wpływ fizjologicznej stymulacji układu współczulnego na zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 4: 269–273.
6. Piotrowicz R., Stolarz K. Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. Część IV: Wpływ leków hipotensyjnych na zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7: 51–57.
7. Wolf M.M., Varigos G.A., Hunt D., Sloman J.G. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med. J. Aust.* 1978; 2: 52–53.



8. Bigger J.T. Jr, Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164–171.
9. La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr, Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478–484.
10. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. Jr, Moss A.J., and the Multicenter Post-Infarction Study Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 256–262.
11. Lombardi F., Sandrone G., Pernpruner S. i wsp. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 1239–1245.
12. O'Brien I.A., McFadden J.P., Corral R.J. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q. J. Med.* 1991; 79: 495–502.
13. Rathmann W., Ziegler D., Jahnke M., Haastert B., Griaes F.A. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet. Med.* 1993; 10: 820–824.
14. Farrell T.G., Paul V., Cripps T.R. i wsp. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 878–883.
15. Tsuji H., Venditti F.J., Manders E.S. i wsp. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 878–883.
16. Dekker J.M., Schouten E.G., Klootwijk P., Pool J., Swenne C.A., Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145: 899–908.
17. Liao D., Cai J., Rosamond W.D. Cardiac autonomic function and incident coronary artery disease: a population-based case-cohort study. The ARIC Study. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145: 696–706.
18. Tsuji H., Larson M.G., Venditti F.J. i wsp. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94: 2850–2855.
19. Algra A., Tijssen J.G.P., Roelandt J.R.T.C., Pool J., Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88: 180–185.
20. Broda G. Zmienność rytmu serca w populacji generalnej mężczyzn: charakterystyka, determinanty oraz wartość prognostyczna. Rozprawa habilitacyjna. Instytut Kardiologii, Warszawa 2002.
21. Bernstein J.M., Frishman W.H., Jen Chang C. Value of ECG P-R and Q-Tc interval prolongation and heart rate variability for predicting cardiovascular morbidity and mortality in the elderly. The Bronx Aging Study. *Cardiol. Elderly* 1997; 5: 31–41.
22. de Bruyne M.C., Kors J.A., Hoes A.W. i wsp. Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 150: 1282–1288.
23. Gerritsen J., Dekker J.M., TenVoorde B.J. i wsp. Diabetes Care 2001; 24: 1793–1798.
24. Odemuyiwa O., Malik M., Farrell T., Bashir Y., Poloniecki J., Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 434–439.
25. Dekker J.M., Crow R.S., Folsom A.R. i wsp. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes. The ARIC Study. *Circulation* 2000; 102: 1239–1244.
26. Knowler W.C., Sartor G., Melander A., Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia* 1997; 40: 680–686.
27. Czarkowski M., Chojnowski K., Osikowska-Loksztejn M., Chodakowska J. Ciśnienie tętnicze u młodych mężczyzn obarczonych rodzinnym występowaniem pierwotnego nadciśnienia tętniczego — pomiary tradycyjne i automatyczne pomiary całodobowe. *Polski Tyg. Lek.* 1994; 49: 221–224.
28. Jobs K., Januszewicz P., Wyszynska T. Historia naturalna nadciśnienia tętniczego granicznego u młodzieży w wieku 14 lat na podstawie 4-letniej obserwacji. *Przegl. Lek.* 1991; 48: 503–507.
29. Shear C.L., Burke G.L., Freedman D.S., Berenson G.S. Value of childhood blood pressure measurements and family history in predicting future blood pressure status: results from 8 years of follow-up in the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1986; 77: 862–869.
30. Bao W., Srinivasan S.R., Wattigney W.A. The relation of parental cardiovascular disease to risk factors in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1995; 91: 365–369.
31. Czarna D., Kawecka-Jaszcz K. Udział czynników genetycznych i środowiskowych w determinacji podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi. *Przegl. Lek.* 1987; 44: 621–625.
32. Rebbeck T.R., Turner S.T., Sing C.F. Probability of having hypertension: effects of sex, history of hypertension in parents, and other risk factors. *J. Clin. Epidemiol.* 1996; 49: 727–734.
33. Singh J.P., Larson M.G., O'Donnell Ch.J., Tsuji H., Evans J.C., Levy D. Heritability of heart rate variability. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 2251–2254.
34. Sinnreich R., Friedlander Y., Sapoznikov D., Kark J.D. Familial aggregation of heart rate variability based on short recordings — the kibbutzim family study. *Hum. Genet.* 1998; 103: 34–40.
35. Busjahn A., Voss A., Knoblauch H. i wsp. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms and heart rate variability in twins. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 755–760.
36. Voss A., Busjahn A., Wessel N. i wsp. Familial and genetic influences on heart rate variability. *J. Electrocardiol.* 1996; 29 (supl.): 154–160.
37. Lopes H.F., Bortolotto L.A., Szlejf C., Kamitsuji C.S., Krieger E.M. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. *Hypertension* 2001; 38 (3 cz. 2): 616–620.
38. Pitzalis M.V., Iacoviello M., Massari F., Guida P., Romito R., Forleo C. Influence of gender and family history of hypertension on autonomic control of heart rate, diastolic function and brain natriuretic peptide. *J. Hypertens.* 2001; 19: 143–148.
39. Piccirillo G., Viola E., Nocco M., Durante M., Tarantini S., Marigliano V. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J. Lab. Clin. Med.* 2000; 135: 145–152.
40. Liao D., Cai J., Barnes R.W. i wsp. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension. The ARIC Study. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 1147–1156.
41. Singh J.P., Larson M.G., Tsuji H., Evans J.C., O'Donnell Ch.J., Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension. Insights into pathogenesis of hypertension: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998; 32: 293–297.
42. Carnethon M.R., Golde S.H., Folsom A.R., Haskell W., Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study 1987–1998. *Circulation* 2003; 107: 2190–2195.

