

Helen M. Colhoun, Darrel P. Francis, Michael B. Rubens, S. Richard Underwood,
John H. Fuller

Związek zmienności akcji serca z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia oraz zwapnieniem naczyń wieńcowych

Badanie grupy chorych na cukrzycę typu 1 oraz grupy losowo wybranych osób bez cukrzycy

The association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification
A study in type 1 diabetic patients and the general population

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy jest zbadanie zależności zmienności rytmu serca, czynników ryzyka chorób układu krążenia oraz zwapnienia naczyń wieńcowych u chorych na cukrzycę typu 1 oraz u osób bez cukrzycy i bez wywiadu w kierunku chorób układu krążenia. Zmniejszona zmienność rytmu serca wiąże się ze zwiększeniem ryzyka incydentów wieńcowych. Nieznany jest natomiast jej związek z miażdżycą naczyń wieńcowych.

MATERIAŁ I METODY. Analiza spektralna mocy została użyta w celu określenia zmienności rytmu serca i porównania grup 160 osób chorych na cukrzycę typu 1 oraz 163 wybranych losowo dorosłych bez cukrzycy, w populacji ogólnej, w wieku 30–55 lat. Zwapnienie naczyń wieńcowych oceniano metodą tomografii komputerowej wiązką elektronową.

WYNIKI. Mniejsza zmienność akcji serca wiązała się z podobnymi czynnikami ryzyka w obu grupach, czyli wyższym stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}),

triglicerydów, wyższym skurczowym ciśnieniem tętniczym wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz poziomem wydalania albumin. Zmniejszenie zmienności rytmu serca wiązało się w podobnym stopniu ze zwapnieniem naczyń wieńcowych u wszystkich osób (iloraz szans na tercyl dolnej granicy mocy całkowitej = 1,5; $p = 0,01$). Związek był zależny od ciśnienia tętniczego oraz BMI (iloraz szans po skorygowaniu = 1,3; $p = 0,1$)

WNIOSKI. Zmniejszona zmienność akcji serca występuje z innymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia, szczególnie w zakresie czynników częściej spotykanych u osób z zespołem insulinooporności, oraz ze zwiększonym zwapnieniem naczyń wieńcowych u młodych dorosłych, u których nie występują objawy. Wpływ zmniejszenia zmienności rytmu serca na rozwój zaburzeń w zakresie innych czynników ryzyka lub na rozwój miażdżycy poprzez inne czynniki ryzyka wymaga dalszych badań. Odpowiedzi na pytanie, czy mniejsza zmienność rytmu serca prowadzi do rozwoju innych zaburzeń uznawanych za czynniki ryzyka lub też czy ułatwia ich wpływ na rozwój miażdżycy, wymaga dalszych badań.

Słowa kluczowe: zmienność rytmu serca, miażdżycza zwapnienia naczyń wieńcowych, czynniki ryzyka chorób układu krążenia

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2001, 24, 6, 1180–1114
Copyright © 2001 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 4, 281–290
Tłumaczenie: dr med. Anna Korzon-Burakowska
Wydanie polskie: Via Medica

ABSTRACT

INTRODUCTION. To examine the association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary calcification in type 1 diabetic and nondiabetic subjects without a history of cardiovascular disease. Reduced heart-rate variability is associated with increased risk of coronary events. Whether it is associated with coronary atherosclerosis is unknown.

MATERIAL AND METHODS. Power spectral analysis was used to define heart-rate variability in a cross-sectional study of 160 type 1 diabetic patients and 163 randomly selected nondiabetic adults from the general population aged 30–55 years. Coronary artery calcification was measured using electron beam-computed tomography.

RESULTS. Reduced heart-rate variability was associated with similar risk factors in the diabetic and nondiabetic subjects, namely higher HbA_{1c}, triglycerides, systolic blood pressure, BMI, and albumin excretion rate. Reduced heart-rate variability was significantly associated with coronary artery calcification in all subjects (odds ratio per tertile lower total power = 1.5; $P = 0.01$). This association was not independent of blood pressure or BMI (odds ratio on adjustment = 1.3; $P = 0.1$).

CONCLUSIONS. Reduced heart-rate variability clusters with other cardiovascular disease risk factors, especially those that are more common in the insulin resistance syndrome, and is associated with increased coronary calcification in asymptomatic young adults. Whether reduced heart-rate variability leads to other risk factor disturbances or mediates the effects of other risk factors on atherosclerosis deserves further study.

Key words: heart-rate variability, atheromatosis, coronary calcification, cardiovascular risk factors

Zmienność rytmu serca jest wykładnikiem jego autonomicznej funkcji. W szerokim ujęciu, zmienność rytmu w zakresie wysokich częstotliwości odzwierciedla wpływ układu przywspółczulnego, zaś układ współczulny odpowiada za oscylacje o niskiej częstotliwości. Zmniejszona zmienność rytmu serca jest wskaźnikiem zmniejszonej modulacji autonomicznej, chociaż niekoniecznie wskazuje ona na zmniejszenie liczby impulsów czy też zmniejszone napięcie układu autonomicznego [1, 2].

W starzejącej się populacji osób bez cukrzycy zmniejszenie zmienności rytmu serca wiąże się z większą częstością występowania incydentów ser-

cowo-naczyniowych [3, 4]. Inne parametry zaburzeń funkcji układu autonomicznego wiążą się z większą częstością incydentów sercowych u osób chorych na cukrzycę typu 1 [5]. Sugerowany mechanizm, na drodze którego dysfunkcja autonomiczna prowadzi do zwiększonej częstości incydentów sercowych obejmuje zaburzenia rytmu, niewydolność serca i gorsze ukrwienie miokardium. Dysfunkcji autonomicznej, w kontekście związku z patogenezą miażdżycy, nie poświęcano dotychczas specjalnej uwagi, choć mogłoby to istotnie wpłynąć na rozumienie patogenezы miażdżycy u osób chorych na cukrzycę. Bezpośredni wpływ dysfunkcji autonomicznej na rozwój miażdżycy jest z pewnością prawdziwy. Unerwienie współczulne może wywoływać odróżnicowywanie się (dedyferencjację) komórek mięśni gładkich naczyń i zmianę fenotypu na syntetyczny [6, 7]. Ten fenotyp wiąże się z produkcją macierzy pozakomórkowej oraz migracją w obręb błony wewnętrznej, co stwierdza się również w badaniach dotyczących miażdżycy [8]. Inny możliwy mechanizm to sztywnienie naczyń, które może być niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych [9, 10].

Celem niniejszego badania była analiza związku pomiędzy zmiennością rytmu serca a czynnikami ryzyka chorób układu krążenia oraz zwapnieniami naczyń wieńcowych (CAC, *coronary artery calcification*). Obecność zwapnień w naczyniach wieńcowych silnie koreluje ($r = 0,9$) ze stopniem ich zmiężdżycowania i można ją wiarygodnie ocenić za pomocą użycia tomografii komputerowej wiązką elektronową (EBCT, *electron beam-computed tomography*) [11, 12]. Badanie przeprowadzono wśród młodych chorych na cukrzycę typu 1 oraz wśród dorosłych bez cukrzycy i bez choroby niedokrwiennej serca, co pozwoliło ocenić, czy ewentualne zależności występują wyłącznie w przebiegu cukrzycy. Ponieważ ryzyko choroby wieńcowej jest znacznie większe u kobiet niż u mężczyzn chorych na cukrzycę typu 1 [13], szczególnej uwadze w czasie badania poddano zagadnienie większego wpływu tego schorzenia na zmienność rytmu serca u kobiet niż u mężczyzn.

Materiał i metody

Losowo wybrano grupę mężczyzn i kobiet chorych na cukrzycę typu 1 w wieku 30–55 lat na podstawie rejestru osób chorych na cukrzycę typu 1 z 5 szpitali w Londynie. Jako kryterium rozpoznania cukrzycy typu 1 przyjęto wystąpienie choroby ≤ 25 roku życia oraz konieczność leczenia insuliną w ciągu pierwszego roku po ustaleniu rozpoznania. Grupę kontrolną losowo wybrano z rejestru dwóch ogół-

nych praktyk lekarskich w Londynie, dopasowując do grupy badanej pod względem wieku i płci. Do badania włączano pacjentów niezależnie od wywiadu w kierunku chorób serca; tylko u jednej osoby w przeszłości notowano incydenty dławicy, a żadna nie przeżyła zawału serca. W sumie włączono 199 osób chorych na cukrzycę typu 1 (95 kobiet) i 201 osób bez cukrzycy (107 kobiet). Metodę oraz porównanie danych dotyczących zwapnienia opisano w innym miejscu [14]. Spośród 400 osób poddanych badaniu EBCT elektrokardiograficzną ocenę (EKG) do analizy zmienności rytmu serca (HRV, *heart-rate variability*) przeprowadzono u 323. Danych EKG nie zebrano u 55 osób, ponieważ rejestratory nie były dostępne podczas całego badania, natomiast pozostałe 22 rejestracje nie nadawały się do analizy z powodu artefaktów spowodowanych nadmiernymi ruchami. W odniesieniu do 323 osób, u których analizowano HRV i 77 osób, u których te dane nie były dostępne, porównano inne parametry, nie stwierdzając istotnych różnic w odniesieniu do obecności zwapnień (44 vs. 39%; $p = 0,4$), płci (% kobiet = 52 vs. 46%; $p = 0,3$) i cukrzycy (50 vs. 51%; $p = 0,9$). Uzyskano zgodę komisji etyki badań naukowych, wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu po udzieleniu im wyjaśnień w formie ustnej oraz na piśmie.

Wywiad i badanie

Osoby uczestniczące w badaniu wypełniały standardowy formularz dotyczący przebytych chorób, stosowanych leków, stylu życia. Obliczano przeciętne tygodniowe spożycie alkoholu. Narażenie na dym tytoniowy określono jako liczbę wypalonych paczek papierosów rocznie. Czas i intensywność cotygodniowych spacerów, jeżdżenia rowerem czy uprawiania sportu posłużyły do określenia poziomu aktywności fizycznej (< 10 vs. ≥ 10 MJ wydatku energetycznego tygodniowo) [15]. Badanie ciśnienia tętniczego wykonano 3-krotnie po 5 minutach odpoczynku, metodą oscylometryczną, aparatem Omron 705c (Omron, Tokio, Japonia); przyjmując wartość średnią drugiego i trzeciego pomiaru. Zmierzono stężenie glukozy na czczo. Nadwagę określono jako BMI ≥ 30 kg/m². Obwód pasa mierzono w połowie odległości od dolnych żeber i kresy biodrowej. Obwód bioder mierzono na wysokości krętarzy większych.

Zmienność rytmu serca

W przybliżeniu 30 minut po lekkim śniadaniu pacjenci pozostawali w spoczynku przez 5–10 minut w pozycji leżącej na wznak, w spokojnym po-

mieszczeniu. Proszono jednak o relaks, a nie o zasypianie. Zapisu EKG dokonywano przez 5 minut z odprówdzenia o największej amplitudzie załamka R. Sygnał EKG przetwarzano cyfrowo przy częstotliwości 1000 Hz w komputerze z kartą analogowo-cyfrową (AT-MIO-16E2).

Odstępy R-R próbkowano przy 5 Hz z korekcją pobudzeń przedwczesnych metodą interpolacji liniowej w odniesieniu do pobudzenia poprzedzającego i następującego. Analizę mocy widma metodą autoregresji zastosowano do określenia mocy widma w zakresie częstotliwości: wysokich (0,15–0,45 Hz), niskich (0,04–0,15 Hz) i bardzo niskich (0,01–0,04 Hz) [16]. Obliczono również stosunek mocy widma w zakresie wysokich do niskich częstotliwości, ponieważ sugerowano, że może on również dostarczyć dodatkowych informacji o równowadze układu przywspółczulnego oraz współczulnego.

Obrazowanie EBCT

Ultraszybki skaner TK (Imatron C-150XL; Imatron, San Francisco, CA) zastosowano do analizy zwapnienia naczyń wieńcowych. Dwukrotnie wykonano 20 tomogramów poprzecznych w warstwach o grubości 3 mm od dolnej granicy podziału tętnicy płucnej na prawą tętnicę płucną do koniuszka serca w okresie dwóch cykli oddechowych. Ekspozycja na promieniowanie była mniejsza niż 1 mSv. Oceny zwapnień dokonywał radiolog nieznaną danych klinicznych pacjentów (płeć, cukrzyca), zaznaczając obszary wokół zmian potencjalnie uwapnionych (maksymalna gęstość > 130 jednostek Hounsfielda) w zakresie prawej tętnicy wieńcowej, tętnicy okalającej, tętnicy zstępującej przedniej i pnia lewej tętnicy wieńcowej. Mierzono obszar i maksymalną gęstość zmiany w jednostkach Hounsfielda. Określono skalę gęstości 1–4 na podstawie największej gęstości, a następnie obliczono wskaźnik uwapnienia Agatston jako iloczyn pola zmiany i stopnia jej gęstości, jak opisano wcześniej [17]. W obliczeniach stopnia uwapnienia uwzględniono zmiany, których pole powierzchni było równe lub większe niż 0,51 mm² (co odpowiada dwóm sąsiadującym pikselom) a maksymalna gęstość musiała wynosić minimum 130 jednostek Hounsfielda. Obliczano całkowity wskaźnik dla poszczególnych tętnic oraz dla całego serca poprzez zsumowanie wskaźników dla poszczególnych zmian.

Badania laboratoryjne

Stężenie cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów oznaczano enzymatyczną metodą kolorymetryczną [18, 19].

Stężenie cholesterolu frakcji HDL mierzono bezpośrednio po stabilizacji innych lipoprotein [20]. Cholesterol frakcji LDL obliczano według metody opisanej przez Friedewalda i wsp. [21]. U 3 osób chorych na cukrzycę i u 5 bez cukrzycy stężenie triglicerydów przekraczało 4,5 mmol/l, co eliminowało obliczone wartości stężeń cholesterolu frakcji LDL. Wartości stężenia cholesterolu LDL u tych chorych usunięto z tabeli 1. Stężenie HbA_{1c} mierzono lateksową metodą immunologiczną. Każdy z uczestników 2-krotnie wykonał nocną zbiórkę moczu do badania. Stężenie albumin mierzono metodą immunoturbidymetryczną.

Analiza statystyczna

Wszystkie analizy wykonano z użyciem programu Stata 5 (Stato, College Station, TX). Zmienność rytmu serca porównywano naprzemiennie pomiędzy czterema grupami cukrzyca/płeć. Ponieważ te dane

nie miały rozkładu normalnego, przedstawiono mediany oraz zakresy międzykwartylowe. Zmienne o rozkładzie skośnym znormalizowano za pomocą transformacji logarytmicznej. Różnice HRV pomiędzy chorymi na cukrzycę a osobami bez cukrzycy analizowano z wykorzystaniem metody wieloczynnikowej regresji liniowej z poprawką względem wieku. Ocenę wpływu cukrzycy na zmienność rytmu serca w zależności od płci przeprowadzono za pomocą włączenia do modeli regresji parametru „cukrzyca a płeć”. Odpowiada to ocenie, czy zależne od płci różnice w zmienności rytmu serca wiążą się z występowaniem cukrzycy.

Wskaźnik uwapnienia (dla całego serca) charakteryzował się dodatnim odchyleniem z wysoką częstością występowania wartości zero. Ponieważ transformacja danych nie znormalizowałaby tego rozkładu, zastosowano regresję logistyczną w celu zbadania szans występowania jakichkolwiek zwap-

Tabela 1. Czynniki ryzyka, moc widma oraz inne parametry w zależności od obecności cukrzycy oraz od płci

	Mężczyźni		Kobiety	
	Bez cukrzycy	Z cukrzycą	Bez cukrzycy	Z cukrzycą
n	74	82	89	78
Średnia (SEM)				
Wiek (lata)	37,7 (0,5)	38,4 (0,5)	37,8 (0,4)	37,3 (0,5)
Czas trwania cukrzycy (lata)		23,8 (0,9)		23,9 (0,8)
HbA _{1c} % [g]	5,3 (0,05)	8,3 (0,14)‡	5,3 (0,04)	8,9 (0,20)‡
BMI [kg/m ²]	25,2 (0,4)	25,6 (0,3)	25,5 (0,6)	25,6 (0,4)
Stosunek talia/biodra	0,92 (0,01)	0,91 (0,01)	0,81 (0,01)	0,82 (0,01)
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,57 (0,05)	1,70 (0,04)†	1,83 (0,04)	1,94 (0,06)*
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	3,3 (0,11)	3,0 (0,1)*	2,96 (0,08)	2,84 (0,1)
Stosunek cholesterol całkowity/HDL	3,8 (0,14)	3,2 (0,11)‡	3,1 (0,1)	2,9 (0,1)
Triglicerydy [mmol/l (g)]	1,4 (0,09)	1,2 (0,06)*	1,0 (0,05)	0,92 (0,04)
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	124 (1,5)	128 (1,3)*	112 (1,3)	120 (1,6)‡
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	76 (1,1)	76 (0,9)	69 (0,9)	72 (1,0)*
% (SEM)				
Otyłość	8 (3)	7 (3)	21 (4)	10 (3)†
AER ≥ 20 μg/min	4 (2)	22 (5)†	3 (2)	8 (3)
Palenie tytoniu (kiedykolwiek palił)	59 (6)	51 (6)	53 (5)	45 (6)
Wskaźnik wysiłku < 10	75 (5)	78 (4)	86 (4)	85 (4)
Mediany (zakres międzykwartylowy)				
Moc wysokich częstotliwości [ms ²]	253 (495)	149 (276)†	389 (484)	127 (190)‡
Moc niskich częstotliwości [ms ²]	505 (583)	297 (573)†	457 (589)	171 (323)‡
Moc bardzo niskich częstotliwości [ms ²]	420 (507)	266 (422)†	412 (609)	162 (268)‡
Całkowita moc [ms ²]	1349 (955)	697 (883)†	1365 (1056)	491 (567)‡
Częstość akcji serca (uderzenia/min)	64 (11)	67 (18)†	64 (13)	72 (13)‡
Stosunek wysokich/niskich częstotliwości	0,53 (0,7)	0,45 (0,5)	0,94 (0,8)	0,71 (0,98)

Dane wyrażone w średnich (SE); *p < 0,05; †p < 0,01; ‡p < 0,001 dla różnic pomiędzy osobami tej samej płci z cukrzycą i bez cukrzycy, skorygowane pod względem wieku, dzięki wykorzystaniu metody regresji. Zakres międzykwartylowy określa wielkość różnicy pomiędzy 25. i 75. centylem

nień (wskaźnik > 0) w powiązaniu z całkowitą mocą widma. Następnie wprowadzono korekcję względem innych czynników ryzyka ocenianych w tym modelu. Związek pomiędzy stosunkiem zakresu wysokich częstotliwości do niskich częstotliwości a uwapnieniem badano w ten sam sposób.

Wyniki

Tabela 1 przedstawia rozkład czynników ryzyka w zależności od występowania cukrzycy oraz od płci. U chorych na cukrzycę mężczyzn i kobiet ciśnienie tętnicze krwi było znacząco wyższe niż u osób bez cukrzycy. Natomiast profil lipidowy chorych na cukrzycę, zwłaszcza u mężczyzn, był lepszy niż u osób bez cukrzycy.

Zmienność rytmu serca u chorych na cukrzycę i osób bez cukrzycy

U osób obojga płci cukrzyca kojarzyła się z istotnym zmniejszeniem całkowitej zmienności rytmu serca oraz zmienności zarówno w zakresie wysokich, jak i niskich częstotliwości. Obserwowano różnicę pomiędzy chorymi na cukrzycę a osobami bez cukrzycy, jednak nie była ona znamienna statystycznie. Większą różnicę stwierdzono u kobiet niż mężczyzn ($p > 0,09$ dla wszystkich indeksów zmienności). Moc wysokich częstotliwości oraz niskich częstotliwości silnie korelowała z całkowitą mocą widma i dlatego pozostałe analizy prowadzono, koncentrując się na całkowitej mocy widma. Stwierdzone zależności całkowitej mocy widma były podobne do zależności mocy widma w zakresie wysokich i niskich częstotliwości.

Czynniki towarzyszące zmniejszonej całkowitej mocy widma

Całkowita moc widma obniża się wraz z wiekiem zarówno u osób chorych na cukrzycę, jak i u osób bez cukrzycy ($p = 0,02$). Dłuższy czas trwania cukrzycy wiązał się ze zmniejszeniem mocy widma, jednak to zjawisko nie było niezależne od wieku. Współczynniki cząstkowe korelacji zależności całkowitej mocy widma oraz innych czynników skorygowanych względem wieku przedstawia tabela 2. Mimo że współczynniki nieco się różnią, podobny rodzaj zależności obserwowano u chorych na cukrzycę, jak i u osób bez cukrzycy i nie zauważono znamiennych różnic w odniesieniu do siły tych związków. U osób z niższą mocą widma obserwowano większe wartości ciśnienia tętniczego krwi, BMI, stosunku talii do bioder, stężenia triglicerydów i HbA_{1c}, ponadto rzadziej podejmowały one wysiłek fizyczny. W analizie wieloczynnikowej regresji z jednoczesnym zastosowaniem powyższych parametrów, moc widma była niezależnie powiązana ze stężeniem HbA_{1c} oraz skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi u chorych na cukrzycę oraz ze stężeniem HbA_{1c} i triglicerydów u osób bez cukrzycy. Niższa moc widma towarzyszyła większemu wydalaniu albumin w podgrupie pacjentów ($n = 271$), u których te parametry oceniono (tab. 2). W grupie pacjentów bez cukrzycy związek mocy widma i wydalania albumin był niezależny od BMI, skurczowego ciśnienia tętniczego, stężenia triglicerydów i HbA_{1c} ($p = 0,01$ po skorygowaniu). Po wykluczeniu z powyższej analizy 21 osób chorych z cukrzycą i 3 osób bez cukrzycy stosujących leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi, stwierdzono podobną zależność.

Tabela 2. Współczynnik korelacji cząstkowy (r) oceny związku pomiędzy całkowitą mocą widma a czynnikami ryzyka choroby wieńcowej w zależności od cukrzycy, skorygowane względem płci oraz wieku

	Osoby bez cukrzycy	Chorzy na cukrzycę	Wszyscy uczestnicy po skorygowaniu względem cukrzycy
Wiek	-0,18†	-0,09	-0,13†
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	-0,13	-0,25	-0,21§
BMI [kg/m ²]	-0,12	-0,14	-0,13†
Stosunek talia/biodra	-0,15	-0,08	-0,11†
HbA _{1c} %	-0,20‡	-0,28‡	-0,26§
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	-0,06	-0,09	-0,08
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	0,11	0,01	0,05
Triglicerydy [mmol/l]	-0,21‡	-0,10	-0,15§
Wskaźnik wysiłku	0,13	0,21†	0,18‡
Poziom wydalania albumin [μ g/min]*	-0,24‡	-0,17	-0,18‡

*Dane po transformacji logarytmicznej; wszystkie korelacje inne niż korelacje względem samego wieku były skorygowane względem wieku † $p < 0,05$; ‡ $p < 0,01$; § $p < 0,001$

Nie stwierdzono zależności pomiędzy klasą społeczną a mocą widma.

Niższa moc widma u chorych na cukrzycę w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy pozostawała niezmienną także po korekcji w odniesieniu do skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, BMI i lipidów (danych nie przedstawiono). Korekcja względem klasy społecznej nie miała wpływu na różnice w mocy widma pomiędzy osobami chorymi na cukrzycę a osobami bez cukrzycy, niezależnie od płci. Korekcja HbA_{1c} znosiła różnice w zakresie zmienności rytmu.

Częstość występowania zwapnień

Jak wcześniej opisano, częstość występowania CAC wynosiła 54% u mężczyzn bez cukrzycy i 52% u mężczyzn chorych na cukrzycę ($p = 0,7$) [14]. Częstość zwapnień u kobiet bez cukrzycy wyniosła 22%, a 47% u kobiet chorych na cukrzycę. Wpływ cukrzycy na występowanie zwapnień był zatem 5-krotnie wyższy u kobiet niż u mężczyzn ($p < 0,001$ w odniesieniu do parametru „cukrzyca–płeć”). Jednakże zarówno u kobiet, jak i mężczyzn z cukrzycą nasilenie zwapnień było większe niż u osób zdrowych.

Całkowita moc widma i uwapnienie naczyń wieńcowych

Wiek wiązał się zarówno z mocą widma (tab. 2), jak i ze stopniem uwapnienia (iloraz szans wystąpienia zwapnień na każdy rok życia = 1,07; $p = 0,01$). Z tego względu związek mocy widma i CAC był skorygowany względem wieku (tab. 3). Zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u osób bez cukrzycy przy obniżonej mocy widma współczynnik ryzyka występowania CAC był wyższy, jednak po skorygowaniu względem wieku różnice te nie osiągały znamienności statystycznej w żadnej z grup (tab. 3). Zależność ta była znamienna w odniesieniu do wszystkich osób, z ilo-

razem szans równym 1,5 na tercyl mocy widma skorygowanej względem wieku (tab. 3). Obserwowano stopniowy wzrost ilorazu szans występowania CAC przypadający na każdy kolejny malejący tercyl mocy widma, tak że w odniesieniu do połączonej grupy, u osób w najniższym tercylu mocy widma, szansa wystąpienia CAC była 2,3-krotnie większa niż u osób z górnego tercyla mocy widma skorygowanego względem wieku ($p = 0,01$). Korelacja mocy widma i występowania zwapnień była niezależna od stężenia triglicerydów, ale zależała od skurczowego ciśnienia tętniczego oraz BMI (tab. 3). Ta zależność utrzymywała się nawet po skorygowaniu względem HbA_{1c}, wartości wydalanych albumin oraz poziomu aktywności fizycznej w odniesieniu do osób, u których powyższe dane były dostępne. Wyłączenie z analizy danych osób biorących leki wpływające na ciśnienie tętnicze krwi nie zmieniło zależności pomiędzy mocą widma oraz uwapnieniem tętnic wieńcowych. Nie obserwowano znamiennej różnicy w odniesieniu do kobiet i mężczyzn oraz siły zależności ($p = 0,1$ dla wpływu płci i mocy widma na uwapnienie).

Stosunek mocy widma w zakresie wysokich częstotliwości do mocy widma w zakresie niskich częstotliwości

Cukrzyca nie wiązała się ze znamienną różnicą stosunku wysokich do niskich częstotliwości, u żadnej z płci nie stwierdzono związku pomiędzy tym wskaźnikiem a CAC (danych nie przedstawiono). Jak wcześniej donoszono w innych badaniach, ten stosunek jest znacznie wyższy u kobiet niż u mężczyzn (tab. 1).

Wnioski

W przedstawionym badaniu wykazano, że obniżona zmienność akcji serca wiąże się ze zwiększeniem CAC. Wniosując na podstawie wartości ilora-

Tabela 3. Iloraz szans CAC na tercyl całkowitej mocy widma

	Wszyscy badani			Osoby bez cukrzycy			Chorzy na cukrzycę		
	Odds ratio	95% CI	P	Odds ratio	95% CI	P	Odds ratio	95% CI	P
Nieskorygowane	1,6	(1,2–2,2)	0,003	1,6	1,01–2,6	0,04	1,6	1,03–2,3	0,03
Skorygowane względem:									
Wiek	1,5	1,1–2,05	0,01	1,5	0,93–2,4	0,09	1,5	0,99–2,24	0,06
Wiek, Częstość akcji serca	1,5	1,03–2,2	0,03						
Wiek, Skurczowe ciśnienie tętnicze	1,4	0,99–1,9	0,06						
Wiek, BMI	1,3	0,98–1,9	0,08						
Wiek, triglicerydy	1,4	1,02–1,9	0,04						
Wszystkie powyższe	1,2	0,87–1,7	0,3						

zu szans, oceniono, że związek ten był podobny u chorych na cukrzycę, jak i u pacjentów bez cukrzycy, chociaż w żadnej z grup nie osiągnął znamienności statystycznej. Badanie wykazało również, że czynniki ryzyka związane z obniżeniem zmienności akcji serca są podobne w ogólnej populacji i u chorych na cukrzycę i obejmują również czynniki ryzyka wchodzące w skład zespołu insulinooporności oraz wartości stężenia HbA_{1c}.

Związek pomiędzy zmiennością częstości akcji serca a CAC nie jest zjawiskiem wtórnym do niedokrwienia.

W badaniu porównawczym zaobserwowano, że u chorych z dysfunkcją autonomiczną serca miażdżyca naczyń wieńcowych jest bardziej nasiloną, co może odzwierciedlać podobieństwo przyczyn tych dwóch zjawisk lub też fakt, że jedno może być wynikiem drugiego. Stąd niedokrwienie wynikające z miażdżycy może prowadzić do zmniejszenia zmienności akcji serca. Autorzy badali jednak młodych dorosłych, z których tylko jeden miał dolegliwości stenokardialne. Poziomy CAC, które stwierdzono, w większości odpowiadały łagodnej miażdżycy (u 90% badanych z CAC wskaźniki EBCT wynosiły < 100). Nawet w przypadku 2 pacjentów z najwyższymi wynikami (> 400), których skierowano na badanie wysiłkowe z zastosowaniem talu, nie stwierdzano niedokrwienia. Dlatego wydaje się, że dane autorów wskazują, że zmniejszenie zmienności akcji serca wiąże się raczej z samą miażdżycą, a nie jest zjawiskiem wtórnym do niedokrwienia.

Wcześniejsze badania przeprowadzone w populacji ogólnej wykazały istnienie związku pomiędzy zmiennością akcji serca a nasileniem miażdżycy w badaniu angiograficznym. Jednak te ostatnie badania obejmowały chorych z dolegliwościami o charakterze dusznicy bolesnej, dlatego nie można było wykluczyć obniżenia zmienności akcji serca jako zjawiska wtórnego do niewydolności serca na tle niedokrwienia lub też uszkodzenia włókien nerwowych serca w przebiegu niedokrwienia [22]. Takiego wyjaśnienia nie można też wykluczyć w prospektywnych badaniach, w których obniżenie zmienności akcji serca wiązało się ze zwiększoną częstością występowania choroby wieńcowej. Krótki czas obserwacji w tym badaniu oznacza, że niedokrwienie mogło już występować na początku badania u tych osób, u których następnie rozwinęła się choroba wieńcowa [3, 4].

Czy obniżona zmienność akcji serca jest czynnikiem ryzyka miażdżycy?

Czy związek pomiędzy zmiennością akcji serca a CAC odzwierciedla po prostu fakt, że mają one

wspólne czynniki ryzyka? Związek ten był niezależny od niektórych wspólnych czynników ryzyka (np. stężenia triglicerydów), ale zależał od wartości ciśnienia skurczowego krwi oraz BMI. Dlatego zależność może odzwierciedlać wpływ ciśnienia skurczowego i BMI; jest również możliwe, że obniżenie zmienności akcji serca jest częścią mechanizmu, w wyniku którego otyłość i nadciśnienie prowadzą do powstawania zwapnień. Obniżenie zmienności akcji serca może nawet wyprzedzać nadciśnienie. Zgodne z tą teorią poczyniono obserwacje w badaniu *Atherosclerosis Risk in the Community*, w którym obniżona moc widma o wysokiej częstotliwości wiązała się w sposób niezależny z nadciśnieniem tętniczym [23]. Obserwowany związek może również wynikać z innych wspólnych czynników ryzyka nieoznaczonych w tym badaniu. Przykładowo, chociaż stężenie HbA_{1c} nie wykazywało związku ze zwapnieniem, jest możliwe, że pomiary długofalowego wyrównania glikemii lub zaawansowanych końcowych produktów glikacji mogą się wiązać zarówno ze zmiennością akcji serca, jak i z obecnością zwapnień. Przedstawiane badanie nie może wyjaśnić tej kwestii, ale dane wskazują, że rola dysfunkcji autonomicznej w określaniu czynników ryzyka miażdżycy lub w modyfikowaniu ich wpływu wymaga bardziej szczegółowych badań.

Jeżeli dysfunkcja autonomiczna serca jest elementem patogenezы miażdżycy, należy wówczas zwerfifikować rozumienie patogenetycznych konsekwencji cukrzycowej neuropatii autonomicznej serca i umieścić wśród nich miażdżycę obok zwiększonego ryzyka niewydolności serca lub arytmii. Nawet w przypadku tych młodych chorych na cukrzycę typu 1, u których glikemia była względnie dobrze wyrównana, autorzy stwierdzili istotne obniżenie zmienności akcji serca, podobnie jak w innych badaniach [24, 25]. Różnic tych nie można było wytłumaczyć czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, ale skorygowanie względem HbA_{1c} spowodowało zniesienie różnic dotyczących zmienności akcji serca pomiędzy chorymi na cukrzycę a osobami bez tego schorzenia. Interpretacja tej obserwacji jest jednak niepewna, ponieważ wartości stężeń HbA_{1c} chorych na cukrzycę i bez cukrzycy pokrywają się tylko w niewielkim stopniu, dlatego w każdym modelu HbA_{1c} będzie stanowiła dobry wskaźnik cukrzycy. Stąd można oczekiwać, że pomoże w określeniu różnic pomiędzy osobami chorymi na cukrzycę i osobami bez tego schorzenia.

Zmienność akcji serca nie tłumaczy obserwowanego w cukrzycy zniesienia związanych z płcią różnic w nasileniu zwapnień w naczyniach wieńcowych.

Powszechnie wiadomo, że cukrzyca częściej prowadzi do choroby wieńcowej u kobiet niż u męż-

czyż co powoduje zniesienie różnic pomiędzy płciami w występowaniu choroby wieńcowej [26]. Potwierdzają to obserwacje autorów, którzy stwierdzili, że wpływ cukrzycy na występowanie zwapnień był większy u kobiet niż u mężczyzn [14]. Zbadano, do jakiego stopnia zjawisko to może się wiązać z bardziej niekorzystnym wpływem cukrzycy na zmienność akcji serca u kobiet chorych na cukrzycę niż u mężczyzn. Według autorów, jak dotąd nie pojawiły się żadne doniesienia na ten temat. Stwierdzono jednak, że niekorzystny wpływ cukrzycy na zmienność akcji serca był tylko nieznacznie większy w przypadku kobiet niż mężczyzn i nie było różnic pomiędzy płciami pod względem siły związku ze zwapnieniami. Dlatego wydaje się nieprawdopodobne, że podstawą bardziej niekorzystnego wpływu cukrzycy na występowanie zwapnień u kobiet niż u mężczyzn stanowi zmienność akcji serca.

Zmniejszona zmienność akcji serca a czynniki ryzyka związane z insulinopornością

Autorzy potwierdzili wyniki wcześniejszych badań wskazujących, że mała zmienność akcji serca wiązała się z wyższym stężeniem triglicerydów, wyższym ciśnieniem tętniczym i BMI zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u osób bez tego schorzenia [27]. Stwierdzono, że zmienność akcji serca wykazywała silny niezależny związek ze stężeniem HbA_{1c}, zwłaszcza w przypadku osobników bez cukrzycy. Ostatnio w badaniu *Hoorn* opisano ten związek u osób starszych, chociaż nie był to związek niezależny od stosowanych leków hipotensyjnych [28]. Obserwacje autorów są zgodne z coraz większą liczbą danych dowodzących, że dysfunkcja autonomiczna serca może już na wczesnym etapie charakteryzować osoby, u których glikemia mieści się jeszcze w granicach nieupoważniających do rozpoznania cukrzycy lub może sygnalizować pewne aspekty zespołu insulinoporności, być może nawet samą hiperinsulinemię [29–33].

Ujemna korelacja zmienności akcji serca i wydalania albumin w ogólnej populacji

Ciekawą obserwacją poczynioną w tym badaniu stanowi fakt, że większe wydalanie albumin z moczem wiązało się z mniejszą mocą widma u osób bez cukrzycy. Zależność tę obserwowano, mimo że w przypadku prawie wszystkich osób bez rozpoznanej cukrzycy (96%) wydalanie albumin mieściło się w granicach normoalbuminurii (< 20 µg/min⁻¹). Jest to interesujące, ponieważ uważa się, że w ogólnej populacji podwyższone wydalanie albumin stanowi wskaźnik zwiększonego ryzyka miażdżycy [34]. Obserwacje au-

torów można tłumaczyć tym, że zmniejszona zmienność akcji serca może stanowić wskaźnik nieprawidłowej aktywności współczulnej w obrębie nerek. Dysfunkcja taka mogłaby prowadzić do hiperfiltracji kłębkowej — zjawiska wyprzedzającego wystąpienie mikroalbuminurii [35]. Dane autorów pozostają w sprzeczności z wynikami badania *Hoorn*, w którym nie stwierdzano związku pomiędzy funkcją autonomiczną serca a albuminurią u osób z prawidłową tolerancją glukozy po skorygowaniu względem wieku [36].

Rozważania metodologiczne

Zależności stwierdzane w przedstawianym badaniu opierają się na pojedynczych, trwających 5 minut zapisach akcji serca i prawdopodobnie mogą być osłabione przez zmienność wewnątrzosobniczą. Aby ocenić rzeczywistą siłę tych zależności, konieczne byłoby przeprowadzenie dłuższych pomiarów, takich jak 24-godzinne monitorowanie zmienności akcji serca. Oczywiście ograniczenie badania autorów stanowił fakt, że nie było możliwości odróżnienia, czy obniżona zmienność akcji serca wyprzedza podwyższenie ciśnienia tętniczego, czy też jest jego konsekwencją. Wyjaśnienie tej kwestii wymaga przeprowadzenia prospektywnego badania obejmującego bardzo młode osoby.

Biorąc pod uwagę, że glikemia oraz insulinemia wiążą się z aktywnością współczulną i być może ze współczulną modulacją akcji serca, potencjalne ograniczenie stanowi uzyskanie wartości stężeń glikemii i insulinemii w momencie dokonywania pomiarów. Mogło to mieć wpływ na oszacowanie różnic pomiędzy chorymi na cukrzycę a osobami bez tej choroby. Jednak w obrębie każdej grupy efekt międzyosobniczej zmienności glikemii i insulinemii dodatkowo utrudniałby stwierdzenie zależności (w związku z jego wpływem na regresję) pomiędzy zmiennością akcji serca a nasileniem zwapnień.

Należy zauważyć, że w tym badaniu stosowano CAC jako miarę nasilenia miażdżycy, z którą wielkość ta pozostaje w ścisłym związku, a nie jako miarę zwężenia światła naczynia lub ryzyka pęknięcia blaszki miażdżycowej, względem których zależność jest słabsza [11, 37]. Należy koniecznie rozważyć, czy CAC jest równie dobrym wskaźnikiem u chorych na cukrzycę, jak u osobników bez tej choroby. Stwierdzone za pomocą EBCT zwapnienia pozostają w ścisłej zależności z występowaniem choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę typu 1 [38], a podczas autopsji stwierdzono, że blaszki miażdżycowe u chorych na cukrzycę typu 1 zawierają taką samą ilość wapnia w danej objętości blaszki jak u pacjentów bez cukrzycy [39]. Niemniej jednak nasilenie zwap-

nień może słabiej korelować z nasileniem miażdżycy u chorych na cukrzycę niż u osób bez cukrzycy. Nawet jeżeli tak jest, to nadal wymaga wyjaśnienia, dlaczego zmniejszenie zmienności akcji serca wiąże się z większym nasileniem.

Istotnym zagadnieniem w interpretacji tych danych jest fakt, że chirurgiczna sympatektomia i neuropatia autonomiczna w przebiegu cukrzycy wiążą się z występowaniem zwapnień w błonie środkowej naczyń obwodowych [40, 41]. Nasuwa to pytanie, czy zwapnienia stwierdzone u chorych na cukrzycę mogą dotyczyć błony środkowej, czy też są miażdżycowymi zwapnieniami błony wewnętrznej. Jednak badania autopsyjne wykazały, że CAC dotyczy błony wewnętrznej i wiąże się z miażdżycą [42] za wyjątkiem sytuacji, kiedy występuje niewydolność nerek oraz nasilona choroba naczyń obwodowych. U żadnej z badanych przez autorów osób nie występowała niewydolność nerek lub choroby naczyń obwodowych. Ponadto stwierdzenie zależności pomiędzy zwapnieniem a zmiennością akcji serca u osób bez cukrzycy przemawia przeciwko zwapnieniu błony środkowej jako wyjaśnieniu tej obserwacji.

Podsumowując, obniżenie częstości akcji serca wiąże się z podobnymi czynnikami ryzyka schorzeń układu krążenia zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u osób bez tej choroby oraz z występowaniem podklinicznej miażdżycy. Ta zależność nie pozostaje bez związku z ciśnieniem tętniczym krwi oraz BMI. Dlatego też zagadnienie wpływu obniżenia zmienności akcji serca na zmiany w odniesieniu do czynników ryzyka miażdżycy lub pośredniczenia we wpływie innych czynników ryzyka miażdżycy wymaga dalszych badań. Istotną kwestię stanowi też pytanie, czy zapobieganie neuropatii autonomicznej może dodatkowo ograniczyć rozwój choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę. Potrzebne są nowe metody prewencji neuropatii autonomicznej. Tymczasem silna zależność pomiędzy stężeniem HbA_{1c} a zmiennością akcji serca, obserwowana w tym badaniu, wskazuje na znaczenie dobrego wyrównania glikemii w prewencji neuropatii autonomicznej, tak jak wykazano to w badaniu DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) [43], obok kontroli ciśnienia tętniczego oraz leczenia zaburzeń lipidowych.

PIŚMIENNICTWO

- 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. *Eur. Heart. J.* 1996; 17: 354–381.
- Kingwell B.A., Thompson J.M., Kaye D.M., McPherson G.A., Jennings G.L., Esler M.D.: Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 1994; 90: 234–240.
- Tsuji H., Larson M.G., Venditti F.J. Jr., Manders E.S., Evans J.C., Feldman C.L., Levy D.: Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94: 2850–2855.
- Liao D., Cai J., Rosamond W.D., Barnes R.W., Hutchinson R.G., Whitsel E.A., Rautaharju R., Heiss G.: Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: a population-based case-cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145: 696–706.
- Ewing D.J., Campbell I.W., Clark B.F.: Mortality in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1976; 1: 601–603.
- Kacem K., Bonvento G., Seylaz J.: Effect of sympathectomy on the phenotype of smooth muscle cells of middle cerebral and ear arteries of hyperlipidaemic rabbits. *Histochem. J.* 1997; 29: 279–286.
- Dimitriadou V., Aubineau P., Taxi J., Seylaz J.: Ultrastructural changes in the cerebral artery wall induced by long-term sympathetic denervation. *Blood. Vessels.* 1988; 25: 122–143.
- Sarmento A., Soares da Silva P., Teixeira A.A., Azevedo I.: Effects of denervation induced by 6-hydroxydopamine on cell nucleus activity of arterial and cardiac cells of the dog. *J. Auton. Pharmacol.* 1987; 7: 119–126.
- Jensen-Urstad K., Reichard P., Jensen-Urstad M.: Decreased heart rate variability in patients with type 1 diabetes mellitus is related to arterial wall stiffness. *J. Intern. Med.* 1999; 245: 57–61.
- Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Webb D.J.: Pulse wave analysis and arterial stiffness. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32 (supl. 3): S33–S37.
- Sangiorgi G., Rumberger J.A., Severson A., Edwards W.D., Gregoire J., Fitzpatrick L.A., Schwartz R.S.: Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 126–133.
- Rumberger A.J., Brundage H.B., Rader J.D., Kondos G.: Electron beam computed tomography coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo. Clin. Proc.* 1999; 74: 243–252.
- Krolewski A.S., Kosinski E.J., Warram J.H., Leland O.S., Busick E.J., Asmal A.C., Rand L.I., Christlieb A.R., Bradley R.F., Kahn C.R.: Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset insulin-dependent diabetes. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 750–755.
- Colhoun H.M., Rubens M.B., Underwood S.R., Fuller J.H.: The effect of type 1 diabetes mellitus on the gender difference in coronary artery calcification. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 2160–2167.
- Baecke J.A., Burema J., Frijters J.E.: A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 1982; 36: 936–942.
- Pitzalis M.V., Mastropasqua F., Massari F., Forte C., Di Maggio M., Passantino A., Colombo R., Di Biase M., Rizzon P.: Short-term long-term reproducibility of time and frequency domain heart rate variability measurements in normal subjects. *Cardiovasc. Res.* 1996; 32: 226–233.
- Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., Zusmer N.R., Viamonte M., Detrano R.: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15: 827–832.
- Allain C.C., Poon L.S., Chan C.S., Richmond W., Fu P.C.: Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.* 1974; 20: 470–475.
- Fossati P., Prencipe L.: Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin. Chem.* 1982; 28: 2077–2080.
- Sugiuchi H., Uji Y., Okabe H., Irie T., Uekama K., Kayahara N., Miyachi K.: Direct measurement of high-density lipoprotein

- cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated alpha-cyclodextrin. *Clin. Chem.* 1995; 41: 717–723.
21. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.: Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972; 18: 499–502.
 22. Hayano J., Sakakibara Y., Yamada M., Ohte N., Fujinami T., Yokoyama K., Watanabe Y., Takata K.: Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease: its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; 81: 1217–1224.
 23. Liao D., Cai J., Barnes R.W., Tyroler H.A., Rautaharju P., Holme I., Heiss G.: Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 1147–1156.
 24. Bellavere F., Balzani I., De Masi G., Carraro M., Carenza P., Cobelli C., Thomaseth K.: Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992; 41: 633–640.
 25. Wawryk A.M., Bates D.J., Couper J.J.: Power spectral analysis of heart rate variability in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1416–1421.
 26. Krolewski A.S., Czyzyk A., Janeczko D., Kopczynski J.: Mortality from cardiovascular diseases among diabetics. *Diabetologia* 1977; 13: 345–350.
 27. Orchard T.J., Lloyd C.E., Maser R.E., Kuller L.H.: Why does diabetic autonomic neuropathy predict IDDM mortality? An analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1996; 34: S165–S171.
 28. Gerritsen J., Dekker J.M., Ten Voorde B.J., Bertelsmann F.W., Kostense P.J., Stehouwer C.D.A., Heine R.J., Nijpels G., Heethaar R.M., Bouter L.M.: Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2000; 43: 561–570.
 29. Laitinen T., Vauhkonen I.K.J., Niskanen L.K., Hartikainen J.E.K., Lansimies E.A., Uusitupa M.I.J., Laakso M.: Power spectral analysis of heart rate variability during hyperinsulinemia in non-diabetic offspring of type 2 diabetic patients: evidence of possible early autonomic dysfunction in insulinresistant subjects. *Diabetes* 1999; 48: 1295–1299.
 30. Liao D., Cai J., Brancati F.L., Folsom A., Barnes R.W., Tyroler H.A., Heiss G.: Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus: the ARIC Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 30: 211–221.
 31. Flanagan D.E., Vaile J.C., Petley G.W., Moore V.M., Godsland I.F., Cockington R.A., Robinson J.S., Phillips D.I.: The autonomic control of heart rate and insulin resistance in young adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1263–1267.
 32. Festa A., D'Agostino R. Jr., Hales C.N., Mykkanen L., Haffner S.M.: Heart rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2000; 23: 624–628.
 33. Lefrandt J.D., Mulder M.C., Bosma E., Smit A.J., Hoogenberg K.: Inverse relationship between blood glucose and autonomic function in healthy subjects. *Diabetes Care* 2000; 23: 1862–1864.
 34. Yudkin J.S.: Hyperinsulinaemia, insulin resistance, microalbuminuria and the risk of coronary heart disease. *Ann. Med.* 1996; 28: 433–438.
 35. Schmieder R.E., Veelken R., Schobel H., Dominiak P., Mann J.F., Luft F.C.: Glomerular hyperfiltration during sympathetic nervous system activation in early essential hypertension. *J. Am. Soc. Nephro.* 1997; 8: 893–900.
 36. Smulders Y.M., Jager A., Gerritsen J., Dekker J.M., Nijpels G., Heine R.J., Bouter L.M., Stehouwer C.D.: Cardiovascular autonomic function is associated with (micro-)albuminuria in elderly Caucasian subjects with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1369–1374.
 37. O'Rourke R.A., Brundage B.H., Froelicher V.F., Greenland P., Grundy S.M., Hachamovitch R., Pohost G.M., Shaw L.J., Weintraub W.S., Winters W.L. Jr.: American College of Cardiology/ American Heart Association Expert Consensus Document on electronbeam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 326–340.
 38. Olson J.C., Edmundowicz D., Becker D.J., Kuller L.H., Orchard T.J.: Coronary calcium in adults with type 1 diabetes: a stronger correlate of clinical coronary artery disease in men than in women. *Diabetes* 2000; 49: 1571–1578.
 39. Dziedzic Goclawska A., Fuchs U., Krautschick I., Ostrowski K., Stachowicz W., Michalik J.: Crystallinity of mineral deposited in arterial walls in the course of arteriosclerosis in diabetics and in patients with normal carbohydrate metabolism. *Basic. Appl. Histochem.* 1984; 28: 21–28.
 40. Goebel F.D., Fuessl H.S.: Monckeberg's sclerosis after sympathetic denervation in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1983; 24: 347–350.
 41. Edmonds M.E., Morrison N., Laws J.W., Watkins P.J.: Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *B. Med. J. Clin. Res. Ed.* 1982; 284: 928–930.
 42. Blankenhorn D.H.: Coronary arterial calcification: a review. *Am. J. Med. Sci.* 1961; 242: 41–50.
 43. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41: 416–423.