

Variabilita srdeční frekvence: Využití v interní praxi se zaměřením na metabolický syndrom

MUDr. Jiří Pumplra, MPH, MBA^{1,2,4}, prof. MUDr. Eliška Sovová, Ph.D, MBA^{2,3},
prof. Dr.med. Kinga Howorka, MPH, MBA, MSc⁴

¹Ordinace vnitřního lékařství, Vila zdraví Olomouc

²1. interní klinika FN UP Olomouc

³Klinika tělovýchovného lékařství a kardiologické rehabilitace FN UP Olomouc

⁴Výzkumná skupina Funkční rehabilitace a skupinové edukace, Lékařská univerzita Vídeň

Schopnost rychlých adaptačních změn je důležitou podmínkou k udržení dlouhodobé homeostázy organismu. Autonomní nervový systém představuje dynamický řídicí systém, který citlivě reaguje na řadu zevních a vnitřních podnětů, a zajišťuje tak integritu organismu. Kardiovaskulární reflexy, které jsou základem tohoto systému, se mohou vlivem různých faktorů narušit. Díky výpočetním technologiím lze dnes jejich případnou časovou dysfunkci odhalit poměrně rychle, jednoduše a neinvazivně, pomocí analýzy variací srdeční frekvence. Tato metodika si již našla svou pozici mezi vyšetřovacími postupy v kardiologii a diabetologii, a nabízí své využití u pacientů s metabolickým syndromem i v řadě dalších klinických oborů. Autor článku pojednává o teoretických základech, praktických aplikacích a vlastních cca dvacetiletých zkušenostech s analýzou variability srdeční frekvence se zaměřením na obor vnitřního lékařství.

Klíčová slova: variabilita srdeční frekvence, autonomní nervový systém, sympatikus, parasympatikus, R-R interval.

Heart rate variability: applications in medical practice with focus on metabolic syndrome

The capability of quick adaptations is an important condition for preserving a long-term homeostasis of the body. Autonomic nervous system represents a dynamic control system that sensitively manages bodily response to a range of external and internal stimuli and in this way secures integrity of the organism. Cardiovascular reflexes, which represent basic principle of this system, can get impaired due to various factors over the time. Nowadays, due to swift technological developments, it is possible to detect even its early dysfunction by a relatively quick, simple and non-invasive method using analysis of heart rate variability. This method is already well positioned within the clinical armamentarium in cardiology and diabetology, and opens its use for patients with metabolic syndrome, as well as in a range of other clinical disciplines. Author of this review deals with theoretical fundamentals, practical applications and own 20-years' experience in heart rate variability analysis with special focus on internal medicine and metabolic syndrome.

Key words: heart rate variability, autonomic nervous system, sympathetic, parasympathetic, spectral analysis, metabolic syndrome.

Interní Med. 2014; 16(5): 205–208

K teorii variability srdeční frekvence

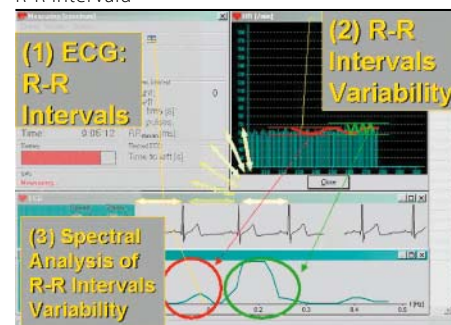
Kardiovaskulární systém vykazuje prvky samoorganizovanosti směřující k udržení dynamické stability. Ta se udržuje přizpůsobováním srdeční frekvence, krevního tlaku a dalšími mechanismy, které reagují na řadu vnitřních a zevních vlivů, jako jsou např. vznik ischemie, metabolická dysbalance či významná fyzická a/nebo psychická zátěž. V odpovědi na uvedenou situaci se srdeční frekvence zrychluje či zpomaluje, mění se tedy délka R-R intervalu. Tato fyziologická adaptace srdeční frekvence patří k typickým znakům autonomních, integrativních funkcí živých organismů. Vysoká variabilita srdeční frekvence je znakem dobré adaptability systému, tedy „zdravých“ regulačních srdečních funkcí a potažmo „zdravého“ organismu. Naopak, snížená variabilita bývá známkou porušení adaptability systému a měla by vést k detailnější, cílené diagnostice její příčiny (1, 2).

Záznam a analýza variability srdeční frekvence

Analýza HRV (heart rate variability, variabilita srdeční frekvence) je založena na posouzení fluktuace intervalů mezi normálními, po sobě následujícími srdečními stahy, nejčastěji mezi vlnami R. Díky výpočetním technologiím je dnes rutinní analýza HRV jednou z mála metod umožňujících neinvazivně a rychle kvantifikovat kardiovaskulární autonomní regulace, a v případě využití tzv. spektrální dekompozice i posoudit podíl obou hlavních složek, sympatiku a parasympatiku. Záznamem vyšetření je časové zobrazení průběhu srdeční frekvence na obrazovce počítače, obvykle ve formě sloupcového grafu, kde jeden sloupek vždy reprezentuje jeden srdeční stah (obrázek 1). Křivka proložená vrcholy jednotlivých sloupků průběhu srdeční frekvence – tedy její variabilita – může být dále analyzována jednak v tzv. časové doméně (viz dále) a jednak sofistikovaněji, pomocí tzv. spektrální, frekvenční analýzy.

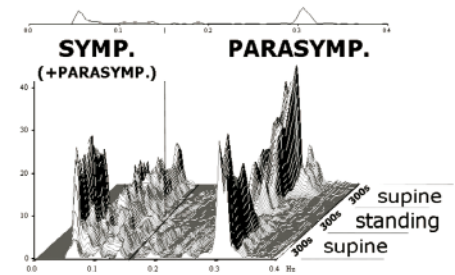
Podstatou spektrální analýzy je rozložení nepravidelného průběhu HRV na pravidelné cykly, reprezentující procesy ovlivňující její kolísání. Protože oba recipročně řídicí subsystemy, sympatikus a parasympatikus, „pracují“ s odlišnými frekvencemi (parasympatikus „reaguje“ rychleji, sympatikus pomaleji, zřejmě v souvislosti s od-

Obrázek 1. Princip analýzy variability srdeční frekvence (2): (1) záznam EKG a výpočet R-R intervalu, (2) znázornění variací R-R intervalu ve formě sloupcového grafu, (3) spektrální analýza variability R-R intervalů

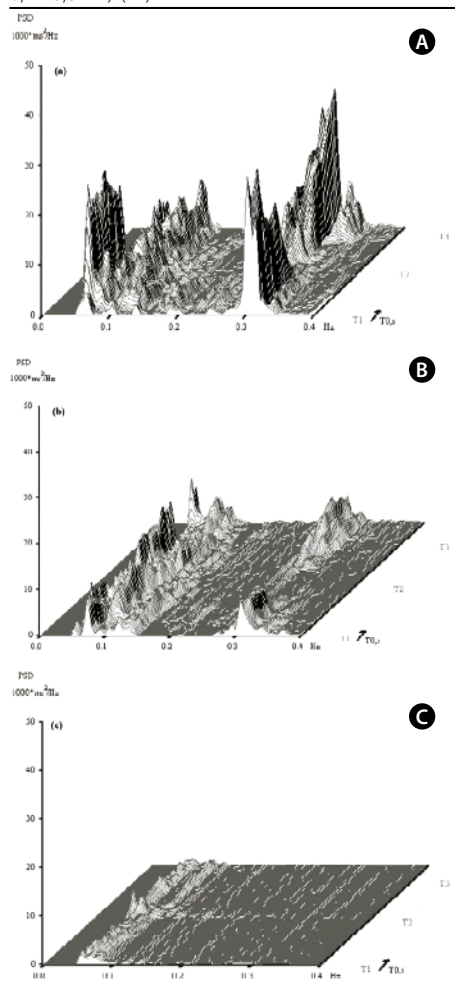


lišnými charakteristikami jejich neurotransmiterů), je možné je matematicko-statisticky rozlišit a následně kvantifikovat jejich tzv. „spektrální výkon“ (spectral power). Při pohledu na frekvenční spektrum HRV se předpokládá vliv sympatiku-/s částečným podílem parasympatiku/v rozsahu frekvencí 0,04-0,15 Hz (tzv. nízkofrekvenční pás-

Obrázek 2. Schematické znázornění výsledku krátkodobého vyšetření HRV za použití modifikovaného ortostatického pokusu: standardizované vyšetření leh-stoj-leh, každá pozice 5 minut (4, 12)



Obrázek 3. Typické nálezy krátkodobé HRV registrované během modifikovaného ortostatického pokusu: A) normální regulace bez kardiiovaskulární autonomní dysfunkce, se zachovalými dominantcemi parasympatiku vleže a sympatiku vestoje, B) počínající dysfunkce (se sníženým parasympatikotonem, oblast 0,3 Hz), a C) u pokročilé dysfunkce (redukce sympatiko- i parasympatikotonu, oblasti 0,1 i 0,3 Hz) (12)



mo, LF), a zastoupení parasympatiku v rozsahu 0,15 až 0,40 Hz (tzv. vysokofrekvenční pásmo, HF). Pásmo velmi nízkých frekvencí 0,01–0,04 (VLF) Hz se obvykle považuje za indikátor aktivity termo- či chemoreceptorů a systému renin-angiotenzin (1, 2). Nicméně, v rámci krátkodobých záznamů je jejich podíl na spektru diskutabilní, protože tyto cykly mají svou vlnovou délku při 0,01 Hz až 100 sekund (1). Kromě absolutních hodnot spektrálního výkonu v jednotlivých pásmech je vhodné posuzovat i poměry, relativní zastoupení jednotlivých komponent, a klinicky smysluplné se jeví kumulované parametry sčítající výkon jednotlivých frekvenčních pásem v průběhu celého vyšetření, např. provokace sympatiku i parasympatiku během ortostatické manipulace (3).

Celkovým výsledkem vyšetření je obvykle trojrozměrný graf zobrazující spektrum variací srdeční frekvence v průběhu vyšetření. U nás se v posledních dvou desetiletích do klinické praxe rozšířily systémy VariaPulse a VariaCardio, vývojově pocházející z olomoucké Univerzity Palackého (4, 5) a klinicky rozvíjeny mj. ve spolupráci s Lékařskou univerzitou ve Vídni nebo pražským IKEMem (3, 6, 7). Při vyšetření se k provokaci obou větví autonomních regulací využívá standardizovaný ortostatický pokus, kdy vyšetřovaná osoba 5 minut leží, 5 minut stojí a poté opět 5 minut leží (4). Na přiloženém obrázku (obrázek 2) je znázorněn průběh HRV během vyšetření, s převahou parasympatiku (kolem 0,3 Hz) vleže, poté reciproční vzestup aktivity sympatiku (kolem 0,1 Hz) vestoje, a v poslední fázi pokles sympatikotonu a opětný vzestup parasympatikotonu po opětné supinaci. Rozvoj případné poruchy kardiiovaskulárních autonomních regulací lze pak posoudit vizuálně a kvantitativně. V časné fázi dochází především k redukci v oblasti parasympatiku, zatímco při rozvinutém postižení dochází k poklesu už i v oblasti nízkofrekvenční, tedy převážného vlivu sympatiku (obrázek 3).

Jako u většiny biologických funkcí, je i zde vysledovatelný vliv řady faktorů včetně věku: s jeho nárůstem přirozeně klesá spektrální výkon. Z hlediska případné terapeutické intervence je možné nález časného postižení – tedy nižší spektrální výkon jen v oblasti parasympatiku – efektivně ovlivnit jak nemedikamentózně, tak medikamentózně. Při aplikaci vytrvalostního tréninku, krátkodobého lačnění nebo tréninku v řízeném dýchání jsme v našich studiích našli statisticky významné zlepšení HRV zvláště v oblasti vlivu parasympatiku (8, 9, 10). Medikamentózně lze HRV ovlivnit typicky po-

mocí betablokátorů, ACE, v metabolické oblasti např. pioglitazonem (11).

Průběh srdeční frekvence není izolovanou veličinou, ale úzce souvisí s regulacemi krevního tlaku, dýchání a dalšími faktory. Proto je vždy nutno interpretovat výsledky HRV v souvislosti s celkovým klinickým stavem či léčbou (12). Průběh vyšetření je třeba striktně standardizovat a vyloučit externí stimuly, přičemž zřejmou roli může hrát frekvence a hloubka dýchání (1, 12). Při longitudinálním, intraindividuálním sledování pacienta se však tento fenomén uplatňuje minimálně. Navíc snaha o řízenou dechovou frekvenci během vyšetření HRV je de facto externí stimul, který v konečném nálezu může významně znehodnotit přirozený nález HRV u pacienta.

Časově a na vyšetřovací instrumentárium náročnější jsou kardiiovaskulární reflexní testy analyzované v tzv. **časové doméně** (obvykle matematické průměry a statistické kalkulace např. disperze dat kolem průměru, geometrické metody apod.). Jednou z nejčastěji užívaných je skupina reflexních testů navržených Ewingem (13), která zahrnuje test hlubokého dýchání, Valsalvův manévř, ortostatický test a hand-grip test. Těmito robustními testy však nelze odlišit či kvantifikovat aktivity obou subsystemů. Nicméně, Ewing byl jedním z prvních autorů, prokazujících významnou prediktivní hodnotu nálezu autonomního postižení ve vztahu ke zvýšené mortalitě (13).

Prodloužení doby vyšetření na 24 hod.

v rámci holterovského monitorování může přinést další informace zvláště z pásem tzv. velmi nízkých (0,01–0,04 Hz) či ultranízkých (pod 0,01 Hz) frekvencí, které dle některých autorů mohou dále zvýšit výtěžnost testu vzhledem k tomu, že se na celkové spektrální energii podílí až z 90 %. Nicméně, při těchto „dlouhodobých“ testech obvykle nelze standardizovat podmínky vyšetření, což může značně ztížit jeho výpovědní hodnotu. Navíc se zdá, že výsledky HRV analýzy pečlivě standardizovaných krátkodobých vyšetření se zásadně neliší od analýz provedených na základě holterovského monitorování (14).

Vedle výše uvedené lineární analýzy se v literatuře uvádí také zajímavé výsledky výzkumu tzv. **nelineárních** komponent HRV, kdy se posuzuje „chaos“ v regulacích srdeční frekvence (15) a řada dalších parametrů. Tyto metody však obvykle zůstávají díky své komplexnosti omezeny na výzkumná pracoviště a v praxi se rozšířily minimálně. Naproti tomu existuje na trhu řada komerčně dostupných dedikovaných systémů využívajících výše zmíněnou lineární časovou

Tabulka 1. Příklady asociací nálezů HRV a modifikovatelných rizikových faktorů (volně dle 30)

Riziko	Autor	Sledovaný parametr a populace	Závěr
Hypertenze	Liao (ARIC studie)	HRV a hypertenze n=2061 1/3 hypertonicí	1,2–5,2x riziko rozvoje hypertenze u subjektů v nejnižším kvartilu HF pásma
Hypertenze	Singh (Framingham Study)	HRV a hypertenze n=2024, 17 % incidence hypertenze	U mužů 1,38x a u žen 1,12x (NS) riziko rozvoje hypertenze při nižší HRV a relativní sympatikotonii
Hypertenze	Schroeder	HRV, hypertenze, krevní tlak. n=11061, 28 % incidence hypertenze	1,1–1,6x riziko rozvoje hypertenze u subjektů s patologickými hodnotami časové analýzy HRV (SDNN, rMSSD, délka R-R int.)
Hypertenze	Virtanen	HRV, hypertenze, renin. n=191 hypertonicí a 105 kontrol	Nižší HRV (časová i frekvenční analýza) u nově diagnostikovaných hypertonicí. Zvýšená aktivita reninu jako nezávislý faktor poklesu HF
Cholesterol	Christensen	HRV a cholesterol. n=85, 55 % s ICHS	Asociace mezi nižší HRV (časová analýza, SDNN, rMSSD) a vyšším cholesterolem u pacientů s ICHS i u zdravých jedinců
Cholesterol	Kupari	HRV a LDL cholesterol. n=88, bez projevu ICHS	Korelace hladiny LDL cholesterolu s rMSSD $r=-0,22$ ($p=0,008$) a s celkovým spektrálním výkonem $r=-0,25$ ($p=0,007$)
Diabetes	Liao (ARIC studie)	HRV, diabetes, glykemie, inzulinemie. n=1933, 8 % diabetiků	Snížený výkon v HF pásmu u diabetiků ve srovnání s nediabetiky ($p=0,01$)
Diabetes	Carnethon (ARIC studie)	HRV, typ 2 diabetes. n=8185, 13 % diabetiků	1,2x relativní risk rozvoje diabetu během 8,3 let sledované populace z nejnižšího kvartilu spektrálního výkonu v LF pásmu ve srovnání s nejvyšším
Diabetes	Singh	HRV, typ 2 diabetes. n=1919, 4 % diabetiků	Průměrný LN spektrálního výkonu v LF pásmu u nediabetiků vs. diabetiků 6,7 vs. 6,5 ($p=0,008$). Poměr LF/HF u stejných skupin 1,22 vs. 1,08 ($p=0,02$)
Obezita	Petretta	HRV, obezita. n=20, u 50 % časný rozvoj obezity	Srovnání kontrolních/neobézních a obézních subjektů – nižší spektrální výkony v ULF (8,67 vs. 8,43 LN ms^2) a VLF (7,57 vs. 7,37 ms^2) pásmech
Pohyb	Sloan	HRV, aerobní aktivita. n=149 zdravých	Zvýšení SDNN (o 0,12 LN ms) a HF výkonu (o 0,39 LN ms^2) po 12týdenním aerobním tréninku. Opětný pokles SDNN (o -0,20 LN ms) a HF výkonu (o -0,54 LN ms^2) za 4 týdny po ukončení vytrvalostního tréninku
Pohyb	Howorka	HRV, vytrvalostní trénink. n=22 diabetiků	Zvýšení celkového spektrálního výkonu z 7,5 na 8,0 (LN ms^2 , bez neuropatie) a z 6,1 na 6,6 (LN ms^2 , s počínající neuropatií) po 12týdenním vytrvalostním tréninku. Vymizení efektu do 6 týdnů po ukončení tréninku.
Kouření	Hayano	HRV, krátko- a dlouhodobý efekt kouření. n=81 mužů, 69 % kuřáci	Pokles HF výkonu již po 1 cigaretě ($p=0,006$). Zvýšení CCV v LF pásmu za 10–17 min po kouření ($p=0,0001$). Nižší CCV v HF pásmu u těžkých kuřáků ve srovnání s nekuřáky/lehkými kuřáky ($p=0,008$)

Vysvětlivky:

HRV	heart rate variability, variabilita srdeční frekvence
ULF	ultra-low frequency/pásmo ultranízkých frekvencí
VLF	very-low frequency/pásmo velmi nízkých frekvencí
LF	low frequency/nízkofrekvenční pásmo
HF	high frequency/vysokofrekvenční pásmo
SDNN	směrodatná odchylka po sobě následujících normálních R-R intervalů
rMSSD	druhá odmocnina průměru čtvrcí odchylek po sobě následujících normálních R-R intervalů
R-R int.	interval R-R
LN	přirozený logaritmus
CCV	coefficient of component variance, odvozený parametr frekvenční analýzy přepočítaný na průměrnou délku R-R intervalu

a frekvenční krátkodobou analýzu. Jistou limitací je pak fakt, že ne vždy jsou výsledky měření získané jednotlivými systémy zaměnitelné, obvykle v důsledku použití odlišných zpracování dat či kalkulačních procedur.

Hodnocení variability srdeční frekvence v klinické praxi

V klinické praxi se sledování HRV poprvé objevilo ve zjednodušené podobě v porodnictví v kardiokardiografii. Nicméně, hlavním oborem využívajícím výsledky analýzy HRV je samozřejmě **kardiologie**. Koncem 70. let Wolf poprvé publikoval studie popisující sníženou HRV korelující se zvýšenou mortalitou a/nebo četností klinicky významných arytmiických příhod u pa-

cienců po infarktu myokardu (16). Od té doby bylo publikováno několik tisíc prací z mnoha oborů medicíny, přičemž jednou z nejvíce popísaných problematik je posuzování aktuálního stavu a/nebo prognostického rizika pacienta s chronickým srdečním nebo metabolickým postižením. Příklady aplikace HRV jsou uvedeny v tabulce 1.

Významnou pozici v diagnostice si našla analýza HRV i v **diabetologii**. Tíže kardiovaskulární autonomní neuropatie (KAN) prokázaná jinými metodami přímo koreluje s poklesem HRV (2). Vyšetření KAN bylo donedávna poněkud opomíjenou součástí v diagnostice klasické triády pozdních komplikací diabetu, ačkoliv je např. známo, že pacienti s její těžkou formou

mají několikanásobně vyšší mortalitu než pacienti bez KAN v průběhu pětiletého sledování (17). Příčinou tohoto fenoménu je zřejmě opět dysbalance v autonomních regulacích spolu s poklesem prahu pro vyvolání letální arytmie (17). Obnovení autonomních regulací lze podpořit např. systematickým vytrvalostním tréninkem (8). Příklady aplikace HRV jsou uvedeny v tabulce 1.

Metabolický syndrom a variabilita srdeční frekvence

Dysfunkce v autonomních regulacích s významnou sympatikotonii a poruchou baroreflexu jsou typickým nálezem u obézních pacientů s metabolickým syndromem (18). Významná

korelace byla nalezena mezi množstvím viscerálního tuku a zvýšenou aktivitou sympatiku (19). U neobézních jedinců je porušena HRV s významnou dominancí sympatiku považována za rizikový faktor přírůstku váhy a rozvoje obezity (20). Zvýšená sympatikotonie časově předchází rozvoji inzulinorezistence a rozvoji diabetu mellitu 2. typu (18). Mírné přejídání vedlo u zdravých neobézních dobrovolníků k nárůstu váhy spojenému s relativním nárůstem sympatikotonie (21). U obézních jedinců je sympatikotonní odpověď po požití sacharidové stravy nebo chladové provokaci nižší než u neobézních jedinců (22). Ve srovnání skupin žen s rozdílným BMI byl spektrální výkon v pásmu VLF – jako index termoregulace a vazomotoriky – snížen u skupiny s průměrným BMI=23 ve srovnání s nižším BMI=19.

V rámci populační studie ARIC byl u pacientů s metabolickým syndromem rovněž prokázán vzestup rizika celkové mortality při poklesu HRV. Zde je příčina zřejmě multifaktoriální, jak v porušeném řízení srdeční činnosti v rámci neuropatie, tak i v poškození cílového orgánu např. vlivem dlouhodobě nekontrolované hypertenze (12, 23). Rovněž nález snížené HRV u obézních pacientů s esenciální hypertenzí a syndromem spánkové apnoe – zřejmě jako důsledek dlouhodobé excesivní sympatikotonie – může být součástí následující diagnosticko-terapeutické rozvahy (24).

Při redukci váhy dochází ke zlepšení odpovědi v VLF a LF komponentech spektra HRV (25), zvláště pak ke zvýšení „ochranného“ vlivu parasympatiku a senzitivity kardiovagálního baroreflexu (26). Obézní subjekty s nízkou vstupní sympatickou aktivitou však dosáhly v 12týdenním redukčním programu menšího úbytku váhy než ti s vyšším vstupním sympatikotonem (18).

Všechny tyto nálezy mohou přispívat k definici adekvátních, HRV-podporovaných, diferencovaných terapeutických postupů při moderní léčbě metabolického syndromu a obezity. Jako příklad lze uvést například využití chladem indukované termogeneze s cílem sympatoadrenergní redukce nadváhy stimulací hnědé tukové tkáně (27): nedávno bylo zjištěno, že stimulovaná hnědá tuková tkáň je schopna zvýšit denní energetický výdej těla cca až o 200–400 kcal, což může vést ke snížení hmotnosti a případného rizika metabolických onemocnění jako diabetes mellitus 2. typu (28). U pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe korelovala při polysomnografických záznamech tíže postižení vyjádřená indexem apnea/hypopnea s progresí relativní sympatikotonie (poměr spektrálních vý-

konů LF/HF), přičemž ke zlepšení HRV parametrů docházelo při podání kontinuální léčby CPAP, s lepšími výsledky při auto-titrované APAP (29).

Na našem pracovišti jsme v rámci klinického hodnocení účinnosti a bezpečnosti systému Vanquish®, určeného k neinvazivní radiofrekvenční redukci podkožních depotů tuku, zjistili, že významnější redukci obvodu pasu po sérii 4 ošetření selektivním vysokofrekvenčním polem dosáhly subjekty s vyšším spektrálním výkonem v HRV pásmu s velmi nízkou frekvencí (VLF, 0.01–0.04 Hz) na začátku studie. Detaily jsou nad rámec tohoto sdělení, nicméně tento nález je v souladu se studií Matsumota et al, (22) který si povšiml, že autonomní odpověď na termogenní impuls nebo kapsaicinem kořeněnou potravinu, sledovaná v HRV spektru o velmi nízké frekvenci, byla u obézních jedinců nižší než u neobézních. Hodnocení spektrálního výkonu v VLF pásmu by mohlo přinést bližší informace o podílu autonomního systému na regulaci energetické bilance organismu. Hypoteticky by tedy snížený vstupní výkon ve VLF pásmu mohl implikovat nižší sympatikotermogenní odpověď na terapeutická opatření zaměřená na redukci nadváhy.

Další klinické obory a HRV

Prokázáný prognostický význam má HRV u řady dalších klinicky závažných stavů, od renálního selhání a stavů po cévní mozkové příhodě po peroperační sledování hemodynamického profilu nebo pooperační sledování na jednotkách intenzivní péče a odhad rizika případných komplikací. Další zajímavou oblastí je například posuzování účinku podaných léčiv na kardiovaskulární autonomní regulace a potažmo na stav a/nebo prognózu pacienta, nebo aplikace HRV při řízení kardiovaskulární rehabilitace po infarktu myokardu (31), tréninkových procesů ve sportu a úpravě tréninkové zátěže dle aktuálního stavu organismu sportovce. To vše je ale nad rámec tohoto sdělení.

Závěr

Vyšetření variability srdeční frekvence poskytuje kvalitativně nový pohled na diagnostiku a léčbu řady chronických onemocnění, s nimiž se setkáváme v denní praxi. Analýza HRV se etablovala především v kardiologii, diabetologii a při vyšetřování metabolického syndromu, kde byla prokázána korelace mezi poklesem variací R-R intervalů a nepříznivou prognózou nemoci, což odpovídá všeobecně vnímané pozici metodiky jako časného a nezávislého indikátoru rizika.

Literatura

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. Pumprla J. Variabilita srdeční frekvence: význam měření pro praxi. *Kapitoly z kardiologie* 2001; 3: 66–70.
3. Howorka K, Pumprla J, Schabman A. Optimal parameters of short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1998; 69: 164–172.
4. Opavský J, Salinger J. Vyšetřovací metody funkcí autonomní nervové soustavy – přehled pro potřeby klinické praxe. *Novinvas Cardiol* 1995; 4(3): 139–153.
5. Salinger J, Pumprla J, Vychodil R, et al. Telemetric, computer-aided system for non-invasive examination of heart rate variability, type VariaPulse TF3. *IEEE Comput in Cardiol* 1995; 2: 437–440.
6. Jirkovská A, Bouček P, Pumprla J, et al. Vyšetření autonomní neuropatie Ewingovými testy i spektrální analýzou variability srdeční frekvence pomáhá diagnostikovat Charcotovu osteoartropatii. *Vnitr Lek* 1999; 45(7): 403–408.
7. Pumprla J, Howorka K, Anderer P, et al. Reduction of low-frequency band spectral power and centroid frequency of heart rate variability in diabetic patients with hypoglycemia unawareness. *Diabetologia* 1998; 41: 1184–1184.
8. Howorka K, Pumprla J, Haber P, et al. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 206–214.
9. Howorka K, Pumprla J, Schabmann A, et al. Influence of fasting on heart rate variability in diabetic patients with different degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Diab Nutr Metab/Clin Exp* 1997; 10: 288–295.
10. Howorka K, Pumprla J, Tamm J, et al. Effects of guided breathing on blood pressure and heart rate variability in hypertensive diabetic patients. *Auton Neurosci* 2013; 179: 131–137.
11. Kobayashi D, Takamura M, Murai H, et al. Effect of pioglitazone on muscle sympathetic nerve activity in type 2 diabetes mellitus with a-glucosidase inhibitor. *Auton Neurosci* 2010; 158: 86–91.
12. Pumprla J, Howorka K, Groves D et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Review. Int J Cardiol* 2002; 84(1): 1–14.
13. Ewing DJ, Martyn CE, Young RJ et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diab Care* 1985; 8/5: 491–498.
14. Sloan RP, Shapiro PA, Bagiella E, et al. Brief interval heart period variability by different methods of analysis correlates highly with 24 h analysis in normals. *Biol Psychol* 1994; 38 (2–3): 133–142.
15. Wu GQ, Arzeno NM, Shen LL, et al. Chaotic signatures of heart rate variability and its power spectrum in health, aging and heart failure. *Plos One* 2009; 4/2, e4323: 1–9.
16. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 2: 52–53.
17. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991; 79/290: 495–502.
18. Straznický NE, Grima MT, Sari CI, et al. Neuroadrenergic dysfunction along the diabetes continuum. A comparative study in obese metabolic syndrome subjects. *Diabetes* 2012; 61: 2506–2516.
19. Beske SD, Alvarez GE, Ballard TP, et al. Reduced cardiovascular baroreflex gain in visceral obesity: implications for the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282(2): H630–635.
20. Davy KP, Orr JS. Sympathetic nervous system behavior in human obesity. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33(2): 116–124.
21. Gentile CL, Orr JS, Davy BM, et al. Modest weight gain is associated with sympathetic neural activation in nonobese

se humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(5): R1834–1838.

22. Matsumoto T, Miyawaki C, Ue H, et al. Comparison of thermogenic sympathetic response to food intake between obese and non-obese young women. *Obes Res* 2001; 9(2): 78–85.

23. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, et al: Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diab Care* 1998; 21/12: 2116–2122.

24. Salo TM, Jula AM, Piha JS, et al. Comparison of autonomic withdrawal in men with obstructive sleep apnea syndrome, systemic hypertension, and neither condition. *Am J Cardiol* 2000; 85/2: 232–238.

25. de Jonge L, Moreira EAM, Martin CK, et al. Impact of six-month caloric restriction on autonomic nervous system activity in healthy, overweight, individuals. *Obesity* (Silver

Spring) 2010; 18(2): 414–416.

26. Alvarez GE, Davy BM, Ballard TP, et al. Weight loss increases cardiovagal baroreflex function in obese young and older men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289(4): E665–669.

27. Howorka K, Pumplra J, Duric D, et al. Proof-of-concept fuer cold-induced thermogenesis: retrospektive Datenanalyse bei Diabetes mellitus und abdominellem Uebergewicht. *Wien Klin Wochenschr*, 2014 (in press)

28. Zafir B. Brown adipose tissue: research milestones of a potential player in human energy balance and obesity. *Horm Metab Res* 2013; 45: 774–785

29. Karasulu L, Pinar Özkan E, Levent Dalar L, et al: Improving heart rate variability in sleep apnea patients: Differences in treatment with auto-titrating positive airway pressure (APAP) versus conventional CPAP. *Lung* 2010; 188(4): 315–320.

30. Thayer JF, Yamamoto SS, Rosscot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010; 141(2): 122–131.

31. Metelka R. Heart rate variability – current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. *Biomed Pap* 2014; 158: XX.

Článek přijat redakcí: 30. 8. 2014
Článek přijat k publikaci: 25. 9. 2014

MUDr. Jiří Pumprla

Ordinace vnitřního lékařství,
PreventaMed s.r.o.
Vila zdraví, Domovina 2,
772 00 Olomouc
info@vilazdravi.cz

